

ISSN 0288-5069

大分医学

J. Oita Med. Ass.

第29巻 令和5年3月

Journal of the Oita Medical Association

大分県医学会雑誌

第29巻 2023年3月

免疫チェックポイント阻害薬と糖尿病～経験症例から得た診断の注意点～	岡本 光弘ほか
ゼブラフィッシュを用いたヒト疾患モデル研究	清水 誠之ほか
血液透析患者におけるコロナワクチン接種と血清 $\beta 2$ ミクログロブリンの関連	内田 大貴ほか
成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の移植成績： 移植方法と予後に関する単施設後方視的検討	春山 誉実ほか
日常診療におけるフレイルの認識に関する実態～大分県医師会員へのアンケート調査より～	西郡 椋也ほか
鹿児島県徳之島3町における水道水リチウムと自殺率、総死亡率、寿命の関連	河野健太郎ほか
SDQを用いた5歳児精密健診の効果に関する検討	高橋 瑞穂ほか
小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法の有効性と安全性の検討	堤 茉莉ほか
「医師の働き方改革」の有用性とその課題—大分県 勤務外科医へのアンケート調査結果—	川崎 貴秀ほか
膠芽腫の複合的治療化による地域医療格差	靱井 泰朋ほか
ハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎は、signal transducer and activator of transcription (STAT) 6欠損マウスにおいて抑制された	波多野 豊ほか
当科における中咽頭扁平上皮癌症例の検討	浦辺 大志ほか
卵巣明細胞癌細胞株に対する histone deacetylase (HDAC) 7 阻害剤の有効性の検証	矢野 光剛ほか
医師の働き方・進路決定等に関する調査と次世代へのメッセージ	松浦 恵子ほか
日本国内より分離された Helicobacter pylori の集団構造解析	友成 航平ほか
医学科における多職種連携合同チュートリアル教育効果と課題	山本 恭子ほか
医学教育分野別評価で明らかになった大分大学医学教育の課題	中川 幹子ほか
摘出口蓋扁桃標本にて濾胞性リンパ腫の診断となった小児扁桃肥大症例	吉永 和弘ほか
フルニトラゼパム中毒で死亡した一剖検例	村田 久美ほか

目 次

● 総 説

免疫チェックポイント阻害薬と糖尿病～経験症例から得た診断の注意点～	岡本 光弘ほか	1
ゼブラフィッシュを用いたヒト疾患モデル研究	清水 誠之ほか	10

● 原 著

血液透析患者におけるコロナワクチン接種と血清 β 2ミクログロブリンの関連	内田 大貴ほか	17
成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の移植 成績：移植方法と予後に関する単施設後方視的検討	春山 誉実ほか	22
日常診療におけるフレイルの認識に関する実態 ～大分県医師会員へのアンケート調査より～	西郡 椋也ほか	33
鹿児島県徳之島3町における水道水リチウムと自殺率、総死亡率、寿命の関連	河野健太郎ほか	40
SDQを用いた5歳児精密健診の効果に関する検討	高橋 瑞穂ほか	45
小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法の有効性と安全性の検討	堤 茉莉ほか	51
「医師の働き方改革」の有用性とその課題 —大分県 勤務外科医へのアンケート調査結果—	川崎 貴秀ほか	59
膠芽腫の複合的治療化による地域医療格差	靱井 泰朋ほか	64
ハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎は、signal transducer and activator of transcription (STAT) 6欠損マウスにおいて抑制された	波多野 豊ほか	68
当科における中咽頭扁平上皮癌症例の検討	浦辺 大志ほか	73
卵巣明細胞癌細胞株に対するhistone deacetylase (HDAC) 7阻害剤の 有効性の検証	矢野 光剛ほか	80
医師の働き方・進路決定等に関する調査と次世代へのメッセージ	松浦 恵子ほか	85
日本国内より分離された <i>Helicobacter pylori</i> の集団構造解析	友成 航平ほか	99
医学科における多職種連携共同チュートリアルの教育効果と課題	山本 恭子ほか	108
医学教育分野別評価で明らかになった大分大学医学教育の課題	中川 幹子ほか	116
● 症例報告		
摘出口蓋扁桃標本にて濾胞性リンパ腫の診断となった小児扁桃肥大症例	吉永 和弘ほか	121
フルニトラゼパム中毒で死亡した一剖検例	村田 久美ほか	126

免疫チェックポイント阻害薬と糖尿病 ～経験症例から得た診断の注意点～

岡本 光弘¹⁾・岡本 将英²⁾・桑畑 真堯¹⁾・森 優美¹⁾
但馬 大介³⁾・尾関 良則¹⁾・吉田 雄一¹⁾・後藤 孔郎¹⁾
正木 孝幸¹⁾・柴田 洋孝¹⁾

1) 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

2) 岡本医院おかもと糖尿病・内分泌クリニック

3) 大分内分泌糖尿病内科クリニック

要旨

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune check-point inhibitors ; ICI) は、治療困難な進行癌に、優れた治療効果を示すが、免疫関連有害事象immune-related adverse event (irAE) を起こすことが知られている。ICIの中でも、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体投与後に発生する1型糖尿病がirAEの1つとして国内外から報告されており、抗PD-1/抗PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病では、高頻度にケトアシドーシスもしくはケトーシスを合併し、時には劇症1型糖尿病の臨床経過をとることが多く、適切な対処が求められる。今回、我々が経験した抗PD-1抗体投与後に1型糖尿病を発症した2症例をもとに、その病態、臨床的特徴などについて解説する。

【緒言】

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune check-point inhibitors) (以下ICIと略す) は、癌治療領域において、従来の癌治療では治療困難であった進行癌に対して、優れた治療効果を示し大きな変革をもたらしている。我が国でも悪性黒色腫、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、腎細胞癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、古典的非ホジキンリンパ腫、MSI-high固形癌など、徐々に適応疾患が増加している。ICIには、抗PD-1 (programmed cell death-1) 抗体、抗CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) 抗体、抗PD-L1 (programmed cell death-1 ligand) 抗体があるが、その作用機序から自己免疫疾患を惹起する可能性が考えられ、免疫関連有

害事象 (immune-related adverse event) (以下irAEと略す) と総称されている。その例としては、甲状腺や下垂体などの内分泌臓器障害や大腸炎、間質性肺障害などが報告されている¹⁾。障害を起こす内分泌臓器では、甲状腺、下垂体が多い。甲状腺では甲状腺中毒症で気付かれることが多く、ほとんどが甲状腺炎の状態となっている^{2) 3)}。下垂体では、下垂体炎を起こし副腎不全の状態となって気付かれることが多い。ICIの中でも、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体投与後に発生する1型糖尿病がirAEの1つとして国内外から報告されているが、この1型糖尿病の中には、劇症1型糖尿病の基準を満たすほど急速に進行する例が多く、しばしばケトアシドーシスを伴い、適切な治療が行われない場合は致命的となりうるため、迅速な診断と治療が必要となる^{3) 4)}。

われわれの経験したICI治療に伴い1型糖尿病を

別冊請求先：岡本光弘・柴田洋孝
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部
内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
e-mail : mokamoto@oita-u.ac.jp ・ hiro-405@oita-u.ac.jp

発症した2症例を提示し、ICIと1型糖尿病の関係について、文献的考察も含めて解説する。

【症例1】

ICI治療前に耐糖能異常はなかったが、経過中に劇症1型糖尿病を発症した1例

55歳女性、もともと糖尿病歴なし。X-2年に左足足底部原発の悪性黒色腫（左鼠径リンパ節転移）に対し皮膚科で腫瘍切除・鼠径リンパ節郭清術が行われ、続いて化学療法（DAC-Tam：ダカルバジン，ニムスチン，シスプラチン，タモキシフェン）が開始された。副作用が強く、X-1年から抗PD-1抗体Nivolumabによる治療開始となった。腫瘍縮小は得られており、経過中に問題となる副作用は認めなかった。投与開始後12ヶ月となったX年の皮膚科外来定期受診の際に、自覚症状はないものの随時血糖 580mg/dL，HbA1c 7.0%，尿ケトン強陽性のために当科緊急入院となった。入院時は意識清明であり、特に自覚症状なかった。血圧 116/71mmHg，脈拍 103回/分で整脈であった。入院当日に測定した血中Cペプチドは 1.0 ng/mLと内因性インスリン分泌はわずかに残存していたが、ケトーシスのため相対的なインスリン作用不足状態と判断し、強化インスリン療法を導入した。抗GAD抗体を含む膵島関連自己抗体は陰性であり、腹部造影CTでも膵臓に特記すべき所見は見られなかった。入院3日後には 0.7ng/mLと低下傾向となり、入院8日後には 0.3ng/mLと内因性インスリン分泌は枯渇レベルまで低下した。内因性インスリン分泌の低下が早急であり、劇症1型糖尿病と考えたが、参考所見となるアミラーゼやリパーゼ，エラスターゼ1などの膵酵素の上昇は認められなかった。最終的にICIによる1型糖尿病発症と診断し、強化インスリン療法で退院となった。現在も内因性インスリンは枯渇の状態が続いているため強化インスリン療法を継続しているが、悪性黒色腫はNivolumabによる治療を継続することで腫瘍増大を抑制できている。

BMI (kg/m ²)	26.2	↑
尿糖	+++	↑
尿ケトン	+	↑
随時血糖(mg/dL)	580	↑
HbA1c (%)	7.0	↑
血中CPR (ng/mL)	1.0	
グルカゴン (pg/mL)	134	
アミラーゼ (U/L)	36	
エラスターゼ1 (ng/dL)	93	
リパーゼ (IU/L)	31	
血中CPRの推移 (ng/mL)		
第0病日	1.0	
第2病日	0.7	↓
第7病日	0.3	↓
第17病日	<0.1	↓
尿中CPR (24時間蓄尿)(μg/day)		
第3病日	12.6	↓
第22病日	0.2	↓
グルカゴン負荷試験の血中CPR (ng/mL) (第17病日)		
0分	<0.1	↓
6分	<0.1	↓
TSH受容体抗体(IU/L)	< 1.0	
抗サイログロブリン抗体(IU/mL)	10.9	
甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(IU/mL)	5.9	
抗核抗体	(-)	
下垂体抗体	(-)	
発症時の膵島関連自己抗体		
GAD 抗体	(-)	
IA2 抗体	(-)	
インスリン抗体	(-)	
ZnT8 抗体	(-)	
HLA	DRB1*0405-DQB1*0401	

Table1. 症例1検査所見

【症例2】

ICI治療前から軽症2型糖尿病があり、清涼飲料水ケトーシスとの鑑別を要した1型糖尿病の1例

73歳男性。X-3年に他院で2型糖尿病と診断されたが、食事療法のみでHbA1cは6%台と血糖コントロールは良好で経過していた。X年より右上葉肺癌に対し、呼吸器外科で抗PD-1抗体 Pembrolizumabによる治療が開始され、腫瘍縮小 (PR) を得られていた。X年+7ヶ月頃よりHbA1cが7%台に上昇し、他院でボグリボースが開始された。X年+8ヶ月より感冒症状を自覚し、1日に2L以上の清涼飲料水を飲んでいて、呼吸器

外科定期受診時に随時血糖 997mg/dL, HbA1c 9.5%, 尿ケトン 2+, 動脈血ガス分析ではpH 7.082とアシドーシスを認め, 同日当科緊急入院となった。入院時は意識清明で口渇の自覚症状あり, 血圧 138/84mmHg, 脈拍は 142回/分で不整があった。入院時の採血では, 血中Cペプチドは1.9ng/mlと保たれていた。また膵島関連自己抗体も陰性であった。血清Amylaseの上昇を認めるも腹部造影CTでも膵臓に特記すべき所見は見られなかった。入院時は糖尿病性ケトアシドーシスの状態であり, 直ちに生理食塩水による大量補液とインスリンの持続静脈内投与を開始し状態は改善した。食事摂取量が安定したところで強化インスリン療法を導入し血糖コントロールも安定していた。入院当初は清涼飲料水ケトアシドーシスと考えており, インスリン離脱が可能かを検討するために血中Cペプチドを再測定したところ, 0.1ng/mL未満と内因性インスリン分泌の枯渇の状態であり, 強化インスリン療法のまま退院となった。現在も内因性インスリンは枯渇の状態が続いているため強化インスリン療法を継続しているが, 肺癌はPembrolizumabによる治療を継続することで腫瘍増大を抑制できている。

BMI (kg/m ²)	23.9
尿糖	++++ ↑
尿ケトン	++ ↑
随時血糖(mg/dL)	909 ↑
HbA1c (%)	9.5 ↑
血中CPR (ng/mL)	1.9
グルカゴン (pg/mL)	No data
アミラーゼ (U/L)	411 ↑
エラスターゼ1 (ng/dL)	No data
リパーゼ (IU/L)	No data
血中 CPRの推移 (ng/mL)	
第0病日	1.9
第1病日	0.7 ↓
第45病日	<0.1 ↓
尿中CPR (24時間蓄尿)(μg/day)	No data

TSH受容体抗体(IU/L)	< 1.0
抗サイログロブリン抗体(IU/mL)	< 10.9
甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (IU/mL)	12.8
抗副腎皮質抗体	(-)
下垂体抗体	(-)

発症時の膵島関連自己抗体	
GAD 抗体	(-)
IA2 抗体	(-)
インスリン抗体	(-)
ZnT8 抗体	(+)

HLA	DRB1*0405-DQB1*0401
-----	---------------------

Table2. 症例2検査所見

【考察】

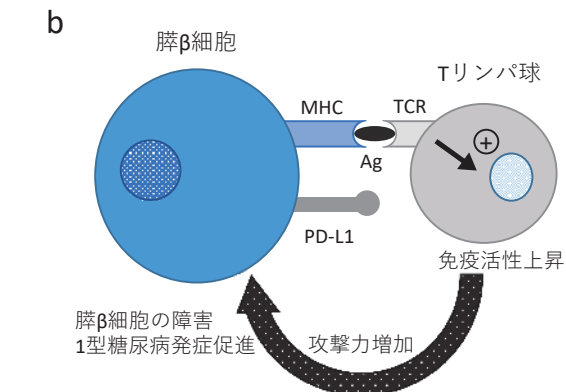
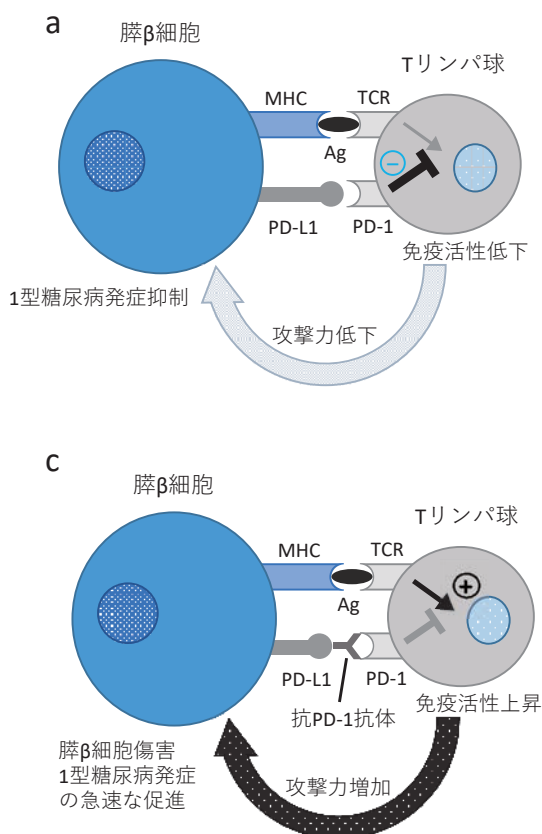
1型糖尿病は膵β細胞の破壊によるインスリンの絶対的欠乏により特徴づけられ, その病態には自己抗体や免疫応答に関連する分子が関係している⁵⁾。これらは自己免疫性1型糖尿病とされているが, 本邦をはじめとした東アジア諸国では劇症1型糖尿病が多数報告されている。劇症1型糖尿病は本邦で発見された非常に急激なβ細胞の破壊とケトアシドーシスの進行を特徴とする1型糖尿病の亜型である^{6) 7)}。多くの場合は, 抗GAD抗体などの膵島関連自己抗体が陰性であり, 発症時に突然死や心停止を引き起こすこともある⁸⁾。

ICIである抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体は, 免疫チェックポイントのPD-1/PD-Ligand 1の経路を阻害して細胞障害性T細胞の活性化, 免疫寛容状態解除, 細胞障害性回復を順次誘導することで抗腫瘍効果を示す⁹⁾。一方で, 機序は完全に解明されてはいないが, T細胞活性化作用による過度の免疫反応に起因すると考えられているirAEの発症が多数報告されている。ICIによるirAEには, 間質性肺炎, 大腸炎, 甲状腺機能異常, 肝炎, 皮膚発疹, 白斑, 重筋無力症, 神経障害, ぶどう膜炎, 1型糖尿病, 下垂体機能低下症等が知られている^{1) 2) 3)}が, 1型糖尿病は全体の0.2%⁴⁾と1%未満の報告があり, 他のirAEに比べ高頻度とは言えない。しかし, PD-1/PD-L1システムは自己免疫の制御と密接に関連していることから, このシス

テムの障害は1型糖尿病の発症につながる可能性がある。実際、1型糖尿病のマウスモデル (nonobese diabetic <NOD>マウス) の場合、 β 細胞上にPD-L1の発現がみられるが、膵島炎を形成しているリンパ球の大多数はPD-1の発現がみられない¹⁰⁾。すなわち、自己免疫性糖尿病ではリンパ球におけるPD-1の発現機構に障害があるため免疫チェックポイントが有効に機能せず、糖尿病の発症に寄与している可能性が示唆される¹¹⁾ (図1 a, b)。さらに、糖尿病未発症 (前糖尿病段階) のNOD マウスにPD-1/PD-L1システムの阻害抗体を投与すると、1週間以内に糖尿病の発症が誘発される¹⁰⁾。前糖尿病段階では、 β 細胞上のPD-L1が一部の自己反応性リンパ球上のPD-1と結合し、リンパ球に負のシグナルを送ることで1型糖尿病の発症がある程度制御されている。そのような状況下でICIを投与すると、自己反応性リンパ球への負のシグナルが解除されるため、 β 細胞の傷害が急速に進み1型糖尿病の発症につながるものと推察されている (図1 c)。臨

床においても、抗CTLA4抗体と抗PD-1抗体を投与後に発症した1型糖尿病患者の膵臓を観察したところ、膵 β 細胞が著明に減少しており、膵 β 細胞近傍・膵島内および周囲、さらには外分泌領域を含む膵臓全体にTリンパ球が浸潤していることを米田らが報告している¹²⁾。これは、ICIにより活性化されたTリンパ球が膵 β 細胞を傷害することで、膵 β 細胞数の減少につながり1型糖尿病の発症に至った可能性を示唆している。さらに、残存している膵 β 細胞では、PD-L1が低下していることも明らかになっており、これがTリンパ球の活性化を抑制できず、Tリンパ球による膵 β 細胞への傷害を助長している可能性が示唆されている。ここの様に、ICI投与後に発症する1型糖尿病は膵 β 細胞機能の廃絶が不可逆的であり、特に劇症1型糖尿病様の経過を辿れば、急激に血糖値が上昇し、適切な治療を行わないと生命予後に影響する。早期診断ならびに早期のインスリン治療開始が必要である。

症例1は、我々がアジアで最初に報告した劇症



Ag ; antigen (抗原)
 MHC ; major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)
 TCR ; T cell receptor (T細胞<Tリンパ球>受容体)

参考文献 ; Sharpe AH, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nat Immunol; 8:239-245, 2007

図1. 膵 β 細胞とTリンパ球間におけるPD-1/PD-L1システム

1型糖尿病様の経過を辿ったICI関連の1型糖尿病である¹³⁾。症例1では、入院後に詳細に血中Cペプチドによる内因性インスリン分泌の経過を観察したところ、入院後7日には内因性インスリン分泌は枯渇し、入院後17日後にはCペプチドは測定感度以下まで低下したため劇症1型糖尿病と診断した。この我々の症例も含まれている馬殿らによってまとめられた、抗PD-1抗体投与後に発症した日本人1型糖尿病発症例の報告¹⁴⁾では、本症例を含む22症例のうち劇症1型糖尿病と急性発症1型糖尿病が11例ずつで同数とされている。抗PD-1抗体開始から1型糖尿病発症までの平均期間は155日であり、多くの症例は半数以内の報告とされている。その後にもまとめられた麻沼らの抗PD-1抗体投与後の劇症1型糖尿病についての報告¹⁵⁾でも、同様に発症時DKAやケトosisのない症例やCペプチドが残存している症例も報告されており、抗PD-1抗体投与後の劇症1型糖尿病は典型的な劇症1型糖尿病と比較し進行がやや遅い可能性が示唆されている。抗PD-1抗体に関連した1型糖尿病と典型的な1型糖尿病の比較をしているが、発症時の血糖値が有意に低く、アシデミアがより軽度、HbA1cがより高い傾向があった。このことから、抗PD-1抗体関連劇症1型糖尿病の方が、典型的な劇症1型糖尿病よりも進行がより緩徐である可能性が示唆されている。進行が緩徐であることは、抗PD-1抗体関連劇症1型糖尿病と劇症1型糖尿病高齢発症群の臨床的特徴および検査値の比較した結果にも表れている¹⁴⁾。抗PD-1抗体投与後の1型糖尿病症例における自覚症状（感冒様症状、消化器症状、意識障害）の発症頻度はより低値であり、血糖値が比較的低い（抗PD-1抗体関連； 617 ± 248 mg/dL、高齢発症群； 853 ± 362 mg/dL）結果であった。HbA1cは高く（抗PD-1抗体関連； $8.1 \pm 1.3\%$ 、高齢発症群； $7.0 \pm 0.7\%$ ）、動脈血pHも高い（抗PD-1抗体関連； 7.26 ± 0.15 、高齢発症群； 7.12 ± 0.20 ）傾向があると報告されている。一方で、38.9%の症例でDKAを発症しており、これはドイツとオーストリアの発症率（21.1%）よりも高率であるとされている¹⁶⁾。ま

た、抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病症例における発症時の平均血中Cペプチド値は 0.46 (0.20 - 0.70) ng/mLと日本人の急性発症1型糖尿病症例および米国1型糖尿病症例の発症時平均Cペプチド値とほぼ同じであった¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病症例のうちほとんどが発症2～3週間後に内因性インスリン分泌が枯渇レベルまで低下しており、膵β細胞破壊の進行速度は従来の劇症1型糖尿病よりは緩徐であるものの、日本および米国の急性発症1型糖尿病よりは急速であると考えられている¹⁷⁾¹⁹⁾。これらのことから、ICIで治療中に血糖値の上昇を見た場合は、HbA1cが高値でなくても、尿ケトンのチェックや血中Cペプチド測定による内因性インスリン分泌の評価を行い、1型糖尿病の発症に注意を払う必要がある。

一方、症例1とは違い症例2は、軽症2型糖尿病経過中にICI導入された症例であり、入院当初は糖尿病性ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis；DKA）の病態であった。DKAは、1型糖尿病に特徴的な病態であるが、2型糖尿病でもきたしうる。症例2のように、軽症の2型糖尿病患者が、血糖上昇による口渇と、清涼飲料水のような吸収しやすい糖質を過剰に摂取した結果、血糖値が著しく上昇し、ブドウ糖毒性によるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性を招く。その結果、体脂肪の急激な分解と、放出された過剰な遊離脂肪酸を基質とするケトン体産生が亢進する。このような病態を、アシドーシスに至らないケトosisのみの症例を含めて、清涼飲料水ケトosisと呼ぶ²⁰⁾²¹⁾。1型糖尿病とは膵島関連自己抗体が陰性であることと、内因性インスリン分泌が比較的保たれていることにより鑑別できるとされる。症例2では、口渇多飲多尿などの高血糖による自覚症状があり、それに対して清涼飲料水を多飲していたこと、入院時の血中Cペプチドは 1.9 ng/mlと保たれていたことから、1型糖尿病によるDKAよりも清涼飲料水ケトosisによるDKAと考えていた。清水らの2型糖尿病治療経過中の抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病の報告²²⁾では、抗PD-1抗体投

与前に糖尿病がある症例（24症例）とない症例（6症例）について、既報の症例をもとに統計学的解析がされている。それによれば、抗PD-1抗体投与前に糖尿病がある症例では、有意差はないが診断時にHbA1cが高く（あり； $8.63 \pm 2.82\%$ 、なし； $7.80 \pm 1.35\%$ 、 $p=0.202$ ）、抗PD-1抗体投与期間が短い傾向（あり； 10.7 ± 11.4 月、なし； 23.0 ± 21.4 月、 $p=0.128$ ）があり、抗PD-1抗体投与前に糖尿病がある症例は全例で診断時血糖値が 400mg/dL 以上との報告であった。この報告では、抗PD-1抗体投与前に糖尿病がない症例の方が、糖尿病のある症例よりも血糖値が低い状態で1型糖尿病の診断に至るケースが多く、その理由は血糖値が 400mg/dL 未満では一時的な血糖コントロールの悪化と判断し、 400mg/dL 以上で初めて1型糖尿病を疑い診断されているかもしれないと考察されている。症例2においても、経過中に糖尿病のコントロール悪化を認めており、その時点で1型糖尿病を発症していた可能性があるが、DKAを発症した入院時のCペプチドが内因性インスリン分泌の枯渇と考える値でなかったことを考えると、血糖コントロール悪化時にCペプチドを評価しても1型糖尿病を積極的に疑うことはできなかった可能性はある。しかし、この時点で清涼飲料水多飲などへの注意や口渇、多飲、多尿などの高血糖症状についての注意喚起を行なっていればケトアシドーシスに至る前段階で1型糖尿病を診断できたかもしれない。また、症例2では劇症1型糖尿病の診断の参考となる血清アマラーゼの高値が見られている。抗PD-1抗体投与後に発症した日本人1型糖尿病発症例の報告¹⁴⁾では、19症例のうち10例において、発症時に1種類以上の膵外分泌酵素の上昇が見られており、その内訳は、16例中7例（43.8%）で血清アマラーゼ、16例中11例（68.8%）で血清リパーゼ、10例中の4例（40%）で血清エラスターゼ-1の上昇が見られている。症例2では、アマラーゼ以外の測定がなされておらず、他の膵外分泌酵素の上昇の有無は不明だが、この様な参考所見をもとにできるだけ早く1型糖尿病と診断し、インスリン治療の導入と

ICI投与の継続を考えるべきであったと思われる。いずれにしても、ICIを使用する主科と糖尿病を治療する主科との間でのより密接な連携とICI投与患者の教育は必要であると考えられる。

症例2の様に、抗PD-1抗体投与前に糖尿病がある症例では、糖尿病の病型診断に難渋することは今後もあり得る。このためICI開始前にirAEの発症リスクを判別するバイオマーカーの開発は極めて重要である。このirAEのバイオマーカーについては、さまざまな臨床研究がされており、すでに甲状腺領域では、ICI開始前に甲状腺自己抗体（TPOAbあるいはTgAb）が陽性で、甲状腺内部エコーが不均一であることが甲状腺機能異常症の発症頻度を高める可能性があるとしてされており、バイオマーカーとして期待されている²³⁾。1型糖尿病においては、一般的には抗GAD抗体などの膵島関連自己抗体の存在は診断の一助となるが、ICI投与との関連は不明である。基礎研究レベルではあるが、NODマウスやヒト膵島β細胞株を用いた実験では、PD-L1がリンパ球性膵島炎および続発する糖尿病の発症に関与している可能性が示されている。AnsariらはNODマウスを用いた実験で、炎症を伴う膵島細胞にはPD-1およびPD-L1が発現していること、抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体を投与すると脾臓ではGAD反応性リンパ球が増加することを報告している¹⁰⁾。この報告から抗PD-L1抗体によるPD-L1の作用の抑制がGADの関与する1型糖尿病の発症に関与している可能性を示唆している。しかし、抗PD-1抗体投与後に発症する日本人1型糖尿病については、抗GAD抗体などの膵島関連自己抗体の陽性率は決して高くはない。抗PD-1抗体投与後に発症した日本人1型糖尿病発症例の報告では、抗GAD抗体が陽性であった症例は20症例中1例のみであった。清水らの2型糖尿病治療経過中の抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病の報告²²⁾でも、抗PD-1抗体投与前に糖尿病がなかった群では24例中5例で、糖尿病があった群では6例中3例が抗GAD抗体陽性であった。症例2で陽性であったZnT8抗体については、検索し得た抗PD-1抗体関連1型糖尿病の

症例の中では、症例2以外は1例のみの報告²²⁾であり、ZnT8抗体の測定も診断に有用である可能性も示唆される。ただ、ZnT8抗体は、健常者の約2.5%が陽性というデータもあり²⁵⁾、症例2では抗PD-1抗体投与前のZnT8抗体を測定していない（ZnT8抗体は我が国では保険収載外）ため、もともと抗体を保持していたのか、抗PD-1抗体により抗体が陽性となったのかは不明である。このように、抗GAD抗体やZnT8抗体などの膵島関連自己抗体がICI投与後の1型糖尿病発症のバイオマーカーになるとは現時点では言い難い。HLAについては、Tsutsumiらによる劇症1型糖尿病症例207例を対象としたHLAクラスII遺伝子に関する研究において、DRB1*04:05-DQB1*04:01とDRB1*09:01-DQB1*03:03が劇症1型糖尿病と有意に関連することが報告されている。さらに、DRB1*04:05-DQB1*04:01およびDRB1*09:01-DQB1*03:03をhomozygoteで有する頻度はそれぞれ15.0% (OddsRatio:7.0), 10.6% (OddsRatio:9.5)と報告されている²⁶⁾。また、DR9はDR4に次いで日本人1型糖尿病の発症に相関するHLA class II遺伝子であるが、特にHLA-A24, DQA1*03及びDR9の3つを重ねて保有すると、急性発症かつ早期に膵β細胞機能が廃絶すると報告されている²⁷⁾。しかし、抗PD-1抗体投与後に発症した糖尿病症例については、HLAを検討してある報告が少ないため、現時点では抗PD-1抗体投与後の劇症1型糖尿病発症とHLAとの関連については明確なことは言えない。今後さらなる基礎研究の進歩ならびに症例の蓄積及び統計的解析が望まれる。

irAEが出現した際にICIの投与については、irAEの中でも大腸炎や間質性肺炎は抗PD-1抗体投与の中止により、回復が期待できるが、1型糖尿病の回復は期待できないと報告されている¹⁴⁾。さらに悪性新生物への治療効果は、irAEが出現した症例の方が良好ともされている²⁸⁾。また、ICI治療前から自己免疫疾患が存在する患者では、irAEが出現するまでの期間が短いことや、irAE発症頻度が増加することが報告されているが、予後には有意差はないとされている²⁹⁾³⁰⁾。このようなこと

から、ICI投与中にirAEが出現した症例や、ICI加療前に自己免疫疾患が存在する症例に対して、悪性腫瘍という致死的な疾患に対するICIの投与は決して躊躇すべきでなく、irAEが出現しても適切な対処を行なった上でICI加療の再開を可能な限り早期に行うことが重要と考えられる。今回提示した2症例とも1型糖尿病の発症により内因性インスリン分泌の枯渇をきたしたが、強化インスリン療法を導入することで血糖値は安定し、ICI加療の中断をできるだけ短くすることができたこともあり、現在も腫瘍増大を抑制できていることから、予後の改善につながっている。

【結語】

皮膚科、消化器内科/外科、泌尿器科などICIを使用する主科には、1型糖尿病を含む多くのirAEの内分泌障害を早期診断するために一定の知識が必要であり、内分泌学会の診療ガイドライン³¹⁾³²⁾の活用などで、限りなく早期の状態でirAEの発現を見出し、内分泌代謝科/糖尿病専門医に紹介する体制を整えることや、すでに糖尿病治療中であれば、糖尿病を治療担当主科との連携を強化することにより、ICI治療中断期間を極力短期間にすることができ、患者の予後に好影響を与えられ

【文献】

- 1) Michot JM, et al : Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade : a comprehensive review. *Eur J Cancer* 54: 139-148, 2016
- 2) Darnell EP, et al: Immune-related adverse events (irAEs) : diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 22:39. 2020
- 3) Clotman K, et al: Programmed cell death-1 inhibitor-induced Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 103:3144-3154. 2018
- 4) Ikegaki H, et al: Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 7: 221-227, 2016
- 5) Atkinson MA, et al: Type 1 diabetes. *Lancet*

- 383:69-82,2014
- 6) Imagawa A, et al: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342: 301-307,2000
 - 7) Hanafusa T, et al: Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:36-45 (quiz 32p following 69) ,2007
 - 8) Baden MY, et al: Risk factors for sudden death and cardiac arrest at the onset of fulminant type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 7:281-288,2016
 - 9) Kwok G, et al: Pembrolizumab (Keytruda) . *Hum Vaccin Immunother* 12: 2777-2789,2016
 - 10) Ansari MJI, et al: The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 198: 63-69,2003
 - 11) Sharpe AH, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*;8:239-245,2007
 - 12) Sho Yoneda, et al: T-Lymphocyte Infiltration to Islets in the Pancreas of a Patient Who Developed Type 1 Diabetes After Administration of Immune Checkpoint Inhibitors. *Diabetes Care*;42 (7) :e116-e118,2019
 - 13) Okamoto M, et al: Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig* 7: 915-918,2016
 - 14) 馬殿恵 ほか: 抗PD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴及び臨床経過に関する調査報告. *糖尿病*62 : 37-46,2019
 - 15) 麻沼卓弥 ほか: ニボルマブ投与開始後に発症した劇症1型糖尿病症例—システムティック・レビューによる比較を含めて—*糖尿病*64 (3) : 169 ~ 177, 2021
 - 16) Neu A, et al: Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents : a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 32: 1647-1648,2009
 - 17) Kawasaki E, et al: Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012) . *Diabetol Int* 4: 221-225,2013
 - 18) Gjessing HJ, et al: Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia* 32: 305-311,1989
 - 19) The Diabetes, Control and, Complications Trial, Research Group: Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 517-523,1998
 - 20) 山田研太郎 ほか: ケトosisを伴って急性発症する肥満NIDDM症例: 清涼飲料水ケトosis. *糖尿病*36 : 169-474.1993
 - 21) Yamada K, et al: Diabetic ketoacidosis in young obese Japanese men: atypical diabetes induced by sugar-containing soft drinks. *Diabetes Care*:19:671.1996
 - 22) 清水嵩之 ほか: 2型糖尿病治療経過中にペムブロリズマブ投与後に発症した1型糖尿病の1例. *糖尿病*65 (12) : 672 ~ 679, 2022
 - 23) Okada N, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed death-1 antibodies: A prospective study. *Br J Cancer*:122 (6) :771-7,2020
 - 24) Gauci ML, et al: Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother.*;66 (11) :1399-1410,2017
 - 25) Eiji Kawasaki, et al. Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies. *Acta Diabetologica*, Volume 51, Issue 3, pp 429~434, 2014
 - 26) Tsutsumi C, et al: Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide sur-

- vey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Diabetes Invest* 3: 62-69,2012
- 27) Nakanishi K, Inoko H: Combination of HLA-A24, -DQA1*03, and -DR9 contributes to acute-onset and early complete β -cell destruction in type 1 diabetes. Longitudinal study of residual β -cell function. *Diabetes* 55: 1862-1868,2006
- 28) Haratani K, et al: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *4*: 374-378,2017
- 29) Menzies AM, et al: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28: 368-376,2017
- 30) Danlos FX, et al: Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 91: 21-29,2018
- 31) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌94(11): 1-11, 2018
- 32) 一般社団法人日本糖尿病学会ホームページ免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation (2018年11月28日)
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/imp_201811_type1-dm.pdf

ゼブラフィッシュを用いたヒト疾患モデル研究

清水 誠之・白石 裕士・花田 俊勝

大分大学医学部細胞生物学講座

要旨

肝臓はヒトの臓器の中で最も大きく、解毒や代謝を基本とした数百種類を超える機能を有する。世界的に肝疾患に関連した死亡率は高く、ウイルス、薬物、アルコール、先天的な自己免疫性・代謝性の異常など様々な要因によって肝障害が誘発される。日本ではB型およびC型肝炎ウイルスによる肝疾患の死亡者が多数を占めるが、近年では生活習慣の不摂生により発症する脂肪肝を原因として、肝炎、肝硬変へと病態が進行する症例が増加傾向にある。このようなヒトの肝疾患の研究において、その病態を再現するモデル動物を使った実験の検証は必要不可欠である。本稿では、近年ヒト疾患モデルとして注目を集める小型魚類ゼブラフィッシュを活用した研究により、肝疾患を中心とした病態機序の理解や治療方法の開発がどのように反映されてきたかを紹介する。

ヒト疾患研究における小型魚類ゼブラフィッシュ

美しい縞模様をもつゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) (図1-A) は観賞用として人気が高い体長3~5cm (成体) の小型魚類であり、1822年にインドのガンジス川の支流で初めて発見されたとの記述が残っている¹⁾。ゼブラフィッシュは脊椎動物であることから、ヒトに共通した臓器・器官、遺伝子を有し、個体発生のみならず、組織再生、がん、他の生命現象の基本原理の特性を明らかにできるモデル動物として欧米を中心に広く使われるようになった。低コストで簡単に遺伝子操作や飼育ができることに加え、欧米ではゼブラフィッシュ胚を生物として取り扱っていないため、動物愛護に配慮したモデル動物という観点も普及の要因と考えられる。2013年にはゼブラフィッシュの全ゲノムが解読され²⁾、NCBI (アメリカ国立生物工学情報センター) データベースにアクセスすれば、目的遺伝子の配列情報を簡単に取得すること

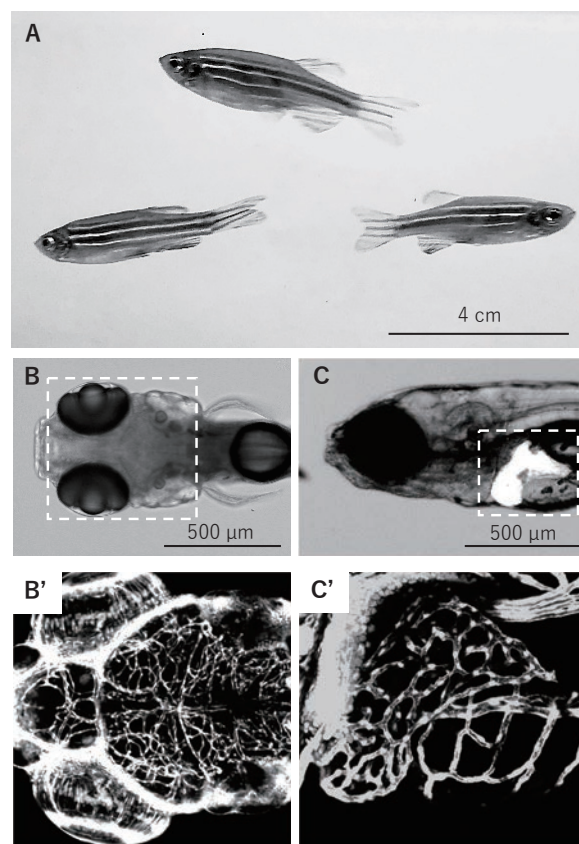


図1 ゼブラフィッシュとライブイメージング

A) 遊泳する成魚. B) 背側からみた稚魚 (6日目). C) 蛍光タンパク質で肝臓を可視化した稚魚 (6日目). B') 背側からみた頭部の血管内皮細胞を可視化した稚魚. C') 側面からみた肝内血管内皮細胞を可視化した稚魚. 全て生個体の写真.

別冊請求先: 清水 誠之 (ns5725@oita-u.ac.jp)

花田 俊勝 (thanada@oita-u.ac.jp)

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部 細胞生物学講座

ができる。さらには、米国オレゴン大学によってゼブラフィッシュに特化したデータベースZFIN (Zebrafish Information Network) が構築され、野生型やさまざまな変異型の系統の提供だけでなく、目的遺伝子に関連した文献がリンクされており情報収集にも欠かすことができない。ゼブラフィッシュの最大の特徴として、受精後から稚魚(孵化後3～30日)まで体が透明であること、そして体外で成長する点(顕微鏡下でいつでも観察できる)が挙げられ(図1-B)、組織や細胞を生きたまま時間軸に沿って解析できるライブイメージング手法との相性が非常に良い。特定の細胞にだけ蛍光タンパク質が発現するトランスジェニック系統を用いれば、細胞の挙動(移動・増殖・形態変化)を経時的に観察することが可能である。例えば、肝細胞や血管内皮細胞に特異的な遺伝子発現プロモーターの制御下で蛍光タンパク質を発現する系統を用いれば、個体を解剖することなく生きたまま肝臓や血管の形態変化を解析できる(図1-C, B', C')。さらに、マクロファージを可視化することでLPS (lipopolysaccharide) 刺激や損傷した部位にマクロファージが集合する様子を1細胞レベルで経時的に追跡が可能である。最近、このマクロファージ可視化アッセイ系を用いて、結核菌の病巣がヒトの肺に局限する病態メカニズムが解明されている³⁾。このように、ゼブラフィッシュは、げっ歯類モデルでのアプローチ方法の限界を克服でき、マウス・ラットに次ぐ第三のモデル動物として米国NIH (アメリカ国立衛生

研究所)に指定されている。その他、ゼブラフィッシュはモルフォリノオリゴヌクレオチドによる遺伝子ノックダウンや薬剤処理により、低コストで簡便に遺伝子機能を操作することができる。そしてゲノム編集技術CRISPR/Cas9の登場により、これまで難しかった目的遺伝子の機能を欠損したゼブラフィッシュ個体の作製が可能となり、ヒト疾患モデルとしての有用性がますます高まっている。

肝疾患研究におけるゼブラフィッシュの活用

科学論文としてゼブラフィッシュに関する研究が初めて記載されたのは1937年のことである。その15年後の1952年にはヒトの肝臓疾患モデルとして、エチルウレタン化合物をゼブラフィッシュ稚魚に添加し、肝毒性試験が行われた報告がある。それから現在まで、発がん性物質、アルコール、高脂肪食、遺伝子の変異原物質、ウイルス毒性タンパク質をゼブラフィッシュに処理することで、肝がん、アルコール性肝疾患、胆汁うっ滞、脂肪肝、ウイルス性肝炎など、ヒトでみられるほとんどの肝疾患を再現できることが報告され、モデル動物としての敷居の低さもさることながら、ゼブラフィッシュはヒト肝疾患を模倣するモデル動物として世界中の研究者により利用されるようになった(表1)。本総説では、はじめにヒトとゼブラフィッシュの肝臓の構造の違いについて簡単に概説した後、肝疾患モデルのうち肝毒性試験モデルと胆汁うっ滞モデルについて紹介する。

表1 ゼブラフィッシュを活用した肝疾患モデルの歴史

1937年	ゼブラフィッシュに関する初の論文報告	1937, Roosen-Runge, <i>The Anatomical record</i>
1952年	ゼブラフィッシュを使用した初の毒性試験	1952, Battle et al, <i>Cancer Res</i>
1965年	発がん性物質による肝がん誘導モデル	1965, Stanton, <i>J Natl Cancer Inst</i>
1971年	アルコール性肝障害モデル ゼブラフィッシュにアルコール処理を施した初の論文報告	1971, Laale et al, <i>J Exp Zool</i>
1980年～	ゼブラフィッシュ遺伝学の始まり 生殖系列に外来遺伝子(プラスミドDNA)の挿入	1981, Streisinger et al, <i>Nature</i> 1988, Stuart et al, <i>Development</i>
1990年	脂肪肝モデル 薬物誘導性(γ-ヘキサクロシクロヘキサン: γ-HCH) 遺伝性(foie gras遺伝子) 食事性(高脂肪食)	1990, Braunbeck et al, <i>Ecotoxicol Environ Safety</i> 2005, Sadler et al, <i>Development</i> 2011, Tinaka et al, <i>Nutrition & Metabolism</i>
2004年	黄疸モデル アラジール症候群(遺伝性の胆汁うっ滞症状)	2004, Lorent et al, <i>Development</i>
2007年	肝再生モデル	2007, Sadler et al, <i>Toxicology</i>
2008年	C型肝炎モデル	2008, Rekha et al, <i>Toxicology</i>
2009年	アルコール性肝疾患モデル	2009 Passeri et al, <i>Hepatology</i>
2012年	がん遺伝子による肝がん誘導モデル	2012, Nguyen et al, <i>Disease Models Mech</i>
2012年	ゼブラフィッシュ肝星細胞の発見	2012, Yin et al, <i>Hepatology</i>
2012年	B型肝炎モデル	2012, Liu et al, <i>Hepatology</i>

Goessling W, Sadler KC: 2015. 8)より引用し一部改変

ゼブラフィッシュの肝臓形態と機能

ヒトをはじめとする哺乳類の肝臓は肝細胞（肝実質）、胆管細胞（胆汁輸送）、類洞内皮細胞（毛細血管）、クッパー細胞（マクロファージ）、肝星細胞（ビタミンA貯蔵やコラーゲン生産）で構成されており、ゼブラフィッシュの肝臓も同じ細胞種と機能が保存されている。

ヒトの肝臓は、構造上・機能上の単位として、肝細胞は六角形の肝小葉を形成しており、肝小葉の中心にある中心静脈は、門脈と肝動脈の枝からの血液が流入する肝類洞の血液を集めている。肝動脈と門脈の枝は胆管とともに、肝小葉によって囲まれた古典的門脈三つ組を形成している（図2-A）⁴⁾。一方、ゼブラフィッシュのような硬骨魚類では、哺乳類で認めるような規則的な構造を持っていないと考えられている（図2-B）。また、

肝臓から分泌される胆汁を胆管へと誘導する毛細胆管の構造にも違いがある。ヒトにおける毛細胆管は隣接する肝細胞間隙にタイト結合（タイトジャンクション）によって密閉された管腔構造によって形成されており、細胞に沿って走行し、門脈域近くのヘリング管によって胆管へ誘導される。毛細胆管では肝細胞由来の細胞膜によって微絨毛が形成され、肝細胞内で合成された胆汁を効率よく分泌している（図2-A）。ゼブラフィッシュでは毛細胆管はそれぞれの肝細胞に陥入しており、そこから直接それぞれの細胞から、肝細胞と肝内の胆管上皮細胞によって作られた管腔構造の胆管に直接排出される。肝細胞と胆管上皮細胞との間は、タイトジャンクション（結合）を形成することによって密閉された構造をとっている（図2-B）⁵⁾。

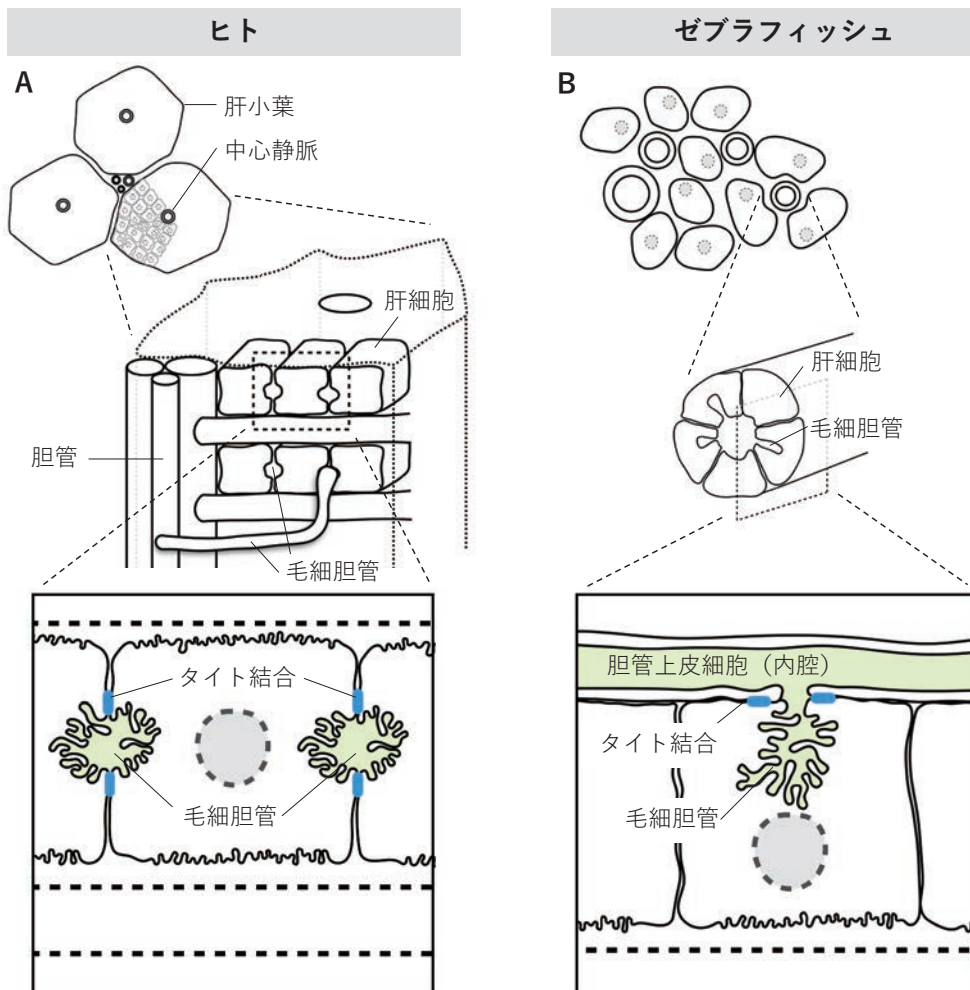


図2 ヒトとゼブラフィッシュの肝臓形態の比較

肝毒性試験モデル

薬物性肝障害 (Drug-induced Liver Injury) は、医薬品開発業界における大きな関心事のひとつである⁶⁾。一般的に医薬品開発における肝毒性試験には、ヒト初代肝細胞やヒト肝がん細胞株 HepG2 を平面培養した肝臓の代替モデルが使用されるが、肝機能が低い、あるいは長期培養が困難などの問題がある。近年は組織工学の技術が向上し、肝実質を含む単一あるいは複数の細胞種から立体的な肝組織が構築された肝臓スフェロイドや胆汁排泄路を備えた肝臓オルガノイドが作製され⁷⁾、ヒトの臓器全体で生じる代謝機能を反映した解析が可能になってきた。しかし、平面培養と比較して立体的な培養方法は複雑で、均一の高品質を生み出すには習熟とコストを要する。ゼブラフィッシュの肝臓は胆汁分泌、グリコーゲンと脂質の貯蔵、インスリン反応、アンモニア代謝、補体と凝固因子、アルブミン様タンパク質などの血清タンパク質の分泌などヒトの肝臓と同じ機能を果たしている^{8) 9)}。米国ファイザー (Pfizer) やジョンソン&ジョンソン (J&J) など大手製薬会社が実施した研究をもとに、ゼブラフィッシュにはヒトでみられる薬物性肝障害を予測する付加価値があることが実証されている¹⁰⁾。実際、すでに肝毒性が知られている市販薬テトラサイクリン、アスピリン、エリスロマイシン、シクロスポリン A、アミオダロン、アセトアミノフェンなどを使って、ゼブラフィッシュとヒトの薬物性肝障害の特徴が一致することが示された^{11) 12) 13) 14) 15)}。さらに、抗うつ薬トラゾドンによる肝毒性を緩和する化合物や¹⁶⁾、肝がんの新しい治療薬の発見がなされた¹⁷⁾。重要なことは、これまで評価されてきたすべての肝機能が、受精後5日目のゼブラフィッシュで検証可能な点である。加えて、マルチウェルプレート上で *in vitro* 形式で肝毒性に関する薬物を試すことができる。つまり、哺乳類動物に対する経口投与、静脈注射などは必要なく、泳いでいるゼブラフィッシュに薬剤を添加するだけで、肝臓と個体のデータを同時に取得することが可能である。このようにゼブラフィッシュは、

既知の医薬品や新薬、環境汚染物質に対する肝毒性を検証・実証するためのヒト肝臓代替モデルとして非常に有用である。

胆汁うっ滞モデル

胆汁は胆汁酸と胆汁色素 (ビリルビン) を主成分とする消化液であり、腸内の脂肪の吸収を促進する。胆汁酸は肝実質 (肝細胞) においてコレステロールから変換され、胆管を通じて胆のうに蓄積され、必要に応じて腸内に運ばれる。胆汁うっ滞は肝実質で合成された胆汁酸の排泄障害、または胆道の閉塞による胆汁の流れが阻害される状態をさす。未治療の場合、肝臓および血清中の胆汁酸の滞留により、黄疸や全身のかゆみといった症状が現れる。胆汁うっ滞が長引くと肝実質で線維化が進行し、致死的な合併症を伴う末期肝疾患に進行することが多い。腸管内への胆汁酸分泌が不足すると、脂肪の吸収低下、栄養不良、脂溶性ビタミンの欠乏を引き起こす。胆汁うっ滞を引き起こす原因の75%はウイルス感染、特定の医薬品、ホルモンの変化などの環境要因であり、残りの25%は遺伝性疾患によるものである。

これまで、胆汁うっ滞に関する病態機序と新規の候補治療薬の有効性を検証するためのモデル動物として、主にマウスが使用されてきた。しかしながら、たとえヒトで発見された胆汁うっ滞に関する疾患遺伝子を導入したマウスを作製したとしても、種の違いからヒトの胆汁うっ滞性肝疾患の特徴を正確に再現していない可能性もある。胆汁うっ滞の病態を補完的に理解するためには、複数の動物モデルを取り入れることが重要である。胆道閉鎖症 (Biliary atresia: BA) は、肝外胆管が炎症により破壊され閉塞性の胆汁うっ滞を起こす疾患である¹⁸⁾。最もよく使われるBAモデル動物は、ロタウイルス (RRV) を感染させた新生児マウスであり¹⁹⁾、感染後1週間以内に患者に似た肝外閉塞と炎症反応を示す。一方で、BA患者のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により発見されたBA感受性因子とその分子機構を検証するため、薬理的および遺伝学的操作をしたゼブラ

フィッシュの解析により、胆道閉鎖症につながる病態機序としてDNAの低メチル化が関与していることが明らかになった^{20, 21)}。

胆道閉鎖症に関し、ゼブラフィッシュを利用した興味深い研究を紹介したい。オーストラリアに自生するヒユ科の植物Dysphania glomuliferaを摂取した羊の母親から産まれた子羊が胆道閉鎖症に似た症状を引き起こすことが知られている。Lorentらは、その植物から抽出・精製された候補となる化合物を一つずつゼブラフィッシュに添加し、胆道閉鎖症を引き起こすビリアトレゾン(Biliatresone)を単離・同定した²²⁾。またゼブラフィッシュを用いたRNA-seqによる遺伝子発現解析から、ビリアトレゾンが胆管細胞に特異的に酸化ストレスを誘導し、最終的に胆道閉鎖症が惹起されることが示された²³⁾。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) モデル

胆汁酸輸送ポンプBSEP (ABCB11遺伝子)は、肝細胞の表面にある毛細胆管(図2)を介して胆汁酸の排出を制御し、胆汁分泌の律速因子として機能する²⁴⁾。ヒトにおけるBSEPの先天性異常は、乳児期から重篤な進行性の胆汁うっ滞、それに続く肝不全、肝がんへの移行を特徴とする進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型 (PFIC2) を引き起こす²⁵⁾。これまでBSEP機能の研究は、ほとんどが培養細胞を中心に進められてきたが、平面培養による肝細胞は本来の肝機能を模倣した環境にさらされていないため、BSEPの発現や機能に影響を与える可能性がある。また動物モデルにおいて、BSEP欠損マウスは胆汁の流れを維持することができ、軽度の胆汁うっ滞を発症するととどまるため、PFIC2患者の表現型を十分再現することができていない。この理由として、マウスではBSEP欠損を補完する別の胆汁酸塩トランスポーターMDR1 (Multidrug resistance protein 1) が機能していると考えられている²⁶⁾。一方で、BSEP欠損ゼブラフィッシュは組織学的にPFIC2患者で観察される肝障害の特徴を示し、早期に死亡する。BSEPの機能を完全に欠損することで胆汁の排泄

がほぼ完全に阻害されるモデル動物の報告はこれが初めてである。BSEPを欠損したゼブラフィッシュでは、肝細胞において毛細胆管(図2)を含む細胞膜に局在するはずのMDR1が細胞質へと移行していることが分かり、BSEPを欠損したヒトの肝組織でも同様の現象が確認された。一方で、BSEP欠損マウスではヒト・ゼブラフィッシュではみられないMDR1の発現上昇と毛細胆管への局在化を認め、この違いにより表現型がマイルドであると考えられる。さらに、mTOR阻害剤ラパマイシン投与によるオートファジーの活性化により、BSEP欠損ゼブラフィッシュの胆汁排泄の機能が回復し、生存率が向上することが示された。これは、管状MDR1の局在が回復することと関連している²⁷⁾。このように、ゼブラフィッシュ研究により、PFIC2の新しい発症メカニズムが明らかにされ、臨床試験を見据えた治療戦略が提示された。

おわりに

今回はゼブラフィッシュを用いた肝疾患研究の一部を紹介したが、肝臓以外の疾患研究においてもゼブラフィッシュを用いた解析は非常に有効であり、研究実績も長い。さらに、ゲノム編集技術CRISPR/Cas9の登場により誰でも手軽に目的とする遺伝子破壊が可能になったことから、希少疾患モデルの作製も可能になり、今後ますますゼブラフィッシュを用いた疾患研究が国内でも広く普及することが期待される。

- 1) Hamilton F: An account of the fishes in the river Ganges and its branches. Archibald constable and company, Edinburgh, 1822, 321–405
- 2) Howe K, et al: The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. Nature 496 (7446) :498–503, 2013
- 3) Saelens JW, et al: An ancestral mycobacterial effector promotes dissemination of infection. Cell 185 (24) :4507–4525, 2022

- 4) Lorent K, et al: Inhibition of Jagged-mediated Notch signaling disrupts zebrafish biliary development and generates multi-organ defects compatible with an Alagille syndrome phenotype. *Development* 131:5753-5766, 2004
- 5) Pham D, et al: Using Zebrafish to Model Liver Diseases-Where Do We Stand? *Curr Pathobiology Reports* 5:207-221, 2017
- 6) Pavlik L, et al: Drug-Induced Steatosis and Steatohepatitis: The Search for Novel Serum Biomarkers Among Potential Biomarkers for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Drug Saf* 42 (6) :701-711, 2019
- 7) Tanimizu, et al: Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo. *Nat Commun* 12 (1) :3390, 2021
- 8) Goessling W, Sadler KC: Zebrafish: an important tool for liver disease research. *Gastroenterology* 149 (6) :1361-1377, 2015
- 9) Driessen M, et al: A transcriptomics-based hepatotoxicity comparison between the zebrafish embryo and established human and rodent in vitro and in vivo models using cyclosporine A, amiodarone and acetaminophen. *Toxicol Lett* 232 (2) :403-412, 2015
- 10) Hill A, et al: Comparisons between in vitro whole cell imaging and in vivo zebrafish-based approaches for identifying potential human hepatotoxicants earlier in pharmaceutical development. *Drug Metab Rev* 44 (1) :127-140, 2012
- 11) Wang S, et al: Making it new Again: Insight into liver development, regeneration, and disease from zebrafish research. *Curr Top Dev Biol* 124:161-195, 2017
- 12) He J H, et al: A zebrafish phenotypic assay for assessing drug-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Toxicol Methods* 67 (1) :25- 32, 2013
- 13) Mesens N, et al: Are zebrafish larvae suitable for assessing the hepatotoxicity potential of drug candidates? *J Appl Toxicol* 35 (9) :1017- 1029, 2015
- 14) McGrath P, Li CQ: Zebrafish: a predictive model for assessing drug-induced toxicity. *Drug Discov Today* 13 (9-10) :394- 401, 2008
- 15) Raldua D, Pina B: In vivo zebrafish assays for analyzing drug toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10 (5) :685- 697, 2014
- 16) Huang Q, et al: Alleviating the hepatotoxicity of trazodone via supramolecular encapsulation. *Food Chem Toxicol* 112:421- 426, 2018
- 17) Lin HS, et al: Identification of novel anti-liver cancer small molecules with better therapeutic index than sorafenib via zebrafish drug screening platform. *Cancers* 11 (6) : 739, 2019
- 18) Asai A, et al: Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:342-352, 2015
- 19) Petersen C, et al: New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 32:1190-1195, 1997
- 20) Cofer ZC, et al: Methylation microarray studies highlight PDGFA expression as a factor in biliary atresia. *PLoS One* 11:e0151521, 2016
- 21) Matthews RP, et al: DNA hypomethylation causes bile duct defects in zebrafish and is a distinguishing feature of infantile biliary atresia. *Hepatology* 53:905-914, 2011
- 22) Lorent K, et al: Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med* 7 (286) :286ra67, 2015
- 23) Zhao X, et al: Glutathione antioxidant pathway activity and reserve determine toxicity and specificity of the biliary toxin biliary atresia in zebrafish. *Hepatology* 64:894-907, 2016
- 24) Childs S, et al: Identification of a sister gene to P-glycoprotein. *Cancer Res* 55:2029-2034, 1995
- 25) Strautnieks SS, et al: A gene encoding a liv-

er-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 20:233-238, 1998

- 26) Lam P, et al: Bile acid transport in sister of P-glycoprotein (ABCB11) knockout mice. *Biochemistry* 44:12598-12605, 2005
- 27) Ellis J, et al: Zebrafish *abcb11b* mutant reveals novel strategies to restore bile excretion impaired by bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 67 (4) : 1531-1545, 2018

血液透析患者におけるコロナワクチン接種と血清 β_2 ミクログロブリンの関連

内田 大貴¹⁾・中田 健¹⁾・野口恵美子¹⁾・幸松 展央¹⁾
田崎 絢子¹⁾・沖田 純¹⁾・工藤 明子¹⁾・福田 顕弘¹⁾
小代 恭子²⁾・柴田 洋孝¹⁾

1) 大分大学医学部内分泌代謝膠原病腎臓内科学講座

2) (医) 松岡メディカルクリニック

要旨

【目的】透析患者において血清 β_2 MG (beta-2 microglobulin) は透析条件を決める際に参考とされているが、自己免疫疾患や感染症でも上昇するため注意が必要である。今回我々は、mRNAワクチン接種による免疫応答が血清 β_2 MGに影響を及ぼすかについて検討した。【方法】松岡メディカルクリニックの維持透析患者を対象に2021年1月1日から2021年12月31日まで、新型コロナ (mRNA) ワクチン接種前後の血清 β_2 MG値の変化を評価した。【結果】対象の21例中15例 (71.4%) が男性で、平均年齢は70.7±12.8歳、透析歴は5.3年 (中央値) であった。血清 β_2 MG値はmRNAワクチン接種前27.6±5.7mg/Lから接種直後32.1±8.4mg/L (p=0.0001) と一過性に上昇し、1か月後には元のレベルへ復した。観察期間中に透析方法や条件の変更を行った患者はいなかった。【結語】透析患者におけるmRNAワクチン接種後の一過性の β_2 MG上昇は、ワクチン接種による免疫応答が関与している可能性があり、透析効率低下との鑑別を要するため注意が必要である。

諸言

2019年より流行を認めている新型コロナウイルス感染症COVID-19に対し集団免疫獲得、重症化予防のため世界中でワクチン接種が推奨されているが、その一方で接種による副反応の頻度が高いことも明らかにされている。ワクチン接種後の軽度な副反応は正常な免疫応答によって引き起こされると考えられ、インフルエンザワクチンや麻疹・風疹ワクチンの副反応の割合は約10～20%とされているが、mRNAワクチンではその頻度が高く、接種部位の疼痛が約65%、倦怠感・筋肉痛・頭痛が約40%、悪寒・発熱が約20%とされている¹⁾。

また、重度な副反応であるアナフィラキシーに関しても、20万から30万人に1例と高い頻度で発症するという報告もされている²⁾。これはmRNAワクチンの生物学的利用率を高めるため使用されている、ポリエチレングリコールによるアレルギー機序が原因と考えられている³⁾。その他にも、mRNAワクチンは一般的な副反応の他に、血栓症や心筋炎などの特異的な副反応を認めることが明らかになっており、腎疾患領域でもIgA腎症患者においてワクチン接種後に血尿を認めることが確認されている⁴⁾。このような高い頻度、そして特異的な副反応を認める原因として、従来のワクチンと比較し、接種後の免疫応答が強いことが影響していると考えられる。

一方、 β_2 MGは全ての細胞膜表面に存在する中分子蛋白であるが、糸球体通過後はその多くが近位尿管で再吸収、分解される。そのため、一般的には腎機能障害による排泄低下・再吸収障害により、血清または尿中の β_2 MG濃度は上昇する。我が国ではこの血清 β_2 MG値は、維持透析患者における透析条件を選択する際に参考とされ、生命予後との関連因子とも報告されており、透析前血清 β_2 MG濃度を30mg/dL以下に管理することが推奨されている⁵⁾。また、 β_2 MG値は腎不全以外にも自己免疫疾患、感染症など免疫応答が活性化された場合に上昇するとされている。

そこで我々は、mRNAワクチン接種による免疫応答の活性化が血清 β_2 MGにも影響している可能性を考え、血液透析患者におけるmRNAワクチン接種前後の血清 β_2 MG値の変化を調査した。

I. 対象と方法

1) 対象

松岡メディカルクリニックに通院中の維持透析患者を対象に、2021年1月1日から同年8月31日までにファイザー社製ワクチン（商品名：BioNTech SE）を接種した患者を対象とした。観察期間は2021年1月1日から2021年12月31日までとした。本研究への同意が得られない患者、観察期間中に血清 β_2 MGを測定していない患者、感染の合併や自己免疫疾患の増悪で炎症反応（CRP）上昇をきたした患者は除外した。

2) 方法

本研究は単一施設の症例集積研究であり、対象患者を2021年1月1日から同年12月31日まで後ろ向きに観察した。

調査項目として年齢、性別、原疾患、透析歴、透析膜、血流量、Kt/V（標準化透析量）、血清 β_2 MG、CRPを電子カルテ上の情報と臨床検査値から抽出した。主要評価項目としてmRNAワクチン接種前後の血清 β_2 MG値の変化とした。副次評価項目としてmRNAワクチン接種前後のCRP、Kt/Vの変化と接種後の副反応も評価した。なお、対象患者は全員1回目のワクチン

接種から3週間後に2回目を接種している。今回の研究では1回目接種の2週間後、1ヶ月後、3ヶ月後で各項目を評価した。

接種前の血清 β_2 MG値は第1回目のmRNAワクチン接種前3ヶ月以内に測定した結果を用いた。接種前のCRP、Kt/V値はそれぞれ第1回目のmRNAワクチン接種前1ヶ月以内に測定した結果を用いた。統計学的検定には正規分布を評価した上で対応のあるt検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。統計ソフトにはJMP 15（SAS Institute Co., North Carolina, USA）を使用した。

本研究は大分大学医学部附属病院倫理委員会の承認（No 2182）を得て実施した。なお、対象となる患者からはオプトアウト形式での同意を得た。

II. 結果

21例の患者が対象となり、男性が15例（71.4%）、年齢は 70.7 ± 12.8 歳、透析歴は5.3年、2.0～12.7年（中央値、四分位範囲）であった。原疾患は糖尿病性腎症が7例（33.3%）で最も多く、次いで腎硬化症、慢性糸球体腎炎の順であった（表1）。透析条件として血流量は $210.5 \pm$

	n=21
性別、男性 (%)	15 (71.4)
年齢 (平均±SD)	70.7±12.8
原疾患 (%)	
糖尿病性腎症	7 (33.3)
腎硬化症	6 (28.6)
慢性糸球体腎炎	3 (14.3)
その他	2 (9.5)
不明	3 (14.3)
透析期間、年 (中央値, IQR)	5.3 (2.0 ~ 12.7)
糖尿病合併率 (%)	11 (52.4)
心血管疾患合併率 (%)	10 (47.6)

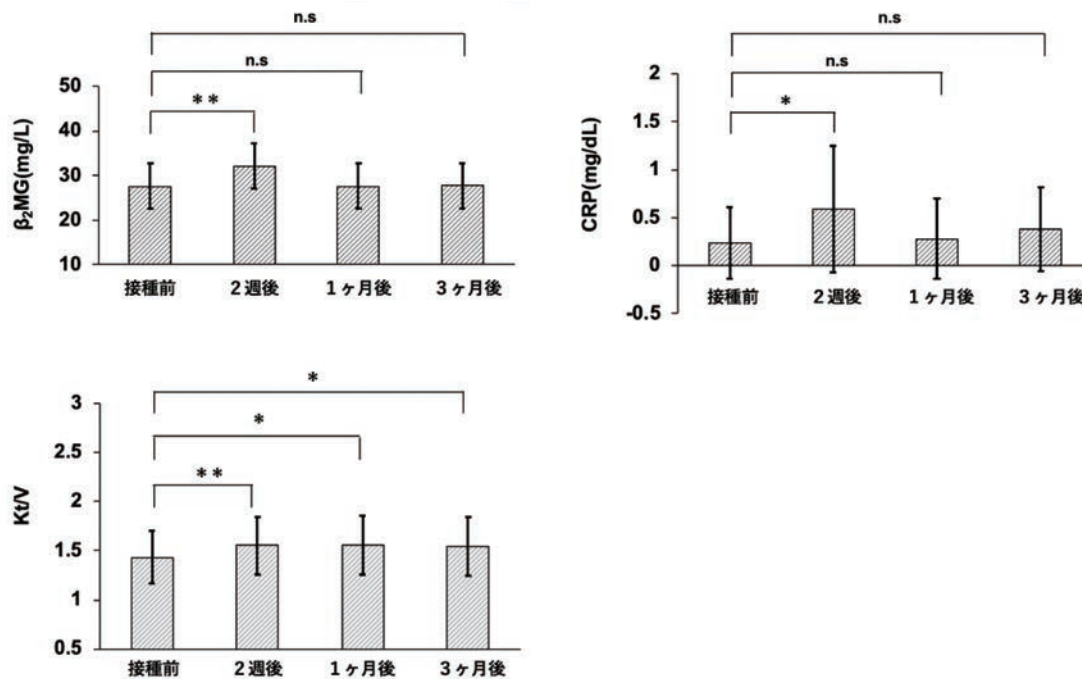
SD：標準偏差，IQR：四分位範囲

20.1ml/分、透析時間は 261 ± 27 分、血液濾過透析は6例（28.6%）であった。ダイアライザーは、14例（66.7%）がI a型のダイアライザーを使用し、特定積層型が1例（4.7%）、血液濾過透析でのヘモダイアフィルターが6例（28.6%）であった（表2）。

	n=21
血流量, mL/分 (平均±SD)	210.5±20.1
透析時間, 分 (平均±SD)	261±27
透析方法, n (%)	
HD	15 (71.4)
HDF	6 (28.6)
透析膜の種類, n (%)	
機能分類 Ia型	14 (66.7)
特定積層型	1 (4.7)
ヘモダイアフィルター	6 (28.6)
膜面積, m ² (平均±SD)	1.88±0.37

SD: 標準偏差, HD: 血液透析, HDF: 血液濾過透析

図1. ワクチン接種前後の β_2 MG, CRP, Kt/Vの推移 (* $P<0.05$, ** $P<0.001$)



mRNAワクチン接種後の血清 β_2 MG, CRP値, Kt/Vの推移は, 図1に示す結果であった. 血清 β_2 MG値はmRNAワクチン接種前 27.6 ± 5.7 mg/Lであったが, 接種2週間後に 32.1 ± 8.4 mg/Lと増加を認めた ($P<0.001$). 接種1ヶ月後に 27.6 ± 6.0 mg/L, 接種3ヶ月後に 27.6 ± 7.0 mg/Lと接種前と同じ程度まで低下した. CRPはmRNAワクチン接種前 0.24 ± 0.37 mg/dLであったが, 接種2週間後は 0.59 ± 0.66 mg/dLと上昇を認め ($P<0.05$), 接種1ヶ月後に 0.28 ± 0.42 mg/dL, 接種3ヶ月後に 0.38 ± 0.44 mg/dLと接種前と同じ程度まで低下した. 血清 β_2 MG, CRP共にmRNAワクチン接種後に一過性の上昇を認める結果であった.

Kt/Vも接種前の 1.43 ± 0.27 と比較し, 接種2週間後は 1.55 ± 0.29 と上昇を認めた ($P<0.001$) が, 血清 β_2 MGやCRPの推移とは異なり, 接種1ヶ月後も低下することなく経過した.

副作用に関しては発熱が6例 (28.6%), 下痢が1例 (4.8%) であった.

III. 考察

本研究では維持血液透析患者21例におけるmRNAワクチン接種前後の血清 β_2 MG値を観察した. 初回のmRNAワクチン接種から約2週間後の血清 β_2 MG値は有意に上昇し, 接種1ヶ月後には接種前程度まで改善を認めた.

COVID-19感染患者ではサイトカインストームや敗血症、循環動態悪化により尿管間質障害が生じ尿中 β_2 MG上昇を認めたとの報告はあるが^{6), 7)}, 今回我々が注目したようなmRNAワクチン接種と血清 β_2 MGの関連について調査した報告は過去にない。

今回の検討では維持血液透析患者においてmRNAワクチン接種直後に血清 β_2 MGとCRPは一過性に上昇しており、mRNAワクチン接種の影響が疑われる結果であった。特に血清 β_2 MGの変化は接種前 27.6 ± 5.7 mg/Lから接種後 32.1 ± 8.4 mg/Lと顕著であり、観察期間中に透析条件やダイアライザーの変更をせず上昇している点から、 β_2 MGのクリアランスが突如低下した可能性は考え難い。また、 β_2 MGは中分子物質であるが、小分子物質の除去率を指標化したKt/Vは、原因は明らかでないが接種後に上昇しており、観察期間中に透析効率が低下した影響も否定的である。

mRNAワクチン接種後の一過性の血清 β_2 MG値の上昇の機序は、ワクチン接種による免疫応答が関与している可能性が考えられる。 β_2 MGはHLA class Iを構成する蛋白(11kDa)であるが、HLAは赤血球を除く全ての有核細胞表面に存在しており、T細胞への抗原提示の役割を担っている。mRNAワクチン接種後は抗体産生のためCD4/8陽性T細胞、B細胞を介した細胞性・液性免疫が促進するが、この過程でmRNAから産生されたスパイク蛋白をT細胞へ抗原提示する。そのため、HLA class Iの発現が増加し、血中に放出される β_2 MGも増加した可能性が考えられる。

また、mRNAワクチン接種により活性化したCD4/8陽性T細胞からはTNF- α 、INF- γ 、IL-2など様々な炎症性サイトカインが放出される。その中でもINF- γ はHLA class Iの発現作用を有しており⁸⁾、mRNAワクチン接種によるサイトカイン産生も血清 β_2 MGの上昇の誘因になっている可能性が考えられる。特にmRNAワクチンは従来のワクチンと比較しTNF- α やINF- γ を誘導する抗原特異的CD4陽性細胞の発現が多く、高い抗体価を示すことが動物実験で報告されており⁹⁾、

炎症性サイトカインの産生も従来のワクチンより高い可能性は十分に考えられる。

今回の研究ではmRNAワクチン接種後に一過性の血清 β_2 MG上昇を認めたが、初回のmRNAワクチン接種から少なくとも1ヶ月後には自然に血清 β_2 MG値の改善を認めていた。この結果より透析患者における血清 β_2 MG上昇はmRNAワクチン接種による一過性の影響が考えられる。そのため、Kt/Vの変化がなければ血清 β_2 MG値の上昇は透析効率の悪化が原因とは考えにくく、透析膜の変更や透析時間の延長、血流量の増加を検討する必要性は低い。

本研究の限界として単一施設、少数での検討であり適切なサンプルサイズで検定を行う必要がある。また、今回は自尿による尿中 β_2 MGのクリアランスを考慮できていない。そして、実際にワクチン接種後の免疫応答の関係で血清 β_2 MGが上昇するかを証明するためには、接種前後の血清 β_2 MG値と各種炎症性サイトカインの関連を示す必要があり、今後もさらなる検討が必要である。

IV. 結語

透析患者において新型コロナ(mRNA)ワクチン接種後に一過性の血清 β_2 MG上昇を確認した。mRNAワクチン接種後は免疫応答により一過性の血清 β_2 MG上昇をきたす可能性があり、透析効率低下との鑑別が必要である。

参考文献

- 1) Johanna Chapin-Bardales: Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. JAMA 325 (21) :2201-2202, 2021
- 2) Tom T. Shimabukuro: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 325 (11) :1101-1102, 2021
- 3) Turner PJ: COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J 14 (2) :100517, 2021.

- 4) Lavinia Negrea:Gross hematuria following vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 99 (6) :1487,2021
- 5) Watanabe Y, Kawanishi H:Japanese Society for Dialysis Therapy Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescriptions.”. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19:67-92,2015
- 6) Kudose S:Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 31:1959-1968,2020
- 7) Yusuke F:COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *CEN* 25 (11) :1240-1246,2021
- 8) Fang Z:Molecular Mechanisms of IFN- γ to Up-Regulate MHC Class I Antigen Processing and Presentation. *Int Rev Immunol* 28 (3-4) :239-60,2009
- 9) Pardi N:Nucleoside-modified mRNA vaccines induces potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Exp Med* 215:1571-1588,2018

成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の移植成績：移植方法と予後に関する単施設後方視的検討

春山 誉実¹⁾・奥廣 和樹¹⁾・丸山 莉果¹⁾・吉田 匡貴¹⁾
檜原久美子¹⁾・麻生 優花¹⁾・坂田 真規¹⁾・片山 映樹¹⁾
佐々木人大¹⁾・吉田奈津美¹⁾・本田 周平¹⁾・高田 寛之¹⁾
井谷 和人¹⁾・安部美由紀¹⁾・長松顕太郎¹⁾・諸鹿 柚衣¹⁾
佐分利益穂¹⁾・高野久仁子¹⁾・河野 利恵¹⁾・幸野 和洋¹⁾
緒方 正男¹⁾

1) 大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座

要旨

大分大学医学部附属病院血液内科で2009年12月から2022年10月までに強度減弱前処置 (RIC) による同種造血幹細胞移植を行った成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 24例について検討した。5年全生存率 (OS) は62%, 5年無病生存率 (DFS) は56%であった。移植前処置ではメルファラン (MEL) と比較してブスルファン (BU) の選択はより良好な5年DFSと関連していた (HR, 4.1, P=0.048)。Kaplan-Meier法でもBU群はMEL群と比較しDFSが良好であった (P=0.03)。1年急性移植片対宿主病 (GVHD) 発症率はBU群で多い傾向がみられた (BU群: 69%, MEL群: 27%, P=0.086)。当科におけるATLに対するRICを用いた移植の成績は良好と考えられた。特にBU群において良好なDFSが観察されたが、これはGVHDに伴う免疫学的抗腫瘍効果が関連した可能性がある。

緒言

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) はhuman T-cell leukemia virus type-1を原因とする末梢血T細胞腫瘍であり、九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する¹⁾。化学療法による5年生存率は10～15%とその予後は極めて不良である。唯一治癒が期待される治療法は同種造血幹細胞移植であり、その3年生存率は33%と報告されている²⁾。しかしATL患者では高齢者が多数を占めるため若年者に行われる骨髄破壊的前処置 (myeloablative

conditioning: MAC) の適応とならない症例が多い。その際、強度減弱前処置 (Reduced-Intensity Conditioning: RIC) を用いた同種造血幹細胞移植が用いられる。高齢ATL患者に対するRICを用いた同種造血幹細胞移植の治療成績に関連する因子は明らかでない。特にATLに対するRICではほとんどの場合、前処置としてFludarabine/Busulfan (BU) あるいはFludarabine/Melphalan (MEL) を用いた前処置が用いられるがこの優劣は現在も議論の対象となっている。

高齢化社会を迎え高齢者への同種造血幹細胞移植を可能とするRICによる移植の成績向上は重要な課題である。本後方視的検討においては当院におけるRICでのATL移植症例に対する成績とこれ

別冊請求先：緒方 正男

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地
大分大学医学部腫瘍・血液内科

TEL: 097-586-6275 FAX: 097-586-6056

e-mail: mogata@oita-u.ac.jp

に関連する因子について解析を行った。

研究対象と方法

2009年12月から2022年10月までの間に大分大学医学部附属病院で同種造血幹細胞移植を行ったATL患者32例のうち、RICで前処置を行った24例に対し後方視的に検討した。病型分類は下山分類を用いた³⁾。移植時病期はJCOG版ATLに対する治療効果判定基準⁴⁾に従って評価した。診断時リスク評価についてはmATL-PIスコア⁵⁾を用いて分類した。急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、1994 Consensus Conference on Acute GVHD Gradingに従って診断を行った。全生存期間 (overall survival: OS) は造血幹細胞移植日から原因を問わず死亡するまでの期間とした。また無病生存率 (disease free survival: DFS) は造血幹細胞移植日から病勢進行または死亡までの期間とした。病勢進行は血液・形態学的検査または画像検査で判断した。統計解析ソフトにはEZRを使用し⁶⁾生存期間解析にはKaplan-Meier法を用いた。OS、DFSと関連する因子の解析にはCox比例ハザード回帰分析を用いた。累積発生割合は、急性GVHD発症とGVHD発症前の死亡、非再発死亡と再発、累積再発率と非再発死亡をそれぞれ競合リスクとし、Gray検定を用いた。BU群、MEL群間の背景因子・合併症の評価にはFisher検定を用いた。本研究は大分大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行われた。

結果

患者背景を表1に示す。移植時年齢中央値は62歳 (範囲 59 ~ 72歳) であった。診断時mATL-PIはlow risk 12例, intermediate risk 11例, high risk 1例であった。病型は急性型18例, リンパ腫型6例で、寛解導入療法はCHOP導入例10例, mLSG15導入例が14例であった。移植時病期はCR12例, PR10例, PD2例であった。診断から移植までの日数は中央値175日 (範囲 91 ~ 3817日) であり、移植前mogamulizumab投与例は計6例であった。移植方法としては骨髄移植が15例, 末梢血幹細胞移植8例 (うち移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致7例, ATGを用いた血縁者間HLA一致1例), 臍帯血移植は1例であった。

24例の5年全生存曲線、無病生存曲線の結果を図1A, 1Bにそれぞれ示す。5年OS 62% (95% confidence interval [CI] 38-79%) であり、5年DFS 56% (95% CI 33-73%) であった。5年OS, 5年DFSに関連する因子について単変量解析を行った結果を表2, 表3に示す。5年OSに関してはいずれの因子についても有意な関連は得られなかった。5年DFSに関してはMELを用いた前処置レジメンで移植を行った群ではBU使用群と比較して不良であった (HR, 4.01, 95% CI, 1.01-15.9, P=0.048)。BU群, MEL群の2群におけるKaplan-Meier法を用いた解析 (図1C, 1D) では、5年OSはBU群75% (95% CI 41-91%), MEL群46% (95% CI 13-74%) で有意差を認めなかった (P=0.12)。5年DFSはBU群75% (95% CI 41-91%), MEL群未到達, P=0.03であり、BU群で有意に良好な成績であった。

表1：全患者の臨床像

全体(n=24)	
移植時年齢, 中央値	62 (59-72) 歳
男女	
男性	9 (38%)
女性	15 (62%)
診断時 mATL-PI	
low risk	12 (50%)
intermediate risk	11 (46%)
High risk	1 (4%)
移植時ATL subtype	
急性型	18 (75%)
リンパ腫型	6 (25%)
寛解導入療法	
CHOP / CHOP like	10 (42%)
mLSG15	14 (58%)
移植時病期	
CR	12 (50%)
PR	10 (42%)
SD	0 (0%)
PD	2 (8%)
診断から移植までの日数, 中央値	175 (91-3817) 日
移植前mogamulizumab投与歴	6 (25%)
移植方法	
BM	15 (63%)
PBSC	8 (33%)
CB	1 (4%)

mATL-PI : modified prognostic index for acute and lymphoma-type ATL, CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD progressive disease, BM : bone marrow, PBSC : peripheral blood stem cell, CB : cord blood

表2. 5年OSに関連する因子：単変量解析

Variables	Univariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value
年齢		
<65	1.00	
≥65	0.91 (0.18-4.56)	0.90
診断時 mATL-PI		
<2	1.00	
≥2	1.63 (0.39-6.84)	0.50
移植時ATL subtype		
急性型	1.00	
リンパ腫型	0.47 (0.06-3.87)	0.49
寛解導入療法		
CHOP / CHOP like	1.00	
mLSG15	1.06 (0.25-4.47)	0.94
移植時病期		
CR	1.00	
non-CR (PR/PD)	1.68 (0.40-7.08)	0.48
診断から移植までの日数		
<150	1.00	
≥150	1.69 (0.33-8.36)	0.52
移植前mogamulizumab投与歴		
投与歴なし	1.00	
投与歴あり	3.55 (0.88-14.3)	0.07
前処置レジメン		
FLU+BU	1.00	
FLU+MEL	2.93 (0.69-12.4)	0.14
移植ドナー		
HLA半合致血縁	1.00	
その他	0.47 (0.11-2.05)	0.30

mATL-PI : modified prognostic index for acute and lymphoma-type ATL, CR : complete response, PR : partial response, PD progressive disease, FLU : fludarabine, BU : busulfan, MEL : melphalan, HLA : human leukocyte antigen

表3. 5年DFSに関連する因子：単変量解析

Variables	Univariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value
年齢		
<65	1.00	
≥65	0.48 (0.10–2.28)	0.36
診断時 mATL-PI		
<2		
≥2	1.77 (0.49–6.33)	0.37
移植時ATL subtype		
急性型	1.00	
リンパ腫型	0.29 (0.03–2.30)	0.24
寛解導入療法		
CHOP / CHOP like	1.00	
mLSG15	1.77 (0.46–6.86)	0.41
移植時病期		
CR	1.00	
non-CR (PR/PD)	2.31 (0.64–8.28)	0.19
診断から移植までの日数		
<150	1.00	
≥150	2.33 (0.60–9.03)	0.22
移植前mogamulizumab投与歴		
投与歴なし	1.00	
投与歴あり	3.21 (0.92–11.6)	0.067
前処置レジメン		
FLU+BU	1.00	
FLU+MEL	4.01 (1.01–15.9)	0.048
移植ドナー		
HLA半合致血縁	1.00	
その他	0.83 (0.21–3.24)	0.79

mATL-PI : modified prognostic index for acute and lymphoma-type ATL, CR : complete response, PR : partial response, PD progressive disease, FLU : fludarabine, BU : busulfan, MEL : melphalan, HLA : human leukocyte antigen

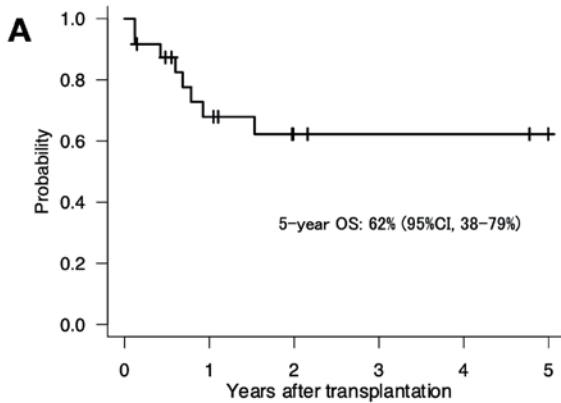


図1A. 全生存率 (Overall survival).

2009年12月から2022年10月までの間に当院でATLに対し骨髄非破壊的前処置を施行した計24例の5年OSは62%であった。

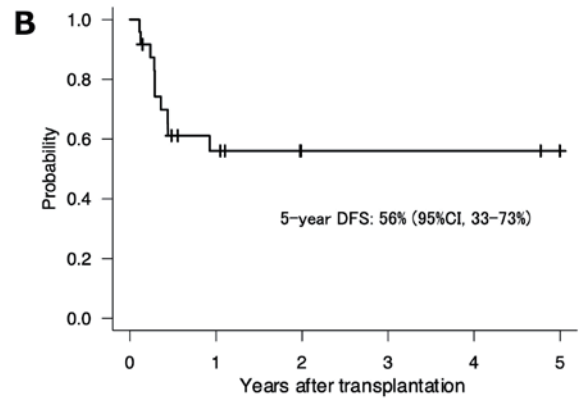


図1B. 無病生存率 (Disease-free survival).

5年DFSは56%であった。

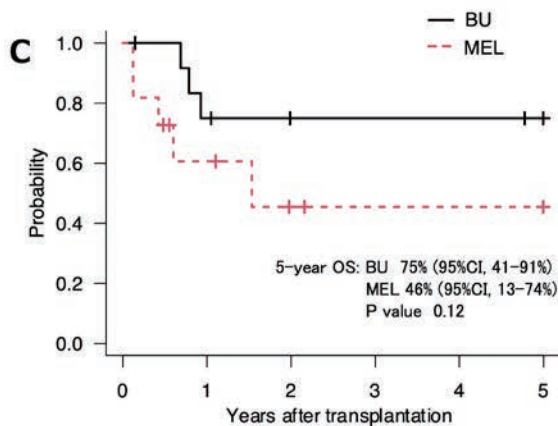


図1C. 前処置としてbusulfanを含む前処置 (BU群) とmelphalanを含む前処置 (MEL群) におけるOS.

BU群13例, MEL群11例それぞれの5年全生存率はBU群75%, MEL群46%, $P=0.12$ と有意差はなかった。

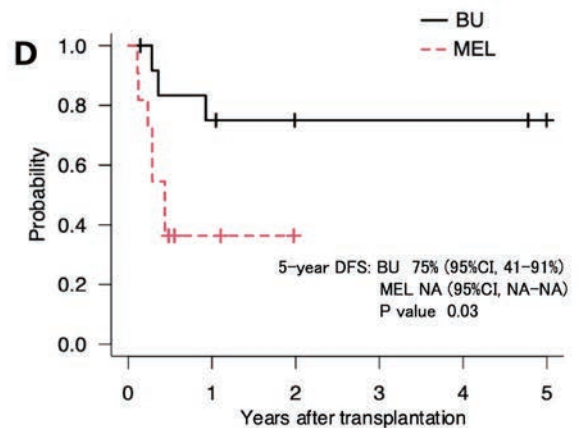


図1D. BU群, MEL群におけるDFS.

それぞれの5年無病生存率はBU群75%, MEL群未到達で, $P=0.03$ と有意にBU群で良好であった。

BU群で良好なDFSが確認されたため、この2群間の背景因子や合併症の差について検討を行った(表4)。BU群ではintermediate riskの頻度が最も高く、MEL群ではlow riskの頻度が最も高かったが、リスク群の分布には統計学的有意差はなかった。また移植時病期の分布にも両群間に有意差はなかった。非再発死亡はBU群、MEL群とも1例であり、1年非再発死亡率(non-relapse mortality: NRM)(図2A)はBU群8%(95%CI 4-33%)、MEL群9%(95%CI 4-35%)であった。移植後のATLLの再発に関しては、MEL群で移植後1年以内の早期再発が多い傾向にあった(BU群16% [95%CI 2.6-42%], MEL群45% [95%CI 15-

72%], $P=0.13$) (図2B)。移植後1年以内の急性GVHD発症率に関し、全grade(図3A)についてはBU群69%(95%CI 34-88%)、MEL群27%(95%CI 10-64%)、 $P=0.086$ であり、grade 2急性GVHD(図3B)発症はBU群49%(95%CI 18-74%)、MEL群27%(95%CI 6-55%)、 $P=0.38$ と有意差はないものの急性GVHD発症率はBU群に多い傾向にあった。

急性GVHDの重症度別にOSを解析した。5年OSはGrade2以上38%(95%CI 9-68%)、Grade1 100%(95%CI NA-NA)、GVHDの発現が無い群では68%(95%CI 29-89%)、 $P=0.13$ であった(図4)。

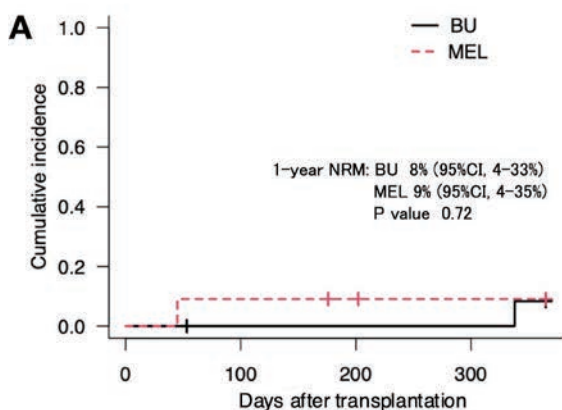


図2A. BU群, MEL群における非再発死亡の累積発生率。

BU群, MEL群それぞれの1年非再発死亡率はBU群8%, MEL群9%, $P=0.72$ と有意差はなかった。

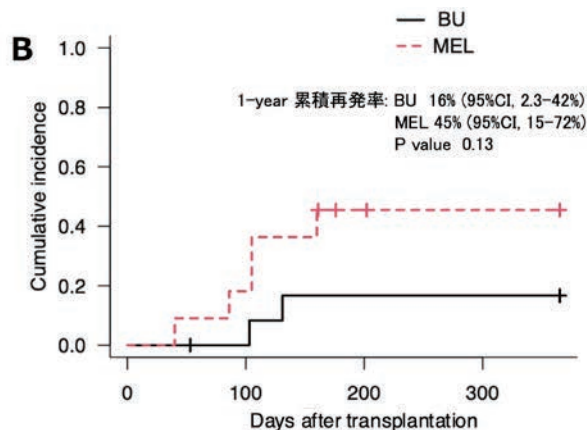


図2B. BU群, MEL群における死亡の累積発生率。

BU群, MEL群それぞれの1年累積再発率はBU群16%, MEL群45%, $P=0.13$ と有意差は認めないがMEL群で早期再発が多い傾向がみられた。

表4. BU, MEL群間における背景因子・合併症

	BU (n=13)	MEL (n=11)	p-value
移植時年齢, 中央値	61(59-72) 歳	64(59-70) 歳	0.62
男女			1.00
男性	5 (38%)	4 (36%)	
女性	8 (62%)	7 (64%)	
診断時 mATL-PI			0.15
low risk	5 (38%)	7 (64%)	
intermediate risk	8 (62%)	3 (27%)	
High risk	0 (0%)	1 (9%)	
移植時ATL subtype			1.00
急性型	10 (77%)	8 (73%)	
リンパ腫型	3 (23%)	3 (27%)	
寛解導入療法			0.70
CHOP / CHOP like	6 (46%)	4 (36%)	
mLSG15	7 (54%)	7 (64%)	
移植時病期			0.18
CR	6 (46%)	6 (55%)	
PR	7 (54%)	3 (27%)	
SD	0 (0%)	0 (0%)	
PD	0 (0%)	2 (18%)	
診断から移植までの日数, 中央値	170 (91-1247) 日	183 (106-3817) 日	0.65
移植前mogamulizumab投与歴	3 (23%)	3 (27%)	1.00
移植方法			0.21
BM	10 (77%)	5 (45%)	
PBSC	3 (23%)	5 (45%)	
CB	0 (0%)	1 (9%)	
急性GVHD 発症			0.22
無	4 (31%)	7 (64%)	
有	9 (61%)	4 (36%)	
急性GVHD 重症度			0.22
Grade0	4 (31%)	7 (64%)	
Grade1	3 (23%)	1 (9%)	
Grade2	3 (23%)	2 (18%)	
Grade3	0 (0%)	1 (9%)	
Grade4	3 (23%)	0 (0%)	

mATL-PI : modified prognostic index for acute and lymphoma-type ATL, CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD progressive disease, BM : bone marrow, PBSC : peripheral blood stem cell, CB : cord blood, GVHD : graft versus host disease

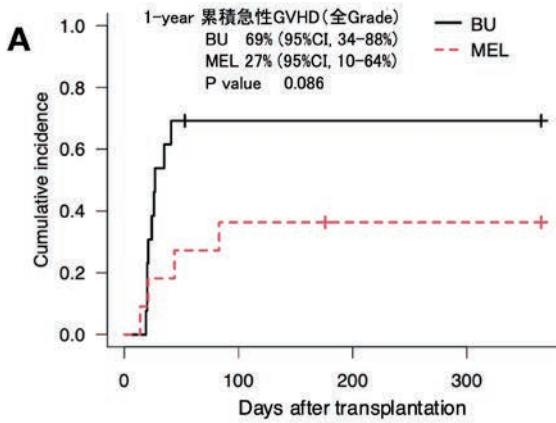


図3A. BU群, MEL群におけるgraft-versus-host disease (GVHD) の累積発生率。

BU群, MEL群における1年以内の急性GVHD発症率(全Grade)はBU群69%, MEL群27%, P=0.086と有意差はないもののBU群で発症率が高い傾向がみられた。

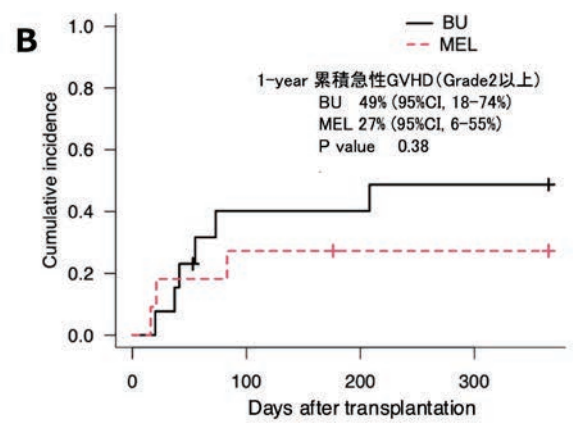


図3B. BU群, MEL群におけるGrade2以上graft-versus-host disease (GVHD) の累積発生率。

BU群, MEL群における1年以内の急性GVHD発症率(Grade2以上)はBU群49%, MEL群27%, P=0.38と有意差はないもののBU群で発症率が高い傾向がみられた。

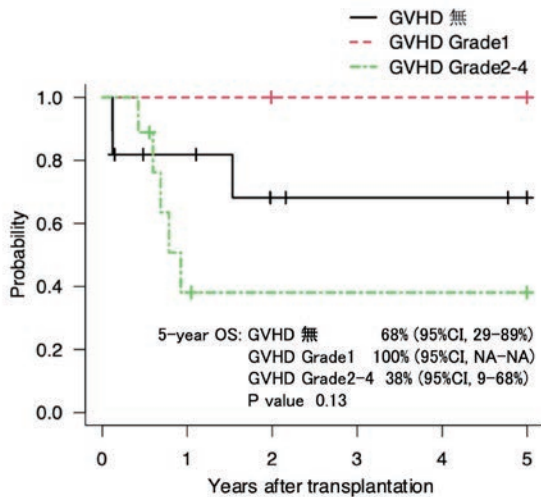


図4. GVHD重症度別のOS。

GVHD重症度別の5年全生存率はGVHD非発症群68%, GVHD grade1群100%, GVHD Grade2-4群38%, P=0.13であった。

考察

大分大学医学部附属病院血液内科におけるATLに対するRICを用いた移植成績は5年OS 62%であった。国内におけるレジストリーデータを用いた造血幹細胞移植成績の調査結果においてATLに対する同種造血幹細胞移植後の生存は1年生存率46.0%, 10年生存率25.9%と報告⁷⁾されており, 当科での成績は良好といえる。一般にRICは化学療法の強度でMACに劣るが, 既報ではATLではMAC, RIC間で3年OSに有意差は認めず⁸⁾, 当院での経験よりも高齢者の占める割合が多いATLに対してRICは有用な選択肢といえる。ただし, RICはMACと比較してATL関連死亡率が高い傾向にあり⁸⁾, 再発した場合その予後は極めて不良である。すなわちATLに対するRICでは移植後の再発を減らすことが重要な課題である。RICでの前処置レジメンについて既報ではFLU/MELはFLU/BUと比較して再発率が低く非再発死亡率が高いと報告されている⁹⁾ものの, 本研究においてはFLU/BUはFLU/MELと比較して有意に無病生存期間が良好であり, 有意差は得られなかったが移植後再発率が低い傾向にあった。特に移植後早期

再発がBU群で少ない傾向にあり、BU/MEL自体の抗腫瘍効果以外の因子として、GVHDの関与に着目して検討した。

一般にATLでは同種移植が長期生存をもたらす要因として移植細胞によるATL細胞に対する免疫学的抗腫瘍効果 (graft versus ATLL : GvATLL) が重要な役割を果たしていると考えられている。またこのGvATLL効果は移植後免疫学的合併症であるGVHD重症度に関連して増強すると考えられている。既報¹⁰⁾では、grade1-2の急性GVHD発症群では急性GVHD非発症群と比較して有意に全生存率が良好であり、またgrade1-2, grade3-4の急性GVHD発症群はいずれも非発症群と比較してATL関連死亡率の低下がみられた。一方、grade3-4の重症急性GVHDは移植関連死亡のリスクが高く、軽症-中等症の急性GVHD発症が生存率改善に関連することが示唆されている。本研究においては急性GVHD Grade1のみに留まった症例に関しては1年以内の早期再発例がなく、軽症急性GVHDが早期再発抑制に寄与した可能性がある。これらの既報・結果よりGVHDに付随するGvATLL効果により一定の腫瘍抑制効果が期待されるため、特に治療強度で劣るRICでのATL同種移植では長期生存に関与するGVHDの管理がより重要となる。

ATLにおけるBU/MELの選択と急性GVHD発症との関連についてはこれまで報告はほとんどなく結論が出ていない。本研究においてはBU群で移植後1年以内の急性GVHD発症率が69%と高いものの、MEL群と比較して1年非再発死亡率は同等であり、GVHDの発症が非再発死亡率増加に繋がっていないことが示唆される。一方でGvATLL効果も期待できるgrade1-2の軽症-中等症急性GVHDがBU群で多い傾向にあったことが再発率低下に寄与したことが考えられる。本研究の結果をふまえ、特に非寛解、mATL-PIスコア高値など移植後再発リスクの高い症例については前処置レジメンとして積極的にBUを使用することでGvATLL効果が得られ、再発率の低下や長期予後の改善に期待ができる可能性がある。

最後に、本研究では症例数が少なく多変量解析が行えなかったため前処置におけるDFSの差は別の因子が交絡している可能性もあり、今後の検討課題としたい。また今回観察期間の不足のため解析するに至らなかったが、近年ドナーソースも拡大されておりGVHD予防として移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植が普及し、当科でも積極的に取り入れている。HLA半合致移植に関しても同様に過去の臨床試験ではFLU/BU¹¹⁾、FLU/MEL¹²⁾ レジメンのいずれも存在するがその優劣は明らかではない。近年ATLは診断後早期移植の重要性¹³⁾ が報告されており、一般に非血縁者ドナーと比較して速やかに移植可能であるHLA半合致移植件数のさらなる増加が見込まれる。HLA半合致移植における前処置やGVHD、予後との関連も含め以後解析を進め、ATL患者の予後改善に努めたい。

文献

- 1) Uchiyama T, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50: 481-492, 1997
- 2) Hishizawa M, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116 : 1369-1376, 2010.
- 3) Shimoyama M, et al. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol* 79: 428-437, 1991.
- 4) Tsukasaki K, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27: 453-459, 2009
- 5) Fuji S, et al. Development of a modified prognostic index for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. *Haematologica* 102: 1258-1265, 2017

- 6) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use soft-ware 'EZR'for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013
- 7) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター, 2021年度全国調査報告書別冊スライド集 (<http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2021/>) Accessed 2022 December 24.
- 8) Ishida T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120: 1734-1741, 2012
- 9) Inoue Y, et al. Impact of conditioning intensity and regimen on transplant outcomes in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 56: 2964-2974, 2021
- 10) Kanda J. et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 119: 2141-2148, 2012
- 11) Sugita J, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 56 : 596-604, 2021
- 12) Tanaka T, et al. Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 11 : 928e1-e7, 2021
- 13) Fuji S, et al. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 51 : 205-211, 2016

日常診療におけるフレイルの認識に関する実態 ～大分県医師会員へのアンケート調査より～

西郡 椋也^{1) 2)}・宇都宮理恵^{2) 3)}・土井 恵里^{2) 3)}
吉村 亮彦^{2) 3)}・山本 恭子^{2) 4)}・塩田 星児^{2) 3)}
宮崎 英士^{2) 3)}

- 1) 大分大学医学部医学科4年次生
- 2) 大分大学医学部総合診療・総合内科学講座
- 3) 大分大学医学部地域医療学センター
- 4) 大分大学医学部医学教育センター

要旨

かかりつけ医の日常診療におけるフレイルの認識に関する実態を把握することを目的として、大分県医師会員を対象として郵送によるアンケート調査を実施し、有効回答586件について解析を行った。フレイルの定義の認知度は81.6%と高かったが、フレイル予防活動の認知度は20.0%以下であり、フレイルのスクリーニング実施率は29.6%であった。フレイルの定義の認知度、スクリーニング実施率は総合診療型医師で高かった。フレイル診断に関する項目のなかで歩行速度、筋力・握力低下、口腔機能低下に関する問診実施率は低かった。総合診療型医師における、閉じこもりリスク評価、社会活動・交流への参加、および嚥下機能に関する問診実施率は専門領域医師より有意に高かった。フレイルを早期に捉えて要介護予防に繋げるためには、かかりつけ医、特に専門領域医師への啓発、総合診療型医師の増加、および簡略化した診断ツールの開発が望まれる。

はじめに

超高齢社会に突入したわが国では、総人口に占める75歳以上の後期高齢者の割合は、令和3年度には1,867万人（総人口に占める割合14.9%）で、2025年には2,180万人（17.8%）まで増加すると推定されている¹⁾。高齢化が進むにつれて要介護高齢者の増加が見込まれ、その予防が重要な課題となっている。現在、後期高齢者における要介護の原因の1位はフレイルであるため、フレイルを克服し、要介護の期間を短縮するために様々な施策が、国、県、および地方自治体の事業として

行われている。

フレイルは加齢による予備能力の低下やストレスによる負荷で生活機能障害などを来す状態と定義される²⁾。疫学的研究により、フレイルと診断された患者は、様々な疾患において罹患率や死亡率が上昇する可能性が高いことが一貫して示されている^{3) 4)}。FriedらがCardiovascular Health Studyから提案した身体的虚弱表現型は、最も広く用いられているフレイル診断ツールである⁵⁾。彼らはフレイルを速度低下、疲労、筋肉量、筋力、身体活動の低下をもたらすエネルギー制御異常の症候群と定義した。このスケールは世界中で使用されており、様々な健康上の有害なアウトカムと相関がある⁶⁾。加えて、フレイルは筋力の低下に

別冊請求先：宮崎 英士
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部 総合診療・総合内科学講座

より動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題だけでなく、認知機能障害やうつ状態などの精神・心理的問題、さらには独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念であり、その問診項目は厚生労働省が作成した「基本チェックリスト」に示されている⁷⁾。厚生労働省の事業においては高齢者の保健事業と介護予防の一体的な実施が明記され、かかりつけ医によるフレイル予防や介入が重要視されており、フレイルを早期に診断し、介護予防に繋げるうえでかかりつけ医の役割は大きい。そこで今回、大分県医師会に所属する医師を対象にして、日常診療においてフレイルの認識がどのように行われているかについてアンケート調査を実施した。

対象と方法

対象とアンケート内容

大分県医師会に所属し、内科、外科、整形外科を標榜する医師1,397名を対象として、郵送によるアンケート調査を行った。アンケートへの回答は、無記名、自己記入形式を採用した。郵送後21日間後を締め切りとして回収した。

アンケート内容は、フレイルの認識や問診状況8問、フレイル予防事業の認識や実践状況4問、属性6問を設けた。フレイルの問診項目については、「基本チェックリスト⁷⁾」と「改定日本版CHS基準 (J-CHS)⁸⁾」を参考に、身体面5項目(体重減少、疲労感、身体活動、歩行速度、筋力・握力)、精神・社会面4項目(記憶力、見当識、閉じこもりリスク、社会活動・交流参加)、および口腔面3項目(口腔機能、嚥下機能、食事量)に分けて、日常診療においてしばしば質問する項目を選択する形式で回答を得た。属性については、医師経験年数、性別、勤務医療機関(診療所・クリニック、病院、介護福祉施設、その他)、担当診療科(複数回答)、および診療スタイルを自己記入形式で回答を得た。診療スタイルについては、最も該当する診療スタイルを以下の選択肢から回答してもらった。1. 専門領域にほぼ特化した診療(専門特化型)、2. 専門領域を中心とす

るが専門外にもある程度対応した診療(専門中心型)、3. 専門領域を有するがほぼ全般にわたる診療(総合中心型)、および、4. 領域を超えて全ての健康問題に対応した診療(総合診療型)。専門特化型と専門中心型の診療を行っている医師を専門領域医師、総合中心型と総合診療型の診療を行っている医師を総合領域医師と定義した。

分析方法

アンケートを集計後、統計解析はStat Flex ver.6.0を使用して、 χ 二乗検定で行った。p<0.05を統計学的に有意とした。なお、本調査は大分大学医学部倫理委員会の審議を受けて実施した(承認番号 2010)。

結果

回答者の属性

発送1,397名のうち、回収600名(42.9%)、有効回答586名(41.9%)であった。回答者の属性を表1に示す。医師経験年数30年以上が6割以上表1. アンケート回答者586名の属性

<u>医師経験年数</u>	
10年未満	11名 (1.9%)
10年以上, 20年未満	54名 (9.2%)
20年以上, 30年未満	143名 (24.4%)
30年以上	377名 (64.3%)
未回答	1名 (0.2%)
<u>性別</u>	
男性	519名 (88.9%)
<u>勤務医療機関</u>	
診療所・クリニック	275名 (45.5%)
病院	305名 (50.4%)
介護福祉施設	19名 (3.1%)
その他	5名 (0.8%)
<u>担当診療科</u>	
内科	325名 (61.9%)
外科	65名 (12.4%)
整形外科	59名 (11.2%)
総合診療科	19名 (3.0%)
<u>診療スタイル</u>	
専門特化型の診療	107名 (18.3%)
専門中心型の診療	166名 (28.4%)
総合中心型の診療	213名 (36.5%)
総合診療型の診療	89名 (15.2%)
<u>勤務医療機関の所在地</u>	
中部医療圏	272名 (46.4%)
東部医療圏	129名 (22.0%)
北部医療圏	85名 (14.5%)
西部医療圏	37名 (6.3%)
豊肥医療圏	32名 (5.5%)
南部医療圏	29名 (5.0%)

上と多く、男女比はおよそ9:1であった。所属医療機関は、診療所・クリニックが45.5%、病院が50.4%、および介護福祉施設が3.1%であった。担当診療科として回答した科は、内科61.9%、外科12.4%、整形外科11.2%、総合診療科3.0%であった。診療スタイルは、専門特化型の診療を行っている医師が18.3%、専門中心型の診療を行っている医師28.4%、総合中心型の診療を行っている医師36.5%、および総合診療型の診療を行っている医師15.2%であった。勤務する医療機関の所在地は中部医療圏が最も多く、次いで東部医療圏であった。

フレイルの定義の認知度

全ての回答でフレイルの定義の認知度を検討した。言葉の定義を「よく知っている」が134名(22.9%)、「まあまあ知っている」が343名(58.7%)、「あまり知らない」が87名(14.9%)、および「全く知らない」が20名(3.4%)であった。「よく知っている」と「まあまあ知っている」を合わせると、認知度は81.6%であった。

次に属性ごとに認知度を比較した。まず、勤務

している医療機関での比較では、診療所医師(82.4%)および病院医師(80.5%)で有意差は認めなかった。次に、診療スタイルごとに比較すると、領域を超えて全ての健康問題に対応した総合診療型の診療を行っている医師のフレイルの定義の認知度(92.0%)は、専門特化型医師(74.5%)、専門中心型医師(81.3%)、および総合中心型医師(82.2%)と比較して有意に高かった(p<0.05)(表2)。

フレイル予防事業の認知度

厚生労働省が実施しているフレイル予防事業については、「よく知っている」が10名(1.7%)、「まあまあ知っている」が107名(18.3%)、「あまり知らない」が311名(53.2%)、および「全く知らない」が157名(26.8%)であった。「よく知っている」と「まあまあ知っている」を合わせても20.0%の認知度であった。また、大分県や地方自治体が行っているフレイル予防活動は「よく知っている」が5名(0.9%)、「まあまあ知っている」が74名(12.6%)、「あまり知らない」が304名(51.8%)、および「全く知らない」

表2. フレイルの定義と予防事業の認知度

	専門特化型(n=106)	専門中心型(n=166)	総合中心型(n=213)	総合診療型(n=88)
<u>フレイル定義の認知度</u>				
1. 良く知っている	22名 (20.8%)	32名 (19.3%)	52名 (24.4%)	26名 (29.5%)
2. まあまあ知っている	57名 (53.8%)	103名 (62.0%)	123名 (57.7%)	55名 (62.5%)
3. あまり知らない	22名 (20.8%)	25名 (15.1%)	30名 (14.1%)	6名 (6.8%)
4. 全く知らない	5名 (4.7%)	6名 (3.6%)	8名 (3.8%)	1名 (1.1%)
認知度 (1+2)	79名 (74.6%)	135名 (81.3%)	175名 (82.1%)	81名 (92.0%)*
<u>厚労省のフレイル予防事業の認知度</u>				
1. 良く知っている	0名 (0.0%)	1名 (6.1%)	6名 (2.8%)	3名 (3.4%)
2. まあまあ知っている	18名 (16.8%)	27名 (16.4%)	39名 (18.4%)	21名 (23.6%)
3. あまり知らない	51名 (47.7%)	88名 (53.3%)	120名 (56.6%)	45名 (50.6%)
4. 全く知らない	38名 (35.5%)	49名 (29.7%)	47名 (22.2%)	20名 (22.5%)
認知度 (1+2)	18名 (16.8%)	28名 (22.5%)	45名 (21.2%)	24名 (27.0%)
<u>県・自治体のフレイル予防事業の認知度</u>				
1. 良く知っている	0名 (0.0%)	0名 (0.0%)	3名 (1.4%)	2名 (2.2%)
2. まあまあ知っている	7名 (6.5%)	21名 (16.4%)	26名 (12.2%)	18名 (20.2%)
3. あまり知らない	52名 (48.6%)	84名 (53.3%)	120名 (56.3%)	43名 (48.3%)
4. 全く知らない	47名 (44.9%)	61名 (29.7%)	43名 (30.0%)	26名 (29.2%)
認知度 (1+2)	7名 (6.5%)	21名 (16.4%)	29名 (13.6%)	20名 (22.4%)*

*p<0.05,専門特化型と比較して

が204名 (34.8%) であり、「よく知っている」と「まあまあ知っている」を合わせ認知度は13.5%であった。属性ごとの認知度の比較では、診療所医師 (19.7%) および病院医師 (19.4%) に違いはなく、診療スタイルとの関連性では、総合診療型医師において、県・自治体が行っている予防活動の認知度が専門特化型医師と比較して有意に高かった (表2)。

フレイル予防活動に参加したことがあると回答した医師は118名 (20%) だった。フレイル予防活動ごとにみると高齢者向け健康講座の参加58名、勉強会の開催67名、交流の場の提供22名、啓発ポスター・動画の作成4名、フレイルチェック開催協力5名で、27名が複数の予防活動に参加していた。活動参加割合は専門特化型医師13.0%、専門中心型医師18.2%、総合中心型医師28.1%、総合診療型医師34.7%であり、総合診療型医師では専門特化型医師、専門中心型医師と比較して有意に高率であった。また、総合領域医師では99名 (30.1%) がいずれかの予防活動に参加しており、専門領域医師 (44名, 16.1%) と比較して有意に高値であった ($p<0.01$)。

日常診療でのフレイルに対するスクリーニングの実施状況

フレイルのスクリーニングの実施状況を検討した結果を表3に示す。「積極的にを行っている」が2.0%、「ある程度行っている」が27.6%、「ほとんど行っていない」が48.1%、および「全く行っていない」が20.1%であった。「積極的にを行っている」と「ある程度行っている」を合わせると29.6%であった。

次に属性ごとに実施状況を比較した。まず、勤務している医療機関での比較では、診療所医師 (28.5%) では病院医師 (31.3%) と比較してスクリーニングの実施が低かったが有意差は認めなかった。次に、診療スタイルごとの比較では、実施すると回答した医師は、専門特化型医師では21.7%、専門中心型医師では30.7%、総合中心型医師では28.6%、総合診療型医師では44.3%であった。総合診療型医師では他の群と比較して有意にスクリーニング実施率が高かった。

日常診療におけるフレイルに関する問診の実施状況

身体面、精神・社会面および口腔面に関するフレイル基準のうち、実際の日常診療においてどの項目がフレイルを認識するうえで問診されやすいのかを検討した。身体面でしばしば質問すると回答した割合は、体重減少61.8%、疲労感46.1%、身体活動量69.8%、歩行速度25.8%、筋力・握力の低下27.1%であった。精神・社会面に関して、質問すると回答した割合は、記憶力低下57.3%、見当識低下32.8%、閉じこもりリスク51.5%、社会活動・交流参加54.3%で、口腔面では、口腔機能低下18.3%、嚥下機能57.0%、食事量低下79.9%であった。診療所医師と病院医師とでは、身体面、口腔面で質問すると回答した割合において差は認めなかった。精神・社会面での質問として、閉じこもりリスクについて質問すると回答した割合は診療所医師 (57.1%) では病院医師 (46.2%) に対して有意に高かった ($p<0.01$)。

次に、フレイル問診の実施割合が専門領域医師と総合領域医師で異なるか否かについて検討した。

表3. フレイルのスクリーニング実施状況

	全体 (n=586)	専門特化型 (n=106)	専門中心型 (n=166)	総合中心型 (n=213)	総合診療型 (n=88)
1. 積極的に実施	12名 (2.0%)	3名 (2.8%)	2名 (1.2%)	2名 (0.9%)	5名 (5.7%)
2. ある程度実施	162名 (27.6%)	20名 (18.9%)	49名 (29.5%)	59名 (27.7%)	34名 (38.6%)
3. 殆ど行わない	282名 (48.1%)	44名 (41.5%)	83名 (50.0%)	113名 (53.1%)	42名 (47.7%)
4. 全く行わない	118名 (20.1%)	40名 (37.7%)	32名 (19.3%)	38名 (17.8%)	8名 (9.1%)
実施する (1+2)	174名 (29.6%)	23名 (21.7%)	51名 (30.7%)	61名 (28.6%)	39名 (44.3%)*

* $p<0.05$, 専門特化型、専門中心型、および総合中心型と比較して

表4. 医師の診療スタイルとフレイルに関する問診実施率

	専門特化型 (n=106)	専門中心型 (n=166)	総合中心型 (n=213)	総合診療型 (n=88)
身体面				
体重減少	51名 (48.1%)	102名 (61.4%)*	147名 (69.0%)*	56名 (63.6%)*
疲労感	41名 (38.7%)	75名 (45.2%)	106名 (49.8%)	42名 (47.7%)
身体活動量低下	66名 (62.3%)	114名 (68.7%)	163名 (76.5%)*	59名 (67.0%)
歩行速度低下	36名 (34.0%)	41名 (24.7%)	43名 (20.2%)	28名 (31.8%)
筋力・握力の低下	34名 (32.1%)	42名 (25.3%)	55名 (25.8%)	23名 (26.1%)
精神・社会面				
記憶力低下	53名 (50.0%)	88名 (53.0%)	132名 (62.0%)	54名 (61.4%)
見当識低下	30名 (28.3%)	47名 (28.3%)	80名 (37.6%)	31名 (35.2%)
閉じこもりリスク	41名 (38.7%)	81名 (48.8%)	119名 (55.9%)*	57名 (64.8%)*,**
社会活動・交流への参加	44名 (41.5%)	77名 (46.4%)	129名 (60.6%)*,**	61名 (69.3%)*,**
口腔面				
口腔機能低下	16名 (15.1%)	24名 (14.5%)	47名 (22.1%)	18名 (20.5%)
嚥下機能低下	39名 (36.8%)	81名 (48.8%)	143名 (67.1%)*,**	66名 (75.0%)*,**
食事量低下	72名 (67.9%)	137名 (82.5%)*	173名 (81.2%)*	74名 (84.1%)*

*p<0.05,専門特化型と比較して,**p<0.05,専門中心型と比較して

表4に示すように、身体面については、体重減少の問診実施率が専門特化型医師において有意に低かったが、それ以外の項目では各群に差を認めなかった。精神・社会面のなかで、閉じこもりリスク評価と社会活動・交流への参加に関する問診実施率は総合診療型医師で最も高く、専門特化型、専門中心型医師と比較して統計学的に有意に高値であった。また、専門特化型医師と比較すると、総合中心型医師の閉じこもりリスク評価および社会活動・交流への参加の問診は高率に実施されていた。口腔面では、総合診療型医師と総合中心型医師における嚥下機能に関する問診実施率が専門特化型医師、専門中心型医師と比較して高値であった。また、専門特化型医師では食事量低下に関する問診実施が他の群と比較して有意に低かった。

考察

今回のアンケート調査で、大分県医師会員におけるフレイルの定義の認知度は80%を超えていた。その一方で、日常診療におけるフレイルのスクリーニング、およびフレイルを意識した問診は十分に行えていないことが明らかになった。診療スタイルごとにみると、領域を超えて全ての健康

問題に対応した診療を行っている医師（総合診療型医師）において、定義の認知度は高く、スクリーニング実施、フレイルを意識した問診の実施が高率になされていた。

2018年に実施された日本臨床内科医会員を対象としたアンケート調査では、フレイルの概念がかりつけ医に浸透しているかの問いに対して、「大いにしている」との回答が5.5%、「ある程度している」が62.4%であった⁹⁾。つまり約3人に1人が浸透していないと回答していた。約5年が経過した今回の調査結果では「良く知っている」と「まあまあ知っている」を合わせると81.6%が認知していると回答した。調査対象が異なり、また浸透度と認知度には若干のニュアンスの違いはあるが、フレイルの用語は徐々に浸透し、認知されてきたと理解される。一方、清野らによる大都市在住高齢者を対象とした研究では、フレイルの認知度は20.1%（男性15.5%、女性24.3%）と低水準であった¹⁰⁾。認知度の高い集団は社会経済状態や社会活動・運動・食習慣が良好な女性であり、フレイル対策が必要な高齢者ではフレイル認知度が低いという結果が示されている。このことは、日常診療におけるハイリスク者のスクリーニング、そして一般住民への啓発を通してフレイル予防・

改善を促す具体策につなげていくことが急務であることを示唆している。

Friedらは身体的フレイルの定義として、体重減少、疲労感、活動量低下、歩行速度低下、筋力・握力低下の5項目を診断基準として、3つ以上に当てはまる場合はフレイルと診断し、1つまたは2つ該当する場合はプレフレイルとした⁵⁾。この基準を用いた研究で、地域在住の日本人高齢者におけるフレイルの推定有病率は8.7% (7.5% -9.9%)、プレフレイルが40.8% (38.7% -42.9%)、ロバストが50.5% (48.4% -52.6%)であり、フレイルは女性、社会経済的地位の低い人に多くみられたと報告されている¹¹⁾。この表現型は先の3年間に起こる転倒、移動障害、ADL障害、入院、生命予後に関連していることが明らかになっている。今回の研究では、日常診療でこの5項目を認識するための問診が行われているかを検討したが、体重減少、疲労感、身体活動量低下については問診でしばしば確認される項目であったが、歩行速度低下と筋力・握力低下については日常診療のなかで認識するのが難しい項目であると考えられた。Friedらの判定指標は国際的に用いられることが多いが、日本における日常診療のなかでは、かかりつけ医が時間や労力をかけずに実施できるように簡便化されることや、あるいは項目の修正が必要かもしれない。

本研究は大分県医師会員を対象とした調査であるが、回答者のうち15%の医師が自身を“領域を超えて全ての健康問題に対応した診療を行う医師”と回答した。この診療スタイルの医師はフレイルの定義や予防事業の認知度が高く、スクリーニングの実施率の高い傾向があり、日常診療でフレイルを意識した診療をより実施していると考えられた。問診実施率をみると総合診療型医師は身体的な問診は専門領域医師と大きな違いはなく、一方で、閉じこもりリスク評価や社会活動・交流への参加の有無について問診実施率が専門領域医師よりも有意に高かった。社会的孤立や外出頻度の低下は高次生活機能の低下リスクとなり¹²⁾、生存率にも関連していることが示されており¹³⁾、社

会的フレイルが高齢者の将来の健康へもたらす負の影響は重大と捉えられている。社会的フレイルは身体的フレイルよりも先行して生じることが知られており、フレイル予防は社会的フレイルから始めることが重要であると認識されている。本研究により、社会的フレイルを認知し、予防に繋げることが総合診療医師の重要なスキルであることが再確認された。

近年、老化に伴う口腔機能の低下（オーラルフレイル）が低栄養や心身の機能低下に繋がることが注目されている¹⁴⁾。今回、基本チェックリスト⁷⁾よりオーラルフレイルの3項目を抜粋し、その項目の問診実施率を算出した。「半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか」等の口腔機能評価の実施率は診療スタイルに関わらず問診にくい項目と思われた。一方、嚥下機能低下や食事量低下の問診は高率に行われていた。しかし、ここでも総合診療型医師における実施率が高く、専門特化型医師では低かった。

Muntherらは、カルテにフレイル項目の記録があった高齢者において緩和ケアや老年科への相談、およびケアのゴールについての話し合い、蘇生処置不要のコードステータスの変更が高頻度であったと報告している¹⁵⁾。医師は、進行がんのような明確な医学的診断に対しては事前ケアプランの必要性を認識することには慣れているが、臓器システムアプローチに適合しないフレイルを見逃している可能性があると思われる。本研究でフレイル問診実施率が専門特化型医師で低かったことから、専門医においても日常診療のなかでフレイル認識のための問診が必要であり、それによって患者中心のケアを促進する可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は自己記入式アンケート結果によるものであり、実際の診療を正確に記述したものではない。しかし、フレイルを意識した診療の実態を測るデータとしては有用と思われる。第二に、対象を大分県医師会員としたことから、医師経験年数が長い医師および男性の比率が高くなり、卒後10年以下の若い医師が少数しか含まれていない。し

たがって、この結果は医師全体に一般化することはできない。第三に、本アンケートは任意回答式の郵送型アンケートであるためフレイルに関心のない医師からの回答率が相対的に少なくなり、認知度や問診実施率が実際よりも高く出た可能性は否めない。しかし、回答者の属性との関連では、認知度や問診実施率は勤務施設や医師の診療スタイルと関連していることが明らかとなった。

フレイルは自立と要介護状態の中間に位置する病態として理解されている。種々の介入が可能な状況、すなわち可逆的な状態と捉え、老年医学的な介入により恩恵を受ける対象者をフレイル高齢者として定義付ける流れが出始めている。フレイルは適切な介入や支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像であることから、今回の研究で、フレイルを日常診療の中で早期に捉えて要介護予防に繋げるためには、かかりつけ医へのさらなる啓発、診療スタイルに関わらず精神・社会面、口腔面での問診率を上げること、およびフレイル診断ツールの簡略化や修正を検討する必要があると考えられる。

謝辞

本研究の実施に対してご協力をいただきました大分県医師会の吉賀攝常任理事、榎野好世課長、およびアンケートにご回答いただきました大分県医師会員の先生方に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 内閣府. 高齢者の状況
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/html/zenbun/s1_1_1.html
- 2) Clegg A, et al: Frailty in elderly people. *Lancet* 381:752-762, 2013
- 3) Graham MM, et al: Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 29:1610-1615, 2013
- 4) Cunha AIL, et al: Frailty as a predictor of adverse outcomes in hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 56:100960, 2019
- 5) Fried LP, et al: Frailty in older adult: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:146-156, 2001
- 6) Vermeiren S, et al: Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 17:1163.e1-1163.e17, 2016
- 7) 佐竹昭介: 基本チェックリストとフレイル. *日老医誌* 55:319-328, 2018
- 8) Satake S, Arai H: The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 20:992-993, 2020
- 9) 時事メディカル 臨床内科医会アンケート.
<https://medical.jiji.com/topics/859>
- 10) 清野 諭 ほか: 大都市在住高齢者のフレイルの認知度とその関連要因67:399-412, 2020
- 11) Murayama H, et al: National prevalence of frailty in the older Japanese population: Findings from a nationally representative survey. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 91:104220, 2020
- 12) Fujiwara Y et al: Synergistic or independent impacts of low frequency of going outside the home and social isolation on functional decline: A 4-year prospective study of urban Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 17:500-508, 2017
- 13) Sakurai R et al: Co-existence of social isolation and homebound status increase the risk of all-cause mortality. *Int Psychogeriatr* 31:703-711,2019
- 14) Dormenval P, et al: Associations between malnutrition, poor general health and oral dryness in hospitalized elderly patients. *Age Ageing* 27:123-128, 1998.
- 15) Munther M, et al: Frailty Recognition by Clinicians and its Impact on Advance Care Planning. *Am J Hosp Palliat Care* 38:371-375, 2021

鹿児島県徳之島3町における水道水リチウムと自殺率、総死亡率、寿命の関連

河野健太郎¹⁾・寺尾 岳¹⁾・古元 義²⁾

松川 岳久³⁾

1) 大分大学医学部精神神経医学講座

2) サントリー食品インターナショナル株式会社

3) 順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座

要旨

リチウムは原子番号3番の元素であるが、精神科領域では双極性障害の第一選択薬として広く使用されている。他方、水道水に含まれる微量なリチウムが自殺予防や認知症予防に役立つ可能性を示唆する疫学的な研究がある。今回は、以前の研究において高濃度のリチウム濃度が検出された徳之島町を含む徳之島の3町（徳之島町、伊仙町、天城町）において、再度6ヶ所ずつ水道水を採取して質量分析法でリチウム濃度を測定した。さらに、3町の自殺率、総死亡率、平均寿命との関連を検討した。その結果、平均リチウム濃度は、天城町0.93 $\mu\text{g/L}$ 、伊仙町0.87 $\mu\text{g/L}$ 、徳之島町3.81 $\mu\text{g/L}$ であった。分散分析で、3町間に有意差を認めなかった。3町間のリチウム濃度に有意差がなかったために、自殺率、総死亡率、平均寿命との関連を検討するには至らなかった。水道水リチウムが心身に及ぼす影響については、さらなる研究が必要である。

1. 緒言

リチウムは原子番号3番の元素であるが、精神科領域では双極性障害の第一選択薬として広く使用されている。油から合成される他の薬剤と異なり、リチウムは元素として自然界にも広く分布し、水道水にも微量ながら含まれている。私どもは、大分県の全18市町村の水道水リチウム濃度を測定し、2002年から2006年の自殺率を年齢分布や性比で補整した上で標準化死亡比として表現した。その上で、各市町村の人口で補整し、重み付け最小自乗法にて水道水リチウム濃度と自殺率の関連を検討したところ、リチウム濃度と自殺率の間に有意な負の相関を認めた¹⁾。

次に私どもは、研究のフィールドを九州全域に広げ、274市町村すべてにおいて水道水リチウム濃度を測定した。水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、女性においては有意な相関は見られなかった。自殺に影響する要因すなわち高齢者率や単独世帯率、短大以上の教育歴を有する率、第一次産業従事率、完全失業率、婚姻率、年間平均気温、郵便貯金の額で補正したところ、水道水リチウム濃度と男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めた²⁾。

さらに私どもは、研究のフィールドを日本全域へ広げ、全国808市区を対象に水道水リチウム濃度を測定した。その結果、水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、やはり女性において

別冊請求先：寺尾 岳
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部 精神神経医学講座
e-mail : terao@oita-u.ac.jp

は有意な相関は見られなかった³⁾。

リチウムのもう一つの作用として, 認知症予防効果も注目されており⁴⁾, 私どもは厚生労働省からのレセプトデータを利用して, 全国808市区における認知症有病率と水道水リチウム濃度の関連を検討したところ, 今度は男性ではなく, 女性において水道水リチウム濃度とアルツハイマー型認知症の有病率の間に有意な負の相関を認め⁵⁾。

このように, 微量なりチウムの抗自殺効果や抗認知症効果に関してはさらに検討する意義があると考えられる。

2. 方法

当初の目的は, 以前の研究²⁾で, 最も高い水道水リチウム濃度 (130 $\mu\text{g/L}$) が測定された徳之島町とそれよりもかなり低い濃度が測定された伊仙町 (1.1 $\mu\text{g/L}$) や天城町 (0.3 $\mu\text{g/L}$) の住民の健康度を比較することが目的であった。3町は同じ島内であるので, 気象, 経済, 保健福祉など自殺に影響する要因がほぼ同じと想定され, したがって住民の健康度に対する水道水リチウムの効果の違いが抽出されやすいと考えた。そのため, 健康教育の場を利用して住民に協力を依頼して血中リチウム濃度を測定し, 精神状態との関連を検討することを目的としていた。

しかし, 新型コロナウイルス感染症のために住民対象の健康調査が出来ず, それに代わる研究として, 今回の研究を行った。以前水道水リチウム濃度を測定したのは3町それぞれ1ヶ所ずつで町役場の方に水道水を送っていただいたものであった。しかしながら, 3町それぞれ水源が10前後あり, たとえば徳之島町では13の浄水場がそれぞれ異なる水源を有している。したがって, 1か所だけの採水では不十分と考えられた。しかしながら, すべての水源を網羅することは時間的にも物理的にも困難であり, 可能な範囲でひとつの町当たり6か所, 合計18か所の水道水を採取した。微量な水道水リチウム濃度の測定は質量分析法により共同研究者 (T.M.) が行った。そして, 公表されている3町の自殺率, 総死亡率, 平均寿命などとの

関連を検討した。具体的には, 自殺者数や総死亡者数は厚生労働省の人口動態統計を用い, 平均寿命は厚生労働省の生命表を用いた。人口は総務省の住民基本台帳を用いた。

なお, 自殺率に関しては, 3町の2017年から2021年における自殺者数を全国の自殺者の年齢分布と照合して年齢階級別に補正し, 全国平均を100として, 自殺の標準化死亡比 (standardized mortality ratio : SMR) を算出した。この値が100を下回ると全国平均より自殺者が少なく, 100を超えると全国平均より自殺者が多いことになる。このように計算する理由は, 自殺率は通常年齢によって大きな違いがあることから, 異なった年齢構成を持つ地域別の自殺率を, そのまま比較することはできないからである。総死亡率は身体疾患や事故, 自殺, 老衰などすべての原因による死亡率であるが, 自殺率と同様にSMRを算出した。寿命に関しては, 厚労省が市区町村別のデータを2010年と2015年に生命表として公表しているが, 現時点でそれ以後のデータがないためにこの2つの平均を算出した。

なお, 通常は統計学的に有意差や相関を計算するところであるが, わずか3町の比較になるために, 3町の水道水リチウム濃度の比較に分散分析を用いた以外は, 回帰分析などの統計解析は行わず, 平均値の大きさの順序から検討した。また, 本研究は大分大学医学部倫理委員会の承認を得た。

3. 結果

3. 1. 水道水リチウム濃度と人口

18か所の採取点における水道水リチウム濃度を表1に示す。3町全体の平均リチウム濃度は1.87 $\mu\text{g/L}$ で, 各町の平均リチウム濃度は天城町0.93 $\mu\text{g/L}$, 伊仙町0.87 $\mu\text{g/L}$, 徳之島町3.81 $\mu\text{g/L}$ であった (表2)。徳之島町は以前の130 $\mu\text{g/L}$ には及ばなかったが, 1か所 (きむきゅらホテル) だけ20.69 $\mu\text{g/L}$ と高値を示した。3町間で比較すると, 数値的には徳之島町が高かったが, 分散分析で3町間に有意差を認めなかった。表2には, 3町のリチウム濃度とともに町の大きさを示すために

表4. 水道水リチウム濃度と総死亡の SMR

	前回Li 濃度 $\mu\text{g/L}$	今回Li 濃度平均 $\mu\text{g/L}$	総死亡SMR2017~2021男女込み平均(全年齢階級により計算)	総死亡SMR2017~2021男平均(全年齢階級により計算)	総死亡SMR2017~2021女平均(全年齢階級により計算)
徳之島町	130.0	3.81	101.35	107.93	95.14
天城町	0.3	0.93	108.31	126.28	89.82
伊仙町	1.1	0.87	105.75	110.62	98.07
大分市	43.0		92.59	92.17	93.50
全国	2.4		100.00	100.00	100.00

表5. 水道水リチウム濃度と平均寿命

	前回Li 濃度 $\mu\text{g/L}$	今回Li 濃度平均 $\mu\text{g/L}$	平均寿命2010/2015男平均	平均寿命2010/2015女平均
徳之島町	130.0	3.81	78.7	86.8
天城町	0.3	0.93	78.8	86.4
伊仙町	1.1	0.87	79.0	86.1
大分市	43.0		81.4	87.6
全国	2.4		79.8	86.6

4. 考察

今回の調査研究においては、徳之島町で以前の $130\mu\text{g/L}$ という高濃度リチウムを含んだ水道水は確認されなかった。この理由のひとつは、今回採取した水源以外の水源に高濃度リチウムが含有されている可能性と、なんらかの経時的変化でリチウム濃度が低下した可能性が考えられる。いずれにしても、徳之島町で1ヶ所だけ $20.69\mu\text{g/L}$ と高値を示し、これは全国平均の $2.4\mu\text{g/L}$ よりもかなり高いことから、他の町よりも高濃度のリチウムを含む水源が存在する可能性はある。しかしながら、3町間のリチウム濃度に有意差はなく、今回調査した自殺のSMR, 総死亡のSMR, 平均寿命のいずれもリチウムとの関連を検討するには至らなかった。

なお、徳之島伊仙町出身の泉重千代氏は1976年に存命の日本最高齢という扱いになり、1979年にはギネスブックで世界最高齢と認定されたが、2009年版以降のギネス世界記録は泉の年齢の信憑性の疑問を掲載するようになり、2012年版で泉の記録の認定を取り消した⁶⁾。今では、105歳が通説となっているがそれでも長寿であることには変わりはない。しかしながら、今回の研究では伊仙町の平均寿命は86.1歳(表5)と全国平均の86.6

歳と差がなかった。

結論として、今回の研究では徳之島の3町の水道水リチウム濃度に差はなく、自殺, 総死亡, 寿命に対する水道水リチウム濃度の影響は検討できなかった。水道水リチウムが心身に及ぼす影響については、さらなる研究が必要である。

謝辞

今回の研究は、サントリー食品インターナショナルからの研究費をもとに大分大学とサントリー食品インターナショナルの共同研究として行った。ここに、サントリー食品インターナショナルへ謝意を表す。

文献

- 1) Ohgami H et al.: Lithium levels in drinking water and risk of suicide. Br J Psychiatry. 194:464-5, 2009.
- 2) Ishii N et al.: Low risk of male suicide and lithium in drinking water. J Clin Psychiatry. 76:319-26, 2015.
- 3) Kugimiya T et al.: Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan. Bipolar Disord. 23:33-40, 2021.

- 4) Ishii N et al.: The present state of lithium for the prevention of dementia related to Alzheimer's dementia in clinical and epidemiological studies: a critical review. *Int J Environ Res Public Health*. 18:7756, 2021.
- 5) Muronaga M et al.: Lithium in drinking water and Alzheimer's dementia: epidemiological findings from National Data Base of Japan. *Bipolar Disord*. 24:788-794, 2022.
- 6) 泉重千代 Wikipedia <https://ja.wikipedia.org/wiki/泉重千代>

SDQを用いた5歳児精密健診の効果についての検討

高橋 瑞穂・井上 真紀・井原 健二

大分大学医学部小児科学講座

要旨

【緒言】発達障がい児は早期の気付き、適切な支援、就学に向けた連携が重要である。大分県内の5歳児健診事業の中にSDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) を児の支援に活用している自治体がある。今回5歳時と7歳時に行ったSDQの結果を評価し5歳児健診の意義について検討した。【方法と結果】対象は2015年11月から2021年3月の期間に大分県内4つの自治体で5歳児精密健診を受診した児。5歳時と就学後に保護者と保育者・教育者が記載したSDQ評価を比較した。向社会性と行為はNeedが減少し、仲間関係と多動のNeedは高いまま推移した。3つの領域で保護者より保育者・教育者のNeedが高い傾向であった。【考察】向社会性のNeedの低下は精密健診後の介入が影響を与えた可能性があるが、行為では約5割のNeedがあり7歳時でも問題を抱える児童が多いことが伺われる。SDQのNeedが高い児には、その特性に応じた具体的な対応と環境を整備する方法を保育者・教育者に提供する必要性が示唆された。【結語】5歳時と7歳時のSDQアンケート結果を比較し子どもの困りの傾向や変化を読み取ることで、5歳児精密健診の取り組みの意義、そしてSDQ結果に応じた保育者・教育者の対応方法を検討することができた。

I. 緒言

小児の発達障がいは、早期に支援の必要性に周囲が気づき、それに応じた適切な支援、特に就学前から親子への支援と小学校入学に向けた早期連携の重要性が報告されており¹⁾、自治体毎の取り組みが全国で行われている。

すべての子どもが心身ともに健康に成長するため、子どもの「個性」を周囲が理解し、長所を伸ばし、短所を早期に克服する支援をするために、大分県内の自治体では2007年度から「5歳児健診／相談会」事業を実施しており2022年度現在は15か所の市町で行っている。また由布市については2014年度から「5歳児健診／相談会」を受診する児の保護者と保育者（保育士等）に、子どもの強さと苦手さに関するアンケートであるSDQ

(Strengths and Difficulties Questionnaire) を実施し、保護者、居住する地域の保健・福祉行政、教育委員会が児の特性に合わせた支援のために活用している。さらに、就学後には、保護者と学校関係者（担任教師等）に再度SDQを実施し、その時点で子どもの「個性」を再度確認し、保護者、地域の保健・福祉行政、教育委員会で共有しながら、これまでの支援を評価し、以後の関わり方について検討している。また由布市以外の国東市、豊後大野市、九重町でもそれぞれの自治体の5歳児健診に合わせて独自にSDQを用いた指導を行っている。

今回、県内の4つの自治体で実施した5歳時と7歳時に行ったSDQの結果を評価することで、5歳児健診の意義について検討した。

別冊請求先：井原 健二

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地
大分大学医学部 小児科学講座

TEL : 097-586-5834 FAX : 097-586-5839

e-mail : k-ihara@oita-u.ac.jp

II. 方法

1) 対象

2015年11月1日から2021年3月31日の期間に大分県内の由布市、国東市、豊後大野市、九重町の4自治体で行われた「5歳児健診/相談会」において保健師や地元医師等から「要精密健診」の判定を受け、大分大学医学部小児科学講座が派遣した小児科医による「5歳児精密健診」を受診した児を対象とした(表1)。「5歳児精密健診」を受診した際、保護者に研究について説明し、同意を得て保護者と保育者(保育士等)にSDQの記載を依頼した。就学後(小学1年生の3学期)に再度保護者と教育者(担任教師等)にSDQの記載を依頼した。今回は対象者の中から、保護者より研究への参加の同意が得られ、また各自治体が提供可能と判断した年(単年または複数年)のみにてデータを集計し解析した。

表1. 大分県内4自治体の5歳児健診対象者とSDQ

	対象年	一次健診 対象者	二次健診 対象者	三次健診 (精密健診) 対象者	5歳時 SDQ	7歳時 SDQ
由布市	2016年	292	78	6*	6*	6*
国東市	2016年	-	-	6**	6**	6**
豊後大野市	2017年	-	-	13	13	#
九重町	2018年	-	-	-	#	7
	2019年	-	-	-	#	6
	2020年	-	-	6	6	#
	2021年	-	-	1	1	#

* 6名は同一児童
**6名は同一児童
-, 人数不詳
#, SDQ未施行

由布市は2016年に5歳児対象の一次健診を受けた292名の中で二次健診の対象と判断された5歳児(78名)についてさらに精密健診(三次健診)対象児を抽出した(6名)。二次健診の対象の78名に5歳時のSDQ調査を実施し、さらに2年後の7歳時にもSDQ調査を行った。2回とも保護者とともに保育者(または教育者)に対してSDQ調査を行った。

国東市では2016年に精密健診を受けた児6名のみに対し、5歳時とその2年後2018年の7歳時にSDQ調査を行った。2回とも保護者と保育者(または教育者)に調査した。

豊後大野市では2017年に5歳児精密健診を受け

た13名について、保護者に対してのみSDQ調査を行った。

九重町では2020年と2021年に5歳児精密健診を受けた計7名の5歳時の結果と、2016年と2017年に5歳児精密健診を受けた計13名について7歳時のみSDQ調査を行った。保育者(または教育者)に対してSDQ調査を行った。

本調査研究「子どもの強さと困りの早期評価と支援に関する研究」は大分大学医学部倫理委員会の承認(研究責任者高橋瑞穂, 承認番号921)を受け実施した。

2) SDQ調査

日本語版SDQ(Strength and Difficulties Questionnaire)を用いて、SDQの25項目の数字を得点として集計し、(A) 向社会性の問題、(B) 仲間関係の問題、(C) 情緒の問題、(D) 多動・不注意の問題、(E) 行為の問題、の5つの領域に分けて評価した。領域毎にLow Need, Some Need, High Needと評価された人数を算出した。このうちSome NeedとHigh Needを合わせてNeedと表し、その割合の変化を比較検討した。

III. 結果

1. 保育者(または教育者)による評価: 5歳時; 保育士 7歳時; 教師

由布市と国東市で5歳児精密健診を受けた児12名(由布市6名, 国東市6名)の5歳時と7歳時のSDQ評価を比較した(図1)。(A) 向社会性の領域ではNeedの割合が67%から42%へ、(E) 行為の領域では83%から50%へ減少した。一方(B) 仲間関係の領域では58%が67%、(D) 多動・不注意の領域では75%が67%とNeedの割合は高いまま推移した。

由布市については、精密健診受診児を除いた「非精密健診受診児」72名のSDQ評価を比較した(図2)。(A) 向社会性の領域では2年間で39%が38%とNeedの割合に大きな変化はなかった。(E) 行為の領域では25%が13%、(B) 仲間関係の領域では33%から8%に低下した。(C) 情緒の領域では8%が7%、(D) 多動・不注意の領域で

は15%が14%とNeedの割合は比較的低率で推移した。

図1. 保育者教育者による精密健診受診児の評価 (5歳時および7歳時：同一児童)

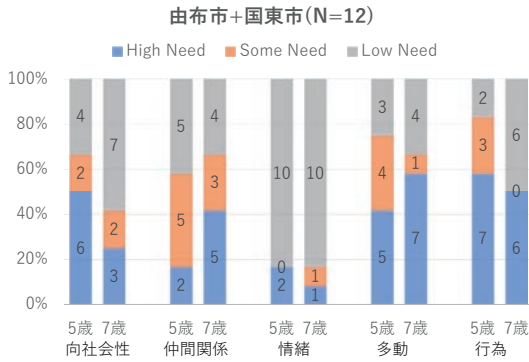


図2. 保育者教育者による非精密健診受診児の評価 (5歳時および7歳時：同一児童)

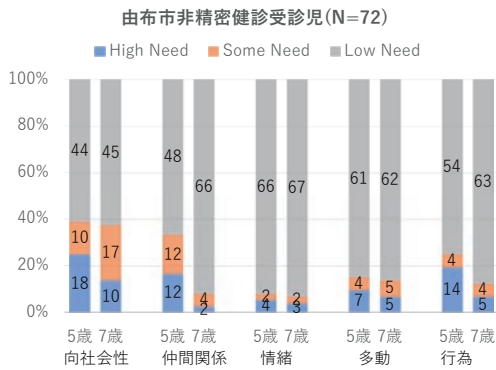
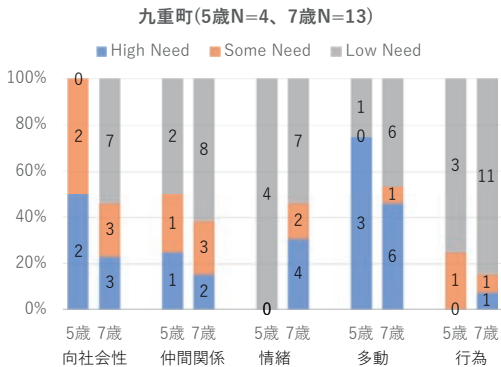


図3. 保育者教育者による精密健診受診児の評価 (5歳時および7歳時：非同一児童)



九重町では5歳児精密健診を受けた4名の5歳時のSDQ評価と、別児童13名の7歳時のSDQ結果を評価した(図3)。異なる児童に対する評価であるため変化を評価できないが、5歳時の(A)向社会性の領域のNeedが100%に対して7歳時の

Needは46%と明らかな違いを確認した。

豊後大野市では保育者(または教育者)の評価は行なっておらず評価できなかった。

2. 保護者による評価

5歳児精密健診を受けた児12名(由布市6名,国東市6名)について、保護者によるSDQ評価について5歳時と7歳時の各領域を比較した(図4)。(A)向社会性の領域ではNeedの割合が50%から17%へ、(E)行為の領域では83%から67%、また(C)情緒の領域では25%が17%とNeedの割合が減少した。一方、(B)仲間関係の領域では17%から42%、(D)多動の領域では33%から58%へNeedの割合が上昇した。

図4. 保護者による精密健診受診児の評価 (5歳時および7歳時：同一児童)

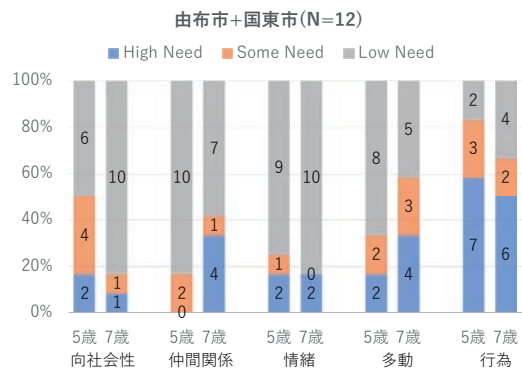
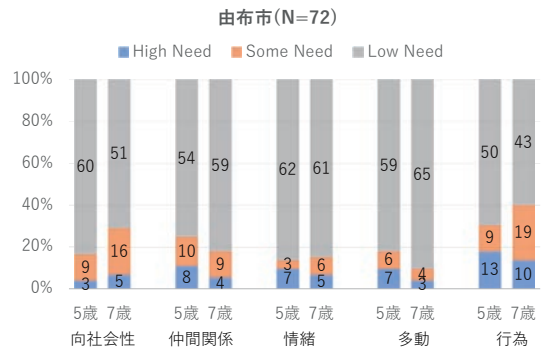


図5. 保護者による非精密健診受診児の評価 (5歳時および7歳時：同一児童)

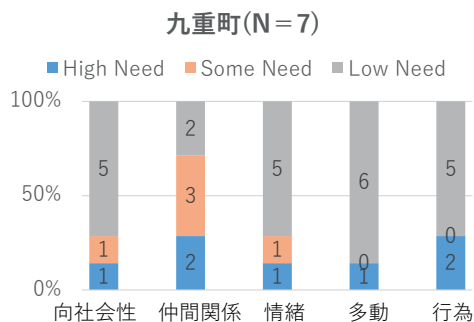


由布市においては、精密健診受診児を除いた「非精密健診受診児」72名の評価を比較した(図5)。(A)向社会性の領域では17%から29%、(E)行為の領域では30%から40%へ2年間で

Needの割合が増加した。一方、(B) 仲間関係の領域では25%が18%、(D) 多動の領域では18%が10%とNeedの割合はやや低下し、(C) 情緒の領域では14%が15%と横ばいであった。

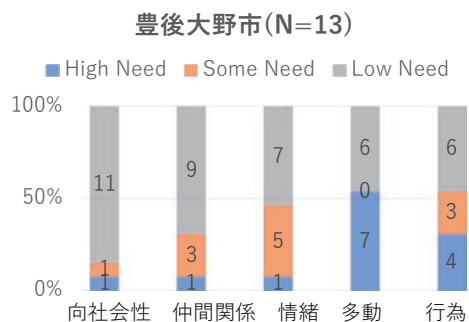
九重町では5歳児精密健診受診児7名で5歳時のみSDQ評価した(図6)。(A) 向社会性は28%、(B) 仲間関係は71%、(C) 情緒は29%、(D) 多動は14%、(E) 行為は29%がNeedの回答であり、他の自治体の5歳時の結果に比して(B) 仲間関係のNeedが高い結果であった。

図6. 保護者による精密健診受診児の評価
(九重町5歳時)



豊後大野市では5歳児精密健診児13名で5歳時のSDQを評価した(図7)。(A) 向社会性は15%、(B) 仲間関係は31%、(C) 情緒は46%、(D) 多動は54%、(E) 行為は54%のNeedがあり、(D) 多動と(E) 行為のNeedが他の自治体よりも高い傾向であった。

図7. 保護者による精密健診受診児の評価
(豊後大野市5歳時)



3. 保育者(または教育者)と保護者の評価の比較

由布市と国東市で5歳児精密健診を受けた児12名について、保護者の評価と保育者(または教育

者)の評価を比較した。(A) 向社会性と(B) 仲間関係、(D) 多動の領域ではNeedの割合が5歳時、7歳時ともに保育者(または教育者)の方が保護者よりも高い傾向であった。特に7歳時と比較すると、(A) 向社会性では保護者17%に対し教員42%、(B) 仲間関係では保護者42%に対し教員67%とNeedと評価された割合が高い傾向であった。

非精密健診受診児に関する比較においては、由布市の72名では、(A) 向社会性と(B) 仲間関係の領域でNeedの割合が保育者(または教育者)の方でやや高く評価されていた。特に5歳時の(A) 向社会性では保護者17%に対し保育者39%、(B) 仲間関係では保護者25%に対し保育者33%とNeedと評価された割合が保育者で高い傾向であった。一方、(D) 多動の領域では5歳時では保護者18%、保育者15%でほぼ同じ割合であった。一方、(E) 行為の領域では保護者の方がNeedと評価された割合が高い傾向にあった。

IV. 考察

就学前に子どもの困りになり得る苦手なことや困難さに気付く機会として5歳児健診を導入する自治体が増えており、大分県においても「5歳児健診/相談会」が導入され15年が経過している。5歳児健診は地域によって実施方法が工夫され、SDQアンケートを事前に行う自治体もある²⁾。5歳児健診についての報告は散見されるが^{3)~6)}具体的な効果の評価は難しい。今回、子どもの社会性や行動を評価するSDQアンケートの5歳時と7歳時の結果を比較することで子どもの困りの傾向や変化を通して、5歳児精密健診の取り組みの効果とその意義について検討した。

5歳と7歳の2回、保護者と保育者(または教育者)によるSDQアンケートを行った由布市と国東市の5歳児精密健診児は計12名にとどまったが、今回の結果は以下のとおりである。(A) 向社会性と(E) 行為の領域でNeedの割合が5歳から7歳で低下する傾向がみられた。特に(A) 向社会性の領域では精密健診受診児のNeedが約6割か

ら約4割へ低下したのに対し、由布市の非精密健診受診児ではほぼ変化していないことから、精密健診後の教育的な介入が影響を与えた可能性がある。(E) 行為の領域では、精密健診受診児のNeedが約8割から約5割へ低下しているものの、非精密健診受診児のNeedが2割程度であることと比較すると、健診後の教育的な介入による効果はあるかもしれないが、7歳の時点でも問題を抱えている児童が多いことが伺われる。(D) 多動の領域では、非精密健診受診児のNeedが約1割であることに比べ、精密健診受診児は8割と高く、7歳時でも顕著な減少はなかった。(B) 仲間関係の領域ではややNeedの割合が増加しており、この二つの領域では精密健診の効果は明らかでなかった。(C) 情緒の領域では、精密健診受診児もNeedの割合が低く、非精密健診受診児との差もみられないことから健診の効果は明らかでなかった。

保護者と保育者（または教育者）の評価を比較すると、精密健診受診児の(E) 行為の領域のNeedの割合はほぼ同等であるのに対し、(A) 向社会性や(B) 仲間関係、(D) 多動の領域では保護者よりも保育者（または教育者）の方がNeedの割合が高かった。保育者（または教育者）による他者からの客観的な評価に比べて保護者のNeedの評価が低めになる傾向は同様の調査を行う上で留意が必要かもしれない。(A) 向社会性の領域では保育者（または教育者）によるNeedの割合が非精密健診受診児でも高かったことは、向社会性のNeedが高い児童数が潜在的に多いことを反映しているのかもしれない。

各領域の傾向については、5歳と比べて7歳でNeedの割合が減っていたのは(A) 向社会性の領域、(E) 行為の領域である。(A) 向社会性の領域の「他人の気持ちをよく気づかう」「誰かが心を痛めていたり、落ち込んでいたり、嫌な思いをしているときなど、すすんで助ける」などの項目で評価される。児が他者を認識すること、他者の感情を理解することなどが苦手であることについて5歳児健診を通して保護者が客観的に認識す

ることで、児に対して他者の理解を促すよう保護者や教員から助言を行うなどの介入がNeedの減少に寄与したかもしれない。また(E) 行為の領域は「カッとなったり、かんしゃくをおこしたりする事がよくある」、「よく他の子とけんかをしたり、いじめたりする」、「よくうそをついたり、ごまかしたりする」などの項目で評価される。児が自分の感情を認識したり行為を理解したりできるよう、対応方法などについて5歳児健診を通して保護者に指導したことが奏功したのかもしれない。

一方、保育者（または教育者）よりもNeedの率が低かった保護者からの回答でも、(B) 仲間関係の領域ではNeedの割合が約2割から約4割、(D) 多動の領域では約3割から約6割へNeedが上昇した。(B) 仲間関係の領域は「一人であるのが好きで、一人で遊ぶことが多い」、「他の子から、いじめの対象にされたり、からかわれたりする」などの項目で評価される。また(D) 多動の領域は「おちつきがなく、長い間じっとしてられない」、「すぐに気が散りやすく、注意を集中できない」、「よく考えてから行動する」などの項目で評価される。7歳時にNeedが増えていることから、児に対する声のかけかたや環境の整備などを保護者への助言として十分に伝えられなかった可能性がある。あるいは保護者の視点では5歳時に問題点として捉えていなかった部分だが、7歳時により顕著となり保護者の認識につながりNeedが増えた可能性も考えられる。これらの領域の5歳児健診後の介入に関しては今後の検討課題である。

今回の調査研究にはいくつもの限界がある。地域毎に5歳時健診の要精密の基準が一定でないため地域毎の項目毎Needの割合や変化にばらつきがみられた。またどの地域も単年または2年ほどの短期間の評価であり対象の人数が少なかった。5歳から7歳にかけてNeedが減少した領域についても、精密健診の介入は自治体毎に様々であり、介入の結果なのか児の成長過程の自然経過なのかは明らかでなく、今回の調査の限界と考える。

一方で、教員の方が保護者よりもNeedと判断した割合が高く、保護者が問題視していなかった

児のNeedに保護者が気付くきっかけになったと推察されること、健診後にNeedが必要な児への対応について保育機関と保護者との連携をつくることできたことを捉えたのではないかと考える。今回はSDQアンケートによる2年間の児の特性の変化を中心に解析したが、学校側の就学した児童の受け入れ状況やいじめなど仲間同士の問題の発生件数、不登校児童数の増減など、学校や地域の教育体制全体への影響について解析することを通して、今後、本事業の意義を確認したいと考えている。

V. 結語

5歳時と7歳時のSDQアンケート結果を比較し子どもの困りの傾向や変化を読み取ることで、5歳児精密健診の取り組みの意義、そしてSDQ結果に応じた保育者・教育者の対応方法について検討することができた。

引用文献

- 1) 主任研究者：小枝達也：軽度発達障害児の発見と対応システムおよびそのマニュアル開発に関する研究。平成18年度厚生労働科学研究，<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken07/>
- 2) 社団法人東京都医師会次世代育成支援委員会5歳児健診事業－東京方式－，https://www.tokyo.med.or.jp/old_inf/gosaiji.toukyouhousiki.pdf
- 3) 子吉知恵美：発達障害の早期発見のための5歳児健診に対する保護者の意識調査，小児保健研究 71：435-442，2012
- 4) 和田健嗣 ほか：5歳児健診における発達障害児の早期発見法に保育者へのStrength and Difficulties Questionnaire (SDQ) を取り入れた場合の有効性に関する研究，日本発達系作業療法学会誌 4：49-58，2016
- 5) 小枝達也：5歳児健診：20年間の経験，認知神経科学 19：7-13，2017
- 6) 田口直子：5歳時健康診査のあり方に関する報告－千葉県Y町の事例に焦点を当てて－，帝京科学大学紀要 13：171-176，2017

小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法の有効性と安全性の検討

堤 茉莉¹⁾・高司 亮¹⁾・島田 隆一¹⁾・道津 剛明¹⁾
大地 克樹¹⁾・本郷 哲央¹⁾・森 崇彰¹⁾・脇田 貴大¹⁾
澁谷 忠正²⁾・秦 聡孝²⁾・浅山 良樹¹⁾

1) 大分大学医学部 放射線医学講座

2) 同 腎泌尿器外科学講座

論文要旨

目的：2022年5月の凍結装置導入以降、当科にて小径腎腫瘍に対して凍結療法を行なった自験例における手技の安全性や有効性を後方視的に検証する。

対象と方法：対象は2022年5月から10月の期間に経皮的凍結療法を行なった9例で、平均年齢77歳（65-88歳）、平均腫瘍径27.4mm（18-38mm）、腫瘍形態は突出型4例、中間型4例、埋没型1例、腫瘍位置は前方5例、後方4例であった。これら9例について凍結療法の技術的成功率、合併症を検討し、治療3ヶ月後以上経過した6例で臨床的成功率を検討した。

結果：凍結療法手技成功率は100%（9/9例）であった。9例中1例（11%）で緊急動脈塞栓術を要する後腹膜出血を認めたと、他には重篤な合併症は認められなかった。術後3ヶ月以上経過した症例において局所制御率は100%（6/6例）であったが、1例に肺転移を認め臨床的成功率は83%（5/6例）であった。

結語：9例の初期経験ではあるが、経皮的凍結療法は小径腎腫瘍に対して安全で有効な低侵襲治療と考えられた。

背景：

CTやMRIなどによる腹部画像診断の進歩に伴い、症状を有しない小径腎腫瘍が偶発的に指摘される機会は増加している¹⁾。小径腎腫瘍の標準治療は腎機能温存を目的とした腎部分切除術が推奨されているが²⁻⁴⁾、高齢者や重篤な合併症を有する患者、片腎患者、von Hippel-Lindau病や結節性硬化症、Birt-Hogg-Dubé症候群などの遺伝性疾患で腎癌が生涯多発する可能性がある患者など、手術の困難な場合も存在する。近年では悪性腫瘍に対するアブレーション治療の有用性が注目され

ており⁵⁾、腎癌診療ガイドラインでは、高齢者、重篤な合併症を有する高リスク患者、手術を希望しない患者等においては小径腎腫瘍に対するラジオ波焼灼術や凍結療法が推奨されている⁶⁾。本邦では2011年に小径腎癌に対する画像ガイド下経皮的凍結療法が保険適応となり、小径腎癌の治療オプションの一つとして普及してきている。当院でも2022年5月に大分県内の医療機関としては初めて凍結療法治療装置が導入され、以降CTガイド下に小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法を行なっている。

本稿では、凍結装置導入から5ヶ月間の初期経験を後方視的に検討し、その技術的成功率、臨床的成功率、合併症について報告する。

別冊請求先：堤 茉莉

大分大学医学部放射線医学講座

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地

TEL：81-97-586-5932 FAX：81-97-586-0025

e-mail：yamahara319@oita-u.ac.jp

対象と方法:

対象

本後方視的研究は大分大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された(承認番号2430)。当院の電子医療記録と放射線データベースを用いて患者を抽出した。2022年5月から10月までの6か月間に、当院においてCTガイド下経皮的凍結療法を施行した9症例、9病変を本稿の対象とした。小径腎腫瘍の術前診断はCTとMRIにて行われた。ヨード造影剤アレルギー既往のある1例を除く8例で4相造影CT(早期動脈相, 皮髄相, 腎実質相, 排泄相)が、ヨード造影剤アレルギー既往のある1例は非造影CTのみが施行され、9例全例で非造影MRIが施行された。

9症例の患者背景は表1に示す通りである。平均年齢77歳(65-88歳)、男性7例、女性2例、初発症例8例、再発(単腎)症例1例、患側は左側4例、右側5例、平均腫瘍径27.4mm(18-38mm)で、腫瘍形態は突出型4例、中間型4例、埋没型1例、腫瘍位置は前方5例、後方4例、術前eGFRが60ml/min/1.73m²未満の症例は6例(30ml/min/1.73m²未満の症例は含まれない)であった。

表1 患者背景

患者数		9
腫瘍数		9
年齢	平均(範囲)	77(65-88)
性別(%)	男性	7(78%)
	女性	2(22%)
初発, 再発	初発	8
	再発(片腎)	1
左右(%)	左	4(44%)
	右	5(56%)
腫瘍径(mm)	平均(範囲)	27.4(18-38)
腫瘍形態*	突出型	4
	中間型	4
	埋没型	1
腫瘍位置	前方	5
	後方	4
術前 eGFR (ml/min/1.73m ²)	平均(範囲)	56(33.8-78.7)
	60以上	3
	45-59	4
	30-44	2
	30未満	0

*腫瘍形態は病変の50%以上が腎の辺縁から突出するものを突出型、病変が腎の辺縁から全く突出しないものを埋没型、両者の中間に位置するものを中間型と定義した。

腫瘍径は造影CTを施行した8例では造影CTでの最大横径、単純CTのみ施行した1例ではMRIのT2強調像横断像の最大径を計測した。腫瘍形態は、腫瘍の最大面積となる横断面にて腫瘍容積の50%以上が腎の辺縁から突出するものを突出型、病変が腎の辺縁から全く突出しないものを埋没型、両者の中間に位置するものを中間型と定義した。対象患者に透析患者は含まれていなかった。

CTガイド下経皮的凍結療法

全身麻酔下での根治的手術が適応外である症例、本人が手術を希望しないもしくは経皮的凍結療法を希望した症例で、CT・MRIにて腫瘍径が4cm以下の腎癌が疑われる症例を本治療の適応とした。

全例で患者は入院管理下として治療手技を行った。術前に4相造影CTおよび非造影MRIを用いて腫瘍の局在や周囲臓器との関係を詳細に評価し、腫瘍のサイズや形態に適した凍結針の立体配置を計画した。

ヨード造影剤アレルギーの既往など血管造影が行えない症例を除き、腫瘍を可視化するため、経皮的凍結療法前日にリピオドールマーキングを行った。リピオドールマーキングは経大腿動脈的に行い、3-4Frカテーテルと1.9Frマイクロカテーテルを挿入して腎腫瘍の栄養動脈を選択し、リピオドール(Guerbet, Villepinte, France)を腎腫瘍に注入した後、少量のゼラチンスポンジ(Serescue, Astellas, Tokyo, Japan)で動脈塞栓を加えた。

経皮的凍結療法は全例において局所麻酔下に、10年以上の経験を有する熟練したIVR専門医により施行され、穿刺及び凍結範囲のモニタリングはオープンボアX線CT装置(SOMATOM Confidence, Siemens Healthcare, Erlangen Germany)を用いて行なわれた。冷凍手術器はVisual-ICE Cryoablation System(Boston Scientific, Marlborough, USA)を用い、2種類の凍結針(IceRod 1.5 plus 90°, IceSphere 1.5 90°, Boston Scientific, Marlborough, USA)を腫瘍径に応じて選択し、術前計画に則ってCT透視下を用

いながら順次腫瘍に穿刺した。

凍結針穿刺に前後して、腎腫瘍に17Gコアキシャルニードル (Co-Axial Introducer Needle, Argon Medical Device, Frisco, USA) を穿刺し、18G生検針 (Super Core Biopsy Instrument, Argon Medical Device, Frisco, USA) を用いてコアニードル生検を行い、迅速細胞診にて腫瘍細胞の有無を確認した。また腫瘍が腸管等の他臓器に近接し組織損傷の危険性がある場合は、腫瘍と正常組織との間に18G PTC針を挿入し、生理食塩水で2%希釈した造影剤 (Iopamiron 300, Bayer, Osaka, Japan) を経皮的に注入しhydrodissectionを行なって安全な穿刺経路および凍結範囲を確保した。

腎腫瘍が全て凍結範囲に含まれる様に凍結針を配置し、周囲に損傷の可能性のある臓器がないことを確認した上で、凍結療法を行なった。凍結療法のプロトコルは10分間の凍結を2セッション (10分凍結, 5分自然解凍, 10分凍結, 強制解凍) とし、術中は逐次CTを撮像し、多断面再構成像を用いて腫瘍内の凍結針の三次元的な位置や分布をモニタリングした。それぞれのセッションで凍結開始から9分後にCTを撮像して凍結領域を反映する低吸収域 (アイスボール)⁷⁾を確認した。凍結領域が腫瘍の6mm外側までを含めることを目標として設定し、凍結領域が不完全な場合は必要に応じて、追加凍結、凍結針位置の修正や追加を行った。2セッションの凍結終了後、生検針及び凍結針を抜去してCTを撮像し、後腹膜出血や他臓器損傷などの合併症の有無を評価した。治療翌日に単純CT及び血液検査にて重篤な合併症がなければ、術後2日以降で退院可能とした。

経皮的凍結療法の技術的評価として、手技時間と凍結針使用本数、生検結果、hydrodissectionの有無、技術的成功率について検討を行なった。凍結後に治療対象とした腎腫瘍が周囲6mm以上のマージンを持ってアイスボールに完全に含まれた場合を経皮的凍結療法の技術的成功と定義した。

合併症と治療効果の評価

手技による合併症は、疼痛、発熱、出血、貧血、血尿などを、電子診療録、血液検査データ、凍結療法終了直後及び治療翌日に撮像したCTの画像データを参照し、Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.5 (CTCAE ver.5)⁸⁾を用いて評価した。

凍結療法後の短期効果判定として3ヶ月後に造影CTを施行し、腫瘍の造影効果が消失したものを腫瘍消失、造影効果を認めるものを腫瘍残存とした。腫瘍消失しかつ転移巣の出現がないものを臨床的成功と定義した。また血液検査を行い凍結療法3か月後の腎機能の変化を評価した。

結果：

経皮的凍結療法の技術的評価

経皮的凍結療法の技術的治療成績に関する結果を表2に示す。造影剤アレルギーを有する1例を除く8例で術前リピオドールマーキングを行った。また治療時には全例に対して凍結前に腎生検を行い、その結果clear cell carcinomaが4例、chromophobe renal cell carcinomaが1例、angiomyolipomaが1例、組織型不明のrenal cell carcinomaが2例、断定困難が1例であった。手技時間は平均183.7 (109-336) 分、凍結針穿刺本数は平均3.4 (3-4) 本であった。結腸や十二指腸が標的病変に近接していた6例 (67%) については、Hydrodissectionを併用して凍結療法を行なった。

表2 経皮的凍結療法の技術的評価

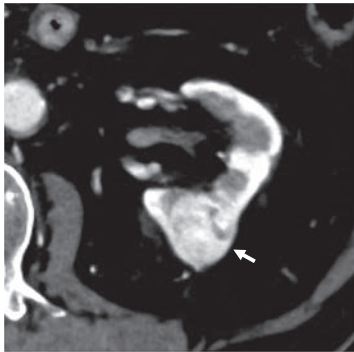
検討項目		
リピオドールマーキング		8/9 (89%)
経皮的生検		9/9 (100%)
病理組織診断	clearcellRCC	4/9 (44%)
	chromophobeRCC	1/9 (11%)
	angiomyolipoma	1/9 (11%)
	RCC (組織型不明)	2/9 (22%)
	断定困難	1/9 (11%)
手技時間 (分)		平均183.7 (109-336)
凍結針穿刺本数(本)		平均3.4 (3-4)
Hydrodissection		6/9 (67%)
技術的成功*		9/9 (100%)

* 腎腫瘍が周囲6mmのマージンを持ってアイスボールに完全に含まれた場合を経皮的凍結療法の技術的成功と定義した。

全例において、腫瘍を含む十分なマージンをもってアイスボールが形成され（図1）、経皮的凍結療法技術的成功率は100%（9/9例）であった。

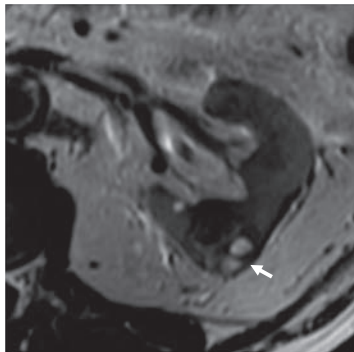
図1 80歳台男性 食道癌の化学放射線治療後の経過観察CTにて、腎癌を疑う左腎腫瘍を指摘された。高齢で冠動脈バイパス術の既往もあり、CTガイド下経皮的凍結療法が選択された。

図1a



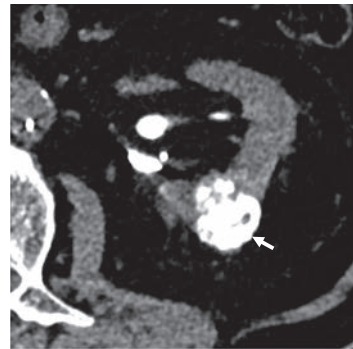
造影CT皮髄相にて左腎後方に腎皮質と同程度に不均一に濃染する36mm大の突出型腫瘍（矢印）を認める。

図1b



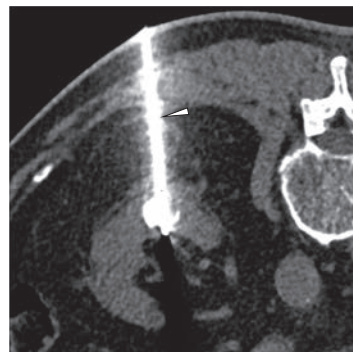
MRI T2強調像軸位断にて、左腎腫瘍（矢印）の内部は高低不均一な信号を示す。淡明細胞型腎細胞癌が疑われる画像所見である。

図1c



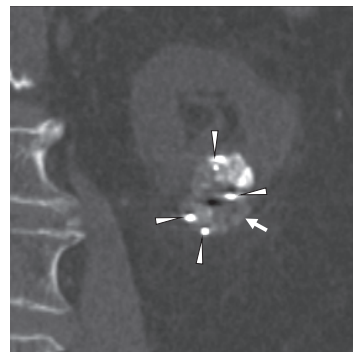
リピオドールマーキング後の単純CTでは腫瘍の大部分はリピオドール停留を反映して著明な高濃度（矢印）を示す。

図1d



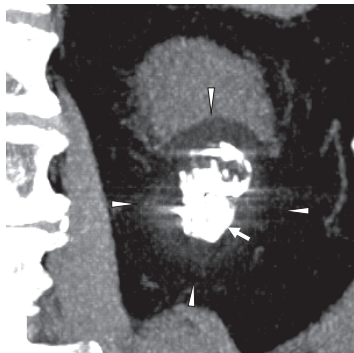
単純CT腹臥位、IceRod 1.5 plus 90°（矢頭）4本をCTガイド下に順次穿刺して経皮的凍結療法を施行した。

図1e



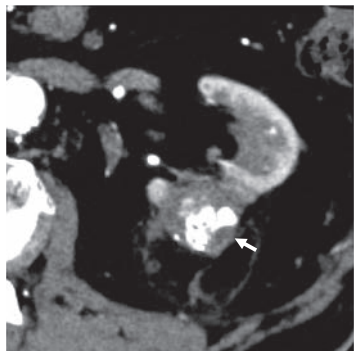
凍結開始前のCT冠状断再構成画像にて、腫瘍（矢印）辺縁に4本のIceRod 1.5 plus 90°（矢頭）が確認される。凍結療法時に行われた生検にて、腎細胞癌と病理学的に診断された。

図1f



凍結中のCT冠状断再構成像にて、腫瘍（矢印）の周囲に腫瘍辺縁から6mm以上のマージンを持って、アイスボールを反映する低吸収域（矢頭）が取り囲んでいる。

図1g



凍結療法後3ヶ月の造影CTにて腫瘍の濃染は消失しており、腫瘍消失と判断された。高吸収部分は残存するリピオドールである。

合併症と治療効果

経皮的凍結療法手技に関する合併症を表3に示す。凍結療法終了後の確認CTでは腎周囲や穿刺経路の出血を9例（100%）で認めた。後腹膜出血を生じた9例中8例（88.9%）は無症状で治療を要さず、凍結療法翌日のCTで血腫の吸収傾向が得られた。1例（11.1%）においては急激な疼痛と血圧の低下、高度の貧血を認め、緊急血管塞栓術を要したが、塞栓後は速やかに血行動態が安定し、その後の経過は良好で凍結療法後24日目に自宅退院となった。凍結療法から退院までの期間は平均12.8（9-24）日であった。

表3 経皮的凍結療法手技による合併症

CTCAEver.5		
腎周囲血腫	Grade1	8
	Grade4	1*
血尿	Grade1	9
背部痛	Grade1	2

*緊急動脈塞栓術を施行し責任血管を塞栓、その後は循環動態も安定した。

凍結療法3ヶ月後の短期治療効果と腎機能の低下率を表4に示す。3ヶ月後の経過を追跡しえた7例のうち、ヨード造影剤アレルギー既往のため造影CTでの評価が行えなかった1例を除く6例において短期治療効果を評価した。全例（100%）で腫瘍消失を認めたが、うち対側腎癌術後（T1a）の再発症例1例（17%）に肺転移の出現を認め、臨床的成功率は83%（5/6例）であった。術後eGFRの変化は7例において検討した。eGFRは術前値と比較して平均6.0%の低下を認めた。

表4 凍結療法3ヶ月後の評価

短期治療効果（n=6*）		
局所制御効果**		
	腫瘍消失	6/6（100%）
	腫瘍残存	0/6（0%）
新病変出現		
	あり	1/6（17%）***
	なし	5/6（83%）
臨床的成功率****		
5/6（83%）		
eGFR 低下率（n=7）		
	低下なし	2/7（28.6%）
	1～10%低下	4/7（57.1%）
	10～20%低下	1/7（14.3%）
	20%以上低下	0/7（0%）
	平均低下率（範囲）	-6.0%（-14.2～+3.5%）

* 治療後3ヶ月経過を追跡しえた7例から造影剤アレルギーのため造影CTが行えなかった1例を除く6例について評価した。

** 造影CTにて凍結療法後病変の腫瘍濃染が消失したものを腫瘍消失、腫瘍濃染が残存したものを腫瘍残存と定義した。

*** 1例で肺転移の出現を認めた。

**** 造影CTにて標的病変の腫瘍濃染消失かつ新病変出現のない場合を臨床的成功と定義した。

考察：

本稿では当施設における小径腎腫瘍のCTガイド下経皮的凍結療法の治療効果と安全性について検討を行なった。臨床的成功率は83%であったが、初発例に限れば100%であった。局所制御率

は100%で、合併症の発生率は11.1%であり、9例の初期経験であるが、過去の報告⁹⁻¹⁴⁾同様の高い有効性と安全性が示された。

悪性腫瘍に対する凍結療法の歴史は古く、最初の記載は19世紀に遡る¹⁵⁾。CTやMRIなどの画像診断装置の進歩は、画像下での凍結針穿刺や凍結範囲のモニタリングを可能とし、凍結療法は深部臓器に適応されることとなった。腎癌に対する凍結療法は1995年にUchidaらによって初めて報告され¹⁶⁾、その後研究が進み、2011年7月には小径腎癌に対する凍結療法が本邦において保険収載された。今日では凍結療法は小径腎腫瘍の治療オプションとして広く普及しつつあり、我々の施設においても2022年5月に凍結装置を導入し、同年10月までに9例の小径腎腫瘍に凍結療法を施行した。

腎臓では凍結により中心域の均一な凝固壊死とその辺縁数mmの部分的壊死および炎症反応を生じる。凍結による腫瘍壊死の機序としては①直接的細胞障害と②血管障害(血小板凝集、微小血栓形成)が関与するとされ¹⁷⁾、また凍結領域末梢の亜致死性低温域にはアポトーシスが誘導されることも報告されている¹⁸⁾。

凍結の仕組みは、圧縮気体を細孔からゆっくりと噴出させて膨張させる際に気体が温度変化を示すJoule-Thomson効果を利用している。二重管構造となった穿刺ニードル内を高圧アルゴンガスが通気し急激な低温化が起り、さらに高圧ヘリウムガスが通気し急激に解凍する。腎臓では通常2サイクル凍結を行っており、これにより凍結領域の辺縁組織は凍結-解凍-凍結-解凍と多くの相変化を受け組織損傷の程度が増強される。

凍結療法のモニタリングとして用いられるモダリティにはCT, MRI, 超音波がある。超音波が最も簡便かつリアルタイムに観察可能であるが、凍結を開始すると表面で固形化してしまうため深部エコーの減衰により評価困難となる欠点がある。MRIは被曝がなく組織分解能に優れ、凍結領域に良好なコントラストが得られるという利点があるが、経皮的治療には通常のトンネルタイプではなくオープンタイプの専用装置が必要となる。その

ため現在国内の多くの施設では汎用性の高いCT装置を利用して凍結療法が行われている。自験例も全症例においてCTガイド下に治療を行い、多方向の再構成画像を作成することで手技に必要な十分な画像を得ることが可能であった。

各モダリティで観察されるアイスボールは約0°C以下の温度域であり、腫瘍の壊死領域はそれより内側になる。腎臓で腫瘍の完全壊死を得るには6mm以上の凍結マージンが必要とされており¹⁹⁾、自験例でもリピオドールマーキングにて可視化した腫瘍から6mm以上のマージンを確保して凍結領域を作成することを手技的成功と定義した。過去の報告^{14, 20, 21)}によれば、凍結療法の手技的成功率は94-98.9%と極めて高い。凍結針1本あたりの凍結領域の横径はおよそ2-2.5cm程度であり、腫瘍の大きさに合わせて複数の穿刺針を使用しアイスボールを融合させ腫瘍の形に合わせた凍結領域を設計する必要があるが、自験例では平均腫瘍径27.4mmに対して平均3.4本の凍結針を使用し、全例で腫瘍を含む十分なアイスボールを形成することが可能であり技術的成功率は100%であった。腎は周囲に大腸など様々な臓器が隣接するため、凍結療法時にはそれらの損傷を生じうる²²⁾。Hydrodissectionは液体を標的部位と隣接臓器の間に注入して距離を確保する手技で、腎腫瘍の凍結療法において隣接臓器損傷を回避し、安全な治療を行うには不可欠な手技である。自験例においても他臓器が近接する場合は積極的にhydrodissectionを併用(6/9例, 67%)し、凍結療法を行なった。凍結療法手技時間は腫瘍の位置や大きさ、近接臓器の有無等による影響もある。本邦における他施設の報告では平均手技時間は111-150分²³⁻²⁴⁾であるのに対し、自験例における平均手技時間は183.7分と長かった。Hydrodissection併用が必要な症例の占める割合が高かったこと、同時に生検を施行していること、新しいX線CT装置の導入直後で操作に不慣れであったことなどの影響が考えられる。

凍結療法の主な合併症としては腎機能低下、腸管等周囲組織の損傷、出血、血尿、膿瘍、尿管狭

窄、播種、気胸等が挙げられ、諸家の報告によると合併症の発生率は3.1-29.8%で認めたとされる⁹⁻¹⁴⁾。自験例では、eGFR低下率は平均6.0%と、過去の報告²⁶⁾と同様で全例において問題となる腎機能低下は認めなかった。腫瘍近傍に腸管がある場合はhydrodissectionを併用し、周囲組織損傷は認めなかった。また穿刺や生検に伴い全例で少なからず腎周囲血腫を生じ、ほとんどの症例では翌日CTで消退傾向を認めたが、1例(11.1%)において重篤な後腹膜出血を生じ血管塞栓術での止血を要した。本症例は前方に位置する38mmと適応上限の大きさの突出型腫瘍で十二指腸と近接しており穿刺経路の確保が困難であるにもかかわらず、ヨード造影剤副作用既往のためリピオドールマーキングが行えなかったこと、さらに腹部大動脈瘤などの血管疾患を含む多くの基礎疾患を有しており、凍結療法を困難とする多数の因子が重複して存在する症例であった。このような症例では、手技終了時の確認CTで血腫の明らかな増加がない場合にも緩徐に出血が持続する可能性があり、術後数時間は患者状態の慎重な評価が必要と考えられる。

過去の報告によれば、腎癌に対する凍結療法の初回治療成功率は87-98%と高く⁹⁻¹⁴⁾、自験例においても3か月後の造影CT検査による短期治療効果判定では、凍結部位の濃染は全例で消失しており、100%の局所制御率が得られた。しかしながら一例では肺転移を認めた。この症例は対側腎癌の手術後という既往があった。Ushijimaらは対側腎癌術後の再発症例に対する凍結療法後の予後を解析し、5年無再発生存率は56.3%と報告した²⁷⁾。本症例も再発高リスクであったと考えられる。

腎部分切除術と凍結療法を含むアブレーション治療を比較したメタアナリシス²⁸⁾によると、無再発生存率は腎部分切除術が優れている(risk ratio:0.37, 95% CI:0.15-0.89)が、アブレーション治療を繰り返すことにより二次的有効性は同等になり、癌特異的生存率、無転移生存率、全生存率は同等である。また腎機能の低下、慢性腎疾患の発生率、合併症発生率は同等であるが、周

術期アウトカム(失血量、輸血率、開腹手術への移行率、入院期間など)はアブレーション治療の方が優れていることが示されている。重篤な合併症の発症率は、凍結療法では0~7.5%、腎部分切除術では4~30%と報告されている。したがって、凍結療法は一定の抑癌効果を有し、低侵襲で周術期や重篤な合併症を発症するリスクが低いといった利点はあるが、初回治療後の局所再発は外科切除と比して多いという問題があり、治療後も慎重な経過観察が必要となる。今回の検討は短期間の初期経験の後ろ向き検討であり、残存、再発などの局所制御性、合併症、長期予後など今後更なる検討が求められる。

結語:

9例の初期経験ではあるが、経皮的凍結療法は小径腎腫瘍に対して安全で有効な低侵襲治療と考えられた。

文献

1. Luciani LG, et al: Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 56:58-62, 2000.
2. Zini L, et al: Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 115:1465-1471, 2009.
3. Thompson RH, et al: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 179: 468-471, 2008.
4. Huang WC, et al: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 181: 55-61, 2009.
5. Chu KF, Dupuy DE: Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 14: 199-208, 2014.

6. 日本泌尿器学会: 腎癌診療ガイドライン2017年版. 金原出版, 東京, 2017, 63-68.
7. Venkatesan AM: Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology* 261: 375-391, 2011.
8. National cancer institute: Common terminology criteria for adverse events v5.0 (CTCAE) . https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
9. Atwell TD, et al: Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol* Jun 179: 2136-2140, 2008.
10. Buy X, et al: Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors. *AJR Am J Roentgenol* 201: 1353-1361, 2013.
11. Kim EH, et al: Percutaneous cryoablation of renal masses: Wahington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int* 111: 872-879, 2013.
12. Breen DJ, et al: Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU Int* 112: 758-765, 2013.
13. Vricella GJ, et al: Percutaneous cryoablation of renal masses: impact of patient selection and treatment parameters on outcomes. *Urology* 77: 649-654, 2011.
14. Cernic S, et al: Percutaneous CT-Guided Renal Cryoablation: Technical Aspects, Safety, and Long-Term Oncological Outcomes in a Single Center. *Medicina* 57: 291, 2021.
15. Arnott J: The remedical efficacy of a low or anaesthetic temperature. *Lancet* 2: 257, 1850.
16. Uchida M, et al: Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol* 75: 132-137, 1995.
17. Gage AA, et al: Mechanism of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 37: 171-186, 1998.
18. Schacht V, et al: Apoptosis and leucocyte-endothelium interactions contribute to the delayed effects of cryotherapy on tumours in vivo. *Arch Dermatol Res* 294: 341-348, 2002.
19. Georgiades C, et al: Determination of the nonlethal margin inside the visible“ice-ball” during percutaneous cryoablation of renal tissue. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36: 783-790, 2013.
20. Cronan J, et al: Systematic review of contemporary evidence for the management of T1 renal cell carcinoma: What IR need to know for kidney cancer tumor boards. *Semin Interv Radiol* 36: 194-202, 2019.
21. Lim E, et al: Outcomes of renal tumors treated by image-guided percutaneous cryoablation: Immediate and 3- and 5-year outcomes at regional cancer. *AJR Am J Roentgenol* 215: 242-247, 2020.
22. Shimazu K, et al: Digestive tract complications of renal cryoablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39: 122-126, 2016.
23. 坂東重浩ら: 小径腎腫瘍に対する経皮凍結療法の治療成績. *Jpn J Endourol* 29: 131-136, 2016.
24. 牛島泰宏ら: 腎細胞癌に対する凍結療法～画像誘導下の新たな低侵襲治療～. *福岡医誌* 105: 191-195, 2014.
25. 浅井俊輔ら: 小径腎癌に対するCTガイド下経皮的凍結療法の初期経験. *済生会滋賀県病院医学誌* 26: 3-8, 2017
26. Asayama Y, et al. Usefulness of a Pretreatment CT-Based Modified RENAL Nephrometry Score in Predicting Renal Function After Cryotherapy for T1a Renal Mass. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42: 1128-1134, 2019
27. Ushijima Y, et al. Cryoablation for Secondary Renal Cell Carcinoma After Surgical Nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 44:414-420. 2021
28. Pierorazio PM, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US) ; 2016.

「医師の働き方改革」の有用性とその課題 —大分県 勤務外科医へのアンケート調査結果—

川崎 貴秀¹⁾・上田 貴威¹⁾・天竺 優奈²⁾・山本 恭子³⁾
猪股 雅史⁴⁾・宮崎 英士³⁾・白石 憲男¹⁾

- 1) 大分大学医学部 総合外科・地域連携学講座 (地域医療学センター (外科部門))
- 2) 大分大学医学部医学科学生 (5年生)
- 3) 大分大学医学部 総合診療・総合内科学講座 (地域医療学センター (内科部門))
- 4) 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

要旨

近年、医師にも「働き方改革」が求められている。今回我々は、働き方改革の有用性とその課題を明らかにするため調査を行った。すなわち、大分県下の病院に勤務する外科医に対し、「勤務している医療機関での働き方改革の進行度評価」、「働き方改革が与える影響」についてアンケート調査を行った。

有効回答者数は、外科医94名であった。45名(48%)が現在の勤務先で働き方改革が進んでいると評価した。「働き方改革」が進んでいないと考えている外科医は、仕事よりも家庭生活を重視したいと考える割合が高い傾向にあり、心身が疲弊していると考えている割合が高く、「満足のいくキャリア形成がなされていない」と感じている割合が高かった。

「医師の働き方改革」は多くの分野で影響を及ぼすことが予想される。個々の病院のみならず、地域ぐるみで知恵を出し合い、質の良い「医師の働き方改革」を進める必要がある。

I. はじめに

我が国の医療制度である国民皆保険制度は、世界でも類をみない良質な制度である。本制度は1961年に制定されたものであり、その目的は国民ならば、だれでもどこでも、良質な医療を受けることができるということであった。一方、そのような制度下で医療が進められた結果、長寿国として評価されたものの、世界の国々と比べ医師や看護師などの医療人の不足および急性期病床数や外来受診数の多さが示されてきた¹⁾。すなわち、このような良質な医療を支えてきたのは、「医道」や「ナイチンゲール精神」を有した医療人だとい

える。

一方、我が国では超高齢社会へのシフトに伴い、医療費や介護費の高騰が持続している、そのため、政府は国策として2040年の医療体制の構築に向けて、「地域医療構想」、「医師・医療従事者の働き方改革」、「医師偏在対策」を「三位一体」で推進する改革を提示した²⁾。その一つに「医師の働き方改革」があり、医療機関で働くすべての人を対象に、時間外労働の上限規制が導入される³⁾。2019年3月に厚生労働省の「医師の働き方改革に関する検討会」の報告書が取りまとめられ、医師の働き方改革の推進に向けて実態の把握のための調査が進められていることが示された。他方、地域医療の急性期診療の現場では、外科医不足が顕著となっている。その要因の一つとして、外科医

別冊請求先：白石 憲男
大分大学医学部総合外科・地域連携学講座
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地
e-mail : norioh@oita-u.ac.jp

は勤務時間が長く、ワーク・ライフ・バランスが確保しにくいことが考えられているが、これまで当事者である外科勤務医の「医師の働き方改革」に対する意識調査に関する報告はない。

今回我々は、働き方改革の有用性とその課題を明らかにするため、大分県の病院の急性期病棟に勤務する外科医にアンケート調査を行った。

II. 対象および方法

大分大学医学部附属病院および大分県下の地域中核病院に勤務する外科医に対し、「勤務している医療機関での働き方改革の進行度評価」、「働き方改革の勤務外科医への影響」、「働き方改革の課題」について、アンケート調査を行った。

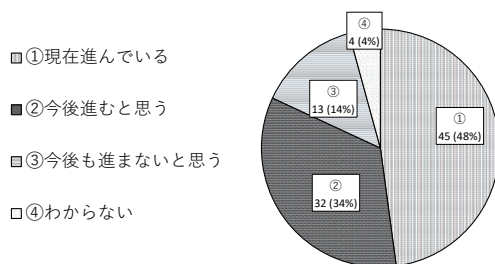
統計処理はカイ二乗検定を用いて行い、有意水準を5%として検定した。なお、本研究は大分大学倫理委員会の倫理審査を受け承認された（承認番号2074）。

III. 結果

有効回答者数は94名であった。平均年齢は45.8歳、平均卒後年数は21.4年であった。

1. 「働き方改革」の進行程度に対する外科医の評価（図1）

図1. 現在の勤務先では「働き方改革」を進めていますか？



現在の勤務先において「働き方改革」を進めていると評価する外科医は51%（48名）であった。半数以上の外科医が現在の勤務先において「働き方改革」が進みつつあると考えている現状が伺えた。対照的に、14%（14名）の外科医が今後も「働き方改革」は進まないと思うと回答した。そこで、現在の勤務先が「働き方改革」を進めていると考えている群とそうでない群とに分けて、以

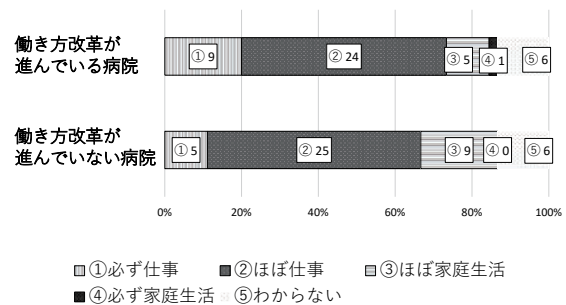
下の項目を比較検討した。

2. 「働き方改革」の勤務外科医への影響

(1) 仕事と家庭生活に対する意識への影響

「働き方改革」が進んでいる病院に勤務する外科医の10%（9名）が仕事と家庭生活では仕事を優先し、「働き方改革」が進んでいない病院に勤務する外科医の10%（9名）が家庭生活を優先すると回答した。「働き方改革」が進んでいない病院の勤務医に、家庭生活を優先する傾向がみられた（図2）。

図2. 「仕事」と「家庭生活」ではどちらを優先しますか？
N.S.



(2) 外科医の健康状態への影響

「働き方改革」が進んでいない病院に勤務する外科医の17%（16名）が現在の働き方により心身に影響が出て仕事を休んだ経験を有しており、「働き方改革」が進んでいる病院に勤務する外科医6%（7名）より、有意に多い結果であった（図3）。また、53%（51名）の外科医がこれまでに働き方を変える必要があったと回答していた（図4）。その働き方を変える必要があったと回答した外科医のうち、「働き方改革」が進んでいる病院では勤務医の35%（16名）が周囲に協力してもらい働き方を変えたと回答していたが、「働き方改革」が進んでいない病院では勤務医の30%（15名）が何もせず我慢したと回答し、両群間で有意差を認めた（図5）。

図3. 現在の働き方により身心に影響が出て仕事を休んだことがありますか?..... P<0.05

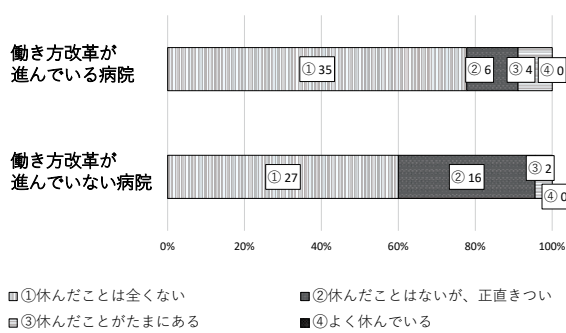


図4. いままでご自身に「働き方を変える必要」が生じたことはありますか?

- ①頻回にある
- ②ある
- ③ほとんどない
- ④全くない
- ⑤わからない

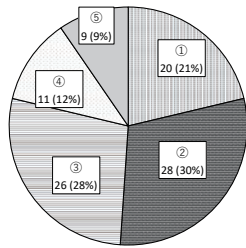
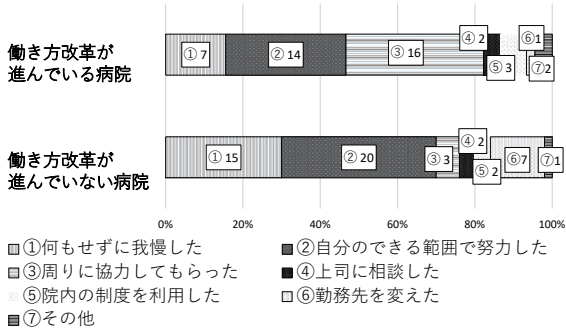


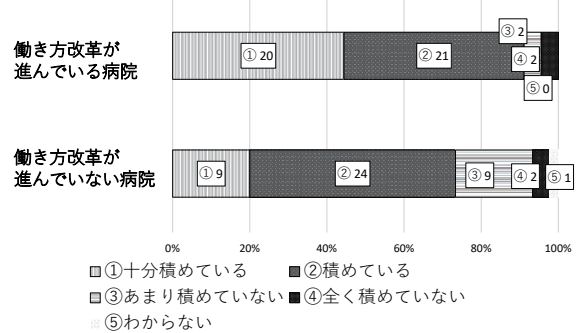
図5. 働き方を変えた方は、そのときどのような行動をとりましたか? P<0.05



(3) 外科医のキャリア形成への影響

「働き方改革」が進んでいる病院に勤務する外科医の44% (20名) が現在満足するキャリアを積んでいると回答し、「働き方改革」が進んでいない病院に勤務する外科医の20% (9名) より有意に多い結果であった(図6).

図6. 現在、医師として満足のいくキャリアを積んでいますか? P<0.05

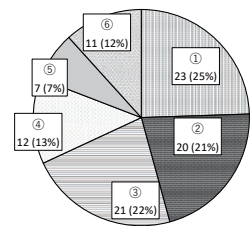


3. 勤務外科医の考える「働き方改革」の課題：進行阻害要因

「働き方改革」を阻害する要因として、「医師の世代間での認識の違い」を挙げた外科医が25% (24名) を占め、「応召義務など公共性の要求度が高い」を挙げた外科医が22% (21名), 「医師や診療科の偏在」を挙げた外科医が23% (22名) を占めた。(図7)

図7. 医師の働き方改革について、最も大きな阻害要因は何だと思いますか?

- 医師の世代間での認識の違い
- 応召義務などの公共性の要求度が高すぎる
- 医師や診療科の偏在
- 求められる医療水準と社会保障費の大きなギャップ
- 病院管理者をふくむ病院上層部の意識が低い
- 応召義務などの公共性の要求度が高すぎる



IV. 考察

今回の大分県の勤務外科医に対するアンケート調査 (2021年) では、まず「医師の働き方改革」の進行状況についての勤務外科医の評価を行った。その結果、約半数の外科医が、「医師の働き方改革」が進んでいると考えていた。さらに、今後進むと考えている外科医を加えると約7割の医師が進むだろうと考えていた。しかしながら、驚いたことに、約14%の外科医が今後も進まないだろうと回答していた。現在、2024年4月からの「医

師の働き方改革関連法案」運用開始に向けて、都道府県では医療勤務環境改善支援センターを設けて各医療機関からの相談や支援対応を行っている。一方では、都道府県による格差が問題視されている⁴⁾。今回の改革の中心は医師の勤務時間管理の改善であるが、病院の規模や経営体制、タスクシフトやタスクシェア、さらには大学の医師派遣体制に伴う地域医療にも影響が及ぶ可能性が示されており^{5) -7)}、医師のみならず社会全体の課題として取り組む必要がある。

「医師の働き方改革」は、従来考えられていた「医師は聖職である」という価値観から、「医師は労働者である」という価値観の変貌を求めるものである。このような価値観の変貌により、外科医はどのような恩恵を得ることができるだろうか。今回の検討では、「医師の働き方改革が進んでいる」と感じている外科医と感じていない外科医の意識の違いについて検討した。その結果、「医師の働き方改革」が進んでいないと考えている外科医は、仕事よりも家庭生活を重視したいと考える割合が高い傾向にあり、心身に疲弊していると考えている割合が高かった。また、働き方を変える際に、「周囲の医師の協力が得られた」と回答した割合が低かった。さらに、「満足のいくキャリア形成がなされていない」と感じている割合が高かった。このように「医師の働き方改革」は、ワーク・ライフ・バランスの改善による健康管理の改善のみならず、キャリア形成へも影響する可能性があることが示された。このように医師個人への影響が、結果的に医療の質の維持や安全性の向上にも寄与する可能性が指摘されており⁸⁾、「医師の働き方改革」は有用であると思われる。

一方、既存の組織の状況下で「医師の働き方改革」を進めることに対する懸念も報告されている⁸⁾。現状の状況下で医師の労働時間を短縮するだけでは、多くの領域でのひずみが生じてくることが想像される。医師の主たる派遣機関である大学では、業務効率の低下や研究力の低下を引き起こすのみならず、勤務医師の収入減少に伴う医師の大学離れが生じてくる可能性がある。そのような

ことになれば、大学は地域に派遣している医師をひきあげる必要がでてくるのかもしれない。また、勤務時間制限から地域医療への貢献も減少して行く可能性が指摘されている。そのような結果、地域では派遣医師に人気のある病院と人気のない病院に二分されてくることが想像される。すなわち、2004年の新研修医制度に伴う地域医療の混乱のような事態が発生する危惧がある⁸⁾。このような事態を回避するためにも、「医師の働き方改革」は、医師の働き方に対する価値観の変貌と医療人を取り巻く病院の構造改革、さらに大学講座の改革が必要であるという意識を共有する必要があると思われる。

今回の我々の検討では、「医師の働き方改革」を進める際の阻害要因についても検討を行った。その結果、①価値観の変貌の難しさ（世代間の認識の差、病院管理者の意識）、②医療に対する社会ニーズの高さ（応召義務、医療水準）、③医師の偏在、④国民の認識、などがあげられた。いずれも現状と改革とのギャップを示しているように思われる。すなわち、国民皆保険制度で教育されてきた医療人のあるべき姿（医道、ナイチンゲール精神）に対する価値観やいつでも・どこでも・最高の医療を受けることができるという国民の医療に対する期待感を修正することは難しいと思われる⁵⁾。そのような中、国民の期待する医療を維持し、「医師の働き方改革」を進めるためには、それぞれの医療機関が業務内容や収支を見直し、業務の効率化やタスクシフト/タスクシェアを行うことや地域ぐるみでの対策（機能分化、医療人確保など）を講じることが求められている。

「医師の働き方改革」は、すでに始まっている。「医師の働き方改革」は、医師個人、地域の基幹病院である大学の附属病院、地域中核病院、へき地の病院など、多くの分野に影響を及ぼすことが予想される。個々の病院のみならず、地域社会でも知恵を出し合い、質の良い「医師の働き方改革」を進める必要がある。

Ⅶ 謝辞

本論文は、第122回 日本外科学会のサージカルフォーラムにて発表した内容を中心にまとめたものである。アンケートにご協力いただいた豊後大野市民病院，大分県厚生連鶴見病院，大分大学医学部附属病院ほか大分県内の勤務外科医の皆様
に厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省 医療構造改革の目指すもの 平成19年版厚生労働白書医療提供体制の改革について。東京，2007年，<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/07-2/dl/01.pdf>
- 2) 厚生労働省 医療提供体制の改革について。東京，2020年，<https://www.mhlw.go.jp/content/12601000/000504323.pdf>
- 3) 厚生労働省 医師の働き方改革の推進に関する検討会。東京，2020年，<https://www.mhlw.go.jp/content/12601000/000529077.pdf>
- 4) 厚生労働省 医療従事者の勤務環境改善の促進，医師の働き方改革の推進に関する検討会。東京，2020年，<https://www.mhlw.go.jp/content/12601000/000529077.pdf>
- 5) 厚生労働省 医師の働き方改革の地域医療への影響に関する調査。東京，2020年，<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000653219.pdf>
- 6) 日本医師会 医師における宿直許可の取り組みに関する調査結果について。東京，2021年 <https://www.med.or.jp/nichiionline/article/010224.html>
- 7) 厚生労働省 医師の働き方改革を進めるためのタスク・シフト／シェアの推進に関する検討会。議論の整理の公表について。東京，2020 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_07275.html
- 8) 桐野高明 ほか：医師の働き方改革は何をもたらすか。病院 81:112-115, 2022

膠芽腫の複合的治療化による地域医療格差

梶井 泰朋¹⁾・秦 暢宏¹⁾・小寺 隆元²⁾・藤木 稔¹⁾

1) 大分大学医学部 脳神経外科

2) 佐伯中央病院 内科

要旨

膠芽腫は代表的な原発性脳腫瘍であり、悪性腫瘍の中でも最も予後不良な疾患の一つとして知られている。従来の標準治療は、最大限の切除を行い、その後、放射線治療およびテモゾロミド (temozoromide; TMZ) を用いた化学療法を同期する画一的な内容であった。しかし2013年以降、ベバシズマブ (bevacizumab; BEV) や、交流電場腫瘍治療システム (tumor treating field; TTF) の導入による複合的な治療が日本でも承認され、生存期間の改善が期待されている。その一方で、このような治療の煩雑化、高度化の流れが医療施設の一極集中化を加速させている。特に当県も含めた地方域では、医療の一極集中化により、患者の医療享受到に地域格差が生じている可能性がある。そこで当院で行われた膠芽腫治療の変遷データを元に、地域差の有無を検討した結果、遠隔地域では複合的治療の導入率がより低く、生存期間に負の影響が生じていることが示唆された。膠芽腫に対しては、高水準かつ均等な医療を提供するため、医療格差を是正する手段の検討、それを遂行する努力が必要であると考えられる。

はじめに

膠芽腫は原発性脳腫瘍のおよそ11%を占める非常に悪性度の高い腫瘍であり¹⁾、予後不良で難治性の疾患である。標準治療として、機能温存が可能な限りでの最大限摘出を行った後に、「Stupp レジメン」と呼ばれる経口アルキル化剤であるTMZを放射線治療に同期して投与し、放射線治療終了後もTMZの維持治療を12コース行なうのが、国内では一般的である。2006年に確立したこのような標準治療を行っても、欧米の第3相試験での全生存期間中央値は14.6か月と報告されており²⁾、脳腫瘍全国集計によれば、本邦での膠芽腫の5年生存割合は16%程度と依然厳しい状況が続いている。そのような中、2013年にBEVが、本邦での承認により初発・再発を問わず使用可能となり、また2017年にTTFが保険診療となったことで、複合的治療により患者のADL拡

大や予後延長が得られるようになった。しかしながら、BEVの投与間隔は2~3週に一度であり、またTTFは認定を受けた医師、施設でのみ治療が可能であることから、TMZが単独の集学的治療であった時代と比較すると、膠芽腫の診療は煩雑化・高度専門化している。また患者の受診間隔の短縮化、及び治療の一極化 (TTFの治療は現在、大分県下では大学病院のみ) により、患者の社会的事情に左右される形で、治療機会の不均等化が拡大していることが憂慮される。さらに大分県という土地柄が医療格差を生んでいる可能性が推察される。大分は、九州の北東部に位置し、海と山に囲まれた複雑多岐な地形で、路線の制限等、受診の交通事情が自家用車やバスに限定される。また大分県が制定する「大分県医療計画」では、医療圏域は6圏域あり、5施設の地域がん診療連携拠点病院はあるものの、そのうち2圏域については

地域がん診療連携拠点病院が整備されていないうえ、先の通り膠芽腫の全ての治療が集約的に可能な施設は大学病院に限られる。それゆえ、受診に際し、長時間を要する患者が増加している他、脳腫瘍患者の性質上、患者のADLが低い場合が多く、受診の際に同伴者が必要であるなど、外来受診すること自体が困難な患者も多い。これらが維持治療の継続を困難にし、延長できるはずの予後の低迷につながっているのではないかという clinical questionを検証すべく、今回大分大学病院の臨床データを基に解析した。

対象と方法

対象者は当院でStupp レジメンを標準治療とし始めた2008年から2021年まで14年間での膠芽腫治療患者連続139名で、手術後の入院でのTMZ射線同期治療を経て、外来でのTMZ維持療法を導入開始できた89名のうち、今回は維持療法の期間が全生存期間にどう影響するかを指標とするため、現在治療継続中の患者は除外し、最終的に75名を今回の解析対象とした。県内18市町村を病院までの受診距離や時間を参考（図1）に、表1の如く分類した。本研究は大分大学医学部倫理委員会審査を経た、後方視的観察研究である（承認番号476）。

表1 受診地域の区分

地域		主な医療圏域	人数
1	30km圏内もしくは40分以内	中部	54名
2	30km以上もしくは40分以上	東部 北部 豊肥 南部	21名

受診の無かった豊後高田市 姫島村および西部圏域は除外した。

また中部圏域の臼杵市、津久見市は40分以上の受診時間がかかるが、維持療法（TMZ, BEV, TTF 使用者なし）を本稿の著者である脳腫瘍専門医が継続的に外来で診療可能な施設である臼杵市医師会立コスモス病院で施行できた症例のみであったため、大学病院と同等の医療事情の圏内と判断し地域1のままとした。

図1 大分県地図と大学病院の位置



手術

Bergerらのグループの後方視的研究では、78%以上の摘出度にて生存の有意な延長が認められ、さらに全摘出に近づくほど段階的に生存期間が延長することが示されたことから³⁾、今回は摘出率80%以上と未満を全摘群と非全摘群として分類した。

放射線治療

Stuppレジメンに準じて摘出範囲の拡大局所照射60Gy/30Frを行った。但し近年70歳以上の膠芽腫の患者に対する60Gyの照射はQOLの低下をもたらし、また40Gy/15Frの照射との間に生存期間に差がないとの報告があったことから、2016年以降は、70歳以上の高齢者には40Gy/15Frの照射を標準として行った⁴⁾。

テモゾロミド

Stuppレジメンに準じて、初期治療は放射線治療開始と同時にTMZ（75mg/m²）の投与を放射線終了まで連日投与した。放射線治療終了後TMZ（100～200mg/m²）5日間の投与を28日周期で最大12コース行った。

ベバシズマブ（BEV）

ベバシズマブは、血管上皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体であり、我が国では

2013年6月に初発および再発の悪性神経膠腫に対しての使用が認可された。その承認の根拠となったAVAglio試験⁵⁾とRTOG0825試験⁶⁾ではStuppレジメンとベバシズマブ追加群との間で、生存期間に有意差を認めないものの、無増悪生存期間の延長がみられた。本邦での承認は初発・再発ともに対象とされたが、欧米と同様に主に再発膠芽腫に対しての有効な治療薬として使用されており、大分大学病院でも基本的にその方針に沿って使用してきた。

交流電場腫瘍治療システム

交流電場療法は有糸分裂中の細胞を標的とした2方向の腫瘍治療電場 (Tumor Treatment Fields : TTF) を順次印加する治療法である。この交流電場が有糸分裂中期の核分裂停止を誘発し、有糸分裂後期～終期に、高分子/細胞小器官を細胞分裂溝に押しやり構造的破壊を誘発する。欧米で行われた第3相試験EF-14にてStuppレジメンに単独と比較して、TTFを追加使用した群の生存期間中央値が有意に延長したことから⁷⁾、2017年より日本で保険適応となった。

維持療法

血液データやADLの状況を確認しながらTMZを月1回処方、BEVを投与する患者は、2～3週間に一度外来にて点滴投与する。TTFを使用する患者はアレイ処方の為、月1回以上の定期受診を要する。

検討項目は全生存期間平均値が治療介入期間に影響されるかを念頭に、その他生存期間に影響を与える可能性のある因子 (年齢、摘出率、維持療法通院期間、BEV利用率、TTF導入率) で比較検討した。

結果

地域1の患者54名の平均年齢は63.8歳、地域2の患者21名の平均年齢は60.7歳であった。生存期間の平均は、地域1で19.2カ月、地域2で17.5

カ月であった。地域1における全摘群は48.1%、地域2における全摘群は61.9%であった。維持療法など通院期間の平均は、地域1で16.1ヶ月、地域2で13.4ヶ月であった。再発当時BEV導入が可能であった55名 (地域1: 39名、地域2: 16名) のうち実際に導入した患者は地域1で76.9%、地域2で62.9%であった。TTF使用が可能となった2017年以降の患者29名 (地域1: 20名、地域2: 9名) のうち、実際に使用した患者は各2名ずつであった。継続期間は地域1: 17ヶ月と9ヶ月、地域2: 12ヶ月と4ヶ月であった。現在維持療法継続中のTTFの平均は17カ月であった。

考察

今回の検討では、大学病院近接地域と比較して遠隔地域での平均生存期間はおよそ2カ月程度劣るという結果が得られた。遠隔地域は過疎町村が多く含まれるため、より高齢者が多いことや、診断に至るまでに時間がかかり、より進行した状態で発見され摘出が十分にできない症例が多いことが想定され、そのような要素が生存期間に負の影響を与えることが予測された。しかし今回の検討では、遠隔地域の方がむしろ平均年齢は低く、全摘率も高いという、想定とは逆の結果となった。よって、年齢や腫瘍を全摘できたかどうかは今回検討における生存期間の差に影響を及ぼしていないであろうと推測された。その一方で近接地域においては、維持療法の継続期間が長いこと及び、BEV導入率が高いことが示されたため、集学的治療をより長期に行えたことが生存期間を延長する要素となった可能性が示唆された。生存期間の差は数ヶ月であったが、生存中央値が2年以内と極めて不良な膠芽腫においてはこの差は大きい。今回TTFの使用患者が少ないため参考としたが、TTFは生存期間を有意に延長することが証明されて認可された医療機器であるため、今後治療機会が増えるにつれ、生存期間の延長が期待できる。今回の検討では、治療継続中の患者が多く含まれるため詳細な生存曲線の解析などには至っていないこともあり、地域間でTTFを含めた複合的治療

導入率、および治療継続期間・生存期間に有意な差が出るかどうかを、今後も観察を続けていく。

我が国のがん対策については、厚生労働省が定める、がん対策基本法（平成18年法律第98号）及び同法の規定に基づく「がん対策推進基本計画」（平成30年3月9日閣議決定）により、総合的かつ計画的に推進している。がん診療連携拠点病院は、どのような場所でも質の高いがん医療を提供することができるよう、医療享受の均一化を目指し、その整備を進めてきた。しかしながら、地方県などは首都圏の病院と比較して、医療機器など、高度な医療を全ての地域で受けることが難しい。大分県では特に地域がん診療連携拠点病院で全てのがん診療を行うことは困難であり、維持療法や在宅医療ですら継続が難しい現実がある。特に膠芽腫の維持治療は診療する医師、施設に制限がある治療もあり、大学病院などに一極集中する為、医療提供施設相互間の機能の分担が進まない。今回の結果から維持療法の継続や受診率が患者の生命予後の延長に起因していると考えられ、地域格差を減少させる対策が必要と考えられた。対策として放射線化学療法を専門的に行う医師の育成や、地域連携クリティカルパスを活用し、医療機関での連携強化を強くして近郊病院での診療ができるよう進めていくことが重要である。脳腫瘍などの希少疾患では、人員不足など現実的に難しい現状がある。またコロナ禍において、遠隔診療などの映像を含む患者情報の伝送に基づいて、遠隔地から診断、指示等の医療行為が少しずつ可能となってきたが、まだまだ診療インフラの普及や、診療報酬、診療に際しての法的な問題など課題が多くある⁸⁾。

結語

大分県における、膠芽腫治療の現状と患者の診療享受の地域格差について検討した。当県においては集学的医療の一極化により、遠隔地の患者に対する均等な医療提供が困難となっていることが示唆された。脳腫瘍の特性として進行に伴い比較的早期に自立度の低下が伴いやすく、高齢化や、

交通インフラなど交通機関の影響をより強く受けて、受診が困難となることが推測された。膠芽腫などの悪性脳腫瘍の治療を受ける患者は、短い生命予後の中でできるだけ人間的な生活を続けていくことを目標に治療を続けている。そのような患者に寄り添い、できる限りの良質かつ適切な医療提供ができるよう努めなければならない。

参考文献

- 1) 全国脳腫瘍統計2001-2004より抜粋
- 2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-96, 2005.
- 3) Sanai N, et al: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115 : 3-8, 2011
- 4) Maimstrom A, et al: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients with glioblastoma: Nordic randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13; Epub, 2012 *J Clin Oncol* 22: 1583-1588
- 5) Chinot OL, et al: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 709-722
- 6) Gilbert MR, et al: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 699-708
- 7) Stupp R, et al: Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314 (23) :2535-2543
- 8) 津田万里 森屋宏美ほか：世界と日本の遠隔診療の現状と遠隔診療に対する学生教育の展望：医学教育 2021, 52 (3) : 271~277

ハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎は、 signal transducer and activator of transcription (STAT) 6欠損マウスにおいて抑制された

波多野 豊・酒井 貴史
大分大学医学部皮膚科学講座

要旨

マウスにおけるハプテンの反復塗布で誘導した、血清IgE上昇を伴うアトピー性皮膚炎様皮膚炎を、signal transducer and activator of transcription (STAT) 6欠損マウスと野生型マウスで比較した。STAT6欠損マウスでは皮膚炎の誘導が抑制されたが完全では無かった。一方、血清thymus and activation-regulated chemokine (TARC)、及び血清thymus stromal lymphopoietin (TSLP) は、両マウス間で明確な差を認めなかった。ハプテン誘導性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎では、タイプ2炎症以外の炎症も関与しており、アトピー性皮膚炎においては、タイプ2炎症以外の炎症の抑制を考慮した治療戦略の構築が必要であることが示唆された。

<序論>

アトピー性皮膚炎の病態は、皮膚バリア機能低下、皮膚炎症、痒みの3つの側面があり、互いに関係し合っている(1, 2)。近年、アトピー性皮膚炎の治療においては、様々な生物学的製剤や分子標的薬の開発がなされているが、どのような分子がどのように関与しているかを知ることは、治療戦略を考える上で重要である。

Th2サイトカイン (IL-4, IL-13) が皮膚バリア機能低下、皮膚炎症、痒みの3つの側面に関与し、それを阻害するデュピルマブの有用性が明確となり(2)、中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬として使用されている。我々は、Th2サイトカインが皮膚バリア機能低下やかゆみの生じ易さに関与し得ることを示してきた(3-7)。今回、Th2サイトカイン受容体のシグナル伝達因子

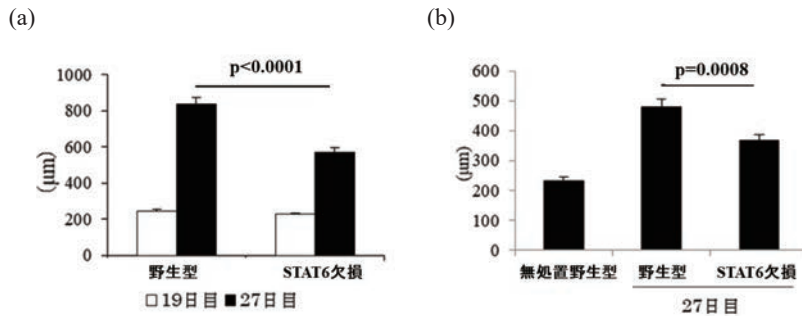
である signal transducer and activator of transcription (STAT) 6の、ハプテン誘導性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎における関与について検討を行った実験結果を報告し、アトピー性皮膚炎の治療戦略について考察する。

<方法>

ハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎モデルの作成：

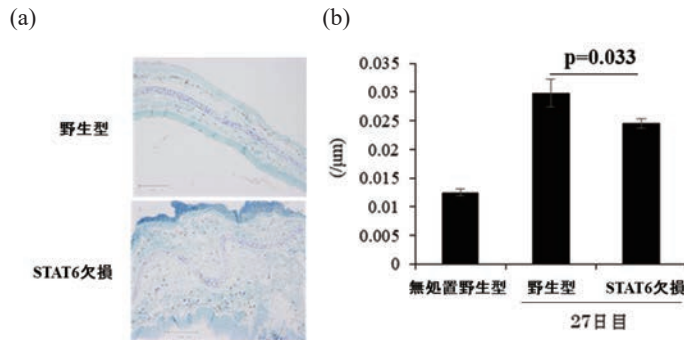
既に報告した方法を一部修飾して皮膚炎を誘導した(8)。wild typeマウス (C57BL/6)3匹, STAT6欠損マウス3匹をそれぞれ5%オキサゾロン50 μ Lずつで2日連続して塗布し感作した。感作を0, 1日目として、15日目に、flankの毛剃りを行い、19, 21, 23, 25日目の2日おき4回にわたって左右の耳介、裏表にそれぞれ20 μ L, flankに100 μ Lのオキサゾロンを塗布して皮膚炎を誘導した (大分大学動物実験承認番号：第L025002号)。

図1：STAT6欠損マウスにおけるアトピー性皮膚炎様皮膚炎の誘導抑制



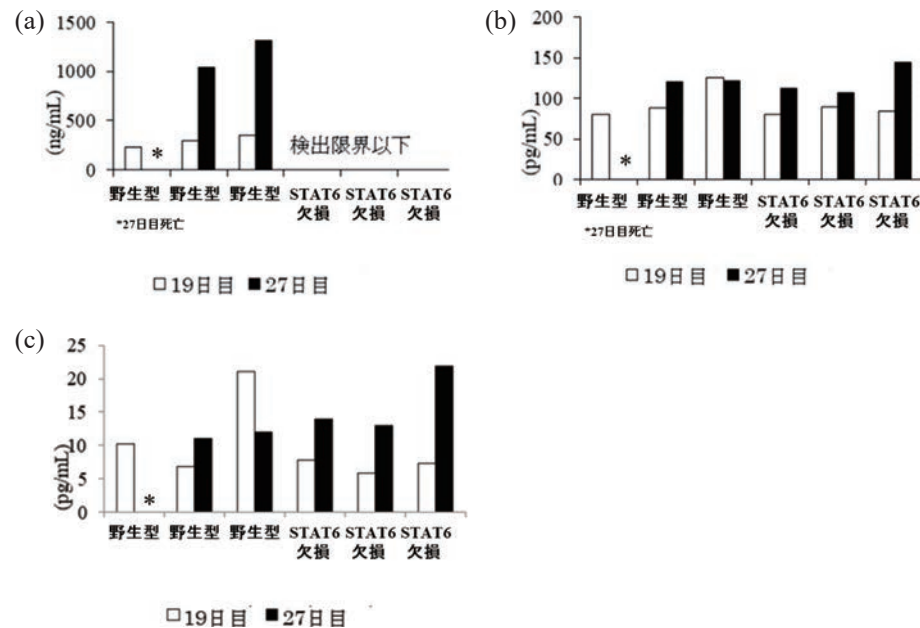
ダイヤルシクネスゲージによる解析 (a) と組織標本による評価 (b) の両者において皮膚炎が抑制されていた。(a) 各群n=18 (3匹) (b) 正常:1匹左右合計29カ所 (n=29); 野生型:2匹左右合計39カ所 (n=39); STAT6欠損:2匹左右合計40カ所 (n=40). グラフは、平均値と標準誤差.

図2：耳介組織内の肥満細胞数



トルイジンブルー染色で肥満細胞を同定した (a). (b) 無処置野生型：1匹からの4つの切片 (n=4); 野生型及びSTAT6欠損マウス：2匹からの6つの切片 (n=6). グラフは、平均値と標準誤差.

図3：血清IgE、血清TARC及び血清TSLP値



野生型3匹, STAT欠損マウス3匹の値を表示

検体採取：

19日目のオキサゾロン塗布前, 27日目に尾から採血し, 27日目には耳介も採取した.

皮膚炎の形態学的解析：

ダイヤルシックスネスゲージによる耳介厚の測定, 組織標本を用いた耳介厚の測定, 及び耳介組織におけるトルイジンブルー染色で同定した肥満細胞数にて解析した. ダイヤルシックスネスゲージによる耳介厚の測定は1耳介当り3回測定した. 1匹当り, 左右の耳介について測定した. 組織標本を用いた耳介厚の測定では, 約500 μ m 毎の箇所の皮膚の厚さを測定した. 肥満細胞数は, 水平方向200 μ mの範囲内の肥満細胞数を数えて各切片当りの平均を算出した.

皮膚炎の血清学的解析：

血清IgE, 血清thymus and activation-regulated chemokine (TARC), 及び血清thymus stromal lymphopoietin (TSLP) をELISA法で測定し解析した (TARC, TSLP : R&D Systems ; IgE : Yamasa Co. Ltd, Chiba, . Japan). TARCは, CCR4を有する細胞 (Th2) に対して走化活性を有するケモカインで有りアトピー性皮膚炎の皮疹の病勢を反映するバイオマーカーとして知られている. TSLPは, 樹状細胞に作用してタイプ2免疫の誘導に寄与する.

統計学的解析：

2群間の比較はStudent-t test (Excel2013) で解析した.

<結果>**形態学的解析の結果：**

STAT6欠損マウスでは, 野生型マウスと比較し, ダイヤルシックスネスゲージによる解析と組織標本による評価の両者において皮膚炎が抑制されていた (図1). STAT6欠損マウスでは, 野生型マウスと比較し, 耳介皮膚組織における肥満細胞数が低下していた (図2). これらの結果は, STAT6

欠損マウスでは, ハプテン反復塗布によって誘導される炎症が抑制されたことを示す.

血清学的解析の結果：

野生型マウスでは, 皮膚炎誘導に伴って, 血清IgE値は上昇したが, STAT6欠損マウスでは, 皮膚炎誘導前及び誘導後のいずれにおいても血清IgE値は検出限界未満であった (図3a). 血清TARC値と血清TSLP値は, 野生型マウスとSTAT6欠損マウスの両者において, 皮膚炎誘導に伴って上昇する傾向を示した. しかし, 野生型マウスとSTAT6欠損マウスの間で明確な差は認めなかった (図3b, 図3c).

考察

本研究で使用したハプテン誘導性の皮膚炎モデルでは, 血清IgE値の上昇を伴っており, タイプ2型炎症を有するアトピー性皮膚炎様の炎症が誘導されたことを示唆する. STAT6欠損マウスでこの皮膚炎誘導が抑制されていたことも, この皮膚炎モデルにおける皮膚炎にタイプ2炎症が関与していることを示す. 一方, 血清IgE産生が生じず, タイプ2炎症の誘導が完全に阻害されていると考えられるSTAT6欠損マウスにおいても皮膚炎は完全に抑制されなかったことから, この皮膚炎モデルで誘導される皮膚炎にはタイプ2型炎症以外の炎症が関与していることを示唆する. アトピー性皮膚炎患者においても, タイプ2炎症のみでなく, IFN γ の関与したタイプ1型炎症, IL-17やIL-22の関与したタイプ3炎症が患者毎あるいは皮疹の形成過程において複雑に関与していることが明らかになっており (9), その状況を良く反映したモデルと考えられる.

血清TARC値および血清TSLP値は, 本皮膚炎モデルにおいて, 皮膚炎の上昇に伴って上昇する傾向を示し, 本モデルで誘導された皮膚炎がタイプ2炎症を伴うアトピー性皮膚炎様皮膚炎と考えて矛盾の無い結果であった. 上昇を検出出来なかった野生型マウスでは, 誘導経過中にflankに発毛が著明に生じたことによるハプテン塗布の不

十分さによってflankでの皮膚炎が適切に誘導されなかった可能性がある。

血清TARC値と血清TSLP値は、STAT6欠損マウスにおいても皮膚炎の誘導に伴って上昇する傾向を示し、野生型マウスの場合と比較して明確な差を認めなかった。この結果は、in vitroの研究でTARCやTSLPの産生がTh2サイトカインによって増強するとの報告があるものの(10, 11), in vivoでは、Th2サイトカイン非依存性の因子によって十分に産生が促進され得ることを示している。

IL-4受容体 α を標的とした生物学的製剤であるデュピルマブは、アトピー性皮膚炎患者に有効性を示すものの、デュピルマブ単独の治療では皮疹の改善度が75%に達する患者割合は投与16週の時点で約50%と報告されている(12)。STAT6欠損マウスを用いて解析した本研究も、タイプ2炎症を抑制することが、血清IgE上昇を伴うアトピー性皮膚炎様皮膚炎を抑制することに役立つが十分ではないことを示している。これらの知見は、特に、様々な炎症性サイトカインが強く関与する重症の皮膚炎の急速寛解においては、適切なステロイド外用治療の併用などの、タイプ2炎症以外の炎症の抑制を意識した治療戦略の必要性や、今回用いた実験モデルの新薬開発時の治療効果の評価や治療戦略構築のための研究における有用性を示唆する。

<謝辞>

本研究は、2015年度の大分大学医学部研究室配属実習において、当時医学科4年生であった中村紗理氏が、著者の指導のもと実施した。

<参考文献>

- 1) Kabashima K: New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 70: 3-11, 2013.
- 2) 佐伯秀久, 大矢幸弘 ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, 日皮会誌 131: 2691-2777, 2021
- 3) Hatano Y, Terashi H, et al: Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol* 124: 786-92, 2005.
- 4) Hatano Y, Katagiri K, et al: Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci* 47: 45-7, 2007.
- 5) Hatano Y, Adachi Y, et al: The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 22: 30-5, 2013.
- 6) Zhang W, Sakai T, et al: Cutaneous permeability barrier function in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mice is superior to that in wild-type mice. *J Dermatol Sci* 92:54-61, 2018.
- 7) Sakai T, Takahashi D, et al: Co-stimulation with interleukin-4 and tumor necrosis factor- α increases epidermal innervation accompanied by suppression of semaphorin 3A. *J Dermatol Sci* 76: 69-71, 2014.
- 8) Man MQ, Hatano Y, et al: Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. *J Invest Dermatol* 128:79-86, 2008.
- 9) Noda S, Suárez-Fariñas M, et al: The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol* 136:1254-64, 2015.
- 10) Yu B, Koga T, et al: Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF-alpha and IFN-gamma in human keratinocyte and fibroblast. *J Dermatol Sci* 30:29-36, 2002.
- 11) Kinoshita H, Takai T, et al: Cytokine milieu modulates release of thymic stromal lympho-

poietin from human keratinocytes stimulated with double-stranded RNA. *J Allergy Clin Immunol* 123: 179-86, 2009.

- 12) Simpson EL, Bieber T, et al: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335-2348, 2016.

当科における中咽頭扁平上皮癌症例の検討

浦辺 大志・平野 隆・森山 宗仁・川野 利明
鈴木 正志

大分大学医学部 耳鼻咽喉科学講座

論文要旨

2018年より中咽頭癌はHPV関連と非関連中咽頭癌に区別してStage分類されるようになり、HPV関連および非関連中咽頭癌についての治療の個別化や低侵襲化が議論され、その予後予測因子について様々な報告がされている。今回、我々は2018年1月から2021年12月までの4年間に大分大学耳鼻咽喉科で入院加療を行った中咽頭扁平上皮癌症例48例について解析を行った。3年全生存率は57.9%であり、3年疾患特異的生存率は70.5%であった。3年疾患特異的生存率においてHPV陽性症例は74.0%、HPV陰性症例は68.0%であり、若干HPV陽性症例の生存率が高値であった。患者の免疫状態・栄養・炎症を反映するバイオマーカーが、中咽頭癌患者における予後予測因子となりうることを示唆された。今後も症例を重ねていき、HPVの関与を含めた中咽頭癌治療成績の解析を継続することが必要と考えられる。

はじめに

中咽頭扁平上皮癌は、ここ数十年で急速に増加しており、世界中で年間約10万人が新たに発症している¹⁾。先進国では喫煙の減少により中咽頭扁平上皮癌の発症率は低下しているものの、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染による同癌の発症率は増加している²⁾。本邦においても同様の傾向が報告されており、HPV関連中咽頭癌の増加を認めている^{3,4)}。2017年まではHPV関連中咽頭癌とHPV非関連中咽頭癌との区別がなされておらず、HPV関連症例におけるStage分類では予後を反映していなかった⁵⁾。2018年より運営されている The Union for International Cancer Control/The American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) 第8版TNM分類ではHPV関連の有無をsurrogate markerであるp16免疫染色で判別し、HPV関連中咽頭癌とHPV非関連中咽頭癌で

区別したStage分類がされるようになっている。HPV関連および非関連中咽頭癌についての治療の個別化や低侵襲化が議論され、その予後予測因子について様々な報告がされている。今回、我々は2018年1月から2021年12月までの4年間に大分大学耳鼻咽喉科で入院加療を行った中咽頭扁平上皮癌症例48例についてHPV関連の有無に応じた臨床経過や中咽頭扁平上皮癌における予後予測因子について検討を行ったので報告する。

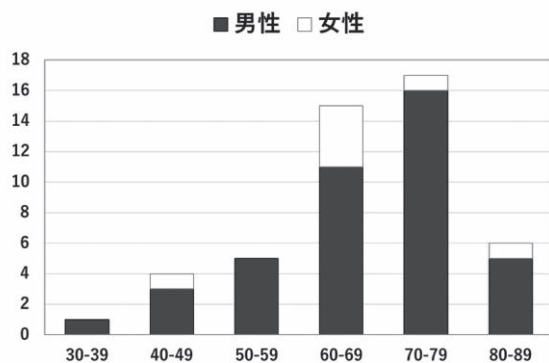
対象と方法

2018年1月から2021年12月までの4年間に大分大学耳鼻咽喉科で入院加療を行った中咽頭扁平上皮癌症例48例を対象とした。患者因子として、年齢、性別を、疾患因子として原発部位、TNM分類 (UICC/AJCC第8版)、HPV関連の有無、治療方法、採血データ (アルブミン:Alb (g/dl)、ヘモグロビン:Hb (g/dl)、リンパ球数 (/ μ l)、好中球数 (/ μ l)、血小板数 (/ μ l)、C反応性蛋白:CRP (mg/dl)、生存期間をカルテより収集した。

HPV関連の有無はp16免疫染色による病理診断にて判定している。生存曲線はカプラン・マイヤー法により全生存率 (overall survival : OS), および疾患特異的生存率 (Disease specific survival : DSS) を求めている。カプラン・マイヤー曲線において群間に差があるかどうかについてはログランク検定を行っている。また、カルテより得られた採血データより、血小板/リンパ球比 (PLR), 好中球/リンパ球比 (NLR), CRP/Alb比 (CAR), prognostic nutritional index (PNI) を計算し、中咽頭癌における疾患特異的な予後解析を行った。統計解析はMann-Whitney検定を行っている。PNIは $10 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.005 \times \text{リンパ球数 (/}\mu\text{l)}$ として計算している⁶⁾。当科における中咽頭癌の治療方針として、Stage I/IIの早期癌症

例において、経口的切除が可能な症例に対しては原発巣切除術を行い、症例に応じて頸部郭清術を併用している。一部の手術治療までの待機期間が長くなる症例においては、導入化学療法を行なったのちに、手術治療を行っている。経口的切除が困難な進行癌症例に対してはプラチナ製剤併用の化学放射線治療 (CCRT) もしくは放射線単独治療 (RT) を行っているが、腫瘍が著明に縮小した場合や、患者が放射線治療の継続を希望されない場合は、経口的切除を行っており、症例に応じて頸部郭清術を併用している。また、経口的切除後の断端陽性、節外浸潤、リンパ節転移が多い症例に対してはCCRTもしくはRTの追加治療を行っている。

図1 発症年齢分布と性別



対象とした48例では、男性が41例、女性が7例であり、平均年齢は66.7歳であり、70歳台の発症が最も多く認めている

表1 : TNM分類

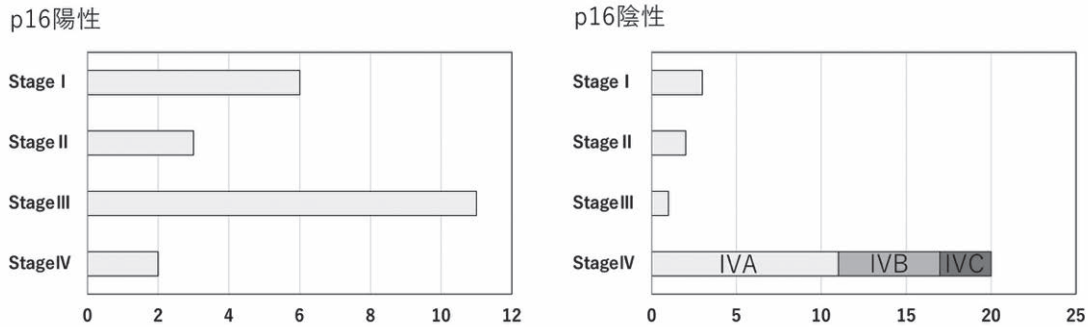
HPV (p16) 陽性例

TNM分類	N0	N1	N2	N3	計
T1	0	2	0	0	2
T2	1	4	14	4	7
T3	2	0	0	0	2
T4	1	3	5	2	11
計	4	9	6	3	22

HPV (p16) 陰性例

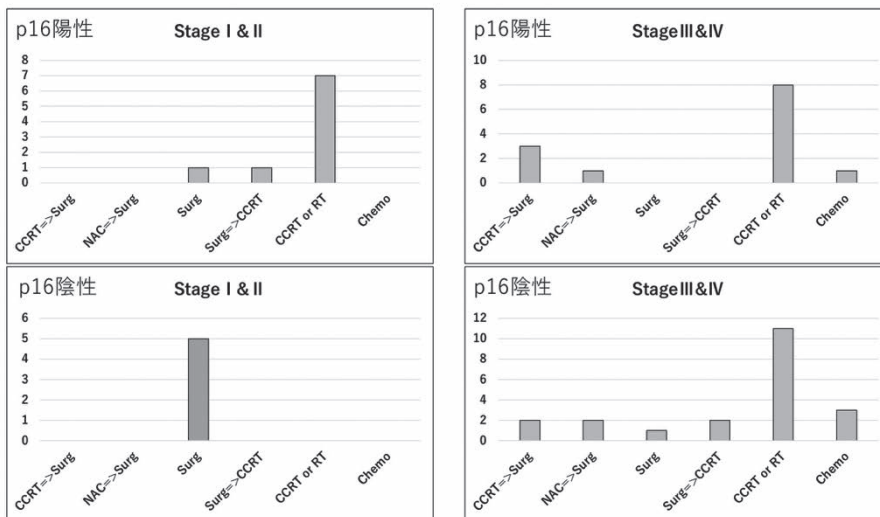
TNM分類	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3a	N3b	計
T1	3	0	0	0	1	0	1	5
T2	2	0	1	2	0	0	0	5
T3	0	1	0	2	2	0	1	6
T4a	1	3	0	0	0	0	2	6
T4b	2	0	0	2	0	0	0	4
計	7	4	1	6	3	0	4	26

図2 HPV関連癌 (p16陽性) およびHPV非関連癌 (p16陰性) におけるStage分類



p16陽性例のStage分類では、Stage IIIが11例で最も多く、ついでStage Iが6例であり、Stage IIが3例、Stage IVが2例であった。p16陰性例のStage分類では、Stage IVが最も多く、Stage IVAが11例で最も多く、ついでStage IVBが6例であり、Stage Iが3例であった。

図3 HPV関連癌 (p16陽性) およびHPV非関連癌 (p16陰性) におけるStage別治療



CCRT: 化学放射線治療, RT: 放射線治療, NAC導入化学療法, Surg: 手術治療, Chemo: 化学療法
=>: 併用治療の手順を示している。例: CCRT=>Surg: 化学放射線治療を先行して手術治療

p16陰性でStage I / II の早期癌の5症例は、手術単独治療を行なったが、p16陽性のStage I / II の早期癌症例やStage III / IVの進行癌症例では化学放射線療法を行なった症例を最も多く認めた。

結果

対象とした48例では、男性が41例、女性が7例であり、平均年齢は66.7歳であり、70歳台の発症が最も多く認めている (図1)。HPV関連癌 (p16陽性) は22例 (45.8%)、HPV非関連癌 (p16陰性) は26例 (54.2%) であり、ほぼ半数がHPV関連癌であった。HPV関連癌およびHPV非関連癌におけるTNM分類を表1に示す。p16陽性例のT分類ではT4症例が最も多く、11例認めており、次いでT2症例の7例であった。N分類ではN1が最も多

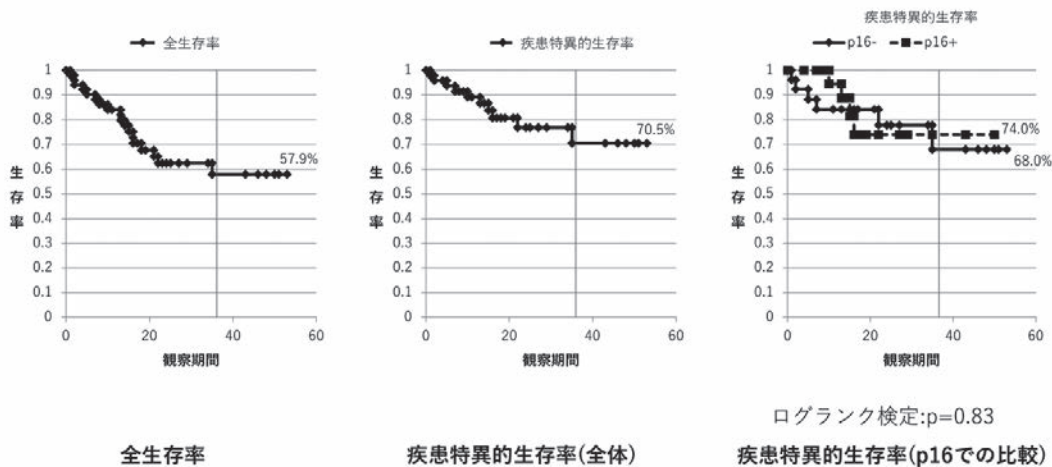
く、ついでN2が多く認められた。Stage分類では、Stage IIIが11例で最も多く、ついでStage Iが6例であり、Stage IIが3例、Stage IVが2例であった。p16陰性例のT分類ではT3およびT4a症例が最も多く、6例ずつ認めており、次いでT1、T2症例であった。N分類ではN0が最も多く、ついでN2bが多く認められた。Stage分類では、Stage IVAが11例で最も多く、ついでStage IVBが6例であり、Stage Iが3例、Stage IIが2例であった (図2)。図3にStage別治療について示す。p16陰性でStage I /

IIの早期癌の5症例は、手術単独治療を行なったが、p16陽性のStage I/II早期癌症例やStage III/IVの進行癌症例では化学放射線療法を行なった症例を最も多く認めた。全生存率の観察期間は1～53ヶ月であり、中央値は17.5ヶ月であった。3年全生存率と3年疾患特異的生存率を図4に示す。3年全生存率は57.9%であり、3年疾患特異的生存率は70.5%であった。3年疾患特異的生存率においてp16陽性例は74.0%であり、p16陰性例で68.0%であり、若干p16陽性例の生存率が高値であったが、ログランク検定では両群に有意差は認められなかった。治療別にみた3年疾患特異的生存率においては、化学放射線療法では80.9%であり、手術単独、および手術併用化学放射線療法では66.7%であった。その他の治療は3年経過しておらず、生存率を求めることができなかった。

治療全体からすると、化学療法単独、すなわち根治療法が適応外になった症例と、その他の根治目的におこなった治療とでログランク検定で有意差を認めた。初回治療として最も多く選択された化学放射線療法について、3年疾患特異的生存率はp16陽性例で69.4%であり、陰性例で90.9%であったが、ログランク検定では両者に有意差は認められなかった。

疾患特異的生存症例（38例）と原病死症例（10例）における、PLR, NLR, CAR, PNIを表2に示す。これらのバイオマーカーにおいて、生存症例と原病死症例とに明らかな有意差を認めており、末梢血液データにおけるリンパ球比率が低く、CRPなどの炎症性マーカーが高値であり、低栄養状態の症例は治療に対する生命予後が不良であることが示された。

図4 全生存率と疾患特異的生存率



3年全生存率は57.9%であり、3年疾患特異的生存率は70.5%であった。3年疾患特異的生存率においてp16陽性例は74.0%であり、p16陰性例で68.0%であった。

表2：原病死と生存症例における各バイオマーカー値

バイオマーカー	現病死 (平均±標準偏差)	生存 (平均±標準偏差)	p値*
PLR	247.4±159.1	151.9±78.8	0.0313
NLR	5.06±3.89	2.98±2.01	0.0142
CAR	0.401±0.649	0.105±0.209	0.0263
PLR	43.32±5.06	47.01±5.69	0.0110

* Mann-Whitney検定

考察

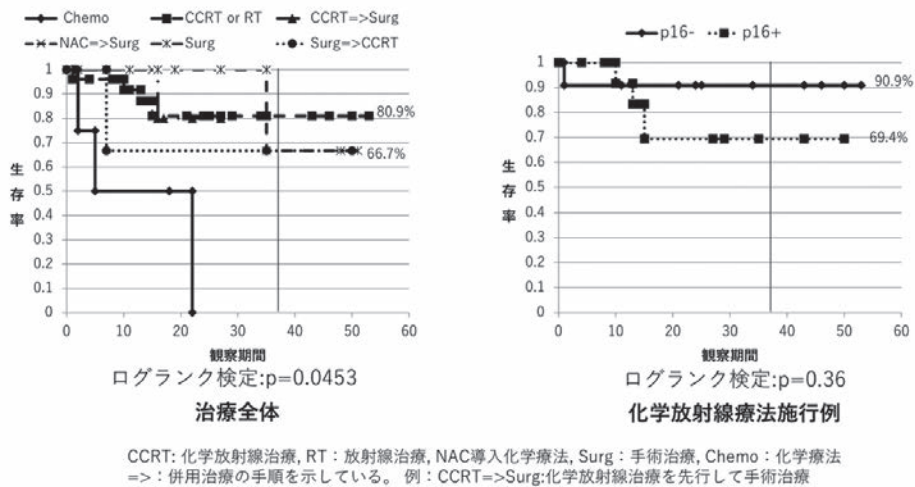
近年、HPV関連中咽頭癌の発生率は、北アメリカと西ヨーロッパで増加し続けており、新規の中咽頭癌症例の70%がHPVに起因していると報告されており、日本においても同様の傾向が報告されている^{7,8)}。HPV関連中咽頭癌は喫煙や飲酒などとの関連が指摘されているHPV非関連中咽頭癌と比較して、放射線治療の感受性が高く、シスプラチンなどの併用効果が高いことが挙げられている⁹⁾。このことから、2017年にTNM分類は改定され(UICC/AJCC第8版)、HPV関連中咽頭癌は独立した項目として分類されることになり、HPV感染の診断にはp16免疫染色が用いられ、中咽頭癌はp16陽性中咽頭癌とp16陰性中咽頭癌に分けられている¹⁰⁾。諸家の報告ではp16免疫染色の陽性率は44~58.5%であり¹¹⁻¹³⁾、当科での検討では、中咽頭扁平上皮癌症例のp16免疫染色の陽性率は45.8%であり、諸家の報告と同様のp16陽性率であった。

当科での3年全生存率は57.9%であり、3年疾患特異的生存率は70.5%であった。3年疾患特異的生存率においてHPV陽性例(p16陽性)は74.0%であり、HPV陰性例(p16陰性)で68.0%であり、若干p16陽性例の生存率が高値であったが、ログ

ランク検定では両群に有意差は認められなかった。これまでの諸家の報告により、HPV関連中咽頭癌は一般的に予後が良好であることが知られている。若崎らは、中咽頭扁平上皮癌110例(HPV関連癌52例)において解析を行っており、5年全生存率が70.5%、5年疾患特異的生存率は76.8%と報告しており、HPV関連においてはp16陽性例の5年全生存率は80.8%、p16陰性例が56.9%であり、HPV関連中咽頭癌の方が有意に予後良好であったと報告している¹⁴⁾。玉江らも、中咽頭扁平上皮癌68症例の解析において、3年全生存率が73.1%、3年疾患特異的生存率は78.5%であり、3年全生存率はp16陽性例が84.7%、p16陰性例が74.1%とHPV関連中咽頭癌の方が有意に予後良好であったと報告している¹³⁾。当科においては、3年全生存率は諸家の報告に比べて低いものの、3年疾患特異的生存率は諸家の報告に近い成績であった。また、p16で比較した疾患特異的生存率についてはp16陽性例の治療成績の優位性が認められず、諸家の報告と異なる結果であった。その原因として、今回の解析では症例数が少なかったこと、Stage分類に応じた治療選択が諸家の報告と厳密には一致していないことが考えられる。

p16で比較した化学放射線療法における疾患特

図5：治療別疾患特異的生存率と化学放射線治療におけるHPV別疾患特異的生存率



化学放射線療法では80.9%であり、手術単独、および手術併用化学放射線療法では66.7%であった。その他の治療は3年経過しておらず、生存率を求めることができなかった。化学放射線療法について、3年疾患特異的生存率はp16陽性例で69.4%であり、p16陰性例で90.9%であった。

異的生存率について、有意差は認めないものの、p16陰性例の方がむしろ良好な治療成績が得られた。p16陽性例は化学放射線治療の感受性が高いため、腫瘍のStage分類に関わらず、化学放射線治療もしくは放射線治療が主として選択されていた。一方、p16陰性例では、早期癌には手術治療を優先し、進行癌に対しては化学放射線治療もしくは放射線治療が選択されていたが手術治療も併用していた。こうした放射線治療の適応の相違が、化学放射線療法におけるp16陽性例全体の3年疾患特異的生存曲線の低下を起している可能性がある。このことからp16陽性例は放射線の感受性が良いとされているが、手術により摘出可能な症例であれば手術も治療の選択肢として検討する必要性があると考えられた。

免疫状態・栄養・炎症を反映するバイオマーカーが様々な固形癌の治療における予後予測因子になることが報告されており、中咽頭癌においてもこれらのバイオマーカーが予後に影響することが報告されている¹⁵⁾。NLR、PLRは好中球、リンパ球、血小板を反映するバイオマーカーであり、好中球はケモカインの放出により血管新生を促すことで腫瘍増殖に作用し、リンパ球は抗腫瘍免疫に関与し、血小板は分泌された糖蛋白質が腫瘍細胞の接着、移動、侵入に関与していることが報告されており^{16,17)}、NLR、PLRの上昇は予後不良を示唆すると考えられている。今回、当科における検討において、p16陽性の症例数が少ないため、HPV関連の有無についての解析はできなかったが、中咽頭癌全体での解析では原病死症例のNLR、PLRは生存症例と比較して、明らかに高値であり免疫状態が予後に関与することが示された。PNIはAlbとリンパ球数を用いたバイオマーカーであり、主に外科手術患者において術後合併症の発症を予測するための指標であり¹⁸⁾、栄養と免疫状態を反映し、高値であると栄養・免疫状態が良好であることが示唆されている。本検討において、原病死症例のPNIは生存症例と比較して明らかに低値であった。CARは炎症反応の指標であるCRPと栄養指標であるAlbをパラメーターとして含む、

炎症を反映するバイオマーカーであり、癌悪液質のスクリーニングに有用とされており、食道癌の予後予測因子として用いられている¹⁹⁾。本検討において、原病死症例のCARは、生存症例と比較して明らかに高値であった。以上の結果から、患者の免疫状態・栄養・炎症を反映するバイオマーカーが、中咽頭癌患者における予後予測因子となりうることが示唆された。しかし、これらのバイオマーカーの実測値が予後予測として用いられるには、今後の症例の積み重ねによる検討が必要である。

まとめ

今回、2018年1月から2021年12月までの4年間に大分大学耳鼻咽喉科で入院加療を行った中咽頭扁平上皮癌症例48例について解析を行った。患者の免疫状態・栄養・炎症を反映するバイオマーカーが、中咽頭癌患者における予後予測因子となりうることが示唆された。今後も引き続き症例を集めて、HPVの関与を含めた中咽頭癌治療成績の解析を継続することが必要と考えられた。

引用文献

- 1) Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424, 2018.
- 2) Lechner M, et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 19:306-27, 2022.
- 3) 加納 智, 本間明宏. 頭頸部癌学—診断と治療の最新研究動向—。頭頸部癌臨床研究の動向 多施設での中咽頭癌の治療成績(手術, 放射線). *日本臨床(増刊2頭頸部癌学)*. 75:184-189, 2017
- 4) Sano D, et al. The applicability of new TNM classification for human papilloma virus-related oropharyngeal cancer in the 8th edition of the AJCC/UICC TNM staging system in Japan; A single-centre study. *Auris Nasus Laryngol.* 2022;49:1-10.

- ynx. 45:558-565, 2018.
- 5) Brian O'Sullivan, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) : a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 17:440-451, 2016.
 - 6) Noh GT, et al. Impact of the prognostic nutritional index on the recovery and long-term oncologic outcome of patients with colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 143:1235-1242, 2017.
 - 7) Gooi Z, et al. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer., Chan JYK, Fakhry C. *Laryngoscope.* 126:894-900, 2016.
 - 8) Joromaru R, et al. A clinical analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a single-institution's experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 279:3717-3725, 2022.
 - 9) Ang KK, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363 (1) :24-35.)
 - 10) 家根旦有 HPV 関連中咽頭癌の新 TNM 分類について *頭頸部外科* 28:9-14,2018.
 - 11) 久場潔実 ほか. 中咽頭扁平上皮癌とp16免疫染色における統計学的検討 *頭頸部癌*41:57-62,2015.
 - 12) 水町貴論 ほか. 中咽頭扁平上皮癌症例における HPV感染とp16の発現に関する検討. *頭頸部癌* 39:334-338, 2013.
 - 13) 玉江昭裕 ほか. 中咽頭扁平上皮癌68症例の頭頸部癌取り扱い規約第5版および第6版を用いた検討. *頭頸部癌* 46:59-63, 2020.
 - 14) 若崎高裕 ほか. 当院における中咽頭癌の治療成績～UICC/AJCC Cancer Staging 8thを勘案した後方視的解析～. *頭頸部外科* 28:271-276, 2018.
 - 15) 江川峻哉, ほか. 中咽頭扁平上皮癌予後予測因子の検討. *耳鼻臨床* 114:51-58, 2021.
 - 16) Fan W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of survival and metastasis for recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization *PLoS One.* 2015 Mar 5;10 (3):e0119312. doi: 10.1371/journal.pone.0119312. eCollection 2015.
 - 17) Yamanaka T, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 73:215-220, 2007.
 - 18) 小野寺時夫, ほか : Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対する TPN の適応と限界. *日外会誌* 85:1001-1005, 1984.
 - 19) Sugawara K, et al. Survival Prediction Capabilities of Preoperative Inflammatory and Nutritional Status in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *World J Surg.* 46:639-647, 2022.

卵巣明細胞癌細胞株に対する histone deacetylase (HDAC) 7阻害剤の有効性の検証

矢野 光剛・市川 真裕・川野 道子・大隈 智子
足立佐和子・河野 康志

大分大学医学部 産科婦人科学講座

要旨

背景：卵巣明細胞癌は化学療法低感受性で、有効な化学療法の開発が求められている。Histone deacetylase (HDAC) 7は卵巣明細胞癌の治療標的となりうるか、HDAC7阻害剤の有効性を検証した。

方法：4種の卵巣明細胞癌細胞株に対してreal-time PCR法でHDAC7 mRNAが高発現の2種を抽出した。in vitroでHDAC7阻害剤の単剤投与およびシスプラチンとの併用投与を行い、MTT assayによる細胞増殖評価を行った。

結果：HDAC7 mRNAが高発現の卵巣明細胞癌細胞株 (OVISEとRMG1) に対して、HDAC7阻害剤 (TMP195とTMP269) は細胞増殖抑制を示さなかった。シスプラチンの濃度固定下 (5.0 μ M) で、HDAC7阻害剤の濃度依存的な細胞増殖抑制、シスプラチンに対する上乗せ効果は認めなかった。TMP195の濃度固定下 (30 μ M) で、シスプラチンが6.0 μ Mよりも高濃度では、シスプラチン単剤の方が併用よりも細胞増殖を抑制した。

考察：卵巣明細胞癌に対するHDAC7阻害剤の有効性は示されなかった。今後は有効性を予測するバイオマーカーや投与環境を踏まえた検証が望まれる。

【背景】

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も致死率の高い腫瘍であり、組織型によって由来細胞や遺伝子学的背景、化学療法への感受性、予後など異なる。卵巣明細胞癌は欧米に比して本邦で頻度が高く、標準化学療法であるタキサン製剤やプラチナ製剤への感受性が低く、予後不良であるため、有効な化学療法の開発が求められている。卵巣明細胞癌は、子宮内膜症を由来細胞として発生することが多いとされ、細胞内にグリコーゲンを貯めた淡明な細胞質を特徴とする。遺伝子学的には半数程度にARID1aの変異がみられ、その他にもPIK3CA

やKRASの遺伝子変異がみられる(1)。卵巣癌では、プラチナ製剤の最終投与から6カ月未満の再発をプラチナ抵抗性再発、6カ月をこえてからの再発をプラチナ感受性再発と定義しているが、卵巣明細胞癌ではプラチナ感受性再発と定義される症例であっても標準治療であるプラチナ併用化学療法の奏効率は8-9%と低い(2, 3)。我々は、卵巣明細胞癌の予後予測や治療標的となりうる分子の探求に取り組んでおり、特にhistone deacetylase (HDAC) に着目している(4, 5)。

HDACはヒトでは18種類が同定されており、配列の相同性などによりclass I-IVに分かれている。コアヒストンの脱アセチル化を介してヒストンとDNA間の結合を強めて、転写を抑制する方向に制御する。また非ヒストン蛋白に対しても脱

アセチル化や複合体を形成するなどして活性を制御する。HDACの生体内での機能や役割は多岐に渡るのでここでは割愛するが、がん抑制系の遺伝子の発現を抑制するなどして腫瘍増悪を誘導することが知られており、HDAC阻害剤は様々ながん種において抗腫瘍効果が報告されている。HDACを非選択的に阻害するpan-HDAC阻害剤は多発性骨髄腫や悪性リンパ腫で有効性が示され(6)、本邦でも保険承認されているが、婦人科癌を含む他の固形癌においては臨床応用には至っていない。pan-HDAC阻害剤の問題点として非選択的な阻害による有害事象が挙げられ、選択性を高めたHDAC阻害剤の開発が進んでいる。卵巣漿液性癌を含む様々ながん種に対して、in vitroにおいて選択的HDAC7阻害剤 (TMP195) の腫瘍増殖抑制効果と、既存の化学療法との上乘せ効果を報告されている(7)。我々はこれまでに、卵巣癌においてHDAC7の免疫組織化学的発現が他組織型に比して明細胞癌で有意に高く、また卵巣明細胞癌においてHDAC7の高発現は予後不良であることを見出した(4)。HDAC7は卵巣明細胞癌の治療標的となりうるか、卵巣明細胞癌に対するHDAC7阻害剤の有効性の検証を行った。

【方法】

卵巣明細胞癌の細胞株として、JCRB細胞バンク (<https://cellbank.nibiohn.go.jp/>) より分譲されたOVISE, OVTOKO, RMG1, HAC2の4種を使用した。培養液はOVISEとOVTOKOはRPMI1640(ナカライテスク, code 30263-95, 京都, 日本), RMG1はHam's F-12 (ナカライテスク, code 17458-65, 京都, 日本), HAC2はDMEM (ナカライテスク, code 08456-65, 京都, 日本) をそれぞれ使用した。HDAC7阻害剤としてTMP195 (Selleckchem, Houston, TX, USA) (6, 7) とTMP269 (Selleckchem, TX, USA) (8) を、また併用薬としてシスプラチン (ランダ注 10mg/20ml, 日本化薬株式会社, 東京, 日本) を実験に用いた。

4種の卵巣明細胞癌細胞株に対して、real-time

PCR法を用いてHDAC7 mRNAの定量を行った。プライマーはHDAC7 (Hs01045864_m1, TaqMan Gene Expression Assay, Thermo Fisher, MA, USA) とGAPDH (Hs02758991_g1, TaqMan Gene Expression Assay, Thermo Fisher, MA, USA)。HDAC7 mRNAが高発現していた2種の卵巣明細胞癌細胞株に対してin vitroで下記 (a) から (c) の条件で薬剤投与してMTT assay (Cell Proliferation Kit I, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) による細胞増殖評価を行った。実験はいずれも細胞数5000/wellで72時間の薬剤投与と下で培養後に570 nmの吸光度を測定した。N=3 wellで実施し、標準偏差を求め、増殖曲線を作成した。(a) - (c) の実験は各3回行い、再現性を確認した。統計解析はSPSS (SPSS Inc., IL, USA) を用いて行った。群間差はstudent t検定を用いて比較した。P値で0.05未満のものを統計的に有意であることとした。

- (a) HDAC7阻害剤の濃度を0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10, 30 μ Mとした単剤投与実験。
- (b) シスプラチンの濃度を5.0 μ Mに固定して、HDAC7阻害剤の濃度を0, 0.01, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 6.0, 10, 30, 60, 100 μ Mとした併用投与実験。
- (c) HDAC7阻害剤の濃度を30 μ Mに固定して、シスプラチンの濃度を0, 0.01, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 6.0, 10, 30, 60, 100 μ Mとした併用投与実験。

【結果】

4種の卵巣明細胞癌細胞株でのHDAC7 mRNAの比較を図1に示す。最も発現の高かったOVISEに比して、RMG1は0.74倍、HAC-2は0.70倍、OVTOKOは0.17倍の発現量であった。以降の実験にはHDAC7 mRNAが高発現していたOVISEとRMG1を用いた。

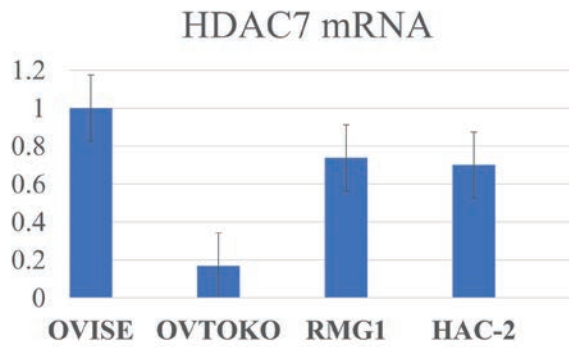
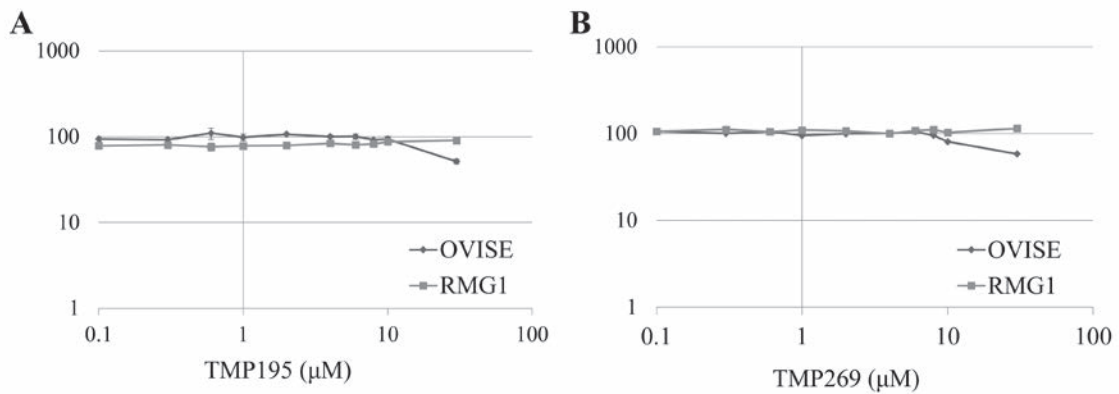


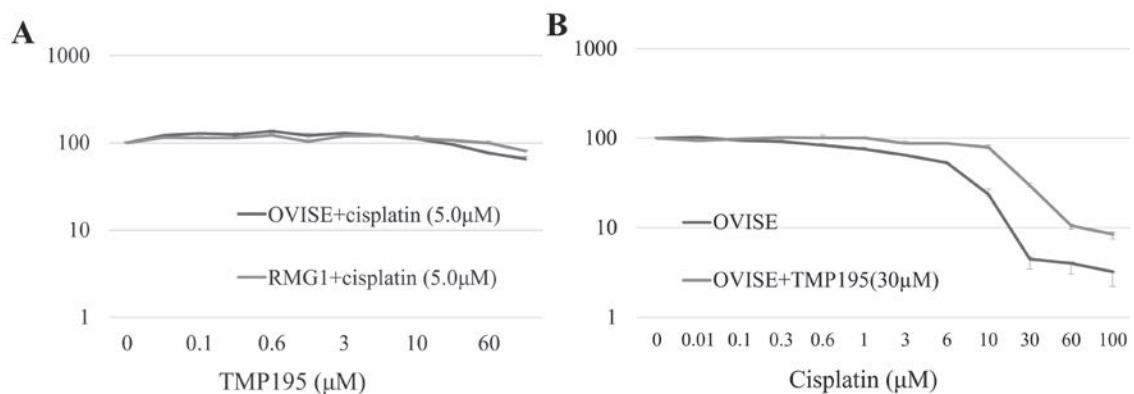
図1. OVISEのHDAC7 mRNAの Δ CT値 (control, GAPDH) を基準とした, 4種の卵巣明細胞癌細胞株のHDAC7 mRNAの比較.

図2. HDAC7阻害剤単剤でのMTT assay



(A) TMP195と (B) TMP26をそれぞれ2種の細胞株 (OVISEとRMG1) に投与した. 縦軸は吸光度で, 薬剤未投与条件をcontrol (100) とした.

図3. HDAC7阻害剤とシスプラチン併用でのMTT assay



(A) 縦軸は吸光度で, シスプラチン $5.0\mu\text{M}$ 投与下でTMP195未投与条件をcontrol (100) とした.
(B) 縦軸は吸光度で, TMP195 $30\mu\text{M}$ 投与下でシスプラチン未投与条件をcontrol (100) とした.

実験 (a) によるHDAC7阻害剤の単剤投与の結果を図2に示す。2種の卵巣明細胞癌細胞株 (OVISEとRMG1) に対して、2種のHDAC7阻害剤 (TMP195とTMP269) は有意な細胞増殖抑制効果を示さなかった ($p>0.05$)。

次に実験 (b) によるシスプラチンの濃度固定下 ($5.0\mu\text{M}$) で、HDAC7阻害剤 (TMP195) の併用投与の検証を図3Aに示す。HDAC7阻害剤の濃度依存的な細胞増殖抑制効果、シスプラチンに対する上乗せ効果は認めなかった ($p>0.05$)。TMP269でも同様に濃度依存的な細胞増殖抑制効果、シスプラチンに対する上乗せ効果は認めなかった ($p>0.05$)。

実験 (c) によるTMP195の濃度固定下 ($30\mu\text{M}$) で、シスプラチンの併用投与の検証を図3Bに示す。シスプラチンの濃度が $6.0\mu\text{M}$ よりも高い条件では、シスプラチン単剤の方が、シスプラチンとTMP195の併用よりも有意に細胞増殖を抑制した ($p<0.05$)。

【考察】

本研究は、HDAC阻害剤の中でも特にHDAC7阻害剤の卵巣明細胞癌に対する抗腫瘍効果を検証した。HDAC7はclass IIaに分類され、12番染色体に局在し、ヒストンのみならず非ヒストン蛋白の脱アセチル化や、核内で転写因子として作用する分子である。HDAC7は通常の酸素条件下では細胞質に局在し、低酸素条件下ではがんの低酸素への適応を促すhypoxia-inducible factor (HIF)-1 α とp300とともに複合体を形成して核内に移行し、HIF-1 α の転写活性を増加させる(9)。また卵巣癌細胞や乳癌細胞において、HDAC7とHDAC1の発現亢進はがん幹細胞形質を誘導して化学療法抵抗性に寄与することが報告されている(10, 11)。我々はこれまでに卵巣癌においてHDAC7が卵巣明細胞癌で高発現して予後不良と相関すること、化学療法後の残存腫瘍で高発現していることを報告した(4)。これらの報告から卵巣明細胞癌においてHDAC7阻害剤は、がんの低酸素への適応や化学療法抵抗性、がん幹細胞形質

を抑制して抗腫瘍効果を示す新規治療候補となりうると考えて本研究を行った。しかしながら、2種のHDAC7阻害剤 (TMP195とTMP269) は2種の卵巣明細胞癌細胞株に対して、単剤での抗腫瘍効果や、卵巣癌治療におけるkey drugであるプラチナ製剤との上乗せ効果を示さなかった。

HDAC7阻害剤であるTMP195は、卵巣漿液性癌を含む様々ながん種において抗腫瘍効果や既存化学療法への上乗せ効果が報告されている(7)。特に、ATP依存的に薬剤排泄を促すATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) やATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2) が高発現する細胞株で顕著であった。我々が使用した細胞株ではABCB1やABCG2の高発現していないために抗腫瘍効果が得られなかった可能性があり、今後の展望としてはABCB1やABCG2の発現解析を行った上で抗腫瘍効果を検証することが望まれる。またマウス生体内でのTMP195は抗腫瘍効果を発揮するが、マクロファージの活性を阻害すると抗腫瘍効果は失われるという報告がある(6)。本研究はin vitroで行っており、マクロファージを介した抗腫瘍効果を検討できておらず、in vivoでの検証も必要と考えられた。また本研究で用いたTMP195とTMP269はHDAC7阻害剤として既報にて使用されているが、特に高濃度域では他のclass IIa HDACであるHDAC4, HDAC5, HDAC9を阻害する。HDAC7の機能解析においては、阻害剤実験だけでなくより選択的な抑制 (RNA干渉) によっても行われるべきと考えられた。

結論として、卵巣明細胞癌に対するHDAC7阻害剤の有効性は示されなかった。今後はHDAC7がなぜ予後不良因子となるのか、またHDAC7阻害剤の有効性を予測するバイオマーカー (ABCB1, ABCG2) や投与環境 (in vitro vs in vivo) を踏まえた検証が望まれる。

【参考文献】

- 1 Murakami R, Matsumura N, Brown JB, et al.: Exome sequencing landscape analysis in

- ovarian clear cell carcinoma shed light on key chromosomal regions and mutation gene networks. *Am J Pathol* 187 (10) : 2246-2258, 2017.
- 2 Crotzer DR, Sun CC, Coleman RL, et al.: Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 105 (2) : 404-408, 2007.
 - 3 Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, et al.: Postrecurrent oncologic outcome of patients with ovarian clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 22 (5) : 801-806, 2012.
 - 4 Yano M, Yasuda M, Sakaki M, et al.: Association of histone deacetylase expression with histology and prognosis of ovarian cancer. *Oncol Lett* 15 (3) : 3524-3531, 2018.
 - 5 Yano M, Katoh T, Miyazawa M, et al.: Clinicopathological correlation of arid1a status with hdac6 and its related factors in ovarian clear cell carcinoma. *Sci Rep* 9 (1) : 2397, 2019.
 - 6 Guerriero JL, Sotayo A, Ponichtera HE, et al.: Class iia hdac inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages. *Nature* 543 (7645) : 428-432, 2017.
 - 7 Wu CP, Lusvardi S, Wang JC, et al.: The selective class iia histone deacetylase inhibitor tmp195 resensitizes abcb1- and abcg2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to cytotoxic anticancer drugs. *Int J Mol Sci* 21 (1) , 2019.
 - 8 Feng Y, Ma Z, Pan M, et al.: Wnt5a promotes the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by activating the hdac7/snail signaling pathway. *Cell Death Dis* 13 (5) : 480, 2022.
 - 9 Kato H, Tamamizu-Kato S and Shibasaki F: Histone deacetylase 7 associates with hypoxia-inducible factor 1alpha and increases transcriptional activity. *J Biol Chem* 279 (40) : 41966-41974, 2004.
 - 10 Witt AE, Lee CW, Lee TI, et al.: Identification of a cancer stem cell-specific function for the histone deacetylases, hdac1 and hdac7, in breast and ovarian cancer. *Oncogene* 36 (12) : 1707-1720, 2017.
 - 11 Wu MY, Fu J, Xiao X, et al.: Mir-34a regulates therapy resistance by targeting hdac1 and hdac7 in breast cancer. *Cancer Lett* 354 (2) : 311-319, 2014.

医師の働き方・進路決定等に関する調査と 次世代へのメッセージ

松浦 恵子¹⁾・大庭絵美里²⁾・山本 恭子³⁾・立山 香織⁴⁾
中田 健⁵⁾・中川 幹子³⁾

1) 大分大学医学部医学生物学・大分大学附属病院女性医療人キャリア支援センター

2) 大分大学医学部医学科

3) 大分大学医学部医学教育センター・女性医療人キャリア支援センター

4) 大分大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科・女性医療人キャリア支援センター

5) 大分大学医学部腎臓内科・女性医療人キャリア支援センター

要旨

女性医師は増加傾向にあり医学部女子学生は増えているが、両立やキャリア形成等将来への不安はまだ大きい。医学科学生がそれらの不安を払しょくするため、全国の医師を対象として、進路選択や両立等について調査した。全国824名の医師から回答を得た。臨床研修病院は研修に基づき、教育や実践を重視、診療科は興味ややりがいにより選択し、若い医師は研修により卒業後に決定している割合が多かった。診療科の魅力は内科系と外科系では異なっていた。勤務時間や両立の状況、家庭環境等は女性医師と男性医師とでは違いがあった。復帰へは両立や知識や手技についての不安が多かった。保育環境や周囲の理解が復職に役立っていたが、支援する側の負担の問題が挙げられた。出産のタイミングについて、いつでもよいという意見と、専門医取得可能な30代前半頃までが望ましいという意見に分かれた。624名から学生へのメッセージが届けられた。

1. 背景・目的

現在、女性医師は増加傾向にあり、令和2年時点では22.8%であるが医師国家試験合格は30%を超え、医学生に占める女性の割合は40%に近い^{1), 2), 3), 4)}。女性医師支援は医師会始め医療機関でもすすみ、ライフイベントとの両立等、勤務環境は以前より整ってきている。本学でも平成26年度に女性医療人キャリア支援センターが設立され、復職・両立支援を行っている。しかし、全国的には出産・育児を機に休職する女性医師はまだ多く⁵⁾、いまだに医学部女子学生は、女性医師が

置かれている状況や将来について多くの不安を抱えている。医師の働き方改革が本格的に実施される今だからこそ、医学生が将来のキャリアパスを描くための進路選択、両立支援の状況、勤務環境の現状を知ることは重要である。

本研究は、本学医学科4年生の研究室配属の機会に、学生の視点から、現在の職場を選択した理由や現状の働き方、ライフイベントとの両立での課題や解決方法について、全国の医師を対象に調査した。将来、診療科や働く場所を選択する場合重視すべき点や、現時点での課題の抽出により、将来への不安を払拭し、これからの必要な支援やキャリアパスを描くための基盤とすることを目的とする。

2. 方法

本研究については大分大学医学部倫理委員会に承認を得ている（承認日：2022年4月25日 承認番号：2291）。利益相反はない。

調査対象：全国の男女共同参画・ダイバーシティ推進・女性医師支援等を行っている大学・医療機関で意識調査への協力が得られる110機関に勤務する医師（大分県内の85医療機関に勤務する医師を含む）。

方法および期間：無記名式で、各質問項目について選択式と自由記述式を採用し、アンケート内容（表1）に従い、Googleフォーム、紙媒体、メールのいずれか。主な属性については記入を必須としているが、その他の項目の回答は任意。2022年5月20日～6月17日に回答依頼。

解析方法：回答者の属性（性別、勤務年数、出身都道府県）、意識等について割合を数値化・グラフ化により分析し、新医師臨床研修制度発足を基準として、勤務年数20年未満と20年以上を、あるいは性別等で比較した。記述内容のキーワードからWordCloud 図を Python:Word-Cloudライブラリを用いて作成により可視化した⁶⁾（付録表1）。

3. 結果

(1) 基本情報：824名の医師から回答を得た。回答者の属性については、男性が459名（55.7%）、女性が345名（41.9%）、その他が1名であった（図1A）。回答者の勤務年数は最も多いのは11～15年目で21.5%であった（図1B）。年齢は20～70歳代で30歳台・40歳代が多くを占めた（図1C）。これ以降、勤務年数別に解析する際には、勤務年数20年未満と20年以上にわけた。これは新医師臨床研修制度発足後20年たち、本制度が進路選択に違いをもたらすことが予想されたためである。今回の研究では回答した医師の64.2%が医師としての勤務年数20年未満であった（図1B）。現在の診療科は、内科に属する医師が最も多く（36.2%）、次に外科が11.2%で続いたが図1-3にあるようにほぼすべての診療科におよび、その分布は全国の医師数分布とほぼ同じであった（図1D）^{1),4)}。さらに詳細な専門分野は別に示す（付録表2）。出身県は全国44都道府県と海外に及んでいたが、現在の勤務地は22都道府県、また現在の勤務する都道府県は大分県が最多で25.7%、次に広島県が13.0%であった（付録表3）。

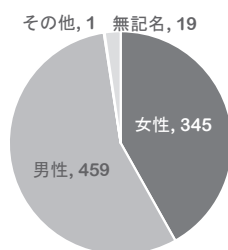


図1A 性別（数字は人数）

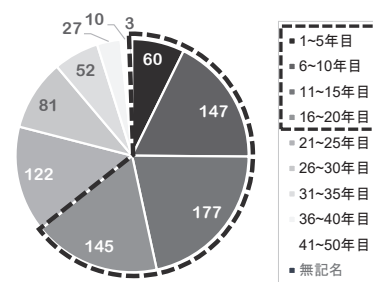


図1B 勤務年数（数字は人数）

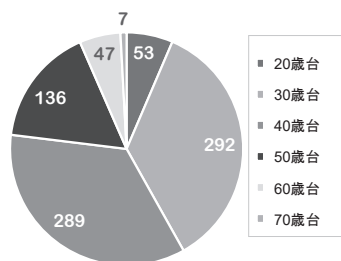


図1C 年齢（数字は人数）

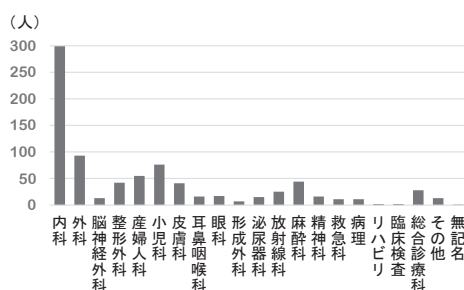


図1D 現在の診療科

図1 意識調査の基本情報

表1 女性医師の働き方に関するアンケート

本研究の利用目的他の説明を受け、回答内容を本研究で利用することに

同意します 同意しません

以下の*は回答必須項目です。

問1 回答者ご自身についてお伺いします。*

① 年代 1. 20代 2. 30代 3. 40代 4. 50代 5. 60代

② 性別 1. 女性 2. 男性

③ あなたの出身大学と勤務地を都道府県でお答えください。 出身大学 () 勤務地 ()

④ 医師免許を取得して何年目ですか。 () 年目

問2 診療選択についてお伺いします。

① あなたの専門とする診療科は、いずれに該当しますか。*

1. 内科 2. 外科 3. 脳神経外科 4. 整形外科 5. 産婦人科 6. 小児科 7. 皮膚科 8. 耳鼻咽喉科 9. 眼科 10. 形成外科
11. 泌尿器科 12. 放射線科 13. 麻酔科 14. 精神科・心療科 15. 救命救急 16. その他 ()

② ご専門領域をお書き下さい。例 消化器外科 ()

③ ①で回答した診療科を希望されたのはなぜですか。(複数選択可)*

1. 学生の時から興味があったから 2. 病院実習等で自分に合うと思ったから 3. 誰かに勧められたから
4. やりがいを感じる事ができそうだから 5. ライフイベントと両立できそうだから 6. 待遇・給料が良いから
7. 医局・診療科の雰囲気 8. 将来性 9. 親族の専門分野 10. その他 ()

④ 診療科を決めたのはいつですか。*

1. 学生の時 (年時) 2. 病院実習時 (年時) 3. 臨床研修中 4. その他 ()

⑤ 診療科の決定に最も役立ったことは何ですか。*

1. 自分で調べた情報 情報元 () 2. 研修に行ったこと 3. 相談相手からの助言 相談相手 () 4. その他 具体的に ()

⑥ 臨床研修病院や勤務病院の決定に最も役立ったことは何ですか。*

1. 自分で調べた情報 情報元 () 2. 研修に行ったこと 3. 相談相手からの助言 相談相手 () 4. その他 具体的に ()

⑦ 臨床研修病院選びにおいてどの点を重視すべきだと思いますか。*(複数選択可)

1. 教育が充実している 2. 多くの症例を経験できる実践重視である 3. 高度で専門的な医療を行える
4. 一般的な疾患を診る機会が多い 5. さまざまな分野を広く経験できる 6. できるだけ早く専門にしたい分野に特化して経験を積める 7. 指導医や先輩研修医の人柄 8. 待遇・給料の良さ 9. 立地の良さ 10. QOLの高さ
11. 先輩や先生からのすすめ 12. 病院の知名度 13. その他 ()

⑧ ①で回答された診療科を選んだ後、実際に働いてどのような魅力を感じていますか。 ()

問3 働き方についてお伺いします。

① 現在、お仕事をされていますか?*

1. はい 2. いいえ (いいえとお答えした方は③へ進んでください。)

② ①で「はい」と回答した方にお聞きします。常勤、非常勤のどちらですか。

1. 常勤 2. 非常勤

③ 現在の週あたりの勤務状況は、どれに該当しますか。*

1. 20時間以下 2. 20~40時間 3. 50~70時間 4. 80~100時間 5. 100時間超 6. 産前産後休業中 7. 育児休暇中 12. その他

④ 休職(中絶)したことはありませんか。*

1. はい 2. いいえ (いいえとお答えした方は問4へ進んでください。)

⑤ ④で「はい」と回答した方にお聞きします。休職期間はどれくらいですか。() か月)

⑥ ④で「はい」と回答した方にお聞きします。休業の理由は以下のいずれだったでしょうか。(複数選択可)

1. 育児 2. 介護 3. 病気 4. その他 ()

⑦ ④で「はい」と回答した方にお聞きします。復職する際に不安なことはありましたか、また、どんな支援が復職の手助けになりましたか。* ()

⑧ ①で「いいえ」と回答した方にお聞きします。医師として復職したいと思いませんか。また、復職したいと答えた方は、どれくらいで復職されたいとお考えですか。*

1. はい () か月後、未定) 2. いいえ

⑨ ⑤で「いいえ」と回答した方にお聞きします。差し支えなければ復職できない理由やこのような支援があれば復職できるということがあればご記入ください。()

⑩ 自宅で働ける方法(リモート等)が有れば利用したいと思いますか。*

1. フルで活用したい 2. 時間単位で活用したい 理由 ()

問4 ご家庭についてお伺いします。

① 現在結婚していますか。* 1. はい 2. いいえ

② お子さんはいらっしゃいますか。* 1. はい 2. いいえ

③ ②で1と答えられた方にお聞きします。配偶者の育児にどのくらい満足されていますか。理由も含めて点数(100点満点)で答えてください。* () 点 / 100点 理由 ()

④ ご自身の働き方に近いのはどれに該当しますか。*

1. 仕事に専念できている 2. 仕事も育児もどちらも両立できている
3. 育児に専念できている 4. 育児に専念したいができていない 5. その他 ()

⑤ 育児と仕事を両立させるために必要なことは何だと思いませんか。*(3つまで選択可)

1. 勤務先に託児施設がある 2. 配偶者や家族の支援 3. 休暇がとりやすい 4. 職場の雰囲気・理解 5. 当直や時間外勤務の免除
6. 短時間勤務制度 7. フレックスタイム制度 8. 今後のキャリアパスの見直し 9. ロールモデル 10. その他 ()

⑥ あなたの同僚、上司、部下に対して仕事と家庭との両立への支援をされたことがありますか。 1. はい 2. いいえ

⑦ ⑥で「はい」と回答した方にお聞きします。支援することについてのお考えをお書き下さい。()

⑧ 医師として働く上で結婚・出産のタイミングは何歳頃が理想であると思いませんか。理由とともにお答えください。*

時期 () 理由 ()

問5 医師として充実して働けるように学生の間で考えておくべきことは何だと思いませんか。また、学生へのメッセージがあればご記入をお願いします。()

アンケートは以上です。ご協力いただき、誠にありがとうございました。

(2) 調査結果：

1) 進路に決め方について

①臨床研修病院や勤務病院の決定：臨床研修病院や勤務病院の決定には、研修に行ったことがいずれの年代も多かったが、自分で調べた情報や相談相手からの助言も少なくなかった（図2A）。具体的には表のような情報源や相談相手が挙げられた（表2）。先輩や友人、上司、親族の助言だけでなく、HP等SNS、レジナビ、医局説明会や見学等が多かった。中には、自由に決められなかったという意見もあった。

②臨床研修病院選んで重視すべき点：臨床研修病院選びにおいて年代と性別で分けて解析したところ、いずれのグループでも「教育が充実している」「多くの症例を経験できる実践重視である」「指導医や先輩研修医の人柄」「さまざまな分野を広く経験できる」が多く見られた。また特に20年未満のグループでは「一般的な疾患をみる機会が多い」が多かった。一方20年以上の女性では「高度で専門的な医療を行なえる」が最も多かった。「待遇・給料の良さ」「QOLの高さ」の割合は低いが20年未満では20年以上より高い傾向にあった（図2B）。その他では表3の意見が記述されていた。

③診療科の希望：診療科を希望した理由は複数選択肢のうち図2Cに示すように学生の時からの興味とやりがいがいずれのグループでも多かった。また適性や医局・診療科の雰囲気も選択されていた。20年未満の女性では他と比較してライフイベントとの両立を選択した割合が高かったが、20年未満の男性のグループでも20年以上の男性の3倍以上、同項目を選択していた。待遇・給料はいずれのグループでもほとんど選択されていなかった。その他では表4の自由記述があった。

④診療科の決定：診療科を決めた時期は、年代により大きく異なっており、20年以上の場合は学生の時（病院実習時）に診療科を決めた割合が半数近くであったが、20年未満の医師は卒業後（臨床研修中）が半数を超えていた（図2D）。その他では幼少期から、高校受験時、卒業直前なども記述されていた。

診療科の決定に際し、20年以上の医師は「研修での経験」がやや多く（34.8%）、「自分で調べた情報」（23.1%）や「相談相手からの助言」（23.1%）も役立っていたが、20年未満の医師は「研修での経験」が69.7%と非常に多くを占めていた。情報源や相談相手について具体的に表のような記述があった（表5）。

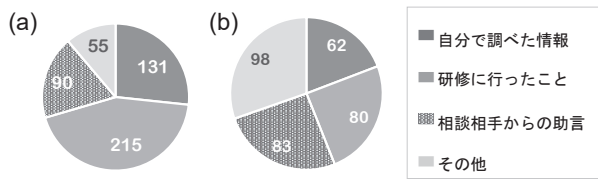


図2A 臨床研修病院や勤務病院の決定に役立ったこと
(a)勤務年数,20年未満; (b)勤務年数,20年以上 (数字は人数)

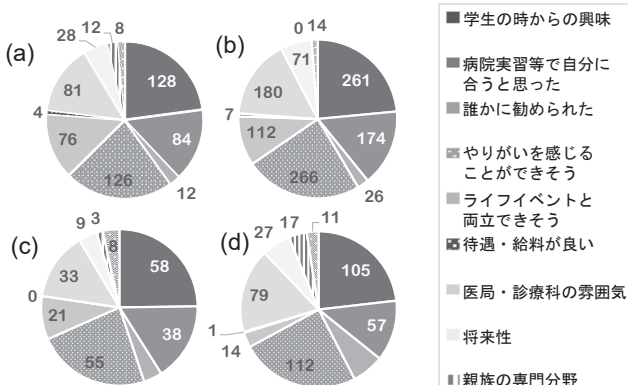


図2C 診療科を希望した理由
(a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
(c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性
(数字は人数)

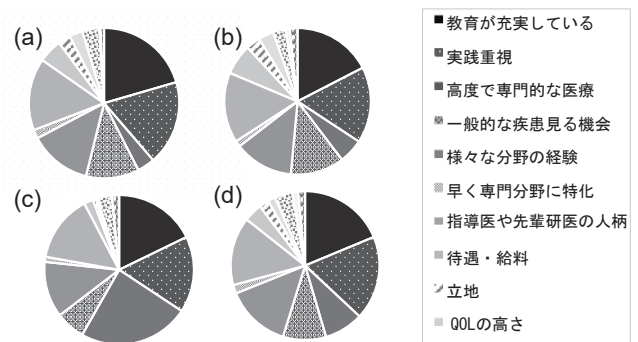


図2B 臨床研修病院選びに重要な点

(a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
(c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性
(数字は人数)

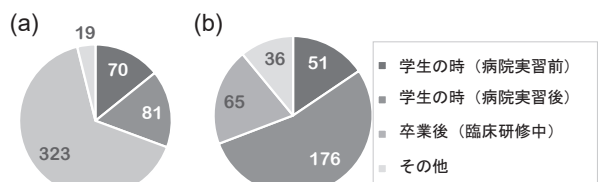


図2D 診療科を決めた時期
(a)勤務年数,20年未満; (b)勤務年数,20年以上 (数字は人数)

図2 臨床研修病院や診療科の決定

表 2 臨床研修病院や勤務病院の決定に役立ったこと(その他、自由記述より)

直接訪ねた 多くの方からの聞き取り情報	レジナビ 学会・研究会	勤務している知人 部活などの先輩や研修先の上司
インターネットと実際の病院見学	病院案内	県人会の卒業生
合同プレゼンテーション	出身地での医療機関としての評判と新聞記事など	実際に研修された先輩
病院合同説明会	病院から提供されるカリキュラム	当該診療科の医師 先輩の働きぶり
研修説明会	病院の専門性	周囲の医師の意見
実際に研修	手技と経験	学内の学生組織
直接みた情報	病院からの症例数報告	
レジナビなどに積極的に参加し、病院見学	臨床研修ガイドブック(当時)	住みたい都市の市中病院を選定
実際に病院見学をして、雰囲気を見た	医局説明の資料	仕事ができる場所、家庭の事情
実習や教員とのやりとり	興味のある疾患の患者数が多いか HP で確認	それしかなかった
自分で見て、調べて	学生実習の内容	研修対応施設が地元で1つしかなかった
回りがみな選んでいた	病院ホームページ、レジナビ(ここはいくつか項目があってチェック出来るようにした方がよい)	見学に行った際の1.2学年上の先生方からの情報ができた
先輩方のお話、研修病院のパンフレット、病院見学	研究できる地元の病院	大学の掲示板
体験本などで調べ、直接話を聞きに行った	情性でなんとなく	見学での雰囲気、口コミサイトの情報
学生時代の実習	出版や雑誌記事など情報を発信している在籍者に会いに行く。	

表 3 臨床研修病院や勤務病院の決定に重要なこと

自分にとって大切にしていることを大切にできる病院かどうか
本人が考える能力をつける学びの場の提供
研修システムを理解し、それに合わせて、充実させる努力をしていること
自分のやりたいことができるかどうか
自身の医師としてのプランに合った選択
三次救急患者の対応ができるようになる
多方面に専門家が在籍し、コンサルトのしやすさ
専門的症例から一般的な疾患を幅広くみることのできる多施設ローテート
一般的な診療科が揃っている
人の多さ。人脈形成
大学病院であること
大学病院でないこと
プライマリケアの研修が可能
2年間勤務し続けられそうかどうか
専属の救急医がおり、救急医療が確立している
Josler で使用できる疾患を幅広く経験できる病院
患者さんに対して丁寧な対応ができていくかどうか
他科との風通しが良い、連携がとりやすい病院
科同士の垣根が低く、ほかの科を研修しているときも様々な先生から助言をもらえること
学年の近い先生がたくさんいる病院がいい気がする
研修同期が多く、各分野の医師も多く、人脈が広い施設
一緒に働く研修医(同期と、1学年上・下)は多い方がいい
職員食堂のレベル
将来進む科に合わせて。広い分野を見るという視点は、ナンセンスだと思います
その人の価値観やライフステージの段階によっても、何が得られれば満足できるかが様々かと思うので、一概には自分の目標とする医師像を考えようとして、その目標につながるための有意義な研修ができるかどうか
何処を選ぶかではなく、そこでどう頑張るかの方が大事。
初期なら幅広くたくさん経験が積める場所、後期なら医局の雰囲気と後期研修医がどんなことをさせてもらっている
未来を見据えた投資を数多く行い得る優れた経営状況であれば、若手医師の声で職場を変えて行ける
どこでも自分のやる気によってどうにでもなるので、あまりこういうことに固執しない方がいい。足りないと思われる部分を研修中またはあとに補充していけばよいと思います。何事も社会勉強です。何がプラスになるかは特に経験が浅いとやる前は分からないと思います。
色々な現場を経験する回数は大事だと思います。そういう意味で複数のセッティングをパッケージにしてあげる事が良いようにも思います。大学病院・市中の基幹病院・地域の小規模病院・可能なら行政。現場を自分で選んでいるうちは成長しないと思います(自分が想定していない現場での経験が幅を広げる)。

表 4 診療科希望理由(その他)

研究に興味があった
研究分野として興味があったから
大学院の研究が整形外科領域だったから
大学院で研究してた
研究が面白かったから
初期研修で興味を持ったから
基礎研究で行き詰まったときに指導医から勧められたから
技術を身につけたかった
救急科の診療経験が将来の専門である法医学に役立つから
勧誘されたから
成り行き上
初めから
周囲の状況から
義務年以内の勤務先ポストがほぼ内科しかなかったから。
しっかりと教育してくれそうだったから
元々は心臓血管外科で、その後予防医学が重要と考え内科に転科
女性の健康管理に携わりたいと思ったから
担当医師がいなかったから
少なかったから
自分が循環器系の診療技術を身につけ従事したいと考えたため
初期研修で自分の興味と合うとわかった、実際本当に面白いです。
病院の都合
所属機関の人事
医局人事
勤務先の都合
国試前肝臓でその医局のある大学病院に入院
自分がアトピー性皮膚炎だったから
自分が腎疾患だったので
自分自身が耳鼻科疾患を有していたから
もともと救急部でバーンアウトしたから
研修で回って興味を持ったから。後から転科しようと思っても難しいと感じたため
内視鏡に興味があったから
少し苦手そうな分野で、避けて通れない気持ちがあった
自分の性格に合うと思ったから
一般的な医師像に近い仕事だったから
当時麻酔科に入局すると仮スーパーローテを体験できたから
まず全身管理能力を付けてから、他科で研鑽を積もうと思った。
優れた恩師に出会ったから
父が解剖学者。父と同様、患者を直接診ることのない科を希望したため。
父が消化器外科医
働き出してから自分の性格に合っていると思ったから
様々な領域を包括している科だから
その疾患について理解を深めたいと思ったから
顔面神経をはじめとする統計部再建手術を習得して患者に専門の医療を提供したいと思った

表 5 診療科決定の具体的相談相手や情報等

先輩医師の声	本や雑誌、直接訪ねた
留学中のアメリカでの情報	病院実習での経験
指導医	病院見学
上級医	見学で対応して下さった先生が熱心だった
眼科医局長	医局と上司の雰囲気、研究内容と自分の興味
医局のスタッフ	実際に見学に行った時の雰囲気や会話
メンター	学会
上司(大学の先輩)	学会主催のセミナー
卒業生、先輩などの話	医局案内
親、先輩医師	説明会。先輩の話
所属講座の教授	教科書
同級生	当時は研修制度無く！夏休みに自主的に実習させてもらった。
親族	実習や説明会など
診療科の医師	人伝て
学生時代の指導医	新聞・書籍など
部活の先輩	学問的興味なので情報源は実習や授業
家族	書籍
友人	臨床研修
上司	テキスト
先輩	病院 HP 等
1年上の先輩	たいして調べたわけではないですが、元々決めていた
学生時代からお世話になっていた基礎系の教授	他施設の先生の講演と個人的な面談を重ねて
図書館	市中病院の中堅医師に密着したことで具体的に将来のイメージ
先輩	病院実習
初期研修病院の先輩	病院実習時の指導医からの助言
自分自身の患者経験	興味がある科に入った
当時の准教授	実際に勉強会などで見聞きしたこと
運動部の先輩	新聞やテレビ報道
医局見学	自身の興味
医局説明の資料	実習、研修、学会参加
臨床研修時にローテートした脳外科の指導医	ポリクリ
授業の内容や医療ニュース	患者が元気に退院してくれるのがやりがい
実習の印象のみ	系統講義
決められた	したいことが全てできる
准教授	先輩との会話
大学教授	恩師となる方の業績

⑤診療科の魅力：診療科を選んだ後、実際に働いて感じる魅力について自由記述の欄には788名からの回答があり、多くの学生に向けた言葉が寄せられた。キーワードを抜き出し、外科系と内科系とに分けてWordCloudで可視化したところ、図3のように、両方で「やりがい」は最も多くを占め

ていたが、外科系が楽しい、専門性の高さが多いのに対して、内科系では全身を診察できる、両立やワークライフバランスという言葉が外科系とは異なり目立っていた。診療科毎の魅力に関して付録表2にまとめた。



図3 診療科の魅力

記述内容のキーワードからWordCloud 図を Python:WordCloud ライブラリを用いて作成
字の大きさが大きいほど、記述した人数が多いことを示す

2) 働き方とワークライフバランス

①働き方：女性8名男性1名以外はすべてが仕事をしていると答えた。仕事をしている女性の18.7% (337名中63名)、男性の8.3% (458名中38名)が非常勤であり、女性の非常勤の割合が高かった (図4A)。

ている医師が多く年代で20%を超えていた (図4B)。

勤務年数を10年ごとにわけて性別ごとに1週間あたりの勤務時間解析した。勤務年数30年未満ではいずれの年代も男性が60時間以上の長時間労働の割合が高かった。特に81時間以上労働し

②在宅勤務 (リモートワーク)：自宅で働ける方法 (リモート等) について、時間単位で活用したい医師は女性男性共に半分程度いた (図4C)。活用したい理由は勤務先に行かなくてもできる、家族との時間を大切にしたい等が挙げられた、一方利用しない理由には、集中できない、育児しながら時間制限や責任ある仕事は難しい等があった。

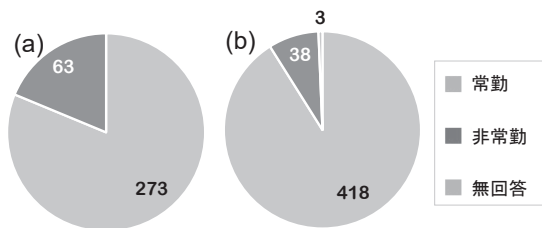


図4A 常勤・非常勤
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

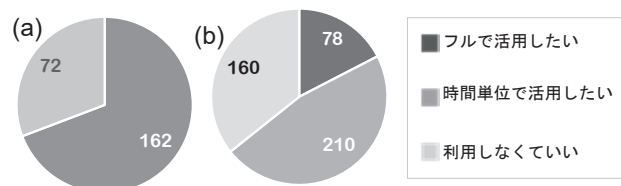


図4C リモート等利用の希望
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

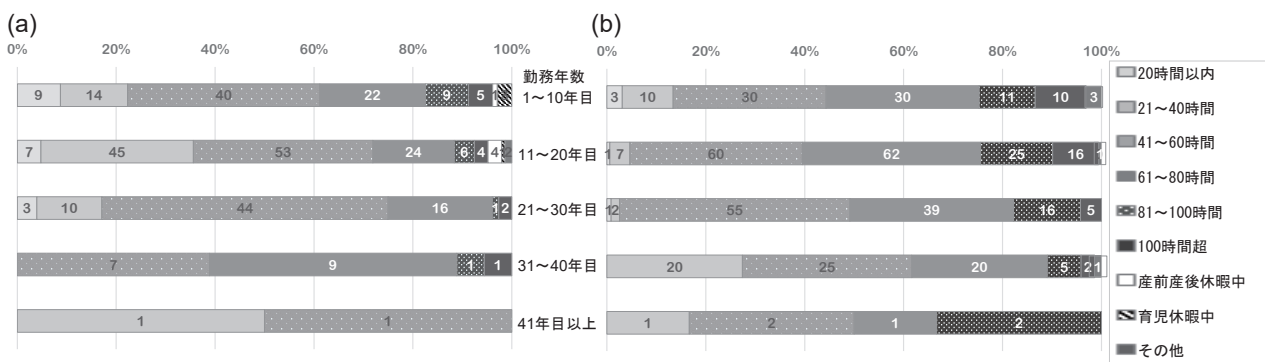


図4B 勤務時間 (1週間あたり)
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

③休職：現在勤務している医師のうち休職経験のある女性は41.7%にのぼったが、男性では9.2%にしか過ぎなかった（図5A）。休職の理由として女性の休職経験者の82.6%は育児を理由としており、そのうち65.9%が6か月以上であった（図5B）。男性は育児理由での休職は全員30～40歳代で11名中6名は1～4か月、2名は6か月以上であった。休職の理由は育児だけでなく、病気や介護、また夫の留学や転勤先への引っ越し、その他海外留学等があった。現在仕事をしていない医師9名のうち8名は6か月～1年で復職を考えていた

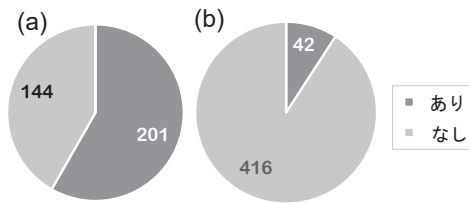


図5A 休職経験
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

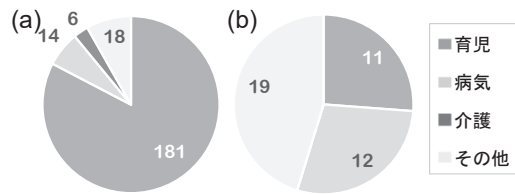


図5B 休職理由
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

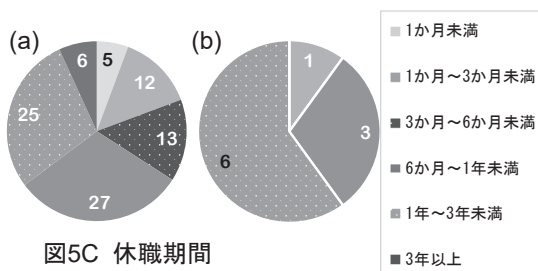


図5C 休職期間
(a)女性; (b)男性 (数字は人数)

図5 休職と復帰



図5D 復帰への不安と手助けになった支援
記述内容のキーワードからWordCloud 図を
Python:WordCloud ライブラリを用いて作成
字の大きさが大きいほど、記述した人数が多いことを示す

(webやDVD等を含む)、配偶者や両親の協力、医局からの連絡やコミュニケーション・励まし、周囲の頑張っている姿、サポートの窓口や支援センター、相談体制、育児支援の情報等であった。早期の復帰が有効だったという記述もあった。

⑤家庭について：結婚していない女性医師は勤務年数20年未満では30.8%，20年以上では23.1%，男性医師は20年未満で13%，20年以上は5.2%と、性別により違いが大きかった（図6A）。子どものいない割合も、女性は勤務年数20年未満では44%，20年以上では29.9%，男性は20年未満で24.7%，20年以上は10%と性別・勤務年数による違いがみられた（図6B）。

子どもがいる家庭で配偶者の育児に対する満足

（図5C）。

④復帰への不安と役立った支援：自由記述により復帰に対しての不安な点と手助けとなった支援について、語句を抽出しWordCloudで可視化したものが図5Dである。休職を経て復職する際の不安には、育児と仕事の両立、知識や勘・手技が元通りになるか、復職後も同じように働けるか等が多く挙げられた。また実際に退職した医師もいた。一方保育園や病児保育の他、周囲の手助けや勤務体制の柔軟化、職場の理解などが復帰に役立っていた。その他、復帰に対するプログラムや研修

度を数値化したところ、図6Cに示すように夫から妻に対する満足度の平均値は勤務年数の多い少ないにかかわらず平均90点程度であり、357名中195名は100点満点をつけ（54.6%）、100万点の記述もあった。配偶者が専業主婦である場合が多かった。一方、妻から見た夫の育児の満足度は20年未満では平均72点、20年目以上では平均63点であり、夫からの満足度とは差があった。195名中100点をつけた女性は39名（20%）であった。夫は非常に協力的という意見もあったが、一人で何でもこなしていた、夫の勤務環境の問題という意見もあった。具体的意見については付録表4に示す。

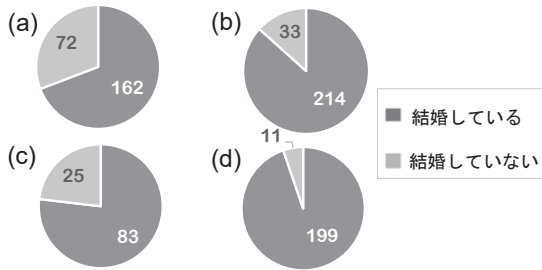


図6A 結婚
(a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
(c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性 (数字は人数)

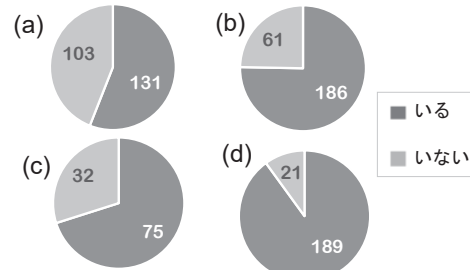


図6B 子ども
(a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
(c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性 (数字は人数)

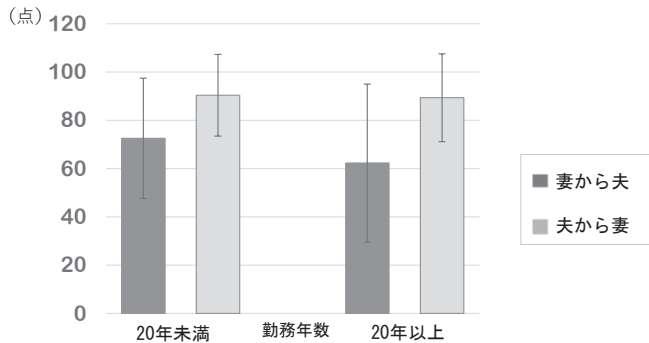


図6C 配偶者の育児につける点数 (100点満点)

図6 家庭について

⑥働き方について：20年以上の男性医師の73.3% (154名) が仕事に専念できていると答えているが、20年以上の女性は仕事に専念できているのは41.7% (45名)、仕事も育児もできているのは36.1% (39名) と男性とは異なっていた。20年未満では仕事も育児もできていると答えた女性(29.1%)と男性(24.9%)の差は小さい。しかし仕事に専念できている女性(44.9%)は男性(59.2%)よりも少なかった。また20年未満の女性の3.4% (8名)、男性の5.7% (14名) は育児に専念したいができていないと回答した(図7A)。その他の意見としてどちらも中途半端等の答えが多い(60名)。それ以外に介護との両立、研究もしたい、仕事に忙殺されている、育休医師のフォローや雑務に追われているという意見もあった。

⑦両立に必要なこと：育児と仕事の両立のために必要なことは、どの年齢・性別でも配偶者や家族の支援、職場の雰囲気・理解、休暇の取りやすさが1～3位を占めたが、20年未満の女性では当直や時間外勤務の免除が多かった(図7B)。その他として、病児保育、夜間保育、ベビーシッター、時間外の保育サポート等の保育支援、職場の人数

やチーム医療等の職場環境、給与やバックアップする側のスタッフへの手当、医師の仕事削減、上司や医局の理解、本人の意思・意欲や自覚、個人の能力、お互いの理解や感謝等が挙げられていた。

⑧両立の支援：全体で56.1%に同僚、上司、部下に対して仕事と家庭との両立への支援経験があった(図7C)。支援に対し、当然重要である、支援すべきという答えが多かった。具体的に当直や代診・アドバイスをした、お互いさま、いつかは支援したり支援される側になる等の意見があった。一方、支援により業務の負担がかなり増えた、男性医師や子どもがいない女性の負担等適切に分担できず負担が増えるだけなら支援すべきではないとの指摘もあった。また支援を受ける側にとって代理を依頼することが物理的にも心理的にも非常に困難という記載もあった。そもそも医師全体の業務量の削減、環境改善が必要、独身でも体調不良等の理由で休みやすい職場が必要、医局全体でバックアップしキャリアアップを進めることは、女性医師の人材活用につながり皆がキャリアを継続できる、全体の働き方改革につながるという意見があった。

⑨結婚・出産のタイミング：医師として働く上で結婚・出産のタイミングは何歳頃が理想であるかという問いに、ほとんどが結婚はいつでもよいと答えた。しかし出産のタイミングは図7Dの通り、回答した161名のうち125名が30歳代前半と回答した。その理由として専門医取得と関連付けており（79名）、フルタイムで経験を積み専門医を取得したすぐ後でキャリア形成や医師としての成長

にもよい、と復帰しやすく30代後半に妊娠率が下がる前という意見が多かった。次に75名が、いつでもと答えている。その時の自分に合った働き方にシフトできる職場環境が必要との意見があった。29名は年齢とともに体力が落ちる、若いうちの方が責任のある業務が少ないから若いうちが望ましいと回答した。抜粋した意見を付録表5に示す。

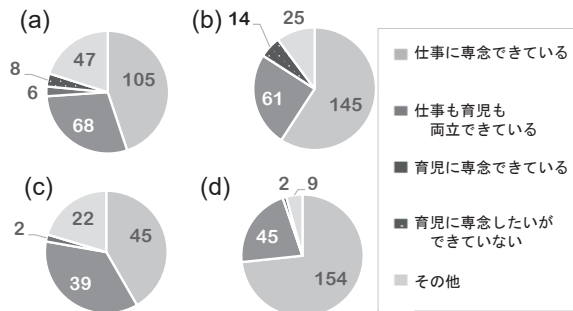


図7A 働き方について近いもの
 (a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
 (c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性 (数字は人数)

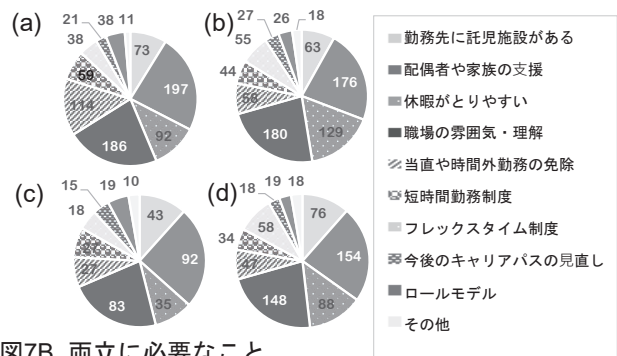


図7B 両立に必要なこと
 (a)勤務年数,20年未満女性; (b)勤務年数,20年未満男性
 (c)勤務年数,20年以上女性; (d)勤務年数,20年以上男性 (数字は人数)

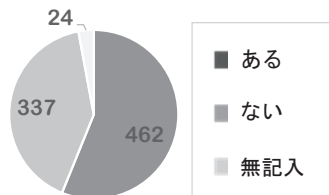


図7C 両立支援をした経験

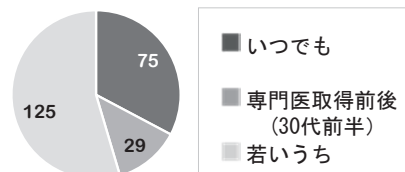


図7D 出産時期の理想

図7 両立について

3) メッセージ

医師として充実して働けるように学生の間で考えておくべきことは何か、学生へのメッセージという自由記述の欄には、624名の回答があった。キーワードを抽出しWordCloudで可視化したものが図8である。多い順では「(キャリア・ライフ)プランを考えておくべき」75名、「勉強しておくべき」50名、「(多くの)興味を持つとよい」37名、「多くの経験を積むとよい」37名、その他ロールモデルを探しておく、なりたい医師像や方

向性を考える、視野を広げる等であった。キーワードでは表せない多くの言葉が記載されておりごく一部を抜粋して表6にまとめたが、付録表6および7にはすべてを掲載した。医師としてのプロ意識や覚悟・使命感・志、礼節、やめないで働き続けること、あきらめないこと、柔軟な進路選択、どういう人生であっても医師という仕事は尊い等のメッセージがあった。

表6 メッセージ(抜粋)

英語の学習、よく遊び、よく学ぶ
医師としてのプロ意識を持つこと、完璧主義にならないこと、女性が育児家事をしなればいけないというアンコンシャスバイアスに囚われないこと、ひとりで抱え込まないこと。
医師でも、常勤、非常勤、バイト、研究者など、色々な働き方がある。
医師としての方向性を(それなりに)イメージしておくべきである。
途中で路線変更があったとしても、それが本当に望むことであれば、早々に切り替えるべきだし、以前の理想に拘る必要もない
常に思考し、試行し、至高の人生を模索し続けてください
10年、20年先の将来像も含めた計画 生涯続けていく仕事として興味を持てる分野を探して欲しい
まずはしっかりと勉強して医師としてある程度の実力をつけることが必要
多くの選択肢を自分の中に準備しておくべき 柔軟に対応できる能力こそ一番大切
多くの読書と多様な経験—患者の苦悩に共感ができる医師に
女性だからと自分に枠をはめることなく、自分が興味がある分野に挑戦してください
両立しやすいという理由だけで将来を決めるのではなく、「本当に自分の好きなことができる診療科」を選択
医師としてのアイデンティティを得るためには、自分の得意分野を理解し、謙虚な気持ちで自己研鑽を図ることだと思います
医療以外のことに興味を持って、色々な経験をして欲しい
「他人と自分を比べないこと」「100%をもとめすぎないこと」「周囲に助けを求めること」が個人のキャリア形成には重要
学生のうちにできるということは「自分を俯瞰してみられるメタ認知」「自分で選択し、その責任を持つこと」などの意識づけ
仕事は一生する前提でのキャリア選択を考えること
男女問わず、仕事と家庭について考えておくことは大事
自分が面白いと思ったことには躊躇せずに取り組んで欲しい
今の学びを疎かにしないこと
本当に自分がやりたいことを選択すること、迷ったときは進路変更も視野に入れることが重要
学生の間は可能性を狭めず、色々なことを学んだら良いと思います。色々ありますが、辞めずに頑張りましょう!
ライフイベントで仕事が第一にできない時期もあるかもしれないが、家庭も仕事もあきらめないでほしい
医師の仕事についての覚悟を固めること
何科になりたいとかではなく、将来どういう医師になりたいかを考えておく。
医学的な知識や技術のみならず、人としての幅広い素養を身に着けることが大切
子供のいる女性医師は自分としても努力して働き続けることが大事
迷ったとき、悩んだ時に相談できる人間関係を作ること
どのような分野を選択したとしても、困難は必ずあります。だからこそ、自分の本当にやりたい分野を選んで進んで下さい
大切なのは、「お互い様」の気持ち
自分ができることは精一杯取り組み続けていけば必ず道は開けてくる。子育てを通じて医師としての人間の幅を広げてくれる
一生働いていくための体力づくり、性別に関わらずキャリアを積んでいくためにどうしたらいいか考えること
何にでも耐えられる心の訓練と何も考えないことができることの鍛錬
対応力(レジリエンス)を鍛えておく 研修時代に仕事に集中できる環境づくり。
何をしたいか、ビジョンを持つ 何をするのが自分が一番楽しいか知っておくという
医師という仕事は思った以上に、知識より体力と忍耐が必要です。頑張ってください
学生の6年間で覚悟を決めましょう
学生のうちに、医師としての多様な働き方の現場を見ておくこと
実際医師になってみるとキャリアの選択肢は思った以上に幅広い
大学内/学外実習中やOB訪問などで様々なキャリアの方をみると視野が広く取れて良い
完璧な職場はないと思います。良いこと、悪いことをたくさん経験して将来に活かしてください
ネガティブなことを排除して選択していくのではなく、ポジティブに感じることを選択していけばいい
頑張らなくてもいいと思う。まずは自分(と家族・家庭)の心と身体の健康を第一に考えましょう
みんな心配しながらも、何とかなっている気はします
自分のキャラクターを把握する。忙しくてもやりがい重視なのか、体力・精神的に無理できないのか
自分がどうありたいか、自分がどうしたいかを考える 常にイメージトレーニングしておく
常に志を高く持つこと 常に簡単な道を選ばない。
自分の性格、人生の意味、生きがいについて考えておくべき
自分自身が医師になることを選択したのは何によったかということをいつも思いだすこと。時間・瞬間を大切になさってください
「正直であること」、「誠実であること」、そして「行動すること」を贈る言葉にさせていただきます
配偶者選びは非常に重要
困ったこと、わからないことが生じたときに自分で考えて解決することができるということが何より大切。悩むことに慣れてほしい
臨床実習を頑張って、医師としての礼儀や作法を学んでほしい
礼節をわきまえること
ぼんやりと「何となくいきたい方向」だけ意識しておいて、あとは学ぶチャンスがあれば何にでも飛びつく姿勢が大事と思う。
学生の頃に感じたぼんやりとした「希望」は、実は本人にとって本質的な願望である可能性も高い
学生時はできるだけ多くの分野について学び、触れることが大切
医師は働くことが生きがいに直結し、かつ収入にも繋がる素晴らしい職業です
医師はとても素晴らしい職業。一生勉強しても飽きない、こんな素晴らしい分野はそうそうないと思います。
せっかく医学部に入ったので、その努力を自分のために活かせるように頑張ってください
医師は大変責任が重い一方でやり甲斐や達成感を日々実感できる素晴らしい仕事
自分自身がプロフェッショナルとしてどのような仕事に喜びを感じられるのかを自ら考え、
その仕事に集中できるよう勉強だけでなく人生設計や環境づくりも含めて自ら考え準備してことがとても大切
本当に助けてくれるのは、自分の経験したこと、己の体力、家族や親友です。学生時代の同期や先輩後輩を大切に
医師は一生かけて行うべき素晴らしい仕事です
部活など沢山の人と関わり過ごす 医師はコミュニケーション能力が大切 他者との良好な関係作り
仕事、育児どちらかに偏りすぎず、あきらめず、8割主義で両立良いところ取りをしましょう。
どのような医師像を目指すのかをしっかりと考えてください。人生思ったようにはいかないことも多々ありますが、
理想の医師像に向かって努力すれば必ず道は開けます。
結婚しようがしなかりうが、出産しようがしまいが、介護しようがしまいが、どういう人生であっても、医師という仕事はとても
やりがいのある尊い仕事であると断言します。働き出しても悩みはつきませんが、是非どういう形であれ仕事を続けてほしい

き方改革が本格的に始まる⁹⁾。長時間労働の是正が必須であるが、それが女性医師支援にどう影響するのか注目する必要がある。新型コロナウイルス感染症によるリモートワークの普及は、一般的には行なわれるようになってきたが、医療分野では限定される。しかし、今回の調査でも約半数の医師が利用したいと希望しており、時間や仕事の内容次第での活用が、多様な働き方を選択できることに繋がる可能性はある。

復帰に対しては現役医師でも特にスキルに関する不安があった。復帰に際しての支援は多岐に及ぶが少数ながら復帰困難な例もあった。特記すべきことは、支援する側の負担に関する記述が少なからず見られたことである。今後、支援する側への配慮が課題となる。現在大分県では令和4年度から大分県医師会と大学と三者で連携し、復帰プログラムの普及を目指す事業を開始した。こうした取組により復帰への不安を解消できることを目指していきたい。

結婚、子どもの有無についても他の報告と類似し、性別や年齢により違いが見られた^{7), 8)}。現在未婚割合は増加しているが、一般的には男性の方が未婚が多い^{10), 11)}。それに対して医師は女性の未婚の割合が多く、仕事に専念したいという気持ちや、仕事にも育児にも専念したいという気持ちが強い。育児に関する夫から妻への点数と、妻から夫への点数は、若い世代では点数が近づいていることは興味深い。若い世代では性別に関わらず育児を夫婦で共にしたいと考えており、両立支援は働き方改革とセットで考慮する必要がある。

結婚や出産のタイミングは、これまで本学で行なってきたアンケート調査の中でも、医学部の女子学生が多く持っている疑問である。今回の調査で、結婚はいつでもよいが出産に関しては、いつでもよいという意見と、出産年齢の限界と専門医取得を含めたスキルの獲得との兼ね合いから、20歳後半～30歳前半という意見が多かったことは特記すべきである。もちろん予定通りにはいかないが、学生にとって参考になる結果であった。

復帰への不安や両立における働き方など、まだ

課題は多いが、医局等全体でのバックアップや風土の醸成、職場環境整備が女性医師のキャリアアップや人材活用、ひいては男性医師を含めた全体の働き方の質の向上につながる事が強く示唆された。

(5) メッセージ：大変多くの医師の方々からのメッセージは熱い言葉に満ちていた。不安や迷いに対し、一つずつのメッセージが若い世代に向けて送られていた。本調査を研究として志した学生にとっても、また全国の学生、あるいは未来の学生にとっても非常に意味のあることが書かれていた。本学では“研究室配属”発表会、医学科4年生対象の「キャリア教育の日」の一部を紹介した。また進路変更してもよい、諦めない、医師という職業の素晴らしさなど現役の医師にとっても意味のある言葉が多かった。

5. 結語

“研究室配属”という学生主体の研究として行われた意識調査により、全国の医師の進路選択、両立、そして学生時代にしておくべきこと等、想像以上多くの素晴らしいメッセージが届けられた。今後、全国の学生、そして医師の方々にもこれらの数多くのメッセージを伝えていきたい。

6. 参考文献

- 1) 「令和2 (2020) 年医師・歯科医師・薬剤師統計の概況」。厚生労働省. 2022-3-17. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/20/index.html>, (参照2022-12-20)
- 2) 「第116回 医師国家試験結果」。旺文社 教育情報センター. 2022-4-1. Chrome-https://eic.obunsha.co.jp/eic/pdf/kokushi/2022/0401_1.pdf, (参照2022-12-20)
- 3) 「令和4年度医学部 (医学科) の入学者選抜における男女別合格率について (合格者数/受験者数)」。文部科学省. 2022-10-1. https://www.mext.go.jp/content/20221001-mxt_daigakuc02-1409128_001.pdf, (参照2022-12-20)
- 4) 深見 佳代：女性医師の活躍を阻むものはなにか, 日本労働研究雑誌 722:42-51, 2020

- 5) 「医師・歯科医師・薬剤師統計（旧：医師・歯科医師・薬剤師調査）：結果の概要」。厚生労働省。<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/33-20c.html>, (参照2022-12-1)
 - 6) 「趣味や仕事に役立つ初心者DIYプログラミング入門」。 <https://resanaplaza.com/category/python%e5%85%a5%e9%96%80/>, (参照2022-7-1)
 - 7) 「令和3年度（2021年）男女共同参画に対する意識調査」。全国医学部長病院長会議, 2022-3. <https://ajmc.jp/activities/result/gender-committee/>, (参照2022-12-1)
 - 8) 「平成29年女性医師の勤務環境の現況に関する調査報告書」。日本医師会男女共同参画委員会, 2017-8. https://www.med.or.jp/joseiishi/wp-content/uploads/2018/10/h29wd_survey.pdf, (参照2022-12-3)
 - 9) 令和3年度第1回医療政策研修会及び地域医療構想アドバイザー会議「医師の働き方改革について」。厚生労働省, 2021-8-13. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000818136.pdf>, (参照2022-12-1)
 - 10) 「令和4年版男女共同参画白書」。内閣府男女共同参画局, 2022-6. https://www.gender.go.jp/about_danjo/whitepaper/r04/zentai/pdf-ban.html, (参照2022-8-30)
 - 11) 「結婚と家族をめぐる基礎データ」。内閣府男女共同参画局, 2022-3-2. <https://www.gender.go.jp/kaigi/kento/Marriage-Family/10th/pdf/1.pdf>, (参照2022-5-31)
- ※付録表は <https://www.oita-carsupport.jp/> に掲載

7. 謝辞

多くの医師のご協力とたくさんのメッセージは、次世代の医師にとってこのうえない励みになりました。お忙しい業務の中で素晴らしい言葉を頂けたことに心より感謝申し上げます。大分県医師会男女共同参画委員会の諸先生方にご指導頂き、また女性医療人キャリア支援センター上田順子氏にもお世話になりました。ここに感謝の意を表します。

日本国内より分離された *Helicobacter pylori* の集団構造解析

友成 航平^{1,2)}・Saruuljavkhlan Batsaikhan¹⁾・Ricky Indra Alfaray¹⁾
Kartika Afrida Fauzia¹⁾・松成 修³⁾・赤田 純子¹⁾
松本 昂¹⁾・珍田 大輔³⁾・下山 克⁴⁾・金城 渚⁵⁾
金城 徹⁶⁾・金城 福則⁷⁾・山岡 吉生^{1) 8)} **

- 1) 大分大学医学部 環境・予防医学講座
 - 2) 大分県警察本部刑事部科学捜査研究所
 - 3) 大分大学医学部附属病院高度救命救急センター
 - 3) 弘前大学医学部附属病院光学医療診療部
 - 4) 青森県総合検診センター
 - 5) 一般財団法人 琉球生命済生会 琉生病院
 - 6) 琉球大学病院 光学医療診療部
 - 7) 沖縄県社会医療法人仁愛会浦添総合病院 消化器病センター
 - 8) 大分大学 グローバル感染症研究センター
- 大分県医師会所属**

要旨

Helicobacter pylori (ピロリ菌) は、胃がんをはじめとする様々な胃・十二指腸疾患の原因となる。本研究では日本国内に分布するピロリ菌の特性評価に先立ち、ピロリ菌の集団構造を解析した。その結果、東アジア亜型 (hspEAsia) に属する日本株は主に青森県に多い型、本州に多い型、沖縄に多い型の3グループに分類され、それぞれsg-Aomori, sg-Honshu及びsg-Okinawaと命名した。また、大分株の25%をはじめとし、中国及び韓国のグループに分類された日本株も認められた。hspEAsiaに属する7グループについて主成分分析を行った結果、中国南西部型 (sg-ChinaSouthWest) は他グループと離れて位置していたがその他の6集団は互いに近く、その分布は地理的位置関係とよく一致していた。本研究の結果は、日本国内のピロリ菌特性評価の基礎データになり得ると考えられる。

緒言

Helicobacter pylori (ピロリ菌) は、胃がんをはじめとする様々な胃・十二指腸疾患の原因となる¹⁾。現在、世界人口の約半数の人々がピロリ菌に感染しているとされている²⁾。世界中に分布するピロリ菌は、後述するように7つの主要な集団に分類され、各集団の分布には地理的勾配が認めら

れる。また、ピロリ菌集団によりピロリ菌が持つ病原遺伝子のタイプ等が異なるため、地域ごとに分布するピロリ菌の特性を評価することは、疾患に対する理解を深めることに繋がり、臨床的にも重要である。

従来、ピロリ菌は、7つのハウスキーピング遺伝子を用いたmulti-locus sequence typing (MLST) 解析^{3,4)}により、7つ主要な集団 (アフリカ1型 (hpAfrica1), アフリカ2型 (hpAfrica2), アフリカ北東型 (hpNEAfrica), ヨーロッパ型

別冊請求先：山岡 吉生
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部 環境・予防医学講座
e-mail : yyamaoka@oita-u.ac.jp

(hpEurope), アジア2型 (hpAsia2), 東アジア型 (hpEastAsia), サフル型 (hpSahul) に分類されてきた⁵⁻⁷⁾. 東アジアのピロリ菌はhpEastAsiaに属するが, このhpEastAsia集団はさらに3つの亜集団 (東アジア亜型 (hspEAsia), マオリ亜型 (hspMaori), アメリカ先住民亜型 (hspIndigenousAmerica)) に分けられる⁷⁾. 日本国内のピロリ菌に関しては, そのほとんどが中国及び韓国のピロリ菌と共にhspEAsiaとされており, またhspEAsiaは他の集団に比べ相対的に均質であることが知られている⁸⁾. このほか, 沖縄県には沖縄特異的なピロリ菌集団であるhspOkinawa (hpEastAsiaの亜集団) 及びhpRyukyu (hpEastAsiaとは系統的に異なる) が存在し, 沖縄ピロリ菌の約3割を占めている^{9,10)}. また, 北海道 (アイヌ民族) のピロリ菌は, hspIndigenousAmericaであることが知られている¹¹⁾.

近年, シーケンス技術の発達により多くのピロリ菌の全ゲノム情報が利用可能となったことに加え, 全ゲノム情報を用いた新たな集団解析法 (fineSTRUCTURE解析¹²⁾) が開発され, 従来よりもさらに詳細な集団構造を調べることが可能となった. fineSTRUCTURE解析は, 全ゲノムにわたるSNPデータを用いて, サンプル間のハプロタイプ共有度により集団構造を解析する方法で, 2013年に初めてピロリ菌ゲノムに適用されて以来¹³⁾, 従来定義されていたピロリ菌集団をより詳細な亜集団に分類してきた^{8,14-16)}. 例えば, 東アジアのピロリ菌に関しては, 従来hspEAsiaとされていたピロリ菌が6つのグループ (中国南西, 中国南東, 中国北東, 韓国, 本州及び沖縄) に細分化され, 地理的分布に応じて遺伝的分化が生じていることが明らかになった⁸⁾. この研究で, 日本のhspEAsia株は, 本州及び沖縄の2グループに分けられた. しかし, この研究で用いられている日本株数は少ないため, 解析株数, また解析対象地域を増やすことにより, 本州内においても, これまで明らかにされていない差異を検出することができる可能性がある. 日本においては, 胃癌罹患率及び死亡率は北日本の日本海側の地域で高

く地理的勾配が認められるが^{17,18)}, これら高リスク地域に分布しているピロリ菌の違いがそのような地理的勾配を生み出している要因の一つである可能性もある.

本研究では, 既報⁸⁾と同様の方法により, 新たに青森県で分離されたピロリ菌株を解析に加えると共に, 他の地域のピロリ菌についても株数を増やし, 日本国内のピロリ菌の特性評価の基礎となる集団構造を詳細に調べることを目的とした.

材料及び方法

1) ピロリ菌全ゲノムシーケンス

本研究では, 新たに弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科講座より譲渡された91株, 京都府立医科大学において得た56株及び琉球大学病院光学医療診療部より譲渡された85株のピロリ菌について全ゲノムシーケンスを行った. 各ピロリ菌培養ストックより, 市販キット (Qiagen, Hilden, Germany) を用いてDNAを抽出後, Illumina NextseqあるいはMiseqにより全ゲノムシーケンスを行った. シーケンスデータの品質チェックはFastQC v0.11.9 (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) により行い, Trimmomatic v0.39¹⁹⁾ によりアダプター配列及び低品質リードを除去後, SPAdes v3.15.4²⁰⁾ によりゲノムアセンブリを行った. 構築したゲノムは, QUAST v5.0.2²¹⁾ 及びCheckM v1.2.1²²⁾ により評価を行い, contig数254以上, completeness 95 %未満, contamination 5 %未満のサンプルは解析から除外した. 最終的に青森株76株, 京都株37株及び沖縄株77株を以降の解析に用いた. 本研究は, 大分大学倫理審査委員会の承認を得ている (承認番号: 660および1660).

2) 解析データセット

上記新たに全ゲノムシーケンスを行った青森, 京都及び沖縄株に加え, 公共データベース上に公開されている日本株全ゲノムデータのうち, 分離された都道府県が明らかなものをデータセットに加えた. 最終的に表1に示す合計398株の日本株を解析に用いた. これら日本株に加え, ピロリ菌

の各集団 (hpAfrica1, hpAfrica2, hpEurope, hpAsia2, hspIndigenousAmerica, hspMaori, hspSiberiaおよびモンゴル株) の代表株を1~3株,

表1. 本研究に用いた日本株の概要

分離地域	株数
北海道 (アイヌ民族を含む)	19
青森県	76
福井県	44
京都府	39
山口県	10
大分県	89
沖縄県	121
合計	398

さらに中国の3つのグループ⁸⁾ (中国南西, 中国南東及び中国北東) より各40株, 韓国4株, 合計151株を参照配列として解析に加えた (表2). 解析に用いた全ゲノムデータは, 全てCheckMにより品質を確認し, completeness 95 %以上かつcontamination 5 %以下であることを確認した.

表2. 本研究に用いた参照株の概要

集団	株数
アフリカ1型 (hpAfrica1)	3
アフリカ2型 (hpAfrica2)	3
ヨーロッパ型 (hpEurope)	4
アジア2型 (hpAsia2)	3
サフル型 (hpSahul)	2
アメリカ先住民型 (hspIndigenousAmerica)	4
マオリ亜型 (hspMaori)	1
シベリア亜型 (hspSiberia)	4
モンゴル亜型 (hspMongolia)	3
東アジア亜型 (hspEAsia)	
中国南西型	40
中国南東型	40
中国北東型	40
韓国型	4
合計	151

3) コアゲノム領域の抽出

解析に用いた計549株に共通して存在するゲノム領域 (コアゲノム領域) をSnippy v4.6.0²³⁾ により抽出した. 参照配列には福井県から分離され,

完全配列が決定されているF57²⁴⁾ を用い, コアゲノム領域から280,498のSNPを抽出した.

4) 集団構造解析

コアゲノム領域より抽出したSNPデータを用い, fineSTRUCTURE v4 (<http://www.paintmychromosomes.com/>) により既報の方法¹³⁾ に基づき集団解析を行った. まず, ChromoPainter によりゲノムをchunkという染色体断片に分け, 各株間で共有するchunk数を計算し, co-ancestry matrixを作成した. その後, fineSTRUCTURE によりco-ancestry matrixに基づき各株のクラスタリングを行った. fineSTRUCTUREでは, Markov chain Monte Carlo (MCMC) を200,000回に設定し, 最初の100,000回はburn-inとして破棄した. さらに, コアゲノム領域のアライメント配列を用い, FastTree v2.1.11²⁵⁾ により系統樹を作成し, iTOL²⁶⁾ によりアノテーションを行った. fineSTRUCTURE解析により定義された集団間の関係, 特にhspEAsia集団間の関係をより詳細に調べるため, 上記fineSTRUCTURE解析及び系統樹解析によりhspEAsiaに割り当てられた集団について, co-ancestry matrixを用いて主成分分析を行った. 主成分分析は, fineSTRUCTURE webサイト上で提供されているスクリプトに基づき, R v4.1.2を用いて行った.

結果

1) 集団解析

図1にfineSTRUCTURE解析の結果を示す. このヒートマップは, ChromoPainterにより算出された各株間でのchunk (染色体断片) の共有度合いを示しており, それに基づきfineSTRUCTUREによりクラスタリングを行った結果である. ヒートマップ左側及び下側1列目にはfineSTRUCTURE解析により定義した集団を, 下側2列目には分離された国を, 下側3列目には分離された道府県をそれぞれ色分けして示している. また, コアゲノム領域配列に基づき作成した系統樹を図2に示す. なお, fineSTRUCTURE解析及び系統樹解析によりhspEAsiaに属すると考えられる集団

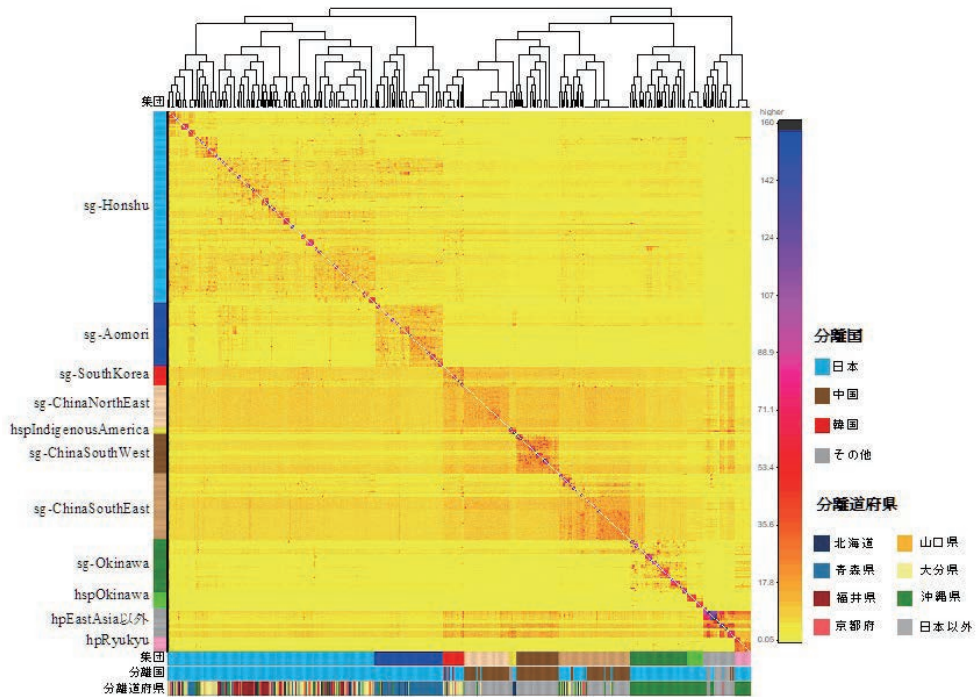


図1. fineSTRUCTURE解析により得られたco-ancestry matrix.

ヒートマップ左側及び下側1列目のラベルは、fineSTRUCTURE解析により定義された集団を示している。下側2列目は各株の分離国、3列目は道府県を示している。

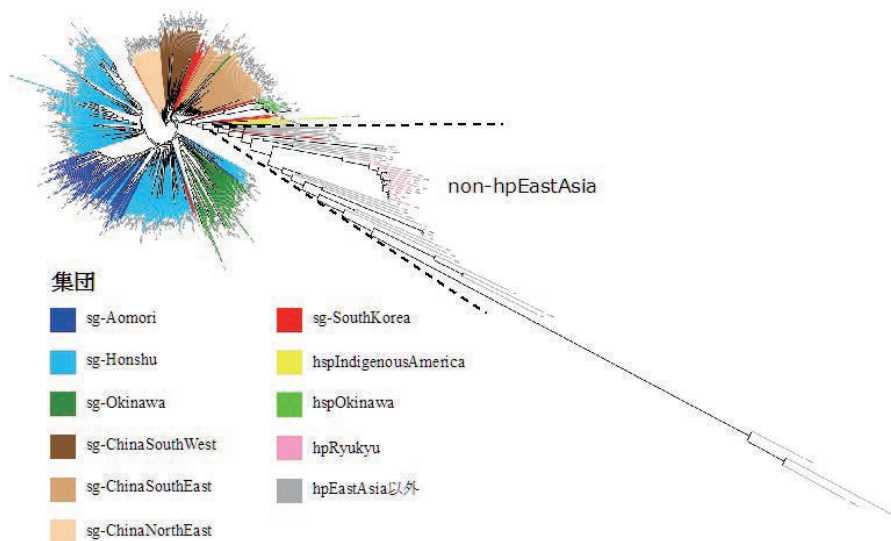


図2. コアゲノム領域に基づく系統樹.

枝の色はfineSTRUCTURE解析により定義された集団を示す。

をhspEAsia内のサブグループとし、sgをつけて他集団と区別することとした。fineSTRUCTURE解析で定義した集団は、最も大きな集団であるsg-Honshuを除き、系統樹においても概ねまとまった状態であった。

fineSTRUCTURE解析の結果、図1に示すとおり、灰色で示すその他の株（主にhpEastAsia以外の参照配列）を除き10つの集団を同定した。日本株は主に中国南西部型（sg-ChinaSouthWest）を除く9グループに分類された。hspEAsiaに属する日本株は、主に本州に多い型（sg-Honshu）、青森に多い型（sg-Aomori）及び沖縄に多い型（sg-Okinawa）の3グループに分類された。このうち、sg-Aomoriは本研究により初めて同定された集団で、その約86%（55/64）を青森株が占めていた。ほとんどの日本株（195/398）は、最も大きな集団であるsg-Honshuに分類された。沖縄特異的な集団は全て沖縄株からなり、上述のsg-Okinawaに加え、既報^{9,10)} のとおりhspOki-

nawa及びhpRyukyuに分類された。また、日本株の中には中国および韓国株と共にクラスターしている株が認められた。中国南東部型（sg-ChinaSouthEast）には最も多い27株の日本株が認められた。次いで韓国型（sg-SouthKorea）には16株、中国北東部型（sg-ChinaNorthEast）にも2株の日本株が認められた。そのほか、アイヌ民族から分離された3株は既報¹¹⁾ によりhspIndigenousAmericaに分類され、沖縄株6株がhpEurope株と共に、また京都株1株がhpAsia2株と共にクラスターしていた。

日本株について、分離された地域ごとに各集団の割合をしてみると（図3）、青森県及び沖縄県を除くその他の地域は、いずれもsg-Honshuが優勢であった。青森県はsg-Aomoriが約72%（55/76）を占めていた。sg-Aomoriに分類された株は青森株以外にもあり、北海道で最も多く4株、沖縄株で2株、京都、山口及び大分株でそれぞれ1株であった。沖縄県では、存在する集団のバリ

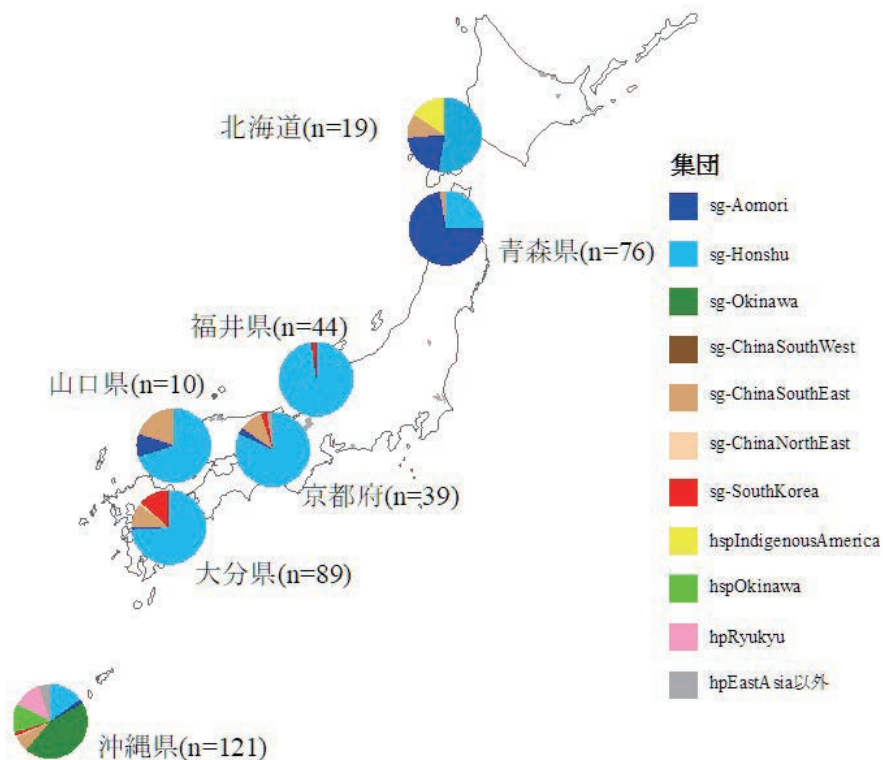


図3. 日本国内各地域における各集団の割合。

エーションが最も豊富であったが、その中では sg-Okinawa が優勢で約 45 % (54/121) を占めていた。また、沖縄株の約 70 % (85/121) が従来 hspEAsia とされていたグループ (sg-Aomori, sg-Honshu, sg-Okinawa, sg-ChinaSouthWest, sg-ChinaSouthEast, sg-ChinaNorthEast 及び sg-SouthKorea) に、約 24 % (30/121) が hspOkinawa または hpRyukyu に分類された。中国・韓国グループに分類された株は、大分県で最も多く sg-ChinaSouthEast に 9 株、sg-ChinaNorthEast に 1 株、sg-SouthKorea に 12 株が分類され、合わせて大分株の約 25 % (22/89) を占めていた。次いで沖縄県で 11 株 (sg-ChinaSouthEast 8 株、sg-ChinaNorthEast 1 株、sg-SouthKorea 2 株)、山口県で 2 株 (sg-ChinaSouthEast)、京都府で 5 株 (sg-ChinaSouthEast 4 株、sg-SouthKorea 1 株)、北海道及び青森県でそれぞれ 2 株 (sg-ChinaSouthEast)、福井県

で 1 株 (sg-SouthKorea) が中国・韓国グループに分類された。

2) 主成分分析

fineSTRUCTURE 解析及び系統樹解析により hspEAsia に割り当てられた sg-Aomori, sg-Honshu, sg-Okinawa, sg-ChinaSouthWest, sg-ChinaSouthEast, sg-ChinaNorthEast 及び sg-SouthKorea について、co-ancestry matrix を用いて主成分分析を行った。主成分分析の結果、sg-ChinaSouthWest はその他の 6 グループとは離れて位置していた。その他の 6 つのグループは比較的互いに近く、その位置関係は地理的位置関係とよく一致していた (図 4ac)。また、図 4a 中において、大分県の株の分布状況を見てみると、ほとんどは sg-Honshu 内に位置している一方で、sg-ChinaSouthEast, sg-ChinaNorthEast 及び sg-SouthKorea の近くに分布する株も多く認められた (図 4b)。

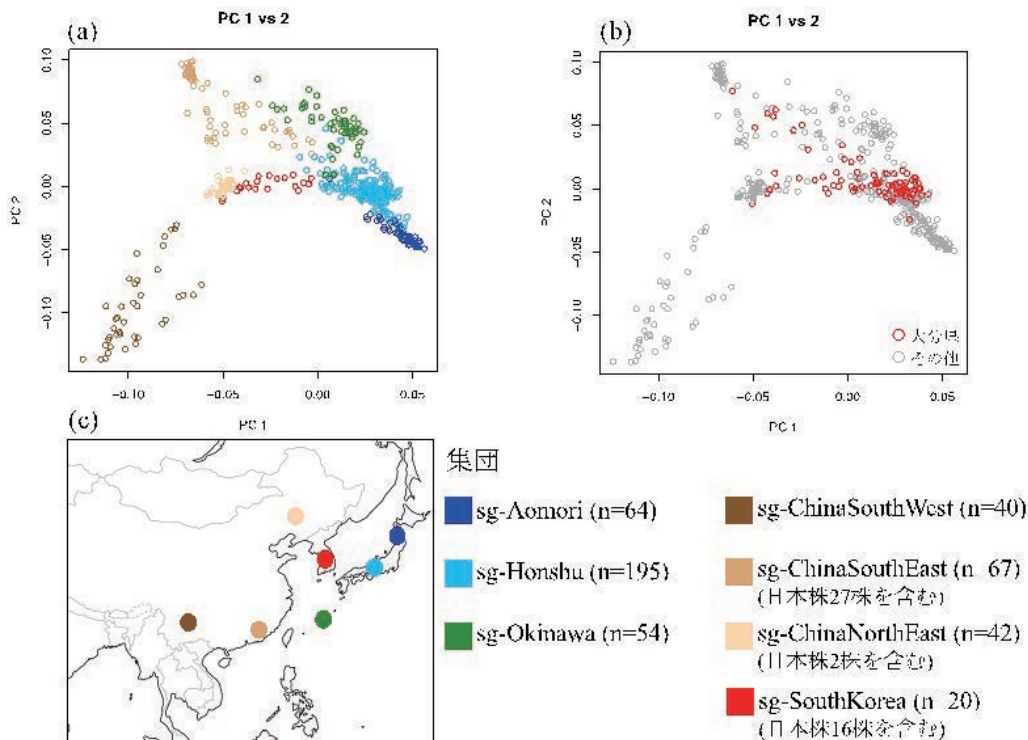


図 4. Co-ancestry matrix に基づく hspEAsia 内集団の主成分分析。

(a) 第 1 主成分 vs 第 2 主成分。(b) 大分株の分布 (大分株を赤色、その他を灰色で示している)。(c) 各集団の地理的位置関係。

考察

本研究では、日本国内のピロリ菌の集団構造を調べることを目的とし、これまで解析されていなかった青森県から分離されたピロリ菌を含む192株について新たに全ゲノムシーケンスを行い、合計398株の日本株を用いて集団構造を調査した。

fineSTRUCTURE解析の結果、hspEAsiaに属する日本株は主にsg-Aomori、sg-Honshu及びsg-Okinawaの3つのグループに分けられた。また、既報⁸⁾と同様、日本株の中には、中国及び韓国グループに分類された株も認められた。本研究では、大規模な日本株解析データセットを用い、fineSTRUCTURE解析によりsg-Aomoriを新たに同定し、本州内でのピロリ菌の遺伝的分化を初めて検出した。

青森県の胃がん罹患率は全国平均よりは高いものの際立って高くはないが、死亡率に関しては、ここ10年のうちのほとんどが全国5位以内にランクインしている^{17, 18)}。日本国内においては、日本海側の北日本が胃がん高リスク地域とされており、従来塩分摂取量などの食生活をはじめとする生活習慣が要因であるとされてきた²⁷⁻²⁹⁾。本研究の集団解析の結果、青森県に分布するピロリ菌は、その他の本州のピロリ菌とは集団的に異なることが示された。青森県は本州の最北端に位置することから、距離的隔離により独自のピロリ菌集団が形成された可能性があると考えられる。さらに、塩分摂取量など、宿主であるヒトの食性の違いによる胃内環境の変化へ適応するために、ピロリ菌が分化していった可能性も考えられる。現時点では不明であるが、青森県に分布するピロリ菌の性質が、高い胃がん死亡率と関係している可能性もある。sg-Aomoriは、現時点では青森株がほとんどを占めているため「sg-Aomori」と定義しているが、今後解析対象地域を増やすことにより、例えば東北地方のピロリ菌が青森株と共に集団を形成する可能性もあると考えられる。

沖縄株は、日本の中で最も豊富なピロリ菌集団が分布していた。本研究においては、沖縄株の約70%がhspEAsiaに、約24%がhspOkinawaま

たはhpRyukyuに分類され、おおむね既報⁹⁾の割合と一致していた。沖縄県は胃がん罹患率及び死亡率共に低い地域であるが、これは沖縄県の環境や食性等の違いに加え、ピロリ菌の病原因子の違いに起因すると考えられている。即ち、ピロリ菌の最も主要な病原因子であるCagAに関しては、hspOkinawaはcagA遺伝子陰性であり、hpRyukyuは東アジア型CagAに比べ毒性の低い欧米型CagA (J-Western-type CagA) を持つ^{9, 30)}。さらに、他の主要な病原因子VacAに関しては、沖縄県では毒性の低いm2型の割合が高い⁹⁾。既報と本研究により、沖縄県に分布するhspEAsiaのピロリ菌 (sg-Okinawa) は、本州のものとは集団的に異なることが明らかになったことから、sg-Okinawaのピロリ菌においても沖縄県の低い胃がん罹患率及び死亡率の要因となる性質を持っているかもしれない。

hspEAsia内のグループについて主成分分析を行った結果、sg-ChinaSouthWestは他のグループと離れていた。sg-ChinaSouthWestは、主に中国の雲南省より分離された株からなるが、この地域は東アジアの他の地域に比べ胃がん罹患率が低い^{8, 31)}。そのため、この地域のピロリ菌の性質の違いが低い胃がん罹患率に起因している可能性もある。日本を含むその他の5グループは互いに近く、その位置関係は地理的分布とよく一致しており、距離的隔離によりそれぞれの地域でピロリ菌が分化したと考えられる。また、大分株の約25%をはじめとし、日本のピロリ菌の一部が中国及び韓国グループに分類されたが、これは距離的な近さや、中国、韓国からの移住を反映していると考えられる⁸⁾。sg-Aomoriを除くその他の集団間では、複数の集団特異的SNPが検出されている⁸⁾。それらの一部は、宿主相互作用やウイルスに関与するタンパク質をコードする遺伝子 (*tlpD*, *hopB*, *alpB*, *flaA* など) や、抗生剤耐性に関与する遺伝子内に認められた⁸⁾。日本国内のピロリ菌における地域差に関しては、抗生剤耐性の違いがいくつか報告されている^{32, 33)}。今後、本研究により定義された日本国内のピロリ菌集団について、集団特異的SNPや

集団特異的遺伝子を検出することにより各集団の特性を評価すると共に、疾患との関連性を調査していく予定である。さらに、ピロリ菌は約6万年前の出アフリカ以前からヒトに感染しており、人類移動の歴史をよく反映していることから、人類移動を辿るツールとしても用いられている^{5,6,34)}。今後、本研究で同定した各集団について分岐年代を算出するなど、人類学的研究へも応用することができると考えられる。

本研究では、従来均質であると思われていた日本本州のhspEAsiaに属するピロリ菌の遺伝的分化を初めて検出すると共に、東アジアのピロリ菌集団間の関係を明らかにした。また、本研究で示したとおり、fineSTRUCTURE解析は、微細な集団構造を検出することが可能である。現時点では日本国内7地域のみを解析対象としているが、今後解析対象地域を増やすことにより、これまでに明らかにされていない集団構造を検出することができると考えられる。本研究の結果は、今後各ピロリ菌集団の特性を評価する上で有用であると考えられる。

謝辞

本研究は、情報・システム研究機構国立遺伝学研究所が有する遺伝研スーパーコンピュータシステムを利用しました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Yamaoka Y : Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7 : 629-641, 2010
- 2) Zamani M, et al : Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 47 : 868-876, 2018
- 3) Maiden MCJ, et al : Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 3140-3145, 1998
- 4) Achtman M, et al : Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol* 32 : 459-470, 1999
- 5) Falush D, et al : Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 299 : 1582-1585, 2003
- 6) Linz B, et al : An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445 : 915-918, 2007
- 7) Moodley Y, et al : The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. *Science*. 323 : 527-530, 2009
- 8) You Y, et al : Genomic differentiation within East Asian *Helicobacter pylori*. *Microb Genom* 8 : 000676, 2022
- 9) Matsunari O, et al : Association between *Helicobacter pylori* virulence factors and gastro-duodenal diseases in Okinawa, Japan. *J Clin Microbiol* 50 : 876-883, 2012
- 10) Suzuki R, et al : *Helicobacter pylori* genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. *iScience* 25 : 104477, 2022
- 11) Gressmann H, et al : Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. *PLoS Genet* 1 : 0419-0428, 2005
- 12) Lawson DJ, et al : Population identification using genetic data. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 13 : 337-361, 2012
- 13) Yahara K, et al : Chromosome painting in silico in a bacterial species reveals fine population structure. *Mol Biol Evol* 30 : 1454-1464, 2013
- 14) Thorell K, et al : Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. *PLoS Genet* 13 : e1006730, 2017
- 15) Muñoz-Ramírez ZY, et al : A 500-year tale of co-evolution, adaptation, and virulence: *Helicobacter pylori* in the Americas. *ISME J* 15 : 78-92, 2021
- 16) Guevara-tique AA, et al : Recombination events drives the emergence of Colombian *Helicobacter pylori* subpopulations with self-identity ancestry. *Virulence* 13 : 1146-

- 1160, 2022
- 17) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)
 - 18) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(人口動態統計)
 - 19) Bolger AM, et al : Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics* 30 : 2114-2120, 2014
 - 20) Pribelski A, et al : Using SPAdes De Novo Assembler. *Curr Protoc Bioinformatics* 70 : e102, 2020
 - 21) Mikheenko A, et al : Versatile genome assembly evaluation with QUAST-LG. *Bioinformatics* 34 : i142-i150, 2018
 - 22) Parks DH, et al : CheckM: Assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Res* 25 : 1043-1055, 2015
 - 23) Seemann T : Snippy: fast bacterial variant calling from NGS reads. github.com/tseemann/snippy, 2015
 - 24) Kawai M, et al : Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC Microbiol* 11 : 104, 2011
 - 25) Price MN, et al : Fasttree: Computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix. *Mol Biol Evol* 26 : 1641-1650, 2009
 - 26) Letunic I, et al : Interactive Tree Of Life (iTOL) v4: recent updates and new developments. *Nucleic Acids Res* 47 : 256-259, 2019
 - 27) Tsugane S, et al : Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 90 : 128-134, 2004
 - 28) Kurosawa M, et al : Highly salted food and mountain herbs elevate the risk for stomach cancer death in a rural area of Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 21 : 1681-1686, 2006
 - 29) Matsuda T, et al : Cancer burden in Japan based on the latest cancer statistics: need for evidence-based cancer control programs. *Ann Cancer Epidemiol* 2 : 2, 2018
 - 30) Truong BX, et al : Diverse characteristics of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* strains collected from patients from Southern Vietnam with gastric cancer and peptic ulcer. *J Clin Microbiol* 47 : 4021-4028, 2009
 - 31) Chen, et al : Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 30 : 1-12, 2018
 - 32) Kato M, et al : Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori*, isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 2214-2216, 2000
 - 33) Kobayashi I, et al : Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 45 : 4006-4010, 2007
 - 34) Moodley Y, et al : *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations. *Genome Dyn* 6 : 62-74, 2009

医学科における多職種連携合同チュートリアル の教育効果と課題

山本 恭子^{1) 2)}・中川 幹子^{1) 3)}・秋好久美子^{3) 4)}

福田 昌子¹⁾・兒玉 雅明⁵⁾

- 1) 大分大学医学部医学教育センター
- 2) 大分大学総合診療・総合内科学講座
- 3) 大分大学循環器内科・臨床検査診断学講座
- 4) 大分大学医学部附属病院リハビリテーション部
- 5) 大分大学福祉健康科学部理学療法コース

要旨

高齢化が進む現在では多職種連携の重要性は増しており、各医学部で多職種連携教育が行われている。大分大学では2019年から合同チュートリアルとして、医学部（医学科・看護学科）と福祉健康科学部（理学療法・社会福祉実践・心理学の3コース）が合同で多職種連携の模擬退院カンファレンスを行っている。その成果と課題について医学科の視点で検討した。2019年は対面で行えたが、2020年以降はコロナ禍でオンライン開催となった。ディスカッションには年を経るごとに参加できたという学生が増え、この講義を続けるべきと答える割合も増加傾向であった。臨床実習前の医学科生は、すでに臨床実習を終えた他学科の学生から刺激を受け、今後の実習へのモチベーションを上げることができていた。レポート内容からは日本における多職種連携コンピテンシーの2つのコア・ドメイン、4つの支えるドメインすべてに関する学びが得られ、このカリキュラムの効果が示された。

【背景】

高齢化が進む地域の医療において、複数の慢性疾患を抱える患者を診療することが必要となる場面が増えている¹⁾。1980年代頃から「複数の慢性疾患をもつこと」は「multimorbidity（多疾患罹患）」と呼ばれるようになり、近年のプライマリ・ケア研究において重大なテーマの一つとなっている²⁾。Multimorbidityをかかえる患者ケアの質の向上には多職種連携が必須であり、昨今の医学教育において多職種連携教育（Interprofessional Education：IPE）が重要視されている。

医学教育モデル・コア・カリキュラムは、各大学が策定する「カリキュラム」のうち、全大学で共通して取り組むべき「コア」の部分抽出し、「モデル」として体系的に整理したものである。各大学における具体的な医学教育は、学修時間数の3分の2程度を目安にモデル・コア・カリキュラムを踏まえたものとし、残りの3分の1程度の内容は、各大学が自主的・自律的に編成するものとされている。医学教育モデル・コア・カリキュラム令和4年度改訂版³⁾では、医師として求められる基本的な資質・能力（コンピテンシー）としてプロフェッショナルリズム、総合的に患者・生活者を見る姿勢など10個が挙げられている。そのうちの一つが多職種連携能力（Interprofessional

Collaboration) である。つまり、卒前の医学教育の6年間で多職種連携教育を行い、多職種連携能力を身につけることが必要とされている。

大分大学医学部では、従来から早期体験実習を含めた多職種連携に関する教育が行われてきた。1年次には早期体験実習として2泊3日の介護体験実習、2年次には病院見学実習として看護部、放射線部、リハビリテーション部、栄養管理室などを回り、そこでの他職種の業務を見学する。5年次の2週間の地域滞在型実習では、訪問看護や退院カンファレンスなどに参加し、多職種連携を診療参加型実習として学ぶなど、他職種の役割を実際に見たり体験したりする機会を設けていた。その後2016年に大分大学に福祉健康科学部（理学療法コース、社会福祉実践コース、心理学コースの3コース）が創設され、将来理学療法士・社会福祉士・精神保健福祉士・公認心理師という専門職につく学生の教育が始まった。福祉健康科学部の初代学生が4年生となる2019年に、医学科では新カリキュラムとなり、新たに臨床実習入門総合

医学というコースを設け、リハビリテーションや在宅医療、緩和ケア、チーム医療等の他職種の役割を学ぶ講義を開始した。そのコースの一部として医学部（医学科・看護学科）と福祉健康科学部（理学療法コース・社会福祉実践コース・心理学コース）が合同チュートリアルを行い、多職種連携をアクティブ・ラーニングで学ぶ機会ができた。

そこで今回、2019年から4年間に行った合同チュートリアルの事後アンケートと2022年に医学科学生が提出したレポートを医学科の視点で検証し、2022年で4年目となる合同チュートリアルの成果を報告する。

【目的】

医学科4年次に行った多職種連携合同チュートリアルの事後アンケート結果の検証を行い、学生が得た学びを抽出する。また、開催方法や事前学習などの方略の変遷と学びの関連について検証し、このカリキュラムの評価を行う。

【対象と方法】

<対象>

2019年から2022年の医学部医学科4年次生420人（男性258人、女性162人）、合同チュートリアルに参加した3学科の学生の内訳は以下に示す。

表1. 参加学生の内訳

年度/所属	医学科			看護学科			福祉健康科学部			合計		
	男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計
2019年度	73	37	110	6	59	65	25	68	93	104	164	268
2020年度	58	44	102	3	64	67	31	69	100	92	177	269
2021年度	61	42	103	8	57	65	39	75	114	108	174	282
2022年度	66	39	105	4	57	61	23	81	104	93	177	270
合計	258	162	420	21	237	258	118	293	411	397	692	1089

表1.に示すように、医学科学生は102-110人、全体で268-282人が参加した。各年度ともに全体を25グループに分けて実施し、1グループは全体で10-11人、そのうち医学科学生は4-5人であった。

<合同チュートリアルについて>

Problem-Based Learning (PBL) チュートリアル形式で患者の模擬退院支援カンファレンスを行った。事例に用いられたのは末期がん、アル

コール依存症など、複雑な背景をかかえる患者であった。年度ごとに事例は異なっているが、全グループが同じ事例を用いてディスカッションを

行った。1日目は全体オリエンテーションのあとグループに分かれ、事例をもとに、患者の問題点と今後の方針（退院か転院か、その時期はいつごろか、それにあたっての問題点は何か、それをどう解決するか）をディスカッションした。メンバー全員が事前に抽出した課題を持ち寄り、自分の意見を発表し、他の専門職の意見を聞き、見つかった課題を解決するために必要な事項について

検討した。さらに学修が必要な事項はそれぞれが持ち帰り自己学修を行った。2日目には、持ち帰った課題について、学修した事項を共有し、グループとしての方針の最終決定を行った。その結果をスライド（図1）にまとめ、いくつか代表の班が全体発表の中で、自分たちの考えた方針を発表し全体で質疑応答を行った。

図1. 学生らが作成したスライド（一部抜粋）



2019年は対面で行ったが、2020～2022年はコロナウイルス感染症のためグループディスカッションおよびグループ発表ともにオンラインで行った。対面、オンラインともに各グループにファシリテーター（教員）1名を配置した。ファシリテーターは医学科・看護学科・福祉健康科学部とそれぞれ専門性が異なる教員が行った。ファシリテーターは方針決定への助言は行わず、グループでのディスカッションが円滑に行われるための支援を行う役割であった。2019年は、医学科では事前学習の時間は設けず、学生は当日初めて事例をみてカンファレンスに参加した。2020年か

らは事前学習の時間を設け、まず医学科のみで事例についてディスカッションし、患者に関する認識を共有する時間を設けた。

<検証内容>

発表会終了後にアンケートを行い、その結果を年度ごとに集計・検討した。また、最も学生が主体的に参加できたと考えられた2022年に学生が提出したレポートから、多職種連携における医師の役割についての学びを抽出し、多職種連携のコンピテンシーとの比較検討を行った。本研究は大分大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。（承認番号2408）

【結果】 講義後アンケートの結果を示す（図2-4）.

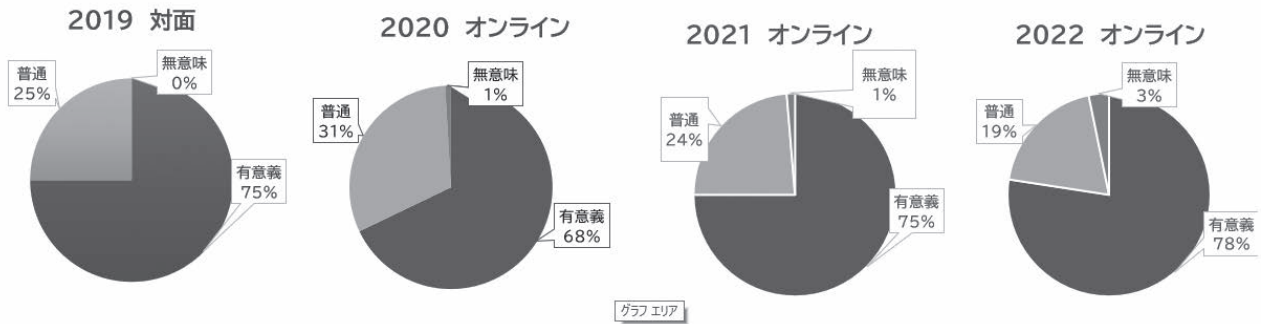


図2. この講義は有意義だったか

講義が有意義だった，と答えた学生は，初年度75%であったが，オンライン開催になった2020年に68%に減少，その後は年を追うごとに増加傾向になった。

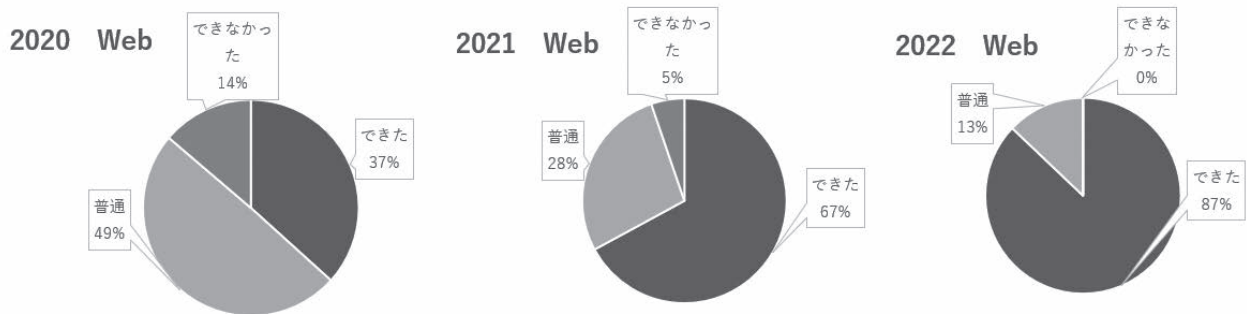


図3. ディスカッションに参加できたか

ディスカッションへの参加ができたか，という問いは，オンラインでの発言がしにくいことを考慮してのものであり，2019年には設問を設けなかった。2020年ではできなかった，という学生が14%，出来たと答えた学生は1/3程度にとどまっていたが，2022年にはできなかったという学生は0になり，できたと答える学生の割合は9割近くに増加した。

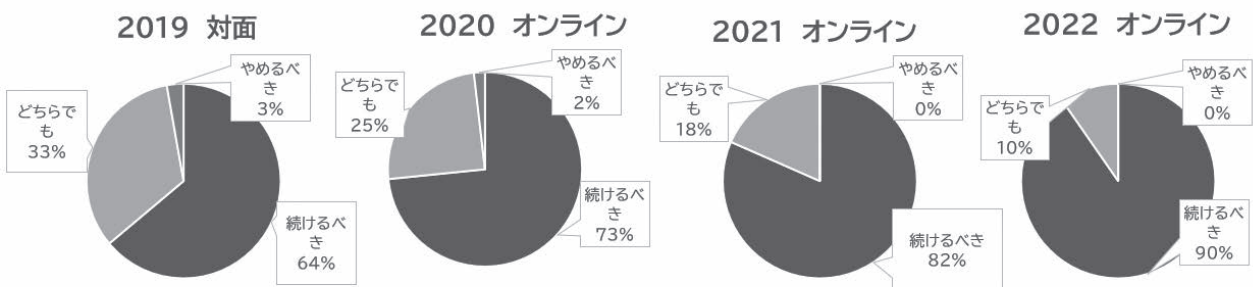


図4. この講義を続けるべきか

この合同チュートリアルを継続すべき，と答える学生の割合は経年的に増加した。対面からWeb開催となった2020年も2019年と比べて続けるべきと答えた学生の割合は増加していた。

続いてアンケートの自由記載の抜粋を表2に示す

表2. アンケート自由記載欄の抜粋

多職種連携への学び

多職種での連携は医師になってから非常に大切な力になってくると思うので、このような貴重な議論の場があることで自分の視野を広げることができるし、多職種に対する理解が深まるので、今後も行ってほしい。
疾患に対しての治療は医師が考えることができるが、アルコール依存の患者の日常的ケア、社会生活への復帰など患者の健康を向上させるには看護師や理学療法士、社会福祉士、心理士といった他の職種の人達との連携が必要不可欠だと痛感した。
各専門科によってアプローチは違えど、情報を共有し理解・協力することで患者さんとその家族をサポートすることができる。実際の医療現場でもこのような頼もしいチームとともに患者一人ひとりを治療し支えられるよう、医師として頑張りたい。
患者さんを総合的にケアするためには、多くの専門職との連携が必要であり、医師の力だけでは解決しない問題が多くあることを学びま

他学科からの刺激

医学科以外は数ヶ月後に国試を控えた最終学年ということで、力の差を実感し、もっと勉強しなければと思った。
患者さんにどのくらいの期間の治療が必要か、どういった病院外での治療・アプローチが可能かといった実際的な問題に関して、知らないことが多いと改めて実感させられた
他学科は卒業前であるが、医学科は臨床実習前で、その専門性の習熟度合いに正直差を感じてしまった。
実際に他の学部の人と話す機会が今までなかったので勉強になった。
多職種の方々と学生のうちから交流を持つことができ、とても有意義だったと思います。
普段医学科だけで勉強しては知り得なかったことがたくさんあり、とても勉強になった。

事前学習の不足

医学科は、他学部に比べて準備や患者さんに対する考察が少なかったので、医学科の事前学習時間をもう少し多くとって頂けると有り難

オンライン開催の限界

オンラインはとにかくやりにくく、スライド作成や話し合いには効率が悪く、クオリティーがあまり高いものとは言えずやはり対面で行いたかったです。

とてもいい機会だっただけに、リモートでの開催になってしまったことが非常に残念でした。

今回はzoomで行われましたが、実際にいろんな学科の方と直接会って話してみたいなと思いました。

開催時期については、他学科は国家試験が近い時期なので、もう少し早くする方がよい、医学科だけ臨床実習に出ないの、医学科は臨床実習後の5,6年生で行う方がよい、もっと早い2年生くらいでも一度やってみたい、などの意見があった。

医学科以外は数ヶ月後に国試を控えた最終学年ということで、力の差を実感し、もっと勉強しなければと思った、など自分たちの未熟さに気づい

た記載もみられており、この合同チュートリアルを通して自己省察が行われていた。

次に、学生が提出したレポートから、多職種連携会議において医師が果たすべき役割についてどのような学びが得られたかを質的に検討した。抽出した記述は385個、それを17の中カテゴリーに分類した。中カテゴリーをまとめ、全体として5つの大カテゴリーとした。結果を表3に示す。

表3. レポートから抽出されたカテゴリー

大カテゴリー	中カテゴリー	記述数	代表的な記述
治療	正確な知識	63	最新の知識をしっかりと追求する
	正しい判断	27	今後の治療や生活についての方針を主体的に決める
	わかりやすい説明	32	患者の医学的状況を正確に他の職種に伝える
	明確な指示	23	チーム全体へ適切な指示を出す
	医師の限界	4	医師だけでは何もできない
リーダー	リーダーシップ	44	チーム医療のリーダー
	意見をまとめる	46	多職種をまとめて全体の方向を決めていく
	会議を円滑に進める	7	チーム医療を円滑に行うための環境を整える
	場を作る	8	それぞれが対等な立場で自らの意見を述べられるような場（雰囲気）を作る
	舵取り	8	他の職種の知識や特性が十分に生きるように舵取り
他職種	他職種を理解する	22	他職種の業務について深く理解する
	意見を傾聴する	33	多くの職種の意見に耳を傾ける
	知識を共有する	19	病態に関して他の職種に対しての説明をして認識を共有しておく
	意見を尊重する	13	お互いの職種の専門性の理解し尊重する
コミュニケーショ	コミュニケーション能力	25	職種の方々と密にコミュニケーションをとっていく
	患者や他職種との信頼関係	6	患者さんや他職種との信頼関係を構築
プロフェッショナル	患者に対する責任	5	治療に関するあらゆることに責任を持つ
	患者さんやその家族に対し責任をもつ		患者さんやその家族に対し責任をもつ

多職種連携合同チュートリアルの経験から、学生は医師にしかできないこと（病気の正しい知識で診断をつけること等）はあるが、医師だけでは何もできないこと、他の職種を理解して尊重し、他の職種と情報を共有することの重要性を学んでいた。そのために必要なコミュニケーション能力、患者に対する責任を持つというプロフェッショナルリズムにも言及していた。医師はリーダーであるという記載は多かったが、「医師が引っ張っていく」という記述に比べ、「皆の意見をまとめる」や「他職種を生かせるような舵取り」、「対等にものが言える場を作る」というリーダーであるべきという記載が多かった。

【考察】

多職種連携実践（Interprofessional Work：IPW）が求められる現代、医療人育成教育機関においては、卒業までの教育課程でIPWを円滑に行うための能力を学生に獲得させ、涵養するカリキュラムの作成が必要である。実際のIPEの教育現場では、複数の異なる学部の学生たちが学部混成のグループを作成し、実習や演習に取り組むという形で行われることが多い⁴⁾。これは本学が採用している方略と同様である。

まず本学での4年間の講義後アンケートの結果と、開催方式の変遷について考察する。この講義は有意義だったか、の質問に有意義と答えた割合は、2019年は75%であった。対面式で行ったため、他学科の同級生と初めて顔を合わせる貴重な機会となり、専門性の異なる学生とのディスカッションが新鮮であったことが伺えた。また、同級生でありながらすでに臨床現場での実習を終え、半年後には社会人として働き始める仲間から刺激を受けたという言葉が聞かれていた。ところが2019年は医学科では事前学習の時間を設けていなかったため、事前学習をしっかりと行った方がよいという意見が複数聞かれた。学生はチュートリアルの中で初めて事例に触れて戸惑い、他学科の学生からの質問に答えられなかったことが影響していると考えられた。そのため、次年度は医学科のみでディスカッションを行う、事前学習の機会を作ることにした。

しかし、翌年2020年には有意義であったと答えた割合は減少した（図2参照）。これは、新型コロナウイルス感染症の影響で、オンライン開催になった影響が大きいと考えられた。オンラインでのグループディスカッションに参加できなかった、という学生が半数近くおり、ディスカッショ

ンが十分にできなかつたためと考えられた。自由記載からも、リモートの限界についての記載が最も多くなっていた。他学科との交流に触れた記載は一つもみられなかつたのは、オンライン開催であり、他学部の学生同士が個人的に話せる機会が得られなかつたためと考えられる。

これに対し、2021年からは参加ができた、という学生の割合が増加し、それとともに有意義であった、という割合も増加している。学生がオンラインでのディスカッションに慣れてきた影響が考えられる。自由記載欄からは他職種の理解とともに、多職種連携の重要性を理解した記述や、講義が有意義だったという記載も増えている。同時にリモートの限界にも触れており、対面で行いたかつたという意見が多く聞かれていた。

2022年になると、有意義であった、という意見と同等に事前学習の重要性を指摘する意見がみられていた。他の学科が、それぞれの意見を言う際に、事前に準備したスライドを提示し、分かりやすく説明していたにも関わらず、医学科では口頭で説明するのみであったため、準備段階が充分でなかつたと考えたものと思われる。これについては、次年度以降の検討課題である。

講義を続けた方がよいか、の質問には、続けるべき、と答えた学生が経時的に増加してきており、現在の方式での事前学習と、合同チュートリアルで一定の学びが得られていることが分かつた。

IPWを円滑に行うためには、いくつかの能力が必要であり、これを多職種連携コンピテンシーと言う。多職種連携コンピテンシーはイギリスやアメリカ、カナダ等、各国においてそれぞれに運用されているが、日本においても2016年にJAIPE (Japan Association for Interprofessional Education: 日本保健医療福祉連携教育学会)、医学教育学会等のいくつかの学会・職能団体の協働により、医療保健福祉分野の多職種連携コンピテンシーが開発された⁵⁾(図5)。ここではコア・ドメインとして「患者・利用者・家族・コミュニティ中心」と「職種間コミュニケーション」があげられ、それを支えるドメインとして「職種役割を全

うする」、「他職種を理解する」、「関係性に働きかける」、「自職種を省みる」の4つがあげられている。また、WHO (World Health Organization: 世界保健機関) によって出されたFramework for Action on Interprofessional Education & Collaborative Practice の中では、(1) チームワーク、(2) 役割と責任、(3) コミュニケーション、(4) 学習と批判的考察、(5) 患者との関係、および患者のニーズの把握、(6) 倫理綱領の6つがIPEの学習目標としてあげられている⁶⁾。

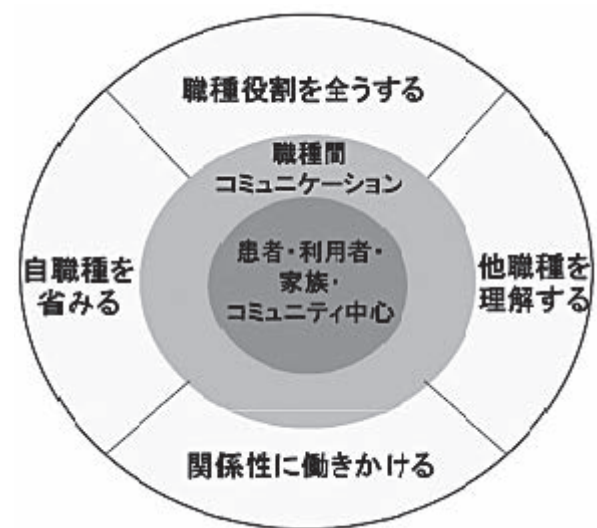


図5. 多職種連携コンピテンシー

多職種連携コンピテンシーにあてはめると、表3に示した抽出されたカテゴリーは、治療（職種役割を全うする・自職種を省みる）、リーダー（職種役割を全うする・関係性に働きかける）、他職種（他職種を理解する・関係性に働きかける）という4つの支えるドメインに当てはまるものであった。また、コミュニケーションはコア・ドメインである職種間コミュニケーションそのものである。今回の合同チュートリアルにおいて、多職種連携コンピテンシーに関する学びが得られおり、このカリキュラムの有用性が示唆された。

最後に本研究の限界について述べる。IPEの成果を出すには相互交流の経験が重要であると述べる論文⁷⁾もあるが、コロナ禍では相互交流の場は感染リスクを生じることから、回避すべきとされ、2020年以降本学においても対面での開催は行わ

れていない。対面で行った際のレポート評価を行えておらず、学びの違いについての考察が不十分である。また、レポートに記載された言葉を抽出した結果であり、学生がこれを見につけ、実践できる能力を獲得できたか否かは、臨床現場でしか判断ができないものである。卒前教育のIT化が進行し、現在の学生はZoomを使ったオンラインでのグループディスカッションはほぼ抵抗なく行えているが、自宅のインターネット環境によっては、カメラをONにできないなどの制約があり、学びが限られていた可能性がある。

今回の研究において、様々な制限下ではあるがオンラインで行ったIPEも一定の効果が得られたことがわかった。2023年以降、対面開催ができるようになれば、オンラインとは学びの質が異なるのかどうか、検証の機会を持ちたい。

参考文献

- 1) Tinetti ME, et al :Designing Health care for the most common chronic condition-multi-morbidity, JAMA 307 (23) :2493-2494, 2012
- 2) 高橋亮太 ほか:プライマリケアにおけるmulti-morbidityの現状と課題, 日本プライマリ・ケア連合学会誌42 (4) :213-219, 2019
- 3) モデル・コア・カリキュラム改訂に関する連絡調整委員会:医学教育モデル・コア・カリキュラム令和4年度改訂版:17-18, 49
- 4) 榎田めぐみ ほか:多職種連携実践に向けて医系学生が身につけた能力とは?—卒前の多職種連携教育の意義—, 医学教育 49 (1) :35-45, 2018
- 5) 春田淳志:多職種連携コンピテンシーの国際比較, 保健医療福祉連携 9巻2号:106-115, 2016
- 6) WHO. Framework for Action on Interprofessional Education & Collaborative Practice, 2010, 64p. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70185/WHO_HRH_HP_N_10.3_eng.pdf (cited 2019.1.27)
- 7) 須藤誠ほか:コロナ禍以前の文献レビューから学び得た多職種連携教育の課題, 保健医療福祉連携 14巻2号:153-163, 2021

医学教育分野別評価で明らかになった 大分大学医学教育の課題

中川 幹子・山本 恭子

大分大学医学部附属 医学教育センター

要旨

我が国の医学教育の質の向上を目的とし、世界医学教育連盟の国際基準に基づく医学教育プログラムの評価を受けるため、2015年に日本医学教育評価機構（JACME）が設立され、全国の医学部は順次JACMEによる医学教育分野別評価を受審することになった。医学教育分野別評価は、「書面調査」と「実地調査」の2段階で実施される。大分大学医学部は2022年1月に受審を終え、同年11月に評価報告書（最終版）が通知された。医学教育分野別評価は大きく9つの領域に分けられている。特に領域3「学生の評価」と領域7「教育プログラム評価」は低評価であったが、既に認証が終了し評価が公表されている49大学の結果とほぼ同様な傾向であった。今回、受審の過程を振り返り、受審により浮き彫りになった本学の医学教育の課題について考察した。

【背景と目的】

従来、日本の医学部では各大学においてそれぞれ独自の医学教育が行われていたが、2001年に初めて医学教育のモデル・コア・カリキュラムが設定され、日本の医学教育に一定の指針が示された。それ以降、モデル・コア・カリキュラムは数年毎に改訂されている¹⁾。一方、2010年に米国医師国家試験受験資格審査NGO団体（ECFMG）から、「2023年以降は、国際基準で認定を受けた医学校の出身者にしか申請資格を認めない」との通告があった。これを契機に、日本でも国際基準に合致した医学教育を行い、それを認証する仕組みを作ろうという機運が一気に高まった。

我が国の医学教育全体の質の向上を目的とし、また世界医学教育連盟の国際基準に基づく医学教育プログラムの評価を受けるため、2015年12月

に日本医学教育評価機構（JACME）²⁾が設立された。2017年3月にJACMEが世界医学教育連盟から医学教育分野別評価の認定機関として認証されたのを受け、同年4月からJACMEによる医学教育分野別評価が正式に実施されることになった。

医学教育分野別評価は、「書面調査」と「実地調査」の2段階で実施される。「書面調査」は大学が作成した自己点検評価報告書及び根拠資料等の精査により実施し、「実地調査」は数名の評価員が大学を訪問し、「書面調査」では確認できなかった事項について調査する。すなわち、自己点検評価報告書と資料をもとに、評価員と大学との間で質疑応答が行われ、さらに大学内の施設や実際の講義・実習の見学、学生や教員との面談等が実施される。その後、評価員は確認した内容をまとめた評価報告書（案）を作成し、約1年後に最終評価結果が通知される。認証期間は最長7年間であり、次の認証時期までに、指摘された良い点はさらに改良し、改善点は改善に努め、1年ごと

の年次報告書の提出と公開も義務付けられている。

大分大学医学部は2022年1月に医学教育分野別評価を受審し、同年11月に評価報告書（最終版）が通知された³⁾。正式に認定が公表されるのは2023年2月の予定である。今回、受審の過程を通して浮き彫りになった本学の医学教育の課題について、他大学の状況と比較しながら検討した。

【方法】

自己点検評価報告書の記載内容

医学教育分野別評価は大きく9つの領域に分けられている。領域1は「使命と学修成果」、領域2は「教育プログラム」、領域3は「学生の評価」、領域4は「学生」、領域5は「教員」、領域6は「教育資源」、領域7は「教育プログラム評価」、領域8は「統轄および管理運営」、領域9は「継続的改良」である。各領域はさらに細分化される。例えば領域1は、下位領域として1.1から1.4まであり、1.1がさらに「基本的水準」のB1.1.1からB1.1.8と、「質的向上のための水準」のQ1.1.1とQ1.1.2の項目に分かれる。

それぞれの項目に関して自大学の現在の状況を記載して自己分析を行い、自ら問題点を抽出し、自己点検評価報告書⁴⁾としてまとめる。また必ず記載内容を証明する根拠資料を提出する。

評価報告書の内容

評価報告書は、各領域の下位領域（領域1の場合は1.1から1.4）ごとに、「基本的水準」と「質的向上のための水準」について、適合／部分的適合／不適合の3段階で評価される。また、それぞれに「特記すべき良い点（特色）」と「改善のための助言（示唆）」が記載される。

検討項目

既に1巡目の認証が終了し結果が公表されている大学は、2022年12月の時点で67大学である⁵⁾。その内、2017年4月から開始した正式実施の前にトライアルとして受審した17大学および防衛医科大学は、評価項目などが正式実施と一部異なっているため対象から除外した。最終的に49大学を本学との比較のための対象とした。

全領域を通して「基本的水準」では36項目、「質的向上のための水準」では35項目が評価の対象となった。受審大学のホームページ上に公開されている評価報告書から、各領域の下位領域の全項目について、適合／部分的適合／不適合の数を算出した。

【結果】

本学の評価報告書（最終版）の評価結果を表1に示す。「基本的水準」では36項目中25項目、「質的向上のための水準」では35項目中22項目が「適合」と判定された。残りの項目は全て「部分的適合」と判定され、「不適合」と判断された項目はなかった。特に領域3「学生の評価」は全ての項目が「部分的適合」と判定され、領域7「教育プログラム評価」も「適合」が少なく、ほとんどの項目が「部分的適合」であった。

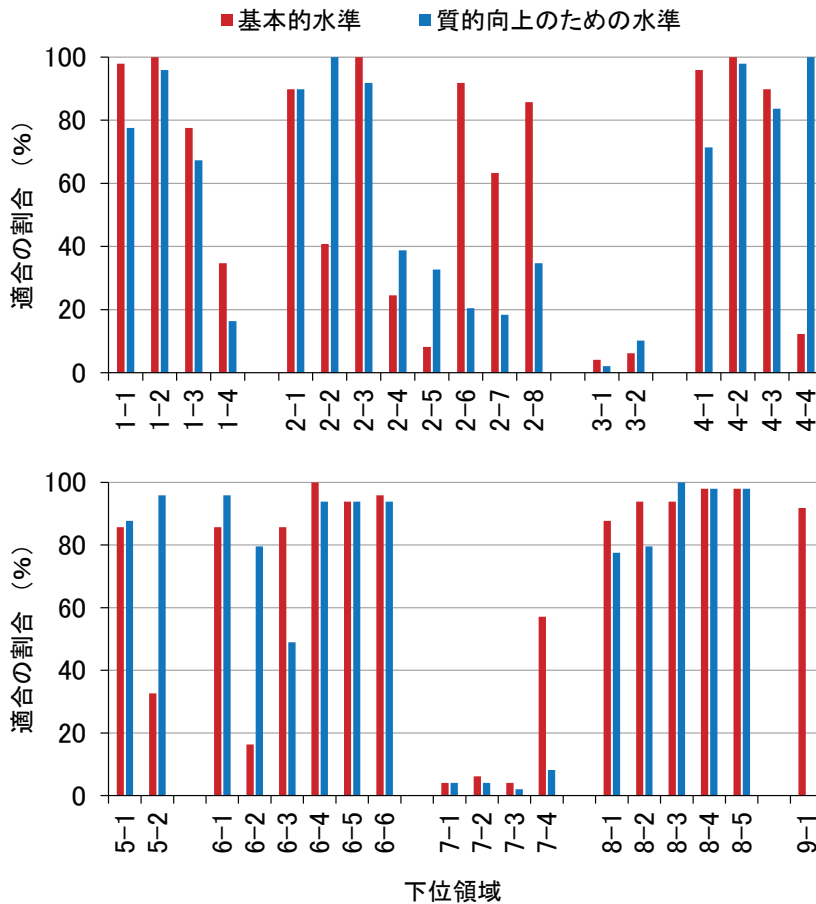
表1. 大分大学医学部の評価結果

領域	下位領域	基本的水準	質的向上のための水準
1	1-1	適合	適合
	1-2	適合	適合
	1-3	適合	適合
	1-4		
2	2-1	適合	適合
	2-2	適合	適合
	2-3	適合	適合
	2-4	適合	適合
	2-5		適合
	2-6	適合	
	2-7		
	2-8	適合	
3	3-1		
	3-2		
4	4-1	適合	
	4-2	適合	適合
	4-3	適合	適合
	4-4		適合

領域	下位領域	基本的水準	質的向上のための水準
5	5-1	適合	適合
	5-2		適合
6	6-1	適合	適合
	6-2		
	6-3	適合	適合
	6-4	適合	適合
	6-5	適合	適合
	6-6	適合	適合
7	7-1		
	7-2		
	7-3		
	7-4	適合	
8	8-1	適合	適合
	8-2	適合	
	8-3	適合	適合
	8-4	適合	適合
	8-5	適合	適合
9	9-1	適合	

空欄の項目は部分的適合である。

図1. 受審49大学の評価結果



「基本的水準」(赤)と「質的向上のための水準」(青)に分け、下位領域毎に「適合」と判断された大学の割合(%)を示した。

他大学の評価結果を図1に示す。「基本的水準」と「質的向上のための水準」に分け、領域毎に「適合」と判断された大学の割合(%)を示した。全国的に見ても、領域3で「適合」と判断された大学は極少数であった。領域7は7-4の「基本的水準」以外は、「適合」と判断された大学は極少数であった。

一方、領域1, 4, 5, 6, 8, 9は比較的「適合」と判断された大学が多かった。ただし、領域4の4-4の「基本的水準」では、教育関連の委員会に学生が委員として参加して議論に加わることが求められているが、適合している大学は少数であり、本学もこの項目は部分的適合であった。

領域2「教育プログラム」に関しては、下位領域によって評価に差があり、2-4(行動科学と社会医学、医療倫理学と医療法学)や2-5(臨床医学と技能)では「基本的水準」をクリアした大学は少数であった。

本学の評価結果は、他大学の結果とほぼ同じ傾向が認められた。

【考察】

大分大学医学部はJACMEによる医学教育分野別評価を2022年1月に受審し、その評価報告書(最終版)³⁾が2022年末に通知された。本研究では、まず受審の過程を振り返るとともに、評価報告書の記載より今後の改善に向けて課題を確認し、さらに全国の医学部の評価報告書の結果と比較した。

医学教育分野別評価の実際

医学教育分野別評価は大きく9領域に分かれている。まず領域1で大分大学医学部独自の「使命」が明示され、その「使命」に基づいて「学修成果」が適切に設定されているかを点検し、領域2では本学の「教育プログラム」、つまり6年間のカリキュラムが国際基準に準じて設定され、「学修成果」を習得できるように組まれているかを検討し、続く領域3では「学生の評価」が学習理論を基盤に実施され、信頼性、妥当性が検証されて

いるかを点検する。領域4「学生」では、大学の「使命」に沿った入学者選抜の方法や、在学中の学生支援などについて点検し、領域5では「教員」の適切な選抜や支援、評価法の整備について、領域6は教育プログラムを適切に遂行するための人的・物的な「教育資源」の整備状況を点検している。領域7では学内に「教育プログラム評価」と改善のための独立した組織が確立され、カリキュラム全体を絶えずモニターし、学生の学修成果をデータとして集め、教育の内部質保証を行っているかを点検し、領域8は「教育プログラム」を適切に遂行するための「統轄および管理運営」の整備体制について点検する。領域9は「継続的改良」の実施体制についてである。

大分大学では医学教育センターと学務課が中心となり、2020年から受審に向けた本格的な準備を開始した。まず、医学教育分野別評価の目的や意義および受審の方法について学内での理解を深めるため、医学教育専門家および受審を終了した宮崎大学の教員を招いて研修会(FD)を2回開催した。次いで各領域の責任者(リーダー)を選出し、全医学科教授をいずれかの領域の担当として配置し、医学部一丸となって自己点検評価報告書の作成に着手した。複数回に及ぶリーダーとの領域別ミーティングや全体ミーティングを経て何度もブラッシュアップを重ね、2021年11月には330ページに及ぶ自己点検評価報告書⁴⁾が完成し、282個の根拠資料が収集・整理された。これらに基づいて実施されたJACME評価員による「書面調査」後に提出された78個の質問に対する回答書を作成し、さらに65個の根拠資料を追加提出した。

「実地調査」は2022年1月24-28日に行われたが、今回はコロナ禍のためオンラインでの実施となった。大会議室に杉尾賢二医学部長始め関係領域を担当した全教職員が集合し、東京にいる7人の評価員との間で活発な質疑応答が展開された。学生面談、研修医面談、教員面談もオンラインで実施した。大学内の施設見学や実際の講義・実習および臨床実習の見学は、事前に録画したビデオの放映をもって代えた。

その後、評価員がまとめた評価報告書（案）に対して異議申請などのやり取りを経て、JACMEより評価報告書（最終版）³⁾が通知された。

本学の評価結果と課題

今回の評価結果を他大学と比較しながら検討した。本学の評価では、特に領域3「学生の評価」と領域7「教育プログラム評価」が適合に達していなかった。この結果は全国の結果（図1）とほぼ同様であり、国際基準に照らし合わせると、日本の医学教育の弱点とも言える。JACMEの調査・解析委員会が実施した評価報告書の解析からも、わが国では「教育プログラム評価」が低評価であることが指摘されている⁶⁾。

本学の領域3「学生の評価」における課題として、知識・技能・態度に合わせた適切な評価を確実にし、形成的評価と総括的評価の適切な比重を定め、ポートフォリオ評価を改善し、新しい評価方法を積極的に活用すること等が挙げられている。

本学の領域7「教育プログラム評価」における課題として、教育プログラム全体について教員と学生、さらに卒業生や広い範囲の教育の関係者から系統的にフィードバックを求めて評価し、カリキュラムの改善に対応することが挙げられている。

一方、大分大学の医学教育の特記すべき良い点（特色）としては、以下のような項目が挙げられた。①臨床実習前の充実したEBM教育、②複数年次にわたる医療倫理学教育の実施、③地域滞在型実習で医療のみならず保健、介護、福祉、住民の生活を含めた実習を行っていること、④サージカルラボセンター（SOLINE）でのトレーニングを通して最前線の医療技術を体験する機会を提供していること等である。

医学教育分野別評価受審は我々にとって初めての経験であり、前医学部長の山岡吉生先生のリーダーシップのもと、試行錯誤しながら真摯に取り組んだ結果、全国平均レベルの評価が得られたと自負している。今回の医学教育分野別評価受審の

過程を通して、自大学の医学教育の問題点や課題を発見し、改善に向けた道筋をつけることが出来た。また、医学部全体で受審に取り組んだことで、医学教育に対する教職員の意識の向上につながったと確信している。

大分大学医学部の基本理念は「患者本位の最良の医療」である。地域および国際社会の福祉に貢献できる医師の育成を目指し、医学教育のさらなる質向上に努めていきたい。認証期間は7年間なので、数年後の2巡目の受審に向けて、医学部全体で取り組んでいくことを期待する。

【謝辞】

受審に際し多大なご協力をいただきました医学部の教職員の皆様、特に参考資料の収集・整理始め受審の準備にご尽力いただいた学務課の職員の皆様に、深く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. 医学教育モデル・コア・カリキュラム（令和4年度改訂版）
https://www.mext.go.jp/content/20221222-mxt_igaku-000026049_00001.pdf
2. 一般社団法人 日本医学教育評価機構（JACME）
<http://www.jacme.or.jp/>
3. 大分大学医学部 医学教育分野別評価 評価報告書（最終版）
https://www.med.oita-u.ac.jp/campus/med-igaku_kino_hyoka.html
4. 大分大学医学部 医学教育分野別評価 自己点検評価報告書
https://www.med.oita-u.ac.jp/campus/med-igaku_kino_hyoka.html
5. 一般社団法人 日本医学教育評価機構「医学教育分野別評価」の結果【1巡目】
https://www.jacme.or.jp/pdf/evaluation_results_j01.pdf?20221207
6. 椎橋実智男. 調査・解析委員会の活動について. JACME Newsletter No. 11:5-6,2022

摘出口蓋扁桃標本にて濾胞性リンパ腫 の診断となった小児扁桃肥大症例

吉永 和弘・平野 隆・馬淵 英彰・立山 香織
森山 宗仁・渡辺 哲生・鈴木 正志

大分大学医学部 耳鼻咽喉科学講座

要旨

術前に良性の扁桃疾患を疑われ手術を行った症例のうち、予期せぬ悪性腫瘍を認める症例は非常に稀である。我々は術前にいびき、睡眠時無呼吸を伴う口蓋扁桃肥大を認めた小児に対して両口蓋扁桃摘出術を行った後に、想定外に濾胞性リンパ腫の病理診断となった1症例を経験したので報告する。症例は9歳男児。主訴はいびき、睡眠時無呼吸であった。咽頭所見は、左右差や粘膜異常のない両口蓋扁桃肥大を認め、全麻下両口蓋扁桃摘出術を施行した。術中所見は、癒着や出血なく悪性を思わせる所見はなかったが、術後永久病理標本にて濾胞性リンパ腫の診断となった。口蓋扁桃摘出術後の病理組織検査は全例には不要という報告もあるが、今回の経験から予想外の悪性疾患を見逃さないためにも摘出組織の病理検査を安易に省略することには慎重になるべきであると考えた。

はじめに

小児に対する口蓋扁桃摘出術は、反復性扁桃炎や睡眠時無呼吸、IgA腎症を代表とする病巣性扁桃炎が主な適応疾患となり、小児耳鼻咽喉科の中で多く行われている手術である¹⁾。

この中で、術前に良性の扁桃疾患に対して手術を行った症例のうち、予期せぬ悪性腫瘍を認める症例は非常に稀である。我々は術前にいびき、睡眠時無呼吸を伴う口蓋扁桃肥大を認めた症例に対して両口蓋扁桃摘出を行った後に、濾胞性リンパ腫の病理診断を得た1症例を経験したので文献的考察を踏まえて報告する。

症例

9歳 男児

主訴：いびき、睡眠時無呼吸

既往歴：アレルギー性鼻炎

家族歴：父方祖母が白血病

現病歴：3歳時よりいびき、睡眠時無呼吸を認めていた。また、同時期より感冒を来しやすかった。矯正歯科を受診時に口蓋扁桃肥大を指摘され、精査加療の目的に当科を紹介され受診し、いびき、無呼吸の症状の改善を目的に両口蓋扁桃摘出術を施行した。

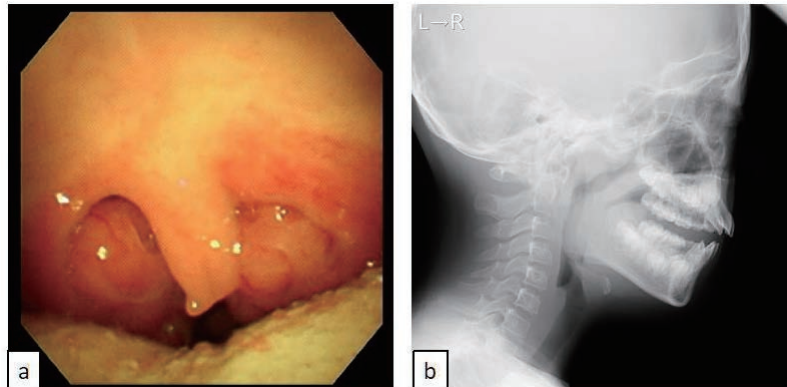
初診時所見：両口蓋扁桃はMackenzie分類でII度の肥大を認め、陰窩の拡大は軽度あったが、膿栓の付着は認めなかった。扁桃の左右差や粘膜の異常は認めなかった (図1-a)、上咽頭側面X線検査にてアデノイド肥大はなかった (図1-b)、両頸部に明らかなリンパ節腫脹を認めなかった。

血液検査所見：明らかな異常所見なし (表1)。

術中所見：両口蓋扁桃被膜と扁桃床の筋層との癒着は軽度であり、粘膜剥離ならびに電気メスを用いて剥離は可能であった。口蓋扁桃の左右差は認めなかった。

別冊請求先：平野 隆
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
大分大学医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科

図1 術前局所所見

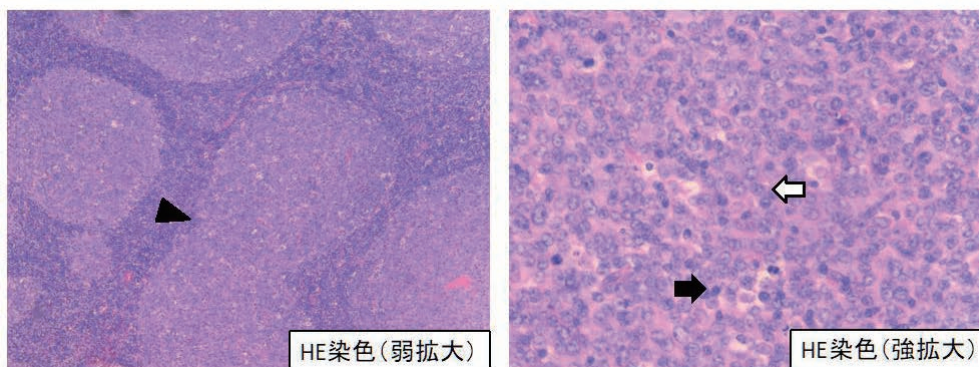


- a. 両口蓋扁桃所見：Mackenzie分類でII度の肥大を認めた。扁桃の左右差や粘膜の異常は認めなかった。
 b. 上咽頭側面レントゲン像：アデノイド肥大は認めなかった。

表1 初診時の血液検査

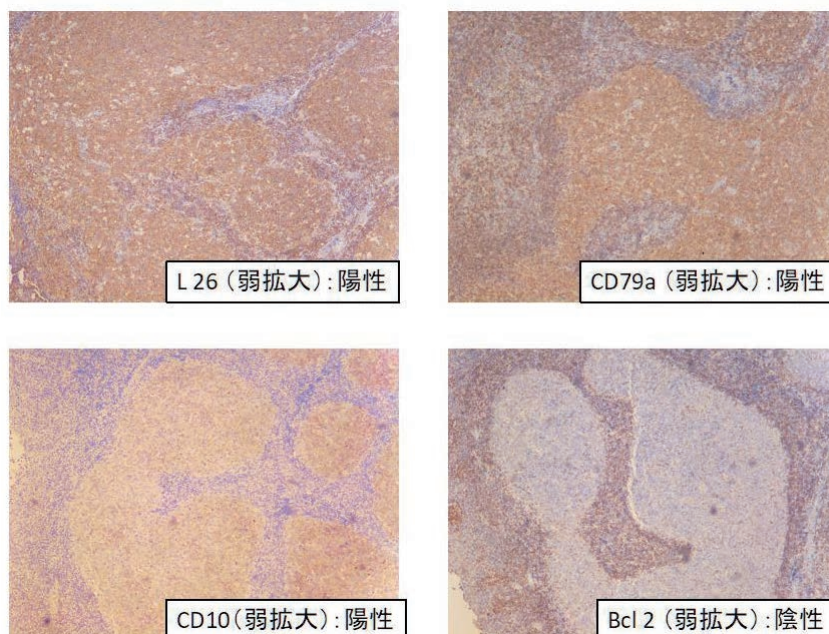
(生化学)		(血算)	
CRP	0.03 mg/dL	白血球	6,280 / μ L
総蛋白	7.22 g/dL	好中球	48.3 %
Alb	4.29 g/dL	リンパ球	35.4 %
T-Bil	0.35 mg/dL	単球	6.1 %
AST	22.7 U/L	好酸球	9.2 %
ALT	15.8 U/L	好塩基球	1.0 %
ChE	383 U/L	赤血球	4,440 / μ L
CK	97 U/L	ヘモグロビン	12.6 g/dL
LDH	204 U/L	血小板	27,9万 / μ L
BUN	14.4 mg/dL	(凝固)	
Cre	0.42 mg/dL	PT	117.8 %
Na	135.4 mEq/L	PT-INR	0.94
K	4.46 mEq/L	APTT	31.6 秒
Cl	101.2 mEq/L		
Ca	9.64 mg/dL		
Glu	103 mg/dL		

図2 摘出した口蓋扁桃の病理組織学的所見 (HE染色)



- a. 弱拡大：多数のリンパ濾胞の増生を認め、左扁桃の一部に胚中心が癒合し（三角矢印）、異型を有するいびつな大型のリンパ球集団を認めた。被膜外への進展は認めなかった。
 b. 強拡大：1視野に15個以上の大型の異型細胞（白矢印）、小型の異型細胞（small cleaved cell）（黒矢印）を認め、Grade3aの濾胞性リンパ腫の所見であった。

図3 摘出した口蓋扁桃の病理組織学的所見（免疫染色）



L26, CD79aが濾胞を中心に陽性, CD10も濾胞を中心に陽性であった. Bcl-2は陰性であった.

術後経過：両側扁桃窩の粘膜の上皮化は良好，通常の口蓋扁桃摘出術の術後経過と変わらず術後第4病日にて当科退院となった。

術後病理組織学的検査（図2）：HE染色にて，左右ともに多数のリンパ濾胞の増生を認めた，左口蓋扁桃の一部に胚中心が癒合し，異型を有するいびつな大型のリンパ球集団を認めた，被膜外への進展は認めなかった．強拡大にて，1視野に15個以上の大型の異型細胞，小型の異型細胞（small cleaved cell）を認め，Grade3aの濾胞性リンパ腫の所見であった（図2）．免疫染色ではB細胞系マーカーであるL26, CD79aが濾胞を中心に陽性，胚中心マーカーであり濾胞性リンパ腫に特徴的なCD10も濾胞を中心に陽性，Bcl-2は陰性であった（図3）．

術後第21病日に小児濾胞性リンパ腫の精査，加療の目的に当院小児科へ紹介した。

小児科入院時の検査所見

血液検査：sIL2-R 372 U/mL（正常範囲）．

骨髄検査：明らかな異型細胞なし．

全身CT・頭部MRI・ガリウムシンチグラフィ：

頸部リンパ節腫脹なし，明らかな遠隔転移の所

見なし．

小児科での精査にて明らかな遠隔転移の所見なく，Stage I と診断された．完全切除もできているため無治療でも予後は良好と判断し化学療法は実施せずに外来での経過観察の方針となり退院となった．その後，現在に至るまで術後8年9カ月経過しているが，転移，再発の所見を認めていない．

考察

本邦の2009年から2011年の小児がん登録・統計によると，リンパ腫は9%を占め，白血病（38%），脳腫瘍（16%），次いで3番目に罹患率の高い疾患である²⁾．リンパ腫は非ホジキンリンパ腫（NHL：Non-Hodgkin's lymphoma）とホジキンリンパ腫（HL：Hodgkin's lymphoma）に大別され，本邦での年間発症数はNHLで110例前後，HLで20例弱とNHLが8割強を占める³⁾．濾胞性リンパ腫（FL：Follicular lymphoma）は，成人期のNHLの25%を占めるが，小児または青年における小児濾胞性リンパ腫（PFL：Pediatrics follicular lymphoma）はNHLのうち2%未満と稀な疾患である⁴⁾．成人と異なり局所

病変に留まることが多く、手術での切除または成熟B細胞リンパ腫のレジメンによる化学療法といった治療が行われ、予後良好な腫瘍であるとされている⁵⁾。Attarbaschiらは、Stage Iで完全切除可能であった30例のうち、再発を呈したのは1例のみで2年の無病生存率、全生存率はそれぞれ94.5%、100%と予後良好であり、限局型のPFLにおいては完全切除後に化学療法を行わず慎重に経過観察をすることが最適な治療法であると報告している⁵⁾。本症例においても頸部リンパ節を含め遠隔転移の所見は認めず、Stage Iと診断され、完全切除されていたため、化学療法は行わず経過観察の方針となり、現在に至る術後8年9カ月の間、局所再発や遠隔転移なく経過している。

口蓋扁桃摘出後の予期せぬ悪性症例について、Rokkjaer⁶⁾らは、37の文献に対してシステムティックレビューを行ったところ、悪性を疑われずに口蓋扁桃摘出術を行われた72,322人のうち、悪性腫瘍を認めたのは11人(0.015%)で、そのうち成人が6434人中3人(0.05%)、小児は21,223人中3人(0.01%)であったと報告している。また、悪性腫瘍を認めた11例のうち悪性リンパ腫が9例、癌腫が2例であった。また小児においては3例とも悪性リンパ腫であった。

さらにRokkjaerらは口蓋扁桃摘出後及びアデノイド切除後の予期せぬ悪性症例は稀であるため、すべての摘出標本を病理組織検査に提出することは正当性がないと述べているが、彼らがシステムティックレビューを行った37の文献のうち摘出標本を病理組織検査に提出することについては、全症例の提出を推奨するものが3文献、組織学的検査を推奨するリスク因子を有する場合に提出を推奨するものが15文献、全症例の提出を推奨しないものが10文献であった。組織学的検査を推奨するリスク因子については、Beatyらは成人における口蓋扁桃悪性腫瘍の高リスク因子について、口蓋扁桃の非対称性、視診触診における性状や硬さの異常、頸部腫瘤、癌の既往、体重減少や倦怠感・寝汗・発熱・食欲不振といった身体症状を挙げ、これらの因子は統計学的に有意に口蓋扁桃悪

性腫瘍の存在と関連していたと報告している⁷⁾。Erdagらによると、成人におけるリスクファクターについては小児にもあてはまるとしており、少なくともリスクファクターのある小児では術後病理組織診断への提出が推奨され、特に移植後の免疫不全状態の患児においては、口蓋扁桃やアデノイドの肥大がリンパ増殖性疾患の罹患による可能性があり術後組織診断を推奨している⁸⁾。

前述したとおり、小児における口蓋扁桃摘出後の予期せぬ悪性症例は0.01%と稀であるが、Kobayashiらは本邦PFL 22症例の臨床的検討を行い、初発部位として最も多かったのは扁桃9例(41%)、次いで腹部6例(27%)、耳下腺4例(18%)、頸部2例(9%)、顎下腺1例(5%)と報告しており⁹⁾、悪性を疑われずに手術を施行され術後病理診断で悪性となる症例は決して少ないのではないかと考えられる。

今回、本症例は悪性腫瘍のリスク因子を持っていない小児であった。病理組織診断は比較的予後が良好とされる小児濾胞性リンパ腫であったが、Stageによっては化学療法を行っている症例も報告されている^{4, 9)}。本症例では病理組織検査によって完全切除できたと判断した上で、化学療法を行わず経過観察することを選択し良好な経過が得られている。悪性腫瘍のリスク因子を持っている症例においては、病理組織検査は必要であるが、リスク因子を持たない症例においても予想外の悪性疾患を見逃さないために、摘出組織の病理検査を安易に行わないことには慎重になるべきと考えた。

まとめ

我々は術前にいびき、睡眠時無呼吸を伴う口蓋扁桃肥大の診断に対して両口蓋扁桃摘出を行った後に、小児濾胞性リンパ腫の病理診断を得た1症例を経験した。腫瘍の完全切除ができていたため無治療のまま術後8年9カ月経過しているが、転移、再発の所見を認めず経過は良好である。

口蓋扁桃摘出術後の病理組織検査は全例には不要という報告もあるが、今回の経験から予想外の悪性疾患を見逃さないために摘出組織の病理検査

を安易に省略することには慎重になるべきと思われた。

参考文献

- 1) 新谷 朋子 ほか：咽頭－扁桃摘出術，小児耳鼻咽喉科 3：276－281，2011
- 2) Katanoda K, et al. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol.* 47:762-771, 2017
- 3) 三井哲夫，【リンパ腫の診療update－治療の最新動向－】小児/若年者のリンパ腫．日本臨床 79:458-467，2021
- 4) Attarbaschi A, et al.: Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “watch and wait” strategy after complete resection. *Annals of Hematology* 92: 1537-1541, 2013
- 5) Attarbaschi A, et al.: Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 67, 2020
- 6) Rokkjaer MS, et al.: Malignancy in routine tonsillectomy specimens: a systematic literature review *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271: 2851-2861, 2014
- 7) Beaty MM, et al.: Risk factors for malignancy in adult tonsils. *Head Neck* 20: 399-403, 1998
- 8) Erdag TK, et al.: Pathologic evaluation of routine tonsillectomy and adenoidectomy specimens in the pediatric population: is it really necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69: 1321-1325, 2005
- 9) Kobayashi R, et al.: Pediatric follicular lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 105: 849-853, 2017

フルニトラゼパム中毒で死亡した一剖検例

A case of flunitrazepam overdose death.

村田 久美¹⁾・貝森 峻¹⁾・黒木 浩二¹⁾・田村 真理¹⁾
森 晋二郎¹⁾

1) 大分大学医学部 法医学講座

要旨

60歳代男性、車内で死亡しているところを発見された。剖検によりフルニトラゼパム中毒により死亡したと診断した。ベンゾジアゼピン系薬剤は過量服薬の原因薬物となることが多いが、致死量については確立されていない。特にフルニトラゼパムは肺機能低下時に、常用量でも呼吸抑制をきたした副作用例が報告されている。米国では乱用が問題となり、1996年に使用が禁止されているが、日本では広く使われているのが現状である。また、自宅で保管している薬でも有効であることが示唆される。本事例のように、自殺目的で使用されている事例を蓄積し、フルニトラゼパムは単剤でも致死的になりやすい薬剤であることを、臨床の現場に啓蒙していく必要があると考える。

【はじめに】

ベンゾジアゼピン系薬剤は、精神科のみならず、あらゆる科で広く処方されている薬物であり、過量服薬の原因薬物となることが多い。フルニトラゼパム（ロヒプノール[®]、サイレース[®]）は、諸外国では、乱用の問題から製造が規制されている。日本でもレイプドラッグとして使用されたことから、2015年より内部を青く着色するよう製剤変更が行われた（図1）。

今回、我々は、10年以上前に処方されたフルニトラゼパムによる中毒死の一剖検例を経験した。日本におけるフルニトラゼパムの取扱いについての問題点を考察し、報告する。

中外製薬

錠剤、包装および使用期限等変更のご案内

不眠症治療剤
ロヒプノール錠1.2

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。
さて、このたび、不眠症治療剤「ロヒプノール錠1、錠2」につきまして、以下のとおり錠剤、包装等を変更させていただきます。また、錠剤変更に伴い、使用期限および貯法を変更させていただきますことを、併せてご案内申し上げます。
何卒、ご了承賜りますようお願い申し上げます。 謹白

1 錠剤変更

1) 飲料等に入れた際、色調が変化するように青色の着色剤を添加いたします。
2) 色および形状、識別コード、サイズ、質量を変更いたします。
※今回の錠剤変更は厚生労働省からの悪用防止対策の要請によるもので、準備が整い次第、順次新錠剤に切り替えを行う予定です。

	従来品	新仕様品	
ロヒプノール錠1	外観(平面)		
	外観(包装側面)		
	色	白色	淡青色
	形状	丸錠(包膜入り)	フィルムコートタイプ錠(包膜入り)
	識別コード	ROCHE171	C-11F1
直径	直径約7.0mm	直径約7.1mm	
厚さ	厚さ約2.1mm	厚さ約2.7mm	
質量	71.0mg	107.0mg	
ロヒプノール錠2	外観(平面)		
	外観(包装側面)		
	色	白色	淡青色
	形状	丸錠(包膜入り)	フィルムコートタイプ錠(包膜入り)
	識別コード	ROCHE172	C-11H2
直径	直径約9.1mm	直径約9.1mm	
厚さ	厚さ約2.5mm	厚さ約3.4mm	
質量	172.0mg	211.5mg	

2 使用期限、貯法変更

錠剤変更に伴い、使用期限をこれまでの5年から3年に変更いたします。
また、貯法を変更いたします。

	従来品	新仕様品
使用期限	5年	3年
貯法	遮光、室温保存	室温保存

1

別冊請求先：大分大学医学部 法医学講座
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

図1 日本病院薬剤師会

<https://www.jshp.or.jp/cont/15/0716-1.html>
より抜粋

【症例】

60歳代の男性。既往に高血圧、脂質異常症、逆流性食道炎があり、10年前から近医で内服加療されていた。

某日、自宅から一人で車で出かけた。7日後、国道脇の林道に、不自然に駐車したままの車を通行人がのぞき込み、本屍が発見された。

発見時の状況は、マフラーから助手席後部ドアにホースを引き込み、助手席後部窓ガラスには内側から段ボールと目張りがされていた。本屍は運転席シートを倒し、あおむけであった。車内から、ロヒプノール® (1mg) 32錠、ロヒプノール® (2mg) 32錠、フルニトラゼパム (2mg) 5錠、レンデム® (0.25mg) 2錠の空シートが発見されたとの情報があった。

【解剖所見 (外部所見)】

身長166cm、体重58kg。手指、趾に中等度の硬直がみられた。背面に暗赤色および鮮紅色の死斑発現がみられ、消退しなかった。口腔周囲に吐物と思われる茶褐色の付着物がみられた。明らかな外傷はみられなかった。

【解剖所見 (内部所見)】

気管内は発赤し、内腔に黄乳白色粘調液が中等量みられた (図2A)。胸腔内に両側胸水少量貯留あり、肺野に乳白色斑所見がみられた (図2B)。肺重量は左肺705g、右肺750gであった。胃内容は黒色液約180mlであった。腸、小腸内に黒色液および軟便、大腸内に軟便および固形便がみられた。心血は暗赤色、豚脂および凝固を伴う流動性であった。冠状動脈狭窄はごく軽度であり、心拡大・心肥大はみられなかった。膀胱内に淡黄色透明の尿、約210mlがみられた。脾臓、腎臓、肝臓、膵臓、大動脈に肉眼的異常なく、頭蓋および脳内に明らかな異常はみられなかった。

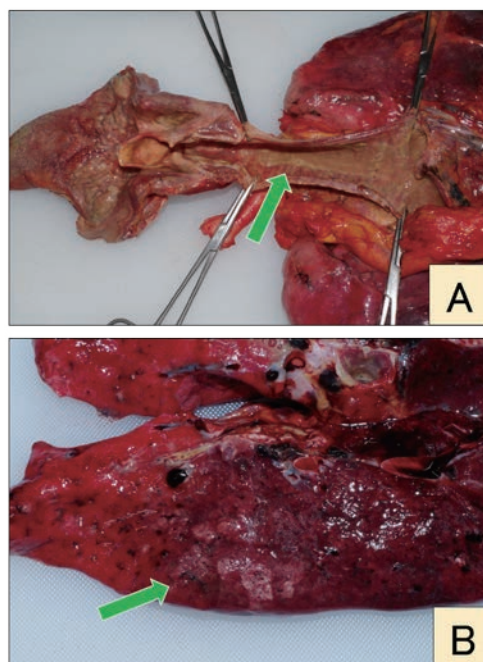


図2 A: 気管内は発赤し、内腔に黄乳白色粘調液が中等量みられる。B: 肺野の一部に乳白色斑所見がみられる。

【組織学的所見】

気管に好中球浸潤を伴う異物およびバクテリア塊を認めた (図3A)。肺に、細気管支を中心として、肺胞に至る高度好中球浸潤およびバクテリア塊を認めた (図3B)。その他の臓器に特記所見はみられなかった。

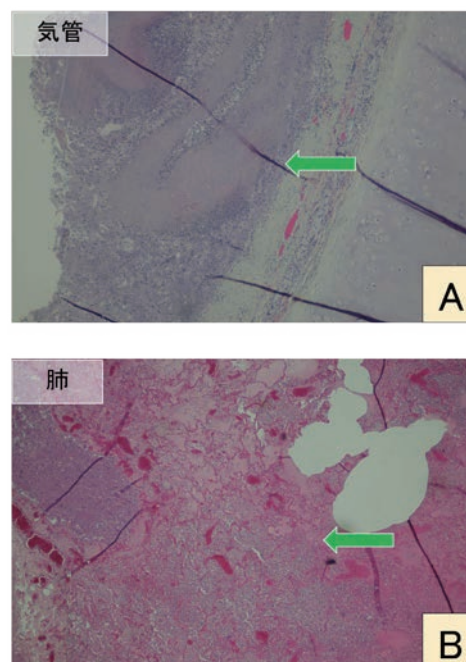


図3 A: 気管には好中球浸潤を伴う異物およびバクテリア塊を認める。B: 肺 一部に細気管支を中心として肺胞に至る高度好中球浸潤およびバクテリア塊を認める。

【薬物検査結果】

大腿静脈血の一酸化炭素血中濃度は1.3%であった。

フルニトラゼパムの代謝物である7-アミノフルニトラゼパムの濃度は、大腿静脈血中170ng/ml (0.17 μ g/ml)、胃内容物中290ng/ml (0.29 μ g/ml)、尿中7476ng/ml (7.476 μ g/ml)であった。

【追加調査】

解剖時、胃内用や口腔内に着色がみられなかったため、薬剤の空シートを確認したところ、薬剤のナンバーが着色以前の古いものであった。既往歴に該当薬がなく、薬剤の入手経路が不明なため、本屍の病歴や、周囲の人に同薬剤を処方された既往がないか、再度警察に確認してもらった。その結果、近医通院前（少なくとも10年以上前）に、本人が不眠を主訴に他院から同薬剤を処方されていたことが判明した。

【考察】**死因について。**

死亡時期について、解剖時に死後硬直が残存していたことから、解剖終了時点で死後2-3日と推定された。心臓血が豚脂および凝固を呈しており、急死ではないことが示唆された。肺重量が正常よりもやや重く¹⁾、肉眼的にも組織学的にも肺炎の所見がみられたが、軽度であった。気管および気管支は吐物で窒息していなかった。一酸化炭素血中濃度は低値であった。

今回、胃内容に着色がみられなかったが、薬物摂取状況を解明する一助となると考え、血中、胃内容物、尿中それぞれの薬物検査を行った。フルニトラゼパムは腸内細菌などによっても7-アミノ体に変換されるため、未変化体の検出は困難であり²⁾、代謝物のみ測定した。フルニトラゼパムの治療域および中毒域の血中濃度は、治療域0.06-0.052 μ g/ml、中毒域は0.01-0.05 μ g/mlとされている³⁾。代謝物である7-アミノフルニトラゼパムの治療域は0.005-0.015 μ g/ml、致死的な血中濃度は0.16 μ g/ml以上とされており⁴⁾、代謝物の方が中毒域は高い。本症例では7-アミノフル

ニトラゼパムの血中濃度はわずかに治療域を超えていた。さらに、尿中の7-アミノフルニトラゼパムの濃度が血中濃度に比べてかなり高値であり、多量のフルニトラゼパムが代謝され、尿中に排泄されるまでの間、本屍が生きていた可能性が示唆された。したがって、薬物内服と死亡までにはタイムラグがあったと考えられた。

以上より、本屍は、数日かけてフルニトラゼパム中毒で死亡したと診断した。

フルニトラゼパムについて。

引地らは、医薬品中毒の死亡例の中で、フルニトラゼパムは処方割合が最も多く、過量服薬による致死性がpentobarbital calcium (ラボナ[®])、chlorpromazine-promethazine-phenobarbital (ベゲタミン[®])に次いで3番目に高いと報告している⁵⁾。松本は、都市部での精神科診療所数の増加に伴い、向精神薬の過量摂取による自殺企図で救急搬送される患者の数が増加しており、こうした患者の8割近くがベンゾジアゼピンを過量服薬していたと報告している。また、ベンゾジアゼピン乱用者で、最も症例が多い薬剤はフルニトラゼパムであると報告している⁶⁾。両者とも方法論的な限界やバイアスはあるが、ベンゾジアゼピン系薬剤の中でもフルニトラゼパムの過量服薬の危険性は高いと考えられる。

今回、我々は、10年以上前に処方されたフルニトラゼパムによる中毒死を診断した。諸外国はフルニトラゼパムを規制対象としており、近年、わが国でもフルニトラゼパムを含むベンゾジアゼピンの処方適正化の流れが進んでおり、診療報酬改定により処方日数制限等が設けられた⁷⁾。しかし、臨床現場ではフルニトラゼパムはまだ広く処方されており⁸⁾、近年の規制以前に多量に処方され、自宅に保管している薬剤でも、十分な薬効があると考えられる。

フルニトラゼパムは第2種向精神薬薬に指定され(表1)、保管、納入記録等に関する規定が「麻薬及び向精神薬取締法」に設けられている⁹⁾。「向精神薬の乱用による危害も、麻薬、覚せい剤、大麻と同様」であるためだが、譲受けや使用につ

いてまでは規制されていない。その理由について、厚生労働省は「向精神薬には、医療及び学術研究に広く使用され、医療上有用な医薬品として用いられるものが多く、その有害性の程度も麻薬、覚せい剤などと比較しても一般に低い」と説明して

おり¹⁰⁾、前述の内容と矛盾を生じている。このように、国内での公な文書においてすら取扱いが定まっていないことから、フルニトラゼパムの乱用や過量服薬による危険性は、国内であまり周知されていないと考えられる。臨床現場では処方

表1 薬局における向精神薬取扱いの手引き 大分県福祉保健部薬務室 平成29年1月

https://www.pref.oita.jp/uploaded/life/2173513_3569828_misc.pdf より抜粋

(記録が必要な第1種及び第2種向精神薬)	
一般的名称	左欄に掲げる成分を含有する製剤の名称
セコバルピタール	注射用アイオナルナトリウム
メチルフェニデート	リタリン散・錠、コンサータ錠
モダフィニル	モディオダール錠
アモバルピタール	イソミタール原末
ブプレノルフィン	レベタン注、レベタン坐剤、ザルバン注 ノルスパンテープ
フルニトラゼパム	サイレース注・錠、ロヒブノール錠・注 ビビットエース錠、フルトラース錠、 フルニトラゼパム錠
ベンタゾシン	ソセゴン注・錠、ベンタジン注・錠 ベルタゾン錠、トスバリアル注
ベントバルピタール	ラボナ錠

(平成27年2月現在)

制が強化されているが、今後もフルニトラゼパムは自殺企図や犯罪に使用される可能性があることに留意すべきである。

【結語】

医薬品の致死濃度については個人差が大きく、実際には、単剤よりも、アルコールや多剤併用の過量服薬症例が多い。そのため、正確な致死量については確立されていないのが現状である。本事例のように、フルニトラゼパムは、単剤でも過量服薬時に致死的となることを、臨床の現場に啓蒙していく必要があると考える。

【参考文献】

- 1) 日本法医学会課題調査報告 法医剖検例の臓器計測値 (2009~2013), <http://www.jslm.jp/problem/zouki.pdf>
- 2) 日本薬学会編：薬物毒試験法と注解 2017 第1版 (株)東京化学同人 2017 P229
- 3) Charles L. Winek et al: Drug and chemical blood-level data 2001. Forensic Science International 122 107-123, 2001
- 4) Hiroshi Kinoshita, et al: A fatal case of poison-

ing with ethanol and psychotropic drugs with putrefactive changes. Soudni Lekarstvi, 60 (2) :25-7, 2015

- 5) 引地和歌子ら：過量服薬による致死性の高い精神科治療薬の同定. 精神神経学雑誌 第118巻第1号3-13頁, 2016.
- 6) 松本俊彦：わが国の自殺の現状と自殺予防に期待する薬剤師の役割 薬学雑誌 133 (6) 599-615, 2013
- 7) 斎藤かおりら：睡眠薬の適正使用—診療報酬改定の動向を踏まえて— 日大医誌 79 (6) :341-344, 2020
- 8) Masahiro Takeshima et al: Attitudes and Difficulties Associated with Benzodiazepine Discontinuation. Int J Environ Res Public Health. Nov 30; 19 (23), 2022
- 9) 厚生労働省HP 麻薬及び向精神薬取締法関係 (平成23年度). <https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/kanren-tuchi/mayaku/23.html>
- 10) 麻薬等関係質疑応答集 平成21年3月 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課

大分県医学会雑誌 第29巻

令和5年3月31日

発行所 大分県医学会雑誌編集委員会
〒870-8563 大分市大字駄原2892-1 大分県医師会館内
電話 097-532-9121

印刷所 (株) プリメディア
〒874-0923 別府市新港町1-13 ☎0977-23-3288
