

CODEN : SKIZAB

ISSN 2758-3279

四国医学雑誌

第79巻 第5,6号 (令和6年3月11日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 79, No. 5,6 (March 11, 2024)

特集：再生医療と栄養



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 橋 本 一 郎

編 集 委 員： 宇都宮 正 登 阪 上 浩
 勢 井 宏 義 田 中 克 哉
 富 田 江 一 葉 久 真 理
 森 俊 明

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Ichiro HASHIMOTO

Editors : Masato UTSUNOMIYA Hiroshi SAKAUE
 Hiroyoshi SEI Katsuya TANAKA
 Koichi TOMITA Mari HAKU
 Toshiaki MORI

Published by Tokushima Medical Association
in Tokushima University Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

特集 再生医療と栄養

【巻頭言】

三田村 佳 典 (徳島大学大学院医歯薬学研究部眼科学分野)

瀬川 博 子 (同 応用栄養学分野)

2014年9月にわが国において世界で初めて人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いた移植手術が眼科領域の疾患である加齢黄斑変性に対して行われて以降, 再生医療の分野で着実に成果があげられており再生医療に対する国民の期待は日増しに強くなっている。また, 人生100年時代における健康寿命延伸のための健康増進および生活習慣病を克服するために食習慣などの栄養に関する関心も高まっている。第267回徳島医学会学術集会では, 再生医療と栄養の現状を広く市民の方に知っていただきたいという主旨のもと, 市民公開シンポジウムとして再生医療と栄養を企画した。4人の演者の先生方からそれぞれの領域の最新の情報を得ることができた。

まず, 徳島大学医歯薬学研究部臨床食管理学分野の大南先生が運動療法の機能回復効果の向上のためにリハビリテーション患者の栄養管理を積極的に行うリハビリテーション栄養について基本的な知識や現在の取り組みについて講演された。次に仁愛大学人間生活学部健康栄

養学科の山本先生は心血管疾患などが重症化して寝たきりに至ることを予防するために, 何を, どれだけ, どのように, いつ摂取すべきかという時間栄養学に関する知見と, 推奨されるビタミンDの摂取方法について自身の研究成果とともに解説された。

後半のセッションでは徳島大学病院眼科医員の梶田先生が再生医療に関心を持つ一般市民に向けて再生医療の基礎知識と実際の臨床応用について徳島大学での取り組みも含めてわかりやすく講演した。最後に神戸市立神戸アイセンター病院研究センター長の万代先生はiPS細胞から網膜の細胞や組織を分化培養皿の中で作成することに成功し, 加齢黄斑変性の症例への網膜色素上皮の移植, 網膜色素変性の症例への網膜シートの移植についてこれまでの成績と今後の展望について話された。

本シンポジウムが徳島県の皆さんの再生医療と栄養への理解を深める一助となることを切に願っている。

特集 再生医療と栄養

- ・ 知っておきたいリハビリテーション栄養の基本
大南博和 … 203
- ・ ビタミンDの代謝調節と体内時計の関与について
山本浩範^他 … 209
- ・ 再生医療について
梶田敬介 … 215
- ・ 網膜の再生医療
万代道子 … 217

特集：再生医療と栄養

知っておきたいリハビリテーション栄養の基本

大南博和

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野

(令和5年12月1日受付) (令和5年12月12日受理)

はじめに

医学的リハビリテーション（以下、リハ）を行っている入院患者の多くは低栄養やサルコペニアを合併していることが多く、リハの妨げとなっている。このような病態の改善には患者の食事や栄養状態への介入が不可欠であるため、リハと栄養管理を同時に行う「リハ栄養」という概念が近年の臨床現場に浸透しつつある。高齢化と医療の進歩が進むわが国において、疾病と健康を往來する機会や頻度の増加は必然であり、病床から在宅への橋渡しの役割を担うリハの需要はますます高まっていくことが予想される。このようなリハ医学・医療の将来展望も見据え、本稿ではリハ栄養に関する基本的な情報とリハ栄養の現状を紹介する。

1. リハ栄養とは

リハ栄養とは、国際生活機能分類（ICF:International Classification of Functioning, Disability and Health）による全人的評価（図1）と栄養障害・サルコペニア・栄養素摂取の過不足の有無と原因の評価、診断、ゴール設定を行ったうえで、障害者やフレイル高齢者の栄養状態・サルコペニア・栄養素摂取・フレイルを改善し、機能・活動・参加、QOLを最大限に高める「リハからみた栄養管理」や「栄養からみたリハ」と定義されている¹⁾。「運動と栄養」と聞くと“スポーツ栄養”が連想されるが、基本的なコンセプトは同じであり、運動療法のパフォーマンス（機能回復効果や予後改善効果）を高めるために、リハ患者の栄養管理を積極的に行うことが目的である。栄養の重要性はこれまでも経験的に認識されていたと思われるが、リハ栄養という概念が提唱されたことで近年

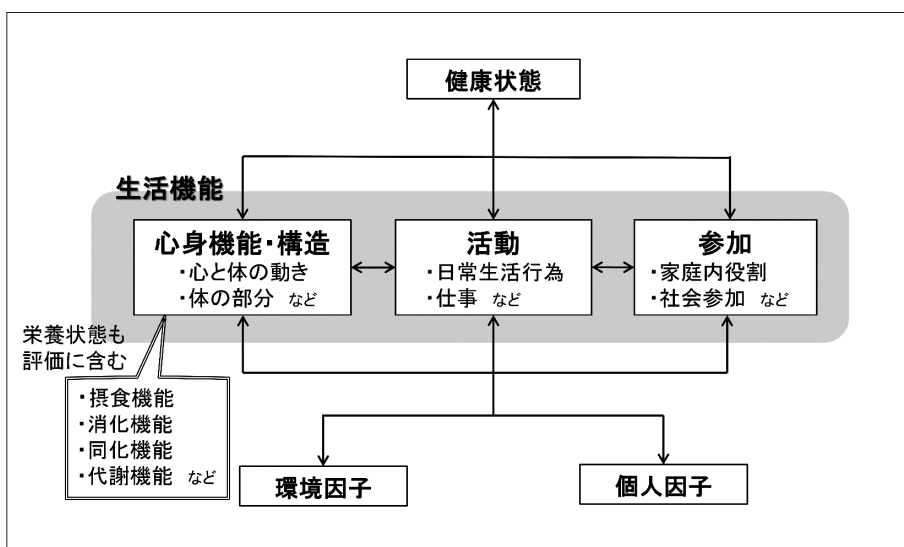


図1 国際生活機能分類（ICF）

急速に現場に浸透しており、2017年には前身の研究会が日本リハビリテーション栄養学会へと格上げされ、診療ガイドラインの策定や診療報酬の改定も相次いで実現し、リハ患者向けの栄養補助食品の開発も進むなど、この10年ほどの間にも医学界、産業界を動かしながら大きく発展を遂げた分野である。

このようにリハ栄養への関心が急速に高まった背景には、リハ患者の高齢化が関係しているが、2010年にKaiserらが報告した高齢者の低栄養の割合は在宅よりもむしろ病院やリハ施設で多いという調査結果が、世界中のリハビリスタッフに大きなインパクトを与えたと思

われる²⁾ (図2)。その後、わが国の回復期リハビリテーション病棟でも低栄養の有病率が高いことが報告されており³⁾、超高齢社会にある日本でもリハ患者の低栄養問題が露呈し始めたことが、今日のリハ栄養の普及につながっている。

2. リハ栄養の手法

リハ栄養を効果的に実践するには、5つのステップで構成されるリハ栄養ケアプロセスが有用であり⁴⁾ (図3)、多職種が連携してこのサイクルを回しながら実施する

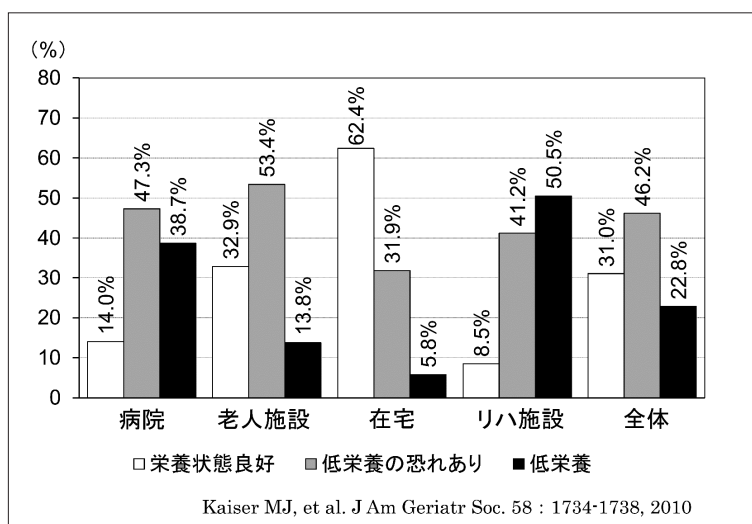


図2 施設別の高齢者低栄養の割合

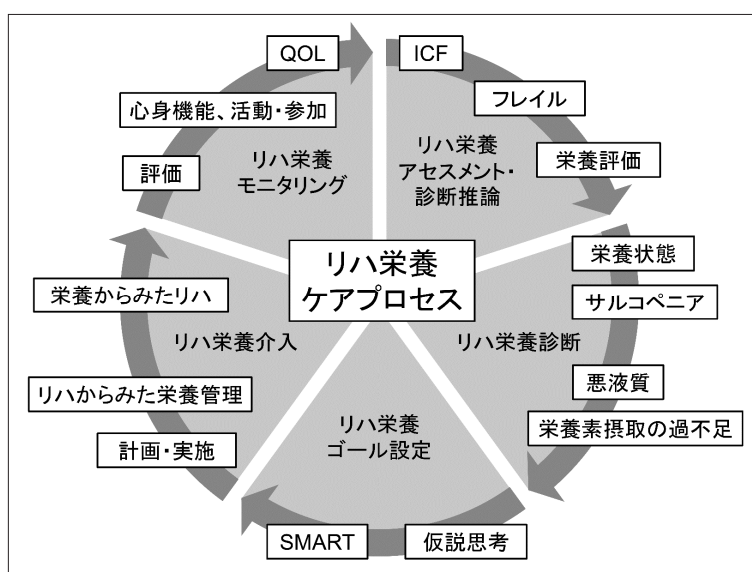


図3 リハビリテーション栄養ケアプロセス

ことが推奨されている。「リハ栄養診断」と「リハ栄養ゴール設定」のステップが組み込まれていることが従来の栄養ケアマネジメントとの違いであり、リハ栄養診断に至る過程では、ICFによる全人的評価ならびに、栄養障害・サルコペニア・フレイル・栄養素摂取に対するアセスメントおよびそれらの原因の栄養推論が実施される。例えば患者に低栄養が認められる場合は、その原因が飢餓、侵襲、悪液質かによってゴール設定やリハ栄養介入の方向性が異なることから、低栄養の原因を特定しておくことはリハ栄養ケアプロセスの重要なステップである。身体計測では現体重やBMIに加え、体重減少率や通常体重比による評価が重要となる。サルコペニア・フレイルの診断方法については、他の専門書を参照されたい。リハ栄養のゴールは、“具体的 (Specific)”, “測定可能 (Measurable)”, “達成可能 (Achievable)”, “重要・切実 (Relevant)” なもので、かつ“期間を明記 (Time-bound)” する必要がある、それぞれの頭文字をとってSMARTなゴール設定が肝要とされている。具体的な介入内容を決定する際には、栄養障害の改善・増悪予防と身体機能の維持・改善が同時に達成されるよう、栄養（栄養士・管理栄養士）とリハ（理学療法士、作業療法士、言語聴覚士）双方からの視点が重要であり、例えばエネルギー投与量を決定する際には、体重の増加目標とリハによるエネルギー消費を加味して必要量が設定されることになる。また、栄養側の立場からすると、重度の低栄養を認める場合や栄養管理が適切に行えない場合では、運動はかえって負のエネルギーバランスを助長してしまうおそれがあり、積極的な理学療法は制限すべきという提言も選択肢となる。リハ栄養における栄養推論や栄養・体重のゴール設定の方法については、日本リハビリテーション栄養学会が発表しているポジションペーパーを参考にすると良い⁵⁻⁹⁾。介入中は経過をモニタリングしながら再評価を行い、介入内容やゴール設定は適宜最適化されていくことが理想であり、これを効果的に遂行するにはチーム医療としてのサポートが不可欠である。ADL (Activities of Daily Living, 日常生活動作) やQOLといった指標は最終的なリハ効果の判定に重要であり、機能的自立度評価法であるFIM (Functional Independence Measure) や運動機能評価指数のBI (Barthel Index, バーゼルインデックス) を用いて評価されることが多い¹⁰⁾。

3. リハ栄養のエビデンス

2018年に作成され、その後2020年にアップデート版としてClinical Nutrition ESPEN誌に掲載されたリハ栄養診療ガイドラインでは、脳血管疾患、大腿骨近位部骨折、成人がん、急性疾患の4疾患について、以下のクリニカルクエスション (CQ) とステートメントが記載されている¹¹⁻¹⁶⁾。

1) 脳血管疾患

【CQ】リハビリテーションを実施されている高齢の脳血管疾患患者に、強化型栄養療法は行うべきか？

【推奨】リハビリテーションを実施している急性期の高齢の脳血管疾患患者において、感染の合併症を減らし、日常生活活動 (ADL) を改善する目的に、強化型栄養療法を行うことを提案する。(弱い推奨/エビデンスの確実性：低い)

栄養管理の適切な投与量・経路は、嚥下能力や腸管機能といった個々の状況によって選択すべきで、強化型栄養療法の方法には経口栄養剤や高たんぱく質食品、その他のサプリメントがある。

2) 大腿骨近位部骨折

【CQ】リハビリテーションを実施している高齢の大腿骨近位部骨折患者に、強化型栄養療法を行うべきか？

【推奨】リハビリテーションを実施している65歳以上の大腿骨近位部骨折の患者において、死亡率および合併症発症率の低下やADLの改善を目的に、強化型栄養療法を行うことを提案する。(弱い推奨/エビデンスの確実性：低い)

3) 成人がん

【CQ】リハビリテーションを実施している不応性悪液質を除く成人がん患者に、強化型栄養療法を行うべきか？

【推奨】リハビリテーションを実施している抗がん治療中（または抗がん治療後）の成人がん患者に対して、強化型栄養療法を行うことを提案する。(弱い推奨/エビデンスの確実性：中)

リハビリテーションと強化型栄養療法の複合介入の有益性と害が不明確であるため、がんのタイプによって適応を決めることが望ましい。エビデンスがないため、リハビリテーションを実施している抗がん治療中（または

抗がん治療後)で低栄養悪液質, ADL 制限のある患者に対する強化型栄養療法の推奨を行うことはできない。

4) 急性疾患

【CQ】リハビリテーションを実施している急性疾患患者に, 強化型栄養療法を行うべきか?

【推奨】リハビリテーションを実施している急性疾患患者に対して強化型栄養療法を行うことを提案する。ただし, 自主的リハビリテーションに加え強化型リハビリテーションプログラムの併用が望ましい。(弱い推奨/エビデンスの確実性: 非常に低い)

4. 超高齢社会におけるリハ栄養の展望

現在のリハ診療の対象疾患は運動器と脳血管で大半を占めるが, 呼吸器や心大血管に対するリハも年々増加傾向にあり, 平成28年度の診療報酬改定では新たに廃用症候群に対するリハも算定の対象となっている¹⁷⁾。現在ではこれらの5つの区分で疾患別リハビリテーション料を算定できるが, これら以外にも超高齢社会における医療ではリハビリ・運動療法が期待される疾患は多岐にわたり, リハ医学・医療の役割は高まってきている。したがって, 今後ますますリハを実施する高齢者人口は増加することが見込まれ, 必然的にリハ栄養の需要も高まっていくことが予想される。とくに近年の診療報酬改定の状況をみると, 糖尿病性腎症や透析患者に対する運動指導の加算が新たに設けられるなど¹⁷⁾, 慢性腎臓病 (CKD) に対する腎臓リハビリテーションが医療としての地位を確立しつつある。CKD に対するリハ栄養の効果については, 2022年に Okamura らが narrative review を報告しており, CKD 患者の悪液質やタンパク質エネルギー消耗症 (PEW) に対し, 栄養管理と運動療法はそれぞれ独立して有効であったが, 併用効果は依然として不明であったとされている¹⁸⁾。この他にも, 高齢リハ患者の栄養状態と予後の関連やリハ栄養の有効性を示唆する報告は増えているが¹⁹⁾, リハ栄養の効果検証のためにデザインされた試験は乏しいのが現状であり, 今後のリハ栄養の需要に応えるためにも, 介入試験を含むさらなる研究の推進が求められる。

また, 心大血管リハのように長期にわたるリハの継続が推奨される疾患もあり, 在宅や地域が主体となる維持期 (生活期) のリハにも近年注目が集まっている。現在, 維持期の運動療法を支援する仕組みづくりが進められて

いるところであるが, 高齢者にとっては維持期においても低栄養やサルコペニア・フレイルの問題は常に隣り合わせであり, リハの効果を途切れなく得るためには, 維持期のリハ栄養についても今後エビデンスを蓄積していく必要がある。

おわりに

医学・医療の進歩を伴いながら到達した現代の超高齢社会では, 運動と食事の重要性が改めて浮き彫りになっており, それらの組合せを科学するリハ栄養は, “健康な高齢化”を実現する新たなピースとして期待される。リハ栄養を社会に定着させるためには, リハ栄養の普及・実践とともに新たな調査研究が不可欠であり, 目下の課題と言える。また, 根本的には人材の育成も急務であり, 管理栄養士養成施設であり医科栄養学を標榜する徳島大学にはその中心的な役割が求められる。

文 献

- 1) 永野彩乃: リハビリテーション栄養の新定義 - リハビリテーション栄養とは何か. リハビリテーション栄養, 1: 11-16, 2017
- 2) Kaiser, M. J., Bauer, J. M., Rämisch, C., Uter, W., *et al.*: Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc.*, 58: 1734-1738, 2010
- 3) 吉村芳弘: 回復期のリハビリテーション栄養管理. 日本静脈経腸栄養学会雑誌, 31: 959-966, 2016
- 4) Wakabayashi, H.: Rehabilitation nutrition in general and family medicine. *J Gen Fam Med.*, 18: 153-154, 2017
- 5) Inoue, T., Iida, Y., Takahashi, K., Shirado, K., *et al.*: Nutrition and Physical Therapy: A Position Paper by the Physical Therapist Section of the Japanese Association of Rehabilitation Nutrition (Secondary Publication). *JMA J.*, 5: 243-251, 2021
- 6) 若林秀隆, 前田圭介, 百崎良, 小蔵要司 他: リハビリテーション栄養における診断推論: 日本リハビリテーション栄養学会によるポジションペーパー. リハビリテーション栄養, 6: 2-11, 2022
- 7) Wakabayashi, H., Maeda, K., Momosaki, R., Kokura,

- Y., *et al.*: Diagnostic reasoning in rehabilitation nutrition : Position paper by the Japanese Association of Rehabilitation Nutrition (secondary publication). *J Gen Fam Med.*, **23** : 205-216, 2022
- 8) 若林秀隆, 吉村芳弘, 前田圭介, 藤原大 他: リハビリテーション栄養における栄養・体重のゴール設定: 日本リハビリテーション栄養学会によるポジションペーパー. *リハビリテーション栄養*, **5** : 2-10, 2021
- 9) Nishioka, S., Nakahara, S., Takasaki, M., Shiohama, N., *et al.*: The concept of aggressive nutrition therapy and clinical indication : A position paper. *Clin Nutr ESPEN.*, **52** : 322-330, 2022
- 10) 開登志晃, 田村聡子: リハビリテーションにおける栄養管理の効果判定. *静脈経腸栄養*, **26** : 23-28, 2011
- 11) 田中舞, 小坂鎮太郎, 西岡心大, 東敬一朗 他: 脳血管疾患患者におけるリハビリテーション栄養診療ガイドライン. *リハビリテーション栄養*, **2** : 260-267, 2018
- 12) 藤原大, 飯田有輝, 西岡心大, 佐藤千秋 他: 大腿骨近位部骨折患者におけるリハビリテーション栄養診療ガイドライン. *リハビリテーション栄養*, **2** : 268-275, 2018
- 13) 東敬一朗, 吉村由梨, 西岡心大, 田中舞 他: 成人がん患者におけるリハビリテーション栄養診療ガイドライン. *リハビリテーション栄養*, **2** : 276-283, 2018
- 14) 西岡心大, 小坂鎮太郎, 佐藤千秋, 東敬一朗 他: 急性疾患患者におけるリハビリテーション栄養診療ガイドライン. *リハビリテーション栄養*, **2** : 284-290, 2018
- 15) Nishioka, S., Aragane, H., Suzuki, N., Yoshimura, Y., *et al.*: Clinical practice guidelines for rehabilitation nutrition in cerebrovascular disease, hip fracture, cancer, and acute illness : 2020 update. *Clin Nutr ESPEN.*, **43** : 90-103, 2021
- 16) 若林秀隆: リハビリテーション栄養診療ガイドライン2020 update について. *Journal of Clinical Rehabilitation.*, **31** : 14-18, 2022
- 17) 診療報酬改定について. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000106602.html>
- 18) Okamura, M., Inoue, T., Ogawa, M., Shirado, K., *et al.*: Rehabilitation nutrition in patients with chronic kidney disease and cachexia. *Nutrients.*, **14** : 4722, 2022
- 19) Kokura, Y., Momosaki, R.: Rehabilitation Nutrition in Older People. *Nutrients.*, **15** : 1893, 2023

Basics of rehabilitation nutrition

Hirokazu Ohminami

Department of Clinical Nutrition and Food Management, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Many hospitalized patients undergoing rehabilitation are often complicated by malnutrition and sarcopenia, which hinder their rehabilitation. Since nutritional management is essential to improve these conditions, the concept of “rehabilitation nutrition” has been proposed in recent clinical practice. The rehabilitation nutrition requires evaluation by a holistic assessment based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), evaluation of the presence of nutritional disorders, sarcopenia, and excess or deficiency in nutrient intake, diagnosis of their cause, and setting appropriate intervention goals, and defined as “nutrition care management in consideration of rehabilitation” and “rehabilitation in consideration of nutrition” to improve nutritional status, sarcopenia, nutrient intake, and frailty of the disabled and frail elderly to maximize function, activity, participation, and quality of life. To effectively implement rehabilitation nutrition, the rehabilitation nutrition care process consisting of five steps is useful, and it is recommended that this cycle be implemented through collaboration among multiple professions. The recently developed Japanese clinical practice guidelines for rehabilitation nutrition in cerebrovascular disease, hip fracture femur fracture, cancer, and acute illness. The number of elderly patients undergoing rehabilitation is expected to increase, which will inevitably increase the demand for rehabilitative nutrition. In order to establish rehabilitation nutrition in society, promotion of high-quality research as well as the dissemination of rehabilitation nutrition will be essential in the future.

Key words : Rehabilitation nutrition, malnutrition, sarcopenia

特集：再生医療と栄養

ビタミンDの代謝調節と体内時計の関与について

山本浩範^{1,5)}, 石黒真理子¹⁾, 福田詩織²⁾, 中橋乙起³⁾, 田中更沙⁴⁾,
増田真志⁵⁾, 武田英二⁵⁾, 竹谷 豊⁵⁾

¹⁾ 仁愛大学人間生活学部健康栄養学科

²⁾ 島根県立大学看護栄養学部健康栄養学科

³⁾ 徳島文理大学人間生活学部食物栄養学科

⁴⁾ 兵庫県立大学環境人間学部食健康栄養課程

⁵⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部食環境管理学分野

(令和6年1月29日受付) (令和6年2月19日受理)

はじめに

慢性腎不全患者や透析患者では、尿中リン排泄およびビタミンD*の活性化障害による高リン血症、低ビタミンD血症を生じるため、二次性副甲状腺機能亢進、腎性骨異栄養症、血管や心臓における異所性石灰化へと重症化し、心血管疾患発症および死亡リスクを増大させる。また、近年、透析導入患者の約半数が糖尿病を合併していることから、三大合併症の糖尿病腎症への進展予防が重要となる。さらに、高リン血症は、腎機能が正常でも心不全の発症および死亡リスクが上昇することや、リンおよび活性型ビタミンDである1,25(OH)₂Dの血中濃度は日内リズムが存在することが報告されている。このことから、健常時から疾患時の幅広いライフステージにおける食事リンの量的・質的・時間的な栄養管理は、ビタミンD・カルシウム・骨代謝の恒常性維持や腎疾患の発症・進展予防に役立つだけでなく、糖尿病や炎症性疾患を中心とした生活習慣病の重症化予防にも役立つと考えられる。本稿では、腎疾患におけるビタミンDの欠乏・不足、日内リズムとの関係、ビタミンD代謝調節の研究から明らかになったエネルギー・コレステロール代謝との関連、ライフステージにおけるリン感受性の違いや異所性石灰化の発症リスクについて紹介する（*本稿中、ビタミンDはビタミンD₃とビタミンD₂の総和を意味する）。

1. ビタミンDの代謝と必要量

ビタミンDの供給源は、皮膚からの合成と食品から

の摂取であり、ヒトを含む哺乳動物の皮膚で日光の紫外線によりプロビタミンD₃ (7-デヒドロコレステロール) が合成され、体温による熱異性化によりビタミンD₃ (カルシフェロール) が生成する。食品中には、キノコ類に含まれるビタミンD₂ (エルゴカルシフェロール) と魚肉および魚類肝臓に含まれるビタミンD₃ (コレカルシフェロール) がある。ビタミンD代謝における活性化の最初のステップは、肝臓の水酸化酵素CYP2R1またはCYP27A1により25位が水酸化され、25-ヒドロキシビタミンD [25(OH)D] が生じる。25(OH)Dは、ビタミンD結合タンパク質(DBP)と共に血中を循環する。次いで、腎臓の近位尿細管細胞の水酸化酵素CYP27B1により25(OH)Dの1位が水酸化され活性型ビタミンDとして1α, 25-ジヒドロキシビタミンD [1, 25(OH)₂D] が産生される。一方、CYP24A1は、25(OH)Dや1, 25(OH)₂Dの24位を水酸化することで異化反応を担う。1, 25(OH)₂Dは、核内受容体のビタミンD受容体(VDR)に結合して、転写因子として標的遺伝子の発現を調節することで、その生物活性を発揮する¹⁾。

食事摂取基準の算定には、25(OH)Dの血中濃度20 ng/mLを参照値として用いている。18歳以降の目安量は、男女共8.5 μg/日である。25(OH)Dは、血中にDBPと結合して長期間安定して存在するため、ビタミンDの充足・不足状態を正確に反映する栄養指標とされている。「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」では、血中25(OH)D濃度が30 ng/mL以上を「充足」、30 ng/mL未満を「非充足」、20 ng/mL以上、30 ng/mL未満を「不足」、20 ng/mL未満を「欠乏」と判定するとし

ている^{2,3)}。

2. ビタミンD代謝異常と疾患

持続的なビタミンD欠乏では、カルシウム代謝異常を伴う骨の石灰化障害（小児：くる病，成人：骨軟化症）が惹起される一方、ビタミンD過剰により、高カルシウム血症、尿路結石を含む腎障害、心血管を中心とした軟組織の石灰化などが起こる。また、ビタミンDの生理作用には、骨・カルシウム代謝調節作用だけでなく、自己免疫疾患の乾癬、抗がん作用、抗炎症作用そして結核菌やインフルエンザウイルス、Covid-19に対する抗菌・抗ウイルス作用、免疫賦活作用など多様な生理作用を有しており、ビタミンD欠乏や不足の回避は、健康維持だけでなく疾患予防および重症化予防に期待されている⁴⁾。

ビタミンD代謝異常は、ビタミンDの代謝酵素や受容体、代謝調節因子（PTH, FGF23）などに関連する先天性代謝異常症だけでなく、生活習慣病の一つとされる慢性腎臓病CKDや透析の患者において問題となる。CKDの進行において血中25(OH)Dおよび1,25(OH)₂Dの濃度は共に低下するが、その低下についてはさまざまなメカニズムが提唱されている。1) 腎近位尿細管細胞の脱落によりCYP27B1発現量が低下する。2) より早期の段階からFGF23がCYP27B1発現ならびに活性を低下させる。3) ビタミンD結合蛋白DBPと結合し血中を循環する25(OH)Dは、近位尿細管に存在するメガリンを介して再吸収されるため、尿細管障害に伴い25(OH)Dの再吸収が阻害される。また、尿蛋白が多い症例ほど血中ビタミンD濃度が低下することから、DBPとともに尿中に漏出する。4) 尿毒症による皮膚でのビタミンD合成能の低下や日光照射不足、そして、5) 治療を目的とした食事制限によるビタミンDの摂取不足などが考えられている⁵⁾。

3. ビタミンDと日内リズム

これまでにヒトにおいて1,25(OH)₂Dの血中濃度に日内リズムが存在し、その濃度は夜間で低く朝食後上昇することが報告されている⁶⁾。また、ニワトリにおいて腎臓での活性型ビタミンDの生産能は、暗期から明け方にかけて減少し明期で上昇することが報告されている⁷⁾。つまり、腎臓での1,25(OH)₂D産生も血中濃度と同様に

日内変動がみられたため、活性型ビタミンDの生理作用においても時間によって異なる可能性が考えられる。近年、VDRと時計遺伝子CLOCK, BMAL1との相互作用が報告され、特に小腸や骨組織でのビタミンD作用の日内リズムの存在とそのメカニズムが報告されている⁸⁾。5/6腎摘ラットや二次性副甲状腺機能亢進症の患者において、活性型ビタミンD投与は投与時間、タイミングにより薬理効果だけでなく、高カルシウム血症や高リン血症などの副作用の発生に差異が生じる報告があり、活性型ビタミンDの時間治療、時間薬理学への応用が期待されている^{9,10)}。

4. リン・ビタミンDとコレステロール代謝

リン代謝を調節する主な因子としては、副甲状腺ホルモン（PTH）や線維芽細胞増殖因子23（FGF23）、1,25(OH)₂D₃が知られているが、甲状腺ホルモン（T₃）やレチノイン酸（RA）によってもリン再吸収が亢進することが知られている¹¹⁾。T₃は、核内受容体スーパーファミリーに属する甲状腺ホルモン受容体（Thyroid hormone receptor：TR）を介してコレステロールの肝臓への取り込みに関わるLDL受容体やコレステロール・胆汁酸代謝酵素であるCYP7A1発現を活性化化するなどの作用により血中コレステロール値を低下させる。筆者らはT₃による血中リン濃度の上昇作用には腎近位尿細管でのリン再吸収調節を担うSLC34ファミリーに属するSlc34a1（Npt2a）が必須であること、およびT₃はTR依存的にNpt2a遺伝子上のT₃応答エレメント（TRE）を介して転写活性を上昇させることを明らかにした¹²⁾。次に筆者らはリンとコレステロールの相互代謝調節についてマウスを用いて検討した。食餌性のリンを制限した群では、リン充足群と比し肝臓コレステロール蓄積の上昇およびCyp7a1発現の低下が観察された。またリン制限食は、血中FGF23値の低下および1,25(OH)₂D値を上昇させることでVDR依存的に回腸FGF15発現を上昇させることを見出した^{13,14)}。さらに興味深いことに回腸FGF15および肝臓Cyp7a1発現レベル、血中トリグリセリド値は日内リズムを示し、食餌性リン制限は肝臓Cyp7a1発現レベルおよび血中トリグリセリド値の位相に影響を与えた（図1）。

血中コレステロール値の低下を伴う甲状腺機能亢進症（バセドウ病）患者では、血中リン濃度の上昇および血中1,25(OH)₂D濃度の低下を生じることが報告されてい

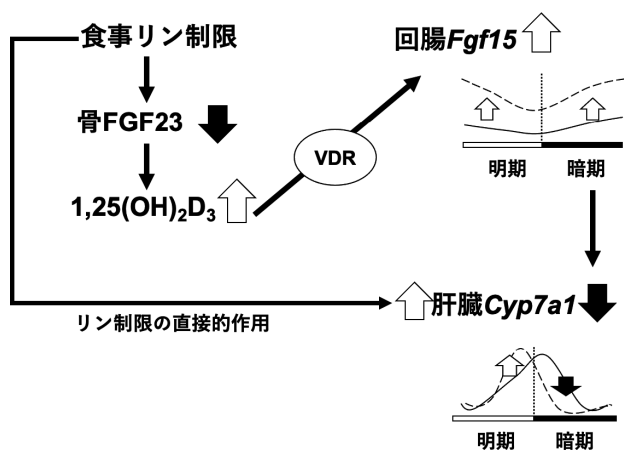


図1 ビタミンD/VDRを介した食事性リンによるコレステロール代謝調節の経路

食事リン制限時には、FGF23作用が低下することで1,25(OH)₂D値が上昇し、日内リズムを示す回腸FGF15 mRNA発現はVDR依存的に明期、暗期ともに促進される。肝臓Cyp7a1 mRNA発現は、リン制限の直接的な作用およびFGF15作用により位相が前進（明期で上昇、暗期で低下）する。グラフ内の実線はコントロール食摂取時、点線はリン制限食摂取時を示す。

る¹⁵⁾。筆者らはマウスへのT₃投与はリン代謝の変動だけでなく、血中1,25(OH)₂D値および腎臓のCYP27B1発現の低下を示すことを観察した。さらに、T₃およびTRαおよびβ1は、CYP27B1遺伝子プロモーター上の負のT₃応答領域(1α-negative TRE; 1α-nTRE)を介して転写活性を抑制すること、1α-nTREは、Sterol regulatory element-binding proteinであるSREBP-1a, SREBP-1cおよびSREBP-2が結合するステロール応答エレメント(SRE)として転写促進エレメントとしても機能することを見出した¹⁶⁾。さらに、CYP24A1遺伝子の転写活性においてもSREBPにより促進され、ヒトおよびマウスCYP24A1遺伝子プロモーター上にSREを見出した。CYP24A1遺伝子プロモーター上のSREは、2カ所のVDREに挟まれる位置に存在し、SREBP-1cは1,25(OH)₂D₃による本遺伝子の転写誘導活性をさらに増強させた¹⁷⁾。これらのことから、SREBPは、CYP27B1およびCYP24A1両酵素の遺伝子発現を正に調節する因子であり、25(OH)D₃から1,25(OH)₂D₃の合成と分解の両代謝を促すことが考えられる。実際、25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃、24,25(OH)₂D₃の3つのビタミンD代謝産物、特に25(OH)D₃が、SCAP(SREBP cleavage-activating protein)の分解、SREBPタンパクの不安定化させることで脂質代謝を調節する可能性が報告されている¹⁸⁾。このように1,25(OH)₂D₃の合成や分解のビタミ

ンD代謝調節には、VDR非依存的なSREBPタンパクを介した複雑な調節系が存在すると考えられる(図2)。

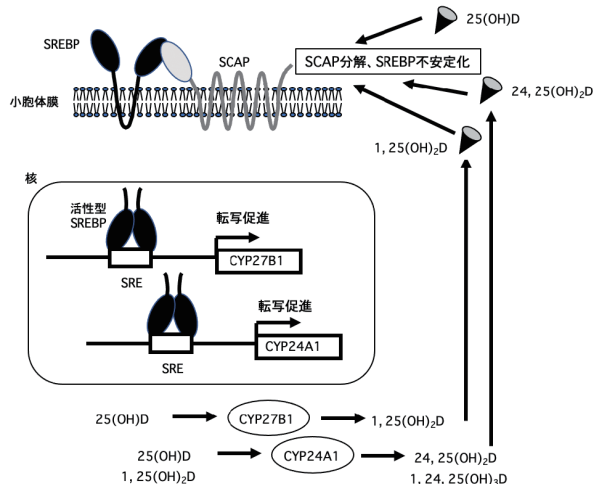


図2 SREBPによるビタミンD代謝調節機構

ビタミンD代謝酵素であるCYP27B1およびCYP24A1遺伝子のプロモーター上にはSRE(Sterol regulatory element)が存在し、SREBP(SRE-binding protein)により転写が促進される。生成されたビタミンD代謝産物の1,25(OH)₂Dや24,25(OH)₂D、1,24,25(OH)₃Dおよび25(OH)Dは、SCAP(SREBP cleavage-activating protein)のタンパク分解およびSREBPタンパクの不安定化させ、SREBP活性化を抑制する。

5. ライフステージにおけるリン感受性の違い

リン調節因子であるFGF23は、腎臓においてα-klothoを共役受容体としてFGFR1cを介して作用し、腸管でのリン吸収と腎臓でのリン再吸収を抑制することで尿中リン排泄を促進する。当初、α-klothoは老化抑制遺伝子として同定されたが、α-klothoの発現低下や欠損は、高リン血症を介して異所性石灰化や骨粗鬆症など早期老化様病変を誘発することが明らかにされた¹⁹⁾。つまり、リン代謝異常は老化症状と関連することから、ライフステージ(年齢)によってリン感受性に違いが存在する可能性が考えられた。そこで、3週齢(成長期)と7週齢(青年期)、13ヵ月齢(壮年高齢期)において、リン、ビタミンD代謝および腎α-klotho発現、異所性石灰化に及ぼす食餌性リン感受性について調べた。その結果、離乳直後の成長期に1.8%の高リン食(対照は0.6%)を2週間摂取させると、著しい成長障害を呈し、腎臓および血管組織に異所性石灰化を生じ、若年期は成人マウス

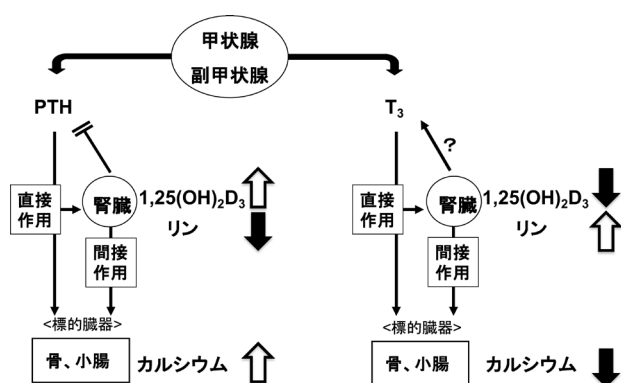


図3 甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンによるリン・ビタミンD・カルシウム代謝調節機構

に比しリン感受性が高いことを見出した。さらに、リン・ビタミンD代謝調節因子であるKlotho発現の減弱が生じることを明らかにした。これらの結果は、成長期（特に幼若期）における高リン食摂取が、青年期以降の期間よりもより有害である可能性が示された^{20, 21)}。

おわりに

リン、ビタミンD代謝調節機構については、未だ不明な点が多く、さらなる解析が必要であるが、組織学的に非常に密接した甲状腺および副甲状腺から放出される T_3 、PTHには、骨や腸管に対する直接的な作用だけでなく腎臓でのリン再吸収や $1, 25(OH)_2D_3$ 産生を介した間接的に正または負に調節する役割がある（図3）。このことは、膵臓の α 細胞、 β 細胞からのグルカゴンやインスリンによる糖代謝調節を連想する。また、従来から知られていた食餌性リンのFGF23を介するリン、ビタミンD代謝調節に加え、その作用の下流には回腸FGF15発現が調節を受けることにより肝臓のコレステロール代謝に影響を及ぼすことが明らかになり、リン、ビタミンD、コレステロール代謝の調節系の存在が示された。さらに、ライフステージの違いによって、リン感受性が異なることからこれらの研究の発展は、代謝性骨疾患や甲状腺疾患だけでなく慢性腎臓病や糖尿病をはじめとする生活習慣病におけるリン・ビタミンD代謝変動を理解する手がかりとなり、それら疾患の予防や治療時の栄養管理に役立つことが期待される。

謝 辞

本研究は、科研費（22680053, 25282022, 16K00875）および仁愛大学共同研究費による助成を受けたものである。

文 献

- 1) Saponaro, F., Saba, A., Zucchi, R.: An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.*, **21** (18) : 6573, 2020
- 2) 田中清, 榎原晶子, 津川尚子: 日本人の食事摂取基準2020年版におけるビタミンD. *Vitamins (Japan)*, **94** (7) : 375-381, 2020
- 3) Okazaki, R., Sugimoto, T., Kaji, H., Fujii, Y., *et al.*: Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D_3 load in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab.*, **29** : 103-110, 2011
- 4) Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., *et al.*: Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D : Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.*, **40** (4) : 1109-1151, 2019
- 5) Fukagawa, M., Komaba, H., Hamano, T.: Vitamin D supplementation in renal disease : is calcitriol all that is needed?. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.*, **243** : 120-123, 2012
- 6) Rejnmark, L., Lauridsen, A. L., Vestergaard, P., Heickendorff, L., *et al.*: Diurnal rhythm of plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women : relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism. *Eur J Endocrinol.*, **146** (5) : 635-642, 2002
- 7) Miller, B.: Norman A W Evidence for circadian rhythms in the serum levels of the vitamin D-dependent calcium-binding protein and in the activity of the 25-hydroxyvitamin D^3 -1 α -hydroxylase in the chick : studies on the mode of action of calciferol. *FEBS Lett.*, **141** (2) : 242-244, 1982
- 8) Kawai, M., Kinoshita, S., Yamazaki, M., Yamamoto, K., *et al.*: Intestinal clock system regulates skeletal

- homeostasis. *JCI Insight.*, **4**(5) : e121798, 2019
- 9) Tsuruoka, S., Nishiki, K., Sugimoto, K., Fujimura, A.: Time of day improves efficacy and reduces adverse reactions of vitamin D₃ in 5/6 nephrectomized rat. *Life Sci.*, **71**(15) : 1809-1820, 2002
 - 10) Tsuruoka, S., Wakaumi, M., Sugimoto, K., Saito, T., *et al.*: Chronotherapy of high-dose active vitamin D₃ in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : a repeated dosing study. *Br J Clin Pharmacol.*, **55**(6) : 531-537, 2003
 - 11) Forster, I., Hernando, N., Sorribas, V., Werner, A.: Phosphate transporters in renal, gastrointestinal, and other tissues. *Adv Chronic Kidney Dis.*, **18**(2) : 63-76, 2011
 - 12) Ishiguro, M., Yamamoto, H., Masuda, M., Kozai, M., *et al.*: Thyroid hormones regulate phosphate homeostasis through transcriptional control of the renal type IIa sodium-dependent phosphate co-transporter (Npt2a) gene. *Biochem J.*, **427**(1) : 161-169, 2010
 - 13) Nakahashi, O., Yamamoto, H., Tanaka, S., Kozai, M., *et al.*: Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice. *J Clin Biochem Nutr.*, **54**(2) : 102-108, 2014
 - 14) Tanaka, S., Yamamoto, H., Nakahashi, O., Kagawa, T., *et al.*: Dietary phosphate restriction induces hepatic lipid accumulation through dysregulation of cholesterol metabolism in mice. *Nutr Res.*, **33**(7) : 586-593, 2013
 - 15) Yamashita, H., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Yamashita, T., *et al.*: Fibroblast growth factor-23 in patients with Graves' disease before and after antithyroid therapy : its important role in serum phosphate regulation. *J Clin Endocrinol Metab.*, **90**(7) : 4211-4215, 2005
 - 16) Kozai, M., Yamamoto, H., Ishiguro, M., Harada, N., *et al.*: Thyroid hormones decrease plasma 1 α , 25-dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene (CYP27B1). *Endocrinology.*, **154**(2) : 609-622, 2013
 - 17) Kagawa, T., Kozai, M., Masuda, M., Harada, N., *et al.*: Sterol regulatory element binding protein 1 trans-activates 25-hydroxy vitamin D₃ 24-hydroxylase gene expression in renal proximal tubular cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, **500**(2) : 275-282, 2018
 - 18) Asano, L., Watanabe, M., Ryoden, Y., Usuda, K., *et al.*: Vitamin D metabolite, 25-hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP. *Cell Chem Biol.*, **24** : 207-217, 2017
 - 19) Kuro-o, M.: Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol.*, **9**(11) : 650-60, 2013
 - 20) Yoshikawa, R., Yamamoto, H., Nakahashi, O., Kagawa, T., *et al.*: The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 gene expression is associated with renal α -Klotho gene expression in mice. *J Clin Biochem Nutr.*, **62**(1) : 68-74, 2018
 - 21) Fukuda-Tatano, S., Yamamoto, H., Nakahashi, O., Yoshikawa, R., *et al.*: Regulation of α -Klotho Expression by Dietary Phosphate During Growth Periods. *Calcif Tissue Int.*, **104**(6) : 667-678, 2019

Systemic regulation and circadian rhythms of vitamin D metabolism

Hironori Yamamoto^{1,5)}, Mariko Ishiguro¹⁾, Shiori Fukuda²⁾, Otoki Nakahashi³⁾, Sarasa Tanaka⁴⁾, Masashi Masuda⁵⁾, Eiji Takeda⁵⁾, and Yutaka Taketani⁵⁾

¹⁾*Department of Health and Nutrition, Faculty of Human Life, Jin-Ai University, Fukui, Japan*

²⁾*Department of Health and Nutrition, Faculty of Nursing and Nutrition, University of Shimane, Shimane, Japan*

³⁾*Division of Functional Food Chemistry, Institute for Health Science, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan*

⁴⁾*School of Human Science and Environment, University of Hyogo, Hyogo, Japan*

⁵⁾*Department of Clinical Nutrition and Food Management, Institute of Biomedical Sciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In chronic renal failure patients and dialysis patients, hyperphosphatemia and hypovitaminosis occur due to impaired urinary phosphorus excretion and vitamin D activation, leading to secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. These events can lead to severe ectopic calcification in blood vessels and the heart, increasing the risk of cardiovascular disease and death. In recent years, approximately half of patients undergoing dialysis have diabetes, so it is important to prevent the progression to diabetic nephropathy as one of the three major complications. Furthermore, it has been reported that hyperphosphatemia increases the risk of developing heart failure and death even when renal function is normal, and blood concentrations of phosphorus and 1, 25(OH)₂D, the active form of vitamin D, have a circadian rhythm. Therefore, quantitative, qualitative, and temporal nutritional management of dietary phosphorus during a wide range of life stages from healthy to disease is important for maintaining homeostasis of vitamin D, calcium, and bone metabolism, and for preventing the onset and progression of kidney disease, not only is it useful, but it is also thought to be useful in preventing lifestyle-related diseases such as diabetes and inflammatory diseases from becoming more severe. In this article, we will discuss vitamin D deficiency/insufficiency in renal disease, its relationship with circadian rhythms, energy and cholesterol metabolism revealed through research on the regulation of vitamin D metabolism, differences in phosphorus sensitivity at life stages.

Key words : vitamin D, kidney disease, circadian rhythm, CYP27B1, CYP24A1

特集：再生医療と栄養

再生医療について

梶田 敬介

徳島大学病院眼科

(令和5年10月30日受付) (令和5年11月21日受理)

「再生医療について」というタイトルで、再生医療に関心を持つ一般市民の皆様に向けて、再生医療の基礎知識と、眼科領域での進展、また徳島大学病院での再生医療の取り組みについて講演させていただきました。

再生医療 (regenerative medicine) とは、機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、細胞や人工的な材料を利用して、損なわれた機能の再生をはかる医療のことを指します。細胞や組織を補充することによって、病気により役割が果たせなくなった臓器の機能を回復させることを目的としています。この新しいアプローチにより、従来の治療法では難しかった疾患やけがの治療が可能になります。再生医療は、急速に進歩している医学の分野であり、私たちの健康と生活の質を向上させる可能性を秘めています。例えば心筋梗塞の場合、発症早期ならカテーテル治療を行います。心不全に対する根本治療はなく対症療法がメインの治療になります。再生医療を利用することで、心臓の筋肉を新しく作り出して補充したり機械工学・細胞工学を応用して心臓自体を作りだし移植をすることが可能になり、心不全で悪くなってしまった心臓のポンプ機能自体を根本的に回復させることができます。

眼科領域では角膜と網膜の再生医療研究が進んでいます。眼類天疱瘡など角膜上皮機能不全により混濁してしまった角膜に対し、口腔粘膜から採取・培養した自家培養上皮細胞シートが移植されています。また、iPS細胞から分化した網膜視細胞や網膜色素上皮を移植する治療が行われています。

再生医療の基盤となるのは、多能性細胞です。幹細胞は、あらゆる細胞や組織に分化できる多分化能と、自身を増やす自己複製能を有した未分化細胞のことです。受精卵から分裂分化した内部細胞塊からつくられる細胞株が、胚性幹細胞 (ES細胞) です。iPS細胞 (induced pluripotent stem cell) は、細胞を培養して人工的に作られた多能性幹細胞のことです。2006年に京都大学の山中伸弥教授らは世界で初めてiPS細胞の作製に成功し、ノーベル医学・生理学賞を受賞されました。山中教授ら

は、皮膚などに分化した細胞に、山中因子と呼ばれる複数の遺伝子を組み込むことで、あらゆる生体組織に成長できる万能な細胞を作ること成功したのです。これは、成熟した細胞を、多能性を持つ状態に初期化する、つまり細胞の時間を巻き戻すような画期的な発見でした。再生医療に必要なあらゆる組織を、倫理的問題をクリアして用意することができるようになりました。iPS細胞の利用により、今後の再生医療や創薬研究が飛躍的に進むことが期待されています。

眼科では過去10年間に、水疱性角膜症、加齢黄斑変性および角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、培養ヒト角膜内皮細胞やiPS細胞を用いた臨床研究が行われてきました。また、未だに標準治療が確立していない網膜色素変性や網脈絡膜萎縮に対して多能性幹細胞由来網膜細胞移植を中心とした臨床試験が行われ、一定の安全性と有効性が報告されており、網膜再生医療も実用化段階に進んでいます。2020年に末期網膜変性の患者を対象に、他家iPS細胞由来網膜オルガノイドシートの移植研究が実施されました。1年間後には移植組織の安定した生着が得られ、視力や視野では明らかな変化はないものの、低視力を対象とした視機能評価項目での改善がみられ、安全性が確認できました。また、加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来RPE細胞シートおよび同種iPS細胞由来RPE細胞懸濁液移植の臨床研究も実施されており、移植に対する安全性が一定の範囲で確認され、RPE細胞シート移植では視力が改善した症例もあります。

徳島大学病院には厚生労働省に認可された基準を持つ再生医療細胞調整センターがあり、高度な技術を要する細胞調整を行うことが可能になっています。消化器・移植外科、形成外科、呼吸器・膠原病内科、血液内科などの医師が参加し、次世代の最先端医療である細胞移植治療・治療を行うことが可能な体制となっています。安全性や倫理的問題に対処しながら、再生医療の発展に向けて研究者や医療関係者が共に取り組んでいます。本センターにおいては、形成外科による多血小板血漿治療の細胞調整が開始されたほか、消化器・移植外科による脂肪由来幹細胞より分化誘導したインスリン産生細胞自家

移植の医師主導治験が計画されています。既に確立された治療法から、先進的な再生医療の研究・開発・治験まで幅広く対応し、四国における再生医療拠点となるべく活動が行われています。

再生医療は、現在の医療では治療法のない病気に対し

て新しい治療選択肢を提案できる可能性を秘めています。しかし、まだ解決すべき問題が多く残っており、乗り越えるためにもみなさまのご協力をどうぞよろしくお願いいたします。

Regenerative medicine at the University of Tokushima hospital

Keisuke Kajita

Department of Ophthalmology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Under the title 'About regenerative medicine', I gave a lecture on the basics of regenerative medicine, developments in the field of ophthalmology and regenerative medicine initiatives at the University of Tokushima Hospital to members of the public with an interest in regenerative medicine.

Regenerative medicine refers to medical treatment that uses cells and artificial materials to regenerate damaged functions of biological tissues and organs that have suffered functional impairment or dysfunction. The aim is to restore the function of organs that are no longer able to fulfil their role due to disease by replenishing cells and tissues. This new approach makes it possible to treat diseases and injuries that have been difficult to treat with conventional therapies. Regenerative medicine is a rapidly advancing field of medicine with the potential to improve our health and quality of life.

In the field of ophthalmology, regenerative medicine research in the cornea and retina is advancing. Autologous cultured epithelial cell sheets harvested and cultured from the oral mucosa are being transplanted into corneas that have become opaque due to corneal epithelial dysfunction such as ocular pemphigoid. Clinical trials are also underway to transplant retinal photoreceptor cells and retinal pigment epithelium differentiated from iPS cells.

The University of Tokushima Hospital has a regenerative medicine cell conditioning centre with standards approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare, which makes it possible to carry out cell conditioning that requires advanced techniques. With the participation of doctors from the departments of gastroenterology and transplant surgery, plastic surgery, respiratory and collagen medicine, haematology, etc., this system enables cell transplantation therapy and clinical trials, the next generation of cutting-edge medicine, to be carried out. Researchers and medical professionals are working together towards the development of regenerative medicine while addressing safety and ethical issues.

Key words : Regenerative medicine, iPS cell, Transplantation, Ophthalmology

特集：再生医療と栄養

網膜の再生医療

万代道子

神戸市立神戸アイセンター病院

(令和5年11月7日受付) (令和5年11月17日受理)

はじめに

再生医療は, embryonic stem cell (ES 細胞) や induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) からさまざまな臓器オルガノイド及びその細胞の分化技術の発展に伴い, 病態解析や薬剤スクリーニング, 移植による細胞治療の分野において, その実用的な応用が注目されるようになった。とりわけ眼科では, 外からアクセスしやすい臓器であることや, 前眼部から眼底まで, 詳細に観察するイメージング手法が発展してきたこと, また細胞治療を行うにしても小さな組織であることから必要細胞数が他の臓器治療に比べて少量で済むことなどから, 早期より細胞治療による再生医療が試みられてきた。網膜は, 眼底で視覚情報を最初に受け取ってシグナル処理を行う組織であり, 光を受け取る視細胞, 情報を処理しつつ伝える双極細胞をはじめとする2次ニューロン, 脳に情報を伝える視神経の中に軸索を伸ばす神経節細胞(RGC細胞)の3層構造から成り立っている。さらに眼内の免疫環境

を維持し, 視細胞の光需要部位である外節の貪食や, 視細胞が機能するために必須である視物質をリサイクルするシステムであるレチノイドサイクルの反応の一部を担う, 網膜色素上皮(RPE)細胞は網膜の裏打ちをするように存在し, 網膜の機能を維持している(図1)。これらの網膜及びRPE細胞は相互的に維持し合う関係にあり, いずれか片方が機能不全に陥ると, いずれは両者が変性していく病態も多く見受けられる。

われわれが一時的に網膜やRPE細胞が変性または機能不全に陥る病態に対し, これまでに臨床研究を行ってきており, ここで簡単に紹介する。

加齢黄斑変性に対するRPE移植

加齢黄斑変性は加齢に伴うRPE細胞の機能低下が原因の一つとされており, 日本では滲出型といって, 脈絡膜からの新生血管を伴うタイプが多い。現在の第一選択としては, 眼内に新生血管を抑えるための抗VEGF薬

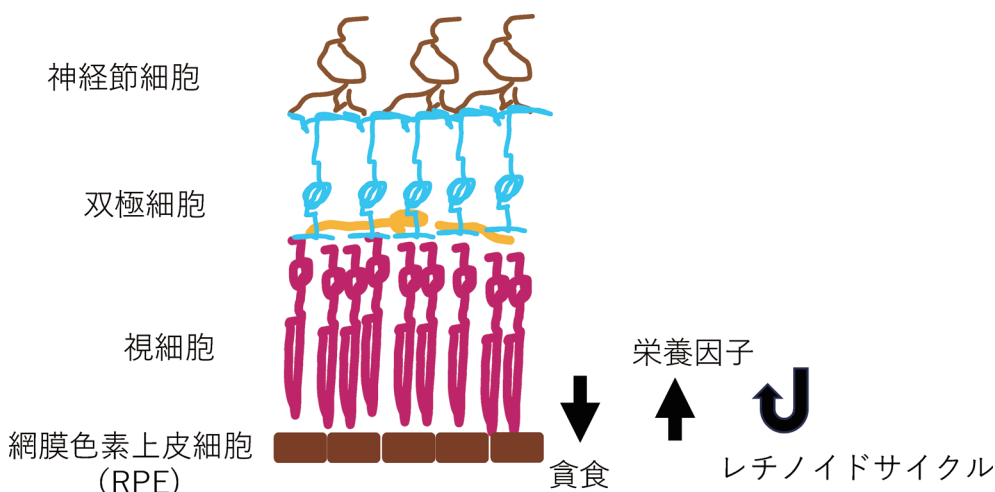


図1

を投与することが行われているが、多くの場合薬剤の効果は一定期間しか得られないため、定期的な投与が必要となる場合が殆どで、完全に治療から離脱できる例は決して多くはない。また、繰り返し投与によりある程度新生血管の活動性を抑えることができて、RPEの萎縮病態が継続すると、その部位での視細胞の機能及び視力が徐々に低下する。そこでわれわれは2014年に、神戸中央市民病院にて、新生血管の抜去と患者自身の皮膚から作成したiPS細胞から作成したRPEシートを移植するという臨床研究を行った¹⁾。この症例においては免疫抑制剤を用いることなくRPEシートの長期生着が得られ、また抜去した新生血管の再発もなく、視力の維持、移植部位での脈絡膜血管の維持、RPE生着部位でのRPEの形状などから、長期的にRPEが機能していることが推察された²⁾。その後、RPE移植をより一般的な治療とするために、必要に応じて抗VEGF治療を併用するかたちでHLA 6座適合のストック細胞を用いてRPE細胞懸濁液移植を行い、免疫抑制剤なしでも局所のステロイド投与で生着が得られることを確認する臨床研究を行った³⁾。さらにHLAを限定すると適応症例が限られることから、加齢黄斑変性のみならずRPEの機能障害を病態とする疾患をRPE不全症として広く対象として、RPE免疫抑制剤を用いての臨床研究を行った(表)。ここまでの臨床研究で、iPS由来RPE細胞移植の安全性はほぼ確認えられたものの、細胞懸濁液という投与形態ではなかなか投与したい領域に十分な細胞量を投与できないという反省より、RPE細胞を紐状に凝集して投与するという方法を開発した⁴⁾。現在はこのRPE凝集紐を用いた臨床研究を進めており、移植細胞の生着を確認できている。今後は対象患者数を増やして有効性を評価していく段階に入ると考えられるが、拒絶については他家細胞を用いる限りは引き続き注意が必要であり、将

来的にはHLAの一部を欠失させて拒絶されにくいタイプのiPS細胞由来RPEを用いることで拒絶リスクが減らせることが期待される(<https://www.cira-foundation.or.jp/e/research-institution/ips-stock-project/genome-edited.html>)。

網膜色素変性に対する視細胞移植

網膜色素変性は、網膜の中でも最初に光に反応する視細胞が、なんらかの遺伝子異常を原因として変性していく疾患であり、原因遺伝子としては100近く報告されている(RetNet <https://web.sph.uth.edu/RetNet/>)。原因遺伝子や変異のパターンにより進行の速度はさまざまであるが、まずは暗いところでの視覚を司る桿体細胞が変性し、続いて中心視機能を司る錐体視細胞も二次的に変性することで徐々に視力も低下していく。人工網膜や、遺伝子治療などの治療開発も進んでいるが、根本的に変性してしまった視細胞を取り戻す治療はない。再生医療での細胞治療では、こういった病態に視細胞を補うことで、視細胞の失われた部分での視機能の回復や、二次的に変性していく錐体細胞の変性を遅らせることを目標としている。われわれは動物を用いた前臨床研究で、1)移植した網膜オルガノイドシートから視細胞が層構造を形成しつつ成熟し、2)移植網膜内の視細胞とホストの双極細胞がシナプスを形成し3)移植部位で、ホストのRGC細胞が光に対して反応を示すようになり、4)行動検査においても移植後の動物が光を用いた学習をできるようになることを示した(図2)⁵⁾。これらの結果に基づき2020年には臨床研究を実施、安全性の確認と移植組織の生着を主要評価項目として2例の末期網膜変性の患者さんを対象として移植を行った。現在2年以上の経過観察を経て、移植組織は安定して生着しており、特に

表 これまでに神戸中央市民病院眼科/神戸アイセンター病院で行われた臨床研究

年	対象疾患	自家/他家	形態	利点	欠点
2014	滲出型加齢黄斑変性	自家	シート	正しい極性が得られる 挿入場所が確認できる	手術侵襲大 長い準備期間
2017	滲出型加齢黄斑変性	他家 HLA 適合	細胞懸濁液	手術侵襲小	術中生着部位の確認が難 逆流散布のリスク
2020	レーベル先天黒内障	他家 HLA 非適合 免疫抑制剤投与	細胞懸濁液	手術侵襲小	術中生着部位の確認が難 逆流散布のリスク
2022	萎縮型加齢黄斑変性 網膜色素変性(MERTK)	他家 HLA 非適合 免疫抑制剤投与	凝集紐	手術侵襲小 挿入場所が確認できる	

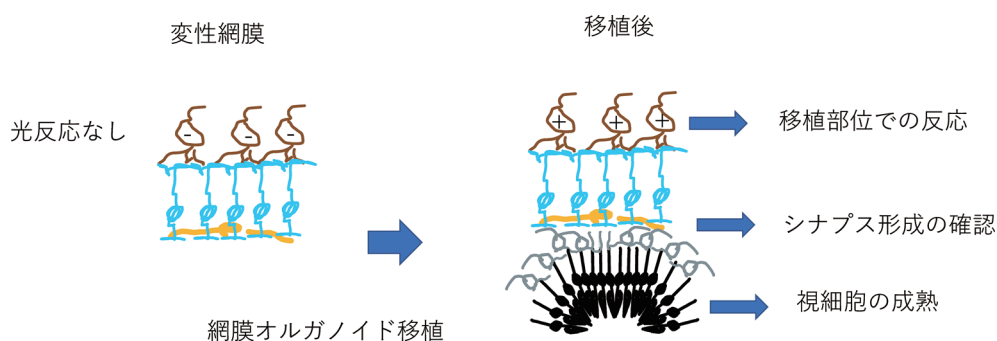


図2

重篤な有害事象などはみられておらず、光覚弁であった1例ではアルファベット認識や網膜感度などで1年目または2年目で若干の改善傾向が見受けられたが、視機能についてはまだまだ今後の評価が必要である。動物での検証実験から、ゲノム編集技術を用いて移植組織内の双極細胞を欠失させることで、ホスト双極細胞と移植視細胞のシナプス形成が促進され、移植後の光応答も増強される可能性がみえており^{6,7)}、現在はこのようなゲノム編集株を用いた臨床研究の準備を進めている。

おわりに

iPS細胞が世に紹介されて15年あまり、眼科の網膜疾患領域ではiPS細胞を用いた治療応用が現実的に可能であること、及びその安全性が示され、ようやく今後どのような病態がこれらの治療に適しているか、どの程度の効果が得られるか、といった有効性評価の段階にさしかかったところである。細胞治療は受け手側の病態、細胞の受け入れ態勢も大事であり、どのような疾患状態が良い適応となるかはこれから検証することになる。また、進行抑制や予防的効果も期待され、その場合には効果を判定するのに長期での経過観察も必要である。また視機能の再建といってもどのような視機能の要素が改善するのもこれから探索していくことになる。そのためにも、多角的な検査を行いながら時間をかけて有効性を評価していくことで、将来的にはこれまでの治療とは異なるかたちでの治療アプローチが可能になるかもしれない。まだまだ再生医療の治療に対する評価はこれからだが、より安定した細胞製造及び供給を行うための技術の発展と、治療効果を見ていくための多角的な検査方法も併せて進化していくことが望まれる。

文 献

- 1) Mandai, M., Watanabe, A., Kurimoto, Y., Hirami, Y., *et al.*: Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med.*, **376** : 1038-1046, 2017
- 2) Takagi, S., Mandai, M., Gocho, K., Hirami, Y., *et al.*: Evaluation of Transplanted Autologous Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.*, **3(10)** : 850-859, 2019 Oct
doi : 10.1016/j.oret.2019.04.021. Epub 2019 Apr 26. PMID : 31248784.
- 3) Sugita, S., Mandai, M., Hirami, Y., Takagi, S., *et al.*: HLA-Matched Allogeneic iPS Cells-Derived RPE Transplantation for Macular Degeneration. *J Clin Med.*, **9(7)** : 2217, 2020 Jul 13
doi : 10.3390/jcm9072217. PMID : 32668747 ; PMCID : PMC7408794.
- 4) Nishida, M., Tanaka, Y., Tanaka, Y., Amaya, S., *et al.*: Human iPS cell derived RPE strips for secure delivery of graft cells at a target place with minimal surgical invasion. *Sci Rep.*, **11(1)** : 21421, 2021
- 5) Mandai, M., Fujii, M., Hashiguchi, T., Sunagawa, G. A., *et al.*: iPSC-derived retina transplants improve vision in rd1 end-stage retinal-degeneration mice. *Stem Cell Rep.*, **8** : 69-83, 2017
- 6) Matsuyama, T., Tu, H. Y., Sun, J., Hashiguchi, T., *et al.*: Genetically engineered stem cell-derived retinal grafts for improved retinal reconstruction after

transplantation. *iScience.*, **24** : 102866, 2021
7) Yamasaki, S., Tu, H. Y., Matsuyama, T., Horiuchi,
M., *et al.* : A Genetic modification that reduces ON-

bipolar cells in hESC-derived retinas enhances
functional integration after transplantation.
iScience., **25** : 103657, 2022

Regenerative therapy for retinal degeneration

Michiko Mandai

Director, Research Center, Kobe City Eye Hospital, Hyogo, Japan

SUMMARY

The advent of iPS cells by Yamanaka *et al.* has accelerated the clinical application of regenerative medicine. In the field of retinal diseases in ophthalmology, we conducted the first-in-human transplantation using the autologous iPS cell-derived retinal pigment epithelial cell sheet for age-related macular degeneration in 2014. Since then, we have been conducting clinical research, aiming for more general treatments, and have now entered the stage of verifying its effectiveness. For photoreceptor degenerative diseases, we conducted a transplantation of iPS cell-derived retinal organoids containing photoreceptor cells in 2020 and have just confirmed the feasibility and safety of the treatment. For retinal organoid transplantation, it is also important to determine whether the graft can be functionally integrated into the neural network, and further study is needed on how to evaluate the function as well after transplantation in humans. Furthermore, the pathological condition and environment of the recipient eye are crucial in transplantation therapy, and in the future, it will be necessary to consider therapy indications based on the specific disease pathology.

Key words : Retinal regeneration, Regenerative therapy, Retinal pigment epithelium
Transplantation, Clinical study

総 説

認知症高齢者に対するユマニチュードの有効性：日本語文献によるシステマティック・レビュー

豊 嶋 美 紗¹⁾, 廣 田 多 門¹⁾, 三 浦 幸 子¹⁾, 片 岡 睦 子¹⁾, 大 坂 京 子²⁾,
谷 岡 哲 也³⁾

¹⁾医療法人社団三愛会三船病院

²⁾高知大学医学部看護学科

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

(令和5年11月15日受付) (令和5年12月5日受理)

認知症高齢者には多様な個性があり、よりよく生きていけるように患者自身の能力を引き出す可能性がある。研究目的は、認知症高齢者に対するユマニチュードの有効性を、システマティック・レビューすることである。文献検索データベースは医中誌、CiNii、Google Scholarであり、2014年から2022年に刊行された日本語文献に限定して検索した。検索キーワードは、「認知症」「コミュニケーション」「ユマニチュード」「看護」とした。2014年から2022年に抽出された文献は医中誌 66, CiNii 7, Google Scholar 147件であった。スクリーニングにより、研究内容を吟味した結果、7件の文献が今回の文献検討の対象で、全て症例研究であった。どの論文もユマニチュードは認知症患者とその介護者にプラスの効果をもたらす可能性を示した。しかし、認知症患者とその介護者に対するユマニチュードの有効性を実証するためには、ランダム化比較試験が必要である。

キーワード: 高齢者, 認知症, ユマニチュード, 看護, パーソンセンタードケア, ケアの質

はじめに

近年、高齢化に伴い精神科に入院する認知症高齢者の入院患者が増加している。原疾患だけでなく、合併症、筋力および記憶力の低下などにより看護必要度は高くなっており、医療現場は多忙な環境となっている¹⁾。その医療に携わる看護師にとって、認知症高齢者を対象とする看護ケアがいつそう求められ、患者との良好なコ

ミュニケーションは欠かせない。認知症高齢者とのコミュニケーションでは、「聴く・相手を理解する・伝える」という相互の循環的なやりとりが重要であり、このようなコミュニケーションを重ねることで、認知症の人が有している力が引き出され、認知症の人の生活がより安寧なものになっていく²⁾。そこで、認知症高齢者には多様な個性があり、よりよく生きていけるように「ユマニチュード」に着目し、患者自身の能力を引き出すことが大切であると考えた。日本看護協会の認知症ケアガイドブック³⁾には、高齢者ケアではその人の価値信念を尊重し、健康への機能回復のみならず、現在の生活の充実を図り、その人らしさを支えることが重要であると明記されている。

ユマニチュード⁴⁾とは、「人間らしさとはなにか」という哲学に基づく、知覚、感情、言語によるケア技法である。大切に思っていることを相手にわかるように伝えるため、「見る」「話す」「触れる」「立つ」の4つの柱の技術と、行っている介護の行為をそのまま言葉にして実況する「オートフィードバック」の方法を用いる。具体的には、「見る」とは、同じ目の高さや近くや正面から見ること、「話す」とは、相手のことを大切に思っていることを伝えるために、前向きな言葉を選び、また無言の状況は否定的なメッセージとなるため、自分が行っているケアの動きを前向きな語彙で実況する「オートフィードバック」という方法を用いる。「触れる」とは、広い面積で触れる、つかまない、ゆっくりと手を動かすことによって優しさを伝えること、「立つ」とは、人間らしさの表出の一つであり、体のさまざまな生理機能が

働くようになるため、できるだけ「立つ」時間を増やすことである。

フランス生まれのコミュニケーション・ケア技法「ユマニチュード」が日本に導入されたのは2012年であり、2017年には、日本ユマニチュード学会が設立された⁴⁾。日本ユマニチュード学会⁴⁾では、ユマニチュードの効果とよりよい活用方法を科学的に解明・実証するために、世界中の大学等研究機関の医学・看護学・情報学・心理学等の専門家と、さまざまな共同研究を進めている。

認知症高齢者は、認知機能の低下に伴って、不安、抑うつ、興奮などの行動心理症状が現れやすくなる。この行動心理症状が認知症の本人と介護者の生活の質を低下させ、医療・介護費用を増加させる重大な要因となっている⁵⁾。そのため、認知症高齢者がよりよく生きていくことができるよう、効果的なコミュニケーションを行うことができる環境の実現が必要であり、今後の課題でもある⁶⁾。そこで、患者自身の能力を引き出す方法として、認知症高齢者へのケア技法のひとつである「ユマニチュード」に着目し、その有効性を明らかにしたいと考えた。Giang ら⁷⁾は、ユマニチュードケアが認知症の人と介護者に及ぼす影響について、英文で報告されている文献を中心にスコーピング・レビューを行っているが、日本語で報告された論文については、検討されていない。

本研究の目的は、認知症高齢者に対するユマニチュードの有効性を、日本語の文献を対象としてシステマティック・レビューすることである。

方 法

1. 文献検索のプロセス (図1)

文献検索データベースは医中誌 Web, CiNii, Google Scholar であり、2014年から2022年に刊行された日本語文献に限定して検索した。検索キーワードは、「認知症」「コミュニケーション」「ユマニチュード」「看護」とした。

データベース検索によって特定された研究は、最初に、包含基準の関連性と充足に関して2人の著者によって、タイトルと要約からスクリーニングされた。残りの記事は、重複がないか順次選別され、必要に応じて削除された。

最終段階で、全文に基づいて2人の著者がそれぞれの記事の関連性と選択基準への準拠を個別にスクリーニングした。査読者間で意見が食い違う場合は、第3著者に相談した。

2. 分析方法

適格および除外基準

文献の選定は、次の基準に基づいて行われた。1) 参加者は認知症高齢者の患者のみ、2) 介入は、認知症高齢者のためのユマニチュードケア技法を用いた介入、3) 結果には、認知症高齢者に対するユマニチュードの効果が含まれる、4) 精神科看護に焦点が当てられている。2014年から2022年に刊行された日本語で発表された記事に限定された。

キーワードに当てはまらない文献、ユマニチュードの実施に焦点が当たっていない文献は除外した。伝統的な商業出版又は学術出版の流通ルートに乗らない出版物や学術文献、本、本の章、レビューは含まれていない。

収集されたデータは、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明⁸⁾を参考にして、(a) 研究の識別 (著者の姓と出版年)、(b) 論文タイトル、(c) 対象者とサンプルサイズ、(d) 研究目的、(e) 有効性、および (f) 研究デザインを使用して分類された。

倫理的配慮

文献を取り扱う際は、著作権を侵害することがないように配慮した。また、引用文献の記載は厳密に行い、適切な分析ができるように留意した。

結 果

1. 対象論文 (表1)

2014年から2022年に抽出された文献は医中誌 66, CiNii 7, Google Scholar 147件であった。スクリーニングにより、研究内容を吟味した結果、7件の文献が今回の文献検討の対象となった。

症例研究は7件であった。これらの論文の掲載年は2015年1件、2018年4件、2020年1件、2022年1件であった。

考 察

採択した7件は全て会議論文で症例検討であった。

症例検討の7件は1名から3名の対象者にユマニチュードを実践し、その効果を報告したものであった。対象者の長谷川式認知症スケール (Hasegawa

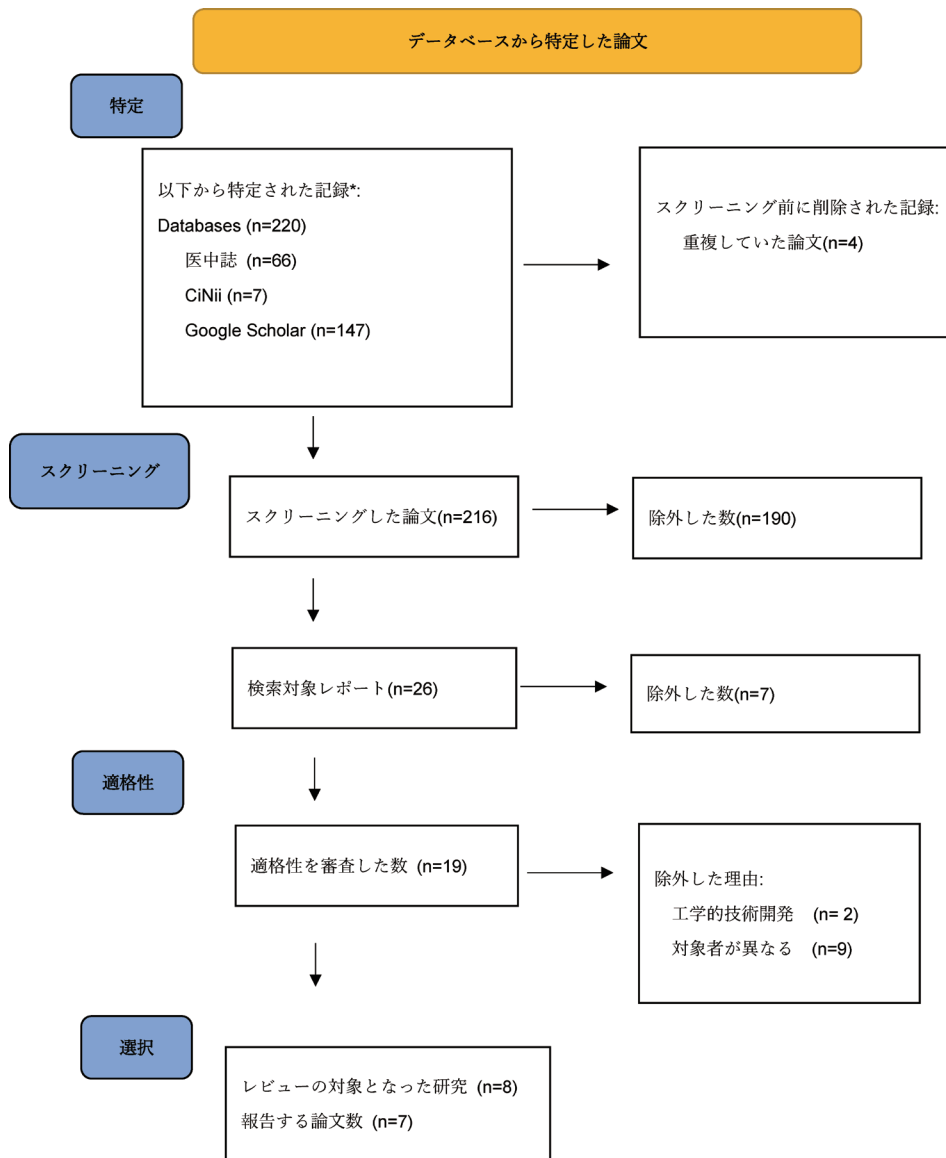


図1 文献検索方法と報告する論文数

Dementia Scale-Revised, 以下, HDS-R) は山川⁹⁾, 佐々木¹¹⁾, 橋爪¹³⁾, 村田ら¹⁵⁾ の4件で記載があり, 0点から16点と認知症の重症度に幅があった。村田ら¹⁵⁾ は Mini-Mental State Examination (以下, MMSE) も検査しており, 3点であった。

7件全ての論文で認知症の行動と心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 以下, BPSD) を認める患者を介入の対象者としていた。山川⁹⁾ は効果検証に認知症行動障害尺度 (Dementia Behavior Disturbance Scale, 以下, DBD スケール) を用い, 井上ら¹⁴⁾ は DBD スケールおよび認知症高齢者における

行動観察評価スケール (Nurses' Observation Scales for Geriatric Patients, 以下, NOSGER スケール), 菊池ら¹²⁾ は, 阿部式 BPSD スケール (Abe's Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Score, 以下, ABS) を用いてユマニチュードを実践する前後で評価を行い, BPSD の症状が軽快したと述べている。井上ら¹⁴⁾ 以外の論文では, 病棟スタッフにユマニチュードの説明や勉強会を行ったと記載があり, 研究者以外のスタッフも認知症高齢者に対してユマニチュードの実践を行っていた。

山川⁹⁾ は, BPSD のために在宅療養が困難になり, 入

表1 ユマニチュードケア技法を用いた看護介入の効果の評価に関する文献一覧

	著者 (出版年)	タイトル	対象	研究目的	有効性	研究 デザイン
1	山川 (2018) ⁹⁾	病識獲得が困難な 認知症と遅発性 統合失調症を併発 した患者のBPSD の変化－ユマニ チュードを実践し た一事例－	80歳代女性, (n=1) HDS-R 16点	病識獲得が困難で治療を受け入 れられない認知症と遅発性統合 失調症を併発した患者にユマニ チュードを実践することで, ケ アの受け入れやBPSDに変化が みられるかを明らかにする。	病気や治療を否定していたB 氏が, 退院前には入院や治療に 対して肯定的な発言をするまで の変化につながった。	症例研究
2	宗形ら (2015) ¹⁰⁾	医療介護現場にお ける認知症の人 とのコミュニケーションの改善	認知症高齢者 (n=1)	ユマニチュードの分析方法を示 すと共に, その効果について現 場視点からの分析をする。	ユマニチュード導入前後で, 同 じケアにおいて質が変化しており コミュニケーションの変化とし て表現できている。	症例研究
3	佐々木 (2022) ¹¹⁾	BPSDを呈した患 者の行動変容につ いて	90歳代女性, アルツ ハイマー型認知症 (n =1) HDS-R 4点	ユマニチュードを用いてかかわ る前後の行動変容について, 介 入による変化を比較検討する。	I期, II期, III期に分類し, ユ マニチュードを用いてケアを 行った際, 対象者の行動に変容 が起き, 看護者と対象者双方に 有益な関係を構築することがで きた。	症例研究
4	菊池ら (2018) ¹²⁾	認知症高齢者への ユマニチュードに よる介入の効果	A氏: 70歳代男性, アルツハイマー型認 知症 B氏: 70歳代男性, アルコール性精神病・ 認知症 C氏: 60歳代女性, レビー小体型認知症 (n=3)	ユマニチュード技法を用いて, 包括的なアプローチを実施する ことにより, 患者のBPSDの変 化・効果を明らかにする。	A氏: 介助拒否や暴力が減り, 睡眠がとれるようになった。 B氏: 自分の意思を伝えること ができ, 食事配膳時に手を合わ せる姿や感謝の言葉が増えた。 C氏: 簡単な会話ができるよう になり, 「立つ」のメゾットの 継続により介助歩行が可能と なった。	症例研究
5	橋爪 (2018) ¹³⁾	ユマニチュードの ケア技術を取り入 れた効果－暴力行 為のある認知症患 者とのかかわり－	60歳代後半男性, ア ルツハイマー型認知 症 (n=1) 入院時HDS-R 6点で あり, ユマニチュー ド導入時は0点	認知症で暴力行為のある患者 に, ユマニチュードのケア技法 を取り入れたことにより生じた 患者の変化と, かかわりの効果 を明らかにする。	視覚・聴覚・触覚の3つの感覚 へポジティブなメッセージを同 時に伝えることで, A氏は優 しさを感じることができ, ケア の抵抗や暴力の減少につなが った。	症例研究
6	井上ら (2020) ¹⁴⁾	認知症高齢者を対 象としたユマニ チュードを取り入 れた看護介入の効 果	日常生活自立度Ⅲ a 以上に当てはまる認 知症高齢者 (n=2)	認知症高齢者に対し, ユマニ チュードを取り入れた看護介入 の効果を明らかにする。	認知症高齢者の言動を2つのス ケールを用いて点数化したところ, 認知症行動障害尺度と認知 症高齢者における行動観察評価 スケールにおいてどちらも改善 がみられている。	症例研究
7	村田ら (2018) ¹⁵⁾	BPSDと開口不良 のある認知症患者 への自力摂取を引 き出すにいたった かかわり	80歳代女性, アルツ ハイマー型認知症 (n =1) HDS-R 6点, MMSE 3点	著しいBPSDと開口不良がある 認知症患者の自力摂取にいたっ た経過を振り返り, かかわりの 視点を明らかにする。	経過をI～III期に分類, III期で は食事に関する発言や介護者 を気遣う言葉がきかれ, ユマニ チュード技術やリラクゼーショ ンマッサージを継続的行った ことでA氏は食事を楽しめる ようになった。	症例研究

院後に遅発性統合失調症と診断された対象者にユマニチュードを実践したことを報告している。服薬を強く拒否する時や, 掃除行為が止められず怒る時などは一旦諦めて引きさがり, 再会の約束を繰り返したところ, 表情が和らぎ笑顔を見せるように変わっていった。相手には

自分の意思を尊重してくれるいい人であったという感情記憶が残り, 意思を尊重し, 少しずつ絆を深めたことが易怒性や感情失禁を減少させたと報告している。ユマニチュードの包括的コミュニケーションを取り入れ, その人の人間らしさを尊重し続けたことにより, ネガティブ

な感情が減少してきたと考えられる。DBD スケール得点は入院時に35点であったが、2ヵ月後には1点、3ヵ月以降は0点となり、統合失調症を持つ患者にも有効であったと考えられた。

佐々木¹¹⁾は、HDS-R 得点が4点でBPSDを呈する患者への介入を報告している。介入前後のカルテを用いて、2週間ごとにⅠ期からⅢ期に分け、発言・表情・ケアに対する反応の分析を行っている。拒否的な発言、行動がみられるⅠ期では、「見る」「話す」技術に重点をおき、ケアの内容を言葉にして視界に入り、これから何が行われるかを理解してもらい、安心してケアを受けてもらえることを目標にあげている。易怒性、攻撃性が増強した時には、視線を合わせることを意識し、「触れる」技術として、一定の重さでゆっくりとタッチングを行っている。これにより、対象者も視線を合わせ、笑顔を見せることが多くなっている。ケアを継続することにより、簡単な会話が成立するようになり、一方的な訴えが減少している。必要なケアを必要なタイミングで行いながら「見る」「話す」「触れる」ことを一定期間継続したことにより、看護師が味方であることを意識させ、信頼関係を築くことができている。ユマニチュードには「出会いの準備」「ケアの準備」「知覚の連結」「感情の固定」「再会の約束」の5つのステップがある。どのステップの時期でも「見る」「話す」「触れる」「立つ」の4つの柱を組み合わせ、マルチモーダルケアを行った結果、信頼関係を築くことができたと考えられる。

菊池ら¹²⁾は、認知症を持ちBPSDを呈する3名を対象者とし、ABSを用いてユマニチュードによる介入前後の評価を行っている。ABSは他職種によって評価を行い、介入前後でそれぞれ8.7から5.3点、21.8から11.8点、18.3から14.3点と全ての患者で改善を認めている。A氏は認知症の進行に伴う理解力の低下により、拒否や暴力が目立っていた。歌を歌うと機嫌がよくなる場面があったため「見る」「話す」のメゾットでかかわることで、スタッフとの関係性が確立され楽しみを共有できる存在となり、拒否や暴力の減少につながっている。認知症のBPSDの中に易怒性の出現がある。易怒や興奮がみられるなか、A氏の機嫌がよくなる場面を発見し、受容・共感したことでスタッフとの関係性が変化したと考えられる。B氏の介護拒否や暴力は、言葉にならず話せなくなってしまった苛立ちからだと考え、「見る」介入をしている。意識的に視線をとらえる近づき方をしたことで、スタッフを見分けるようになり、呼ぶ動作や感

謝の言葉を発するようになった。介助者は、認知症高齢者について理解しB氏とかわることで、B氏もスタッフを認識することができ関係性の変化がみられたと考える。C氏は疾患の特性により幻聴、幻視に左右され、日内変動も多かったが、歩行練習には意欲的なため「立つ」ことを中心にかかわっている。ADL面での変化はみられなかったが、表情よく会話ができる時間が増えた。歩行訓練は身体機能を得ることだけでなく、コミュニケーションを図れる時間でもある。スタッフがコミュニケーションを図りながら、関心を持ち、寄り添った結果と考える。

橋爪¹³⁾は、ユマニチュード導入時にHDS-R得点が0点のアルツハイマー型認知症患者を対象とした。研究者はユマニチュード入門コースを受講し、病棟スタッフはDVDを視聴し技術を学習して介入を行った。実践前後で、看護対応、患者の反応、スタッフの感情に分けて分析を行った。暴力やケア抵抗のあるおむつ交換では、一人が対象者の視線を捉えて、優しく背中をさすり、手を握り「大丈夫ですよ」「気持ちよくなりますよ」とポジティブな言葉で話し続け、表情や態度を観察している。優しく声をかけることで対象者の意識が集中し、もう一人はケアに徹することができている。ケアを続けていくことで、対象者の笑顔や発語が増えている。視界に入り「見る」ことでスタッフを認識し、優しい声かけと優しく「触れる」ことで、恐怖心が減少しケアを心地よく感じられるようになったと考えられる。

井上ら¹⁴⁾は2名の対象者に、DBDスケールとNOSGERスケールを用いて転入3日目と24日目に評価を行い、それぞれ両方のスケールで介入後の得点が下がり、BPSDが改善したことを報告している。B氏はケアに対して拒否が強く、暴力的抵抗がある時期は、「見る」「触れる」の技法を実施し優しさを感じてもらい信頼を得ようとしている。ケアに対する暴力的な抵抗が少なくなってきた時期は、「見る」「話す」は継続し、名字で話しかけると拒否があるが、名前で呼ぶと返事をするため、名前で呼びかけ、自分に意識を向けられているという認識が持てるようかかわっている。返事や領きがない時は、「オートフィードバック」技法を用いている。暴力行為があっても、諦めずに繰り返し視線を合わせ、タッチングしながら説明を行い、返事や領きがない時は「オートフィードバック」技法を用い、語りかけを絶やさないようにしている。B氏の言動ひとつひとつを意味のあることと捉え、B氏を尊重することで、B氏の気持

ちを落ち着かせることができ、暴力の減少につながったと考えられる。

C氏の自己欲求が多い時期は、依存的な言動に対しても否定せず話を傾聴し、自分でできることも、慣れるまでは手伝うように対応している。他者の意見を取り入れられるようになった時期は、小さな約束を守る、本人の歩きたい意思を尊重するなどして、少しずつ信頼関係を構築している。周囲の環境に順応しだした時期は、看護師の約束を守り、お礼を言うこともある。他の認知症者を気にかける言動もみられ、自分自身のことも話すようになった。C氏の言動を否定せず尊重し続けたことで、信頼関係を築くことができ、C氏の持っている力を引き出せたと考えられる。

村田ら¹⁵⁾は、HDS-R 1点、MMSE 3点のアルツハイマー型認知症患者に介入を行い、介入開始前7日間のⅠ期から介入開始後22日目のⅢ期までの食事に関連したユマニチュードの実践を報告している。食事援助プランに沿って周囲の環境を調整し、複数の対象物の中から食事を選びやすくし、選択を援助することで、食事介助への拒否や離席が減少している。リラクゼーションマッサージでは、非言語的コミュニケーションを活用し、介護者が繰り返し見本を見せることで、A氏は開口と発声ができ、食事中の開口にもつながっている。「話す」「触れる」を介護者全員が意識することで、感情の交流が行うことができ、ケアの受け入れにつながったのではないかと考える。

宗形ら¹⁰⁾の報告では、口腔ケアにおいて、認知症の人が歯ブラシを異物と感じ噛んでしまうことから、バイドブロックが用いられていたが、ユマニチュード導入後、10人以上に使われていたバイドブロックは、スタッフが自然に外しており、人間関係が形成された効果として現れている。ユマニチュードの特徴は、人間らしさを尊重し続けることである。看護師のユマニチュードを取り入れたコミュニケーションの変化により、その人らしさが回復した結果と考えられた。

結 論

本研究で行ったシステマティック・レビューでは、認知症高齢者へのケアに、ユマニチュードを取り入れ実践することで、患者の身体機能の回復や、スタッフのコミュニケーション能力の向上などの効果が示された。しかし、ユマニチュードケア技法を用いた文献は、症例報告にと

どまっていた。認知症患者とその介護者に対するユマニチュードの有効性を実証するためには、ランダム化比較試験が必要である。

文 献

- 1) 大竹眞裕美, 井上有美子, 大西ひとみ, 小野田一枝 他: 身体合併症をもつ精神科入院患者の看護必要度とケア内容の実態調査. 福島県立医科大学看護学部紀要, 15: 9-21, 2013
- 2) 高見美保: 【認知症ケアチームの実践のために】認知症の人とのコミュニケーション方法. 老年精神医学雑誌, 31(8): 817-822, 2020
- 3) 公益社団法人日本看護協会: 認知症ケアガイドブック. 1版, 照林社, 東京, 2016, pp. 59-66
- 4) 日本ユマニチュード学会 : <https://jhuma.org> (2022年7月3日アクセス)
- 5) 竹林洋一, 本田美和子, Gineste Yves: ユマニチュードの有効性と可能性. 第29回人工知能学会全国大会論文集. 2015
https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjsai/JSAI2015/0/JSAI2015_2M3NFC04a1/_article/char/ja/ (2022年7月3日アクセス)
- 6) Chenoweth, L., Jeon, Y. H., Stein-Parbury, J., Forbes, I., *et al.*: PerCEN trial participant perspectives on the implementation and outcomes of person-centered dementia care and environments. *Int Psychogeriatr.*, 27(12): 2045-2057, 2015. doi:10.1017/S1041610215001350
- 7) Giang, T. A., Koh, J. E. J., Cheng, L. J., Tang, Q. C., *et al.*: Effects of Humanitude care on people with dementia and caregivers: A scoping review. *J Clin Nurs.*, 32(13-14): 2969-2984, 2023. doi:10.1111/jocn.16477
- 8) Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., *et al.*: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.*, 372: n71, 2021. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71
- 9) 山川智子: 病識獲得が困難な認知症と遅発性統合失調症を併発した患者のBPSDの変化—ユマニチュードを実践した一事例—. 日本看護学会論文集, 第48回精神看護: 23-26, 2018

- 10) 宗形初枝, 原寿夫, 石川翔吾, 菊池拓也 他: 医療介護現場における認知症の人とのコミュニケーションの改善. 第29回人工知能学会全国大会論文集, 2015
https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjsai/JSAI2015/0/JSAI2015_2M4NFC04b4/_pdf/-char/ja
(2022年7月3日アクセス)
- 11) 佐々木肇: BPSD を呈した患者の行動変容について. 日本精神科看護学会誌, **65**(1): 320-321, 2022
- 12) 菊池亜希枝, 大島さつき: 認知症高齢者へのユマニチュードによる介入の効果. 第43回日本精神科看護学会: 442-443, 2018
- 13) 橋爪由花: ユマニチュードのケア技術を取り入れた効果—暴力行為のある認知症患者とのかかわり—. 第43回日本精神科看護学会: 436-437, 2018
- 14) 井上里恵, 上川麻矢, 岩井芽久美: 認知症高齢者を対象としたユマニチュードを取り入れた看護介入の効果. 第50回日本看護学会論文集 慢性看護: 178-181, 2020
- 15) 村田由香理, 秋里俊伸, 北尾亜弥, 出井登: BPSD と開口不良のある認知症患者への自力摂取を引き出すにいたったかかわり—ユマニチュード技術とリラクゼーションマッサージを用いて—. 第43回日本精神科看護学会: 444-445, 2018

Effectiveness of Humanitude for Older People with Dementia : A Systematic Review of the Japanese Literature

Misa Toyoshima¹⁾, Tamon Hirota¹⁾, Sachiko Miura¹⁾, Mutsuko Kataoka¹⁾, Kyoko Osaka²⁾, and Tetsuya Tanioka³⁾

¹⁾*Mifune Hospital, Kagawa, Japan*

²⁾*Department of Nursing, Nursing Course of Kochi Medical School, Kochi University, Kochi, Japan*

³⁾*Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Older people with dementia have different personalities, and it is important to focus on “Humanitude,” which help them live better and to provide care that brings out the patient’s own abilities. The aim of this study was to conduct a systematic review of the effectiveness of “Humanitude” care for older people with dementia. The search was restricted to articles. The search terms were “dementia,” “communication,” “humanitude” and “care.” The literature extracted from 2014 to 2022 included from Ichushi 66, CiNii 7, and Google Scholar 147 articles. After screening for research content, 7 references were selected for this literature review. One quantitative study and seven case studies were included. All articles demonstrated the potential for Humanitude to have a positive effect on dementia patients and their caregivers. However, all extracted studies were case reports. Randomized controlled trials are needed to demonstrate the effectiveness of “Humanitude” for people with dementia and their caregivers.

Key words : older people, dementia, Humanitude, nursing, person-centered care, quality of care

総説 (教授就任記念講演)

生命金属元素鉄の新たな役割と治療応用

池田 康 将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

(令和5年9月6日受付) (令和5年9月14日受理)

はじめに

糖尿病は世界的に増加している。わが国でも患者数は増加しており、糖尿病が強く疑われる、もしくは糖尿病の可能性が否定できない糖尿病予備軍も含めるとさらにその数は多くなる。糖尿病は加齢とともに増加する¹⁾ことから、高齢化社会の急速な進行も患者数増加の一因と考えられ、加齢性疾患ともいえる。肥満、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症のメタボリック症候群は糖尿病発症の高リスク因子であるが、これらを有した患者の増加も糖尿病患者の増加につながっていると考えられる。徳島県では、平成15年よりほぼ毎年のように糖尿病死亡率全国ワースト1位が続いていた。そのため「糖尿病緊急事態宣言」を行い、県・市・医師会がさまざまな糖尿病対策に取り組み、県民の意識を高めるなど一丸となった努力の結果、令和2年はワースト5位、令和3年はワースト13位と徐々に改善してきている²⁾。

糖尿病患者は3大合併症（神経障害・網膜症・腎症）に加え、心腎脳血管疾患³⁾、がん⁴⁾を高率に合併する。これらの発症は生活の質の低下や健康寿命の短縮につながり、また医療費増加の一因ともなる。これまでの糖尿病の病態解明と治療法開発により、糖尿病患者の予後は以前に比べて改善している。しかし、糖尿病のさらなる克服を目指して、精力的に研究が継続されている。

糖尿病は生活習慣病であり、カロリー摂取過多、運動不足、不規則な生活習慣が発症の原因として一般的によく知られている。実際、糖尿病治療は、まず生活習慣の改善を目的として運動療法と食事療法が行われる。

ヒトは食事からは生命活動に必要な栄養素を摂取している。栄養素は、三大栄養素であるタンパク質、炭水化物、脂質を含む多量栄養素と、ビタミン・ミネラル類を

含む微量栄養素に大別される。更にミネラルは、多量ミネラル7種類（カルシウム、リン、カリウム、硫黄、塩素、ナトリウム、マグネシウム）と微量ミネラル9種類（鉄、亜鉛、銅、マンガン、クロム、ヨウ素、セレン、モリブデン、コバルト）に分類される。必須微量栄養素には7つの金属元素が含まれている。その中で、鉄は生体内において最も多く存在する金属元素である。鉄は、ヘモグロビンなどのヘムタンパク質合成、ミトコンドリアのエネルギー産生、酵素活性化、細胞増殖やアポトーシス、エネルギー代謝などさまざまな生理機能に関与して生体内恒常性を維持している（図1）。糖尿病の食事療法ではカロリー制限の範囲内で三大栄養素ならびに必要な微量栄養素中心にバランス良く摂取することが重要であるが、近年、微量金属栄養素の糖尿病への関与⁵⁾が明らかとなり、改めてその意義が注目されるようになっている。鉄も例外ではなく、糖尿病と関連する。また、糖尿病を含めた高血圧、高脂血症などメタボリック症候群の原因として肥満があるが、鉄と肥満も関連することが指摘されている。本稿では、必須微量栄養素の鉄と肥満・糖尿病の関係について、われわれの知見を含めて概説する。

1. 鉄と酸化ストレス

ヒトの体内鉄含有量は一般的に3~5gであり、男性に比べて女性の方が少ない性差がある。女性は月経による出血のために鉄を喪失しているためであり、閉経後にはこの性差は消失する。生体内の鉄の分布について、65%は赤血球のヘモグロビン鉄として、10%は骨格筋のミオグロビンとして存在しており、残りは肝臓、脾臓、骨髄などで貯蔵鉄として存在する。

生体内鉄量は過剰かつ不足にならないように厳密に制

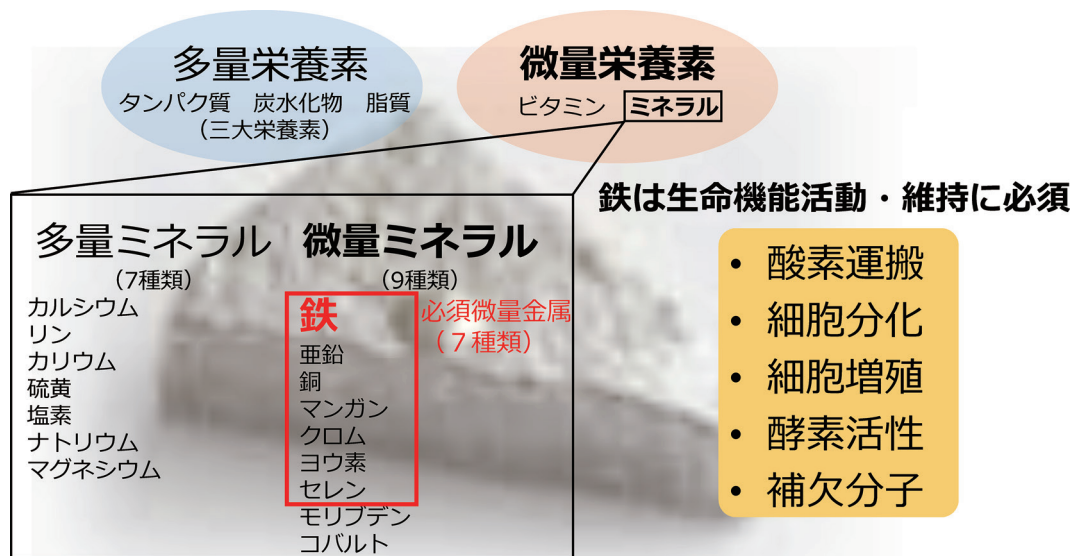


図1 栄養素分類における鉄とその役割

御されている。食事から摂取された鉄は、主に十二指腸より吸収され、汗、尿、糞便、消化管粘膜脱落などから排泄される。しかし、その量は吸収・排泄ともに1 mg/日と非常にわずかであり、通常では積極的に鉄を吸収・排泄する機構がない。よって、生体内には鉄を再利用する機構が存在する。網内系マクロファージに貪食された老化赤血球のヘモグロビンは、ヘムオキシゲナーゼ-1によりビリベルジン、一酸化炭素、遊離二価鉄に分解される。遊離鉄はトランスフェリンと結合して必要な部位まで運搬され再利用される。生体内において鉄貯蔵で最も重要な役割を果たしている臓器は肝臓である。肝細胞内において鉄はフェリチンに格納されて貯蔵される。また、細胞質で合成されたフェリチンの一部は血清中に分泌されることから、血清フェリチン濃度は臨床における生体内貯蔵鉄量のマーカーとして用いられている⁶⁾。

一般的に鉄は、細胞外ではトランスフェリンなどに結合した状態で、細胞内ではフェリチンに格納された状態で存在する。鉄結合タンパク質に格納されないイオン化した遊離鉄は、フェントン反応 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\cdot$) により非常に毒性の強いヒドロキシルラジカル産生を触媒することで細胞傷害性に作用する⁷⁾。遺伝的鉄蓄積疾患であるヘモクロマトーシスや過剰輸血による鉄過剰による心臓、肝臓、膵臓などに生じる臓器障害は、この鉄依存性の酸化ストレスが原因と考えられている

る。われわれは、二価鉄検出プローブとヒドロキシルラジカル検出プローブをそれぞれ用いて、実際に生体内でフェントン反応が生じていることを確認している⁸⁾。また、健常人において血清フェリチンと酸化ストレスのマーカー (8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) が正相関する⁹⁾ ことから、生体内鉄量は酸化ストレスを反映していると考えられる。

2. 鉄と肥満・糖尿病

ここ30年間の研究において、それまで無関係とされていた鉄と糖尿病の関連性が明らかにされている。正常集団と比較して、耐糖能異常や2型糖尿病患者では血清フェリチン値で表される生体内鉄量が高値であること¹⁰⁾、赤身肉などヘム鉄を多く摂取するほど2型糖尿病の発症リスクが増加すること^{11,12)} が報告されている。糖尿病に対する生体内鉄量減少による効果について、瀉血による生体内鉄量減少がインスリン感受性やインスリン分泌能を改善させること^{11,13)} が示されている。また、動物を用いた検討において、瀉血や鉄摂取制限、鉄キレート薬による生体内鉄量減少が、臓器における酸化ストレスを抑制し、インスリン分泌能の維持によって耐糖能が改善することも明らかにされている¹⁴⁻¹⁶⁾。よって、鉄は糖尿病の病態に関与すること、生体内鉄量を減少させることで糖尿病を改善できることが示唆される。

伊藤が提唱したメタボリックドミノ¹⁷⁾において、肥満はドミノの最初に位置しており、糖尿病を含めた各種疾患の原因となる。鉄と肥満に関して、臨床的に腹部CTで計測された内臓脂肪蓄積量と血清フェリチン値が正相関する¹⁸⁾ことが報告されている。基礎研究では、正常マウスと比較して、肥満糖尿病マウスの白色脂肪組織の鉄濃度が高値である¹⁹⁾ことが示されている。これらの結果は、生体内鉄量と肥満の関連性を示唆している。そこでわれわれは、生体内鉄量減少が肥満改善につながる仮説を立てて、肥満糖尿病モデル $KKAY^{Ta/Jcl}$ マウスへの鉄キレート薬デフェロキサミン (DFO) 投与による肥満に対する効果について検証した。

Vehicle 投与群と DFO 投与群の2群に分け、8週齢より2週間 vehicle もしくは DFO の腹腔内投与を行った。DFO により、血清フェリチン値、脂肪組織鉄量は有意に低下し、軽度の貧血を呈しており、生体内鉄量の減少を認めた。DFO 群では、体重増加の抑制傾向がみられ、内臓脂肪組織重量ならびに脂肪組織径は DFO 群で有意に減少しており肥満は抑制された。脂肪組織へのマクロファージ浸潤や炎症性サイトカイン遺伝子発現の増加は DFO 群で抑制された。尿中8-OHdG 排泄量は DFO 投与にて低下し、Dihydroethidium 染色による脂肪組織

のスーパーオキシド産生も減少した。また既報の通り、DFO 群において、インスリン値は有意に低下、HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) は低値を示し、耐糖能とインスリン感受性の改善が認められた。肥満において、酸化ストレスや炎症性サイトカインの増加はマクロファージ浸潤を亢進させ、さらなる脂肪組織肥大といった悪循環を促進するが、鉄除去はそれらを抑制して肥満を改善した²⁰⁾。われわれは、鉄依存性の炎症と酸化ストレスの総称としての「鉄ストレス」を提唱しており、肥満糖尿病以外にも、腎疾患、血管リモデリング、サルコペニアにおいて鉄ストレスの重要性を報告している (図2)。

3. マクロファージ鉄ストレスと肥満・糖尿病

前述した通り、さまざまな疾患において、生体内鉄量減少によって炎症・酸化ストレス抑制を介した病態改善につながることを明らかにしてきた。しかし、鉄キレート薬や鉄制限食による非特異的鉄除去は貧血が必発のために治療応用は困難であった。そこで、鉄を標的とした治療法開発へと展開するために、病態において鉄が問題となっている細胞種を特定することが必要と考えた。

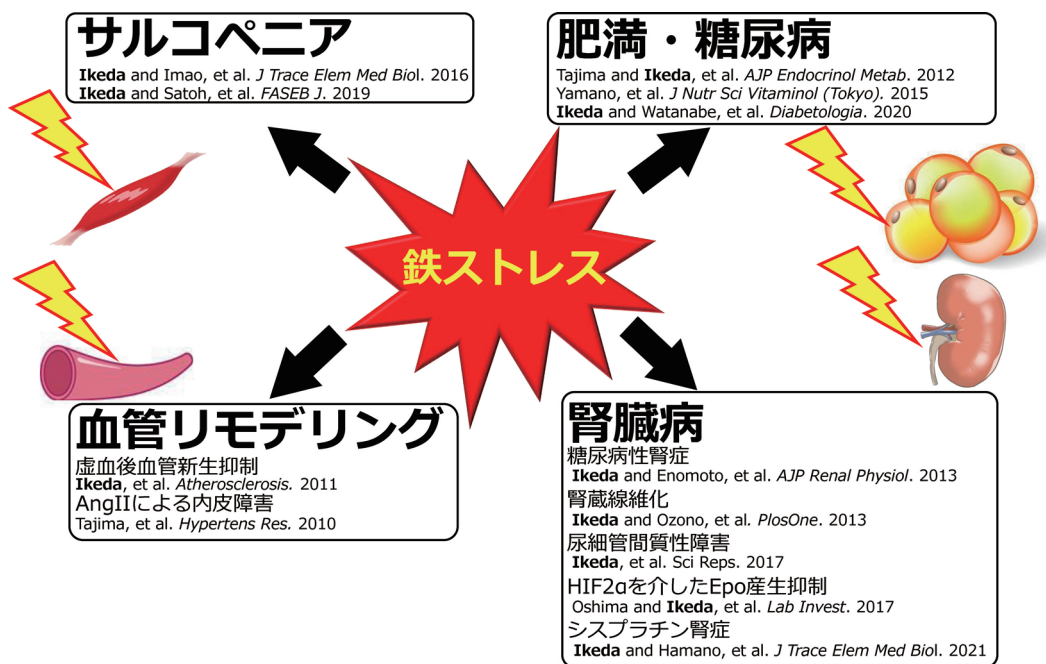


図2 鉄ストレスと各種疾患

肥満・糖尿病の基盤病態には、低レベルではあるが緩徐に持続・遷延する慢性炎症がある。肥満脂肪組織における浸潤マクロファージの増加は、脂肪細胞との相互作用を介して炎症持続の悪循環形成に関わる。マクロファージは老化赤血球貪食による鉄リサイクル機構によって鉄恒常性維持に重要な役割を果たしている。そこで、鉄代謝が盛んな細胞であるマクロファージにわれわれは着目した。

古典的分類としてマクロファージは、炎症性 M1 と抗炎症性 M2、2つの極性に大別される。この極性は鉄保持タンパクH-フェリチン (FTH) と細胞内鉄量で規定されており、炎症性 M1マクロファージは FTH 発現増加と鉄蓄積を呈する²¹⁾。実際、肥満マウスの脂肪組織において、FTH 発現は浸潤増加したマクロファージ局在と一致している²⁰⁾ (図3)。また、マクロファージ鉄量増加は炎症性サイトカイン産生を促進する²²⁾。よって、マクロファージ FTH 発現と細胞内鉄量の増加は、炎症性 M1 への極性転換を促進して、慢性炎症の持続につながることを示唆される。

マクロファージ極性決定因子としての FTH 機能を解析するため、Lysosome M (LysM)-Cre マウスと FTH-floxed マウスを交配させてマクロファージで FTH を欠失するコンディショナルノックアウト (KO) マウスを作成した。FTHKO マウスは、貧血を呈さずにマクロファージ鉄量が減少していた。このマウスと対照として野生型 (WT) マウスを用いて、高脂肪飼料 (HFD) 負荷による肥満糖尿病モデルにおけるマクロファージ鉄の役割について検討した。

HFD 負荷により、WT マウスは経過とともに体重と脂肪組織重量の増加がみられたが、FTHKO マウスでその程度は軽度であった。HE 染色による脂肪細胞経測定でも、HFD 負荷 WT マウスでみられた脂肪細胞肥大は FTHKO マウスで抑制され、脂肪重量測定の結果と一致していた。カロリー摂取量は正常飼料 (ND)、HFD ともに WT と FTHKO マウスで差は認めなかった。末梢血検査では、FTHKO では貧血を呈しておらず、WT と差がみられなかった。脂肪組織への浸潤マクロファージは、HFD 負荷 WT マウスで増加していたが、FTHKO

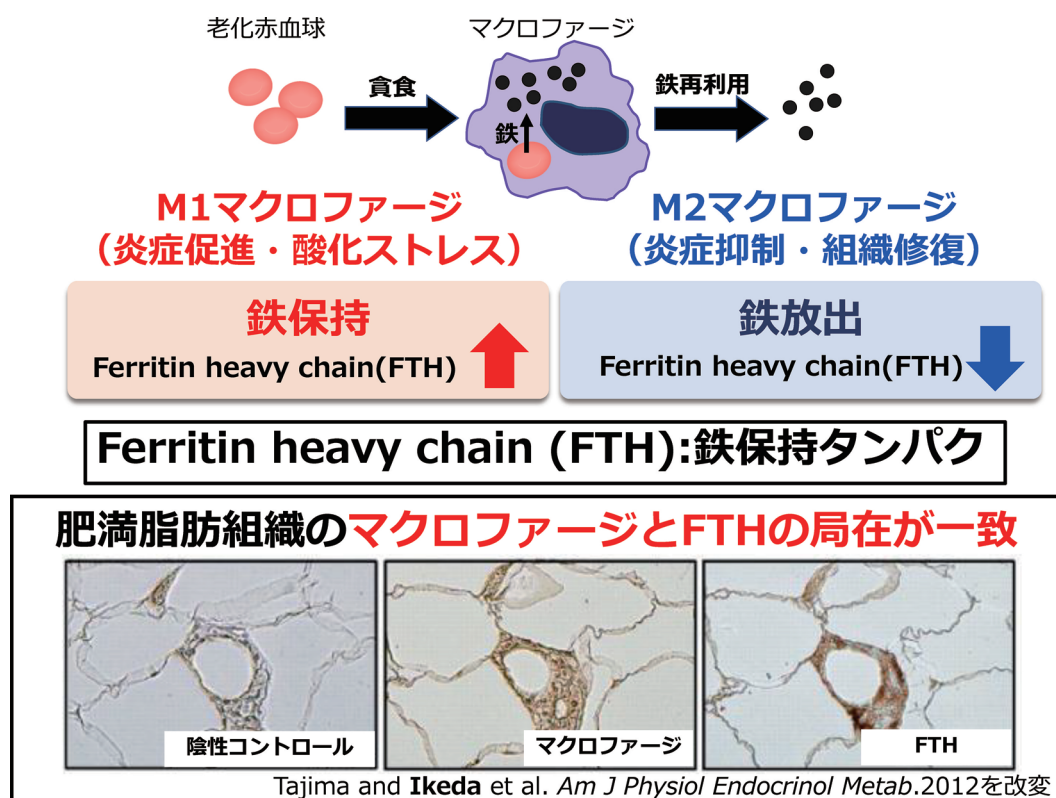


図3 マクロファージ極性決定における FTH と鉄

マウスでは抑制されていた。また、脂肪組織の炎症性サイトカイン遺伝子発現はHFD 負荷 WT マウスで増加していたが、FTHKO マウスでは軽減しており、炎症促進のシグナル経路 JNK リン酸化の増加も FTHKO マウスで抑制された。酸化ストレスについて、脂肪組織の 4-HNE 染色の評価では、HFD 負荷 WT マウスでみられた蛍光輝度増強は FTHKO マウスで抑制された。組織鉄量について、HFD 負荷によって WT マウスでは脂肪組織、脾臓の鉄量は増加し、FTHKO マウスではその増加は抑制された一方、マクロファージの鉄量は WT に比べて FTHKO マウスで減少しており、ND、HFD 間で差を認めなかった。耐糖能、インスリン抵抗性について、WT では HFD 負荷により両者とも増悪したが、FTHKO マウスではそれらは軽減されており、加えて、脂肪組織において、HFD 負荷によるインスリンシグナル (Akt-IR β) 活性化の抑制も FTHKO マウスでは軽度であった。HFD 負荷による体重増加が FTHKO マウスで軽度であったため、メタボリック装置を用いた間接熱量消費測定を行った。HFD 負荷群において、エネルギー代謝・消費量・熱量産生は WT と比較して FTHKO マウスで増加を認め、直腸温も FTHKO マウスで高値であった。また脂肪組織における熱量産生に關与する遺伝子発現は FTHKO マウスで高値であり、脂肪組織の

ベージュ化が示唆された。また、マクロファージへの直接的効果を検討するため、RAW264.7 培養マクロファージ細胞への siRNA 導入による FTH のノックダウンでも、細胞内鉄量の減少がみられ、LPS 刺激による TNF- α 発現増加が抑制された。

以上の結果から、鉄除去による肥満・糖尿病の抑制効果は、主にマクロファージに対する作用であることが示唆された²³⁾。マクロファージ特異的鉄制御により、従来の非特異的除鉄でみられる貧血などの副作用を引き起こさずに病態を改善できる可能性が考えられた。現在、このマウスを用いて他臓器におけるマクロファージ鉄ストレスの役割の解明研究と鉄ストレス標的因子の探索研究を継続している。

おわりに

肥満・糖尿病において、マクロファージ鉄ストレスは病態を負に作用していると考えられる (図 4)。鉄除去や鉄摂取制限は鉄ストレス抑制によって、病態改善効果や糖尿病発症リスク低下が期待できるが、鉄欠乏性貧血を含めた副作用のため、単純に治療へと適用するのは限界がある。マクロファージにおける鉄制御は、非特異的除鉄でみられるような副作用を呈さず、鉄ストレス抑制

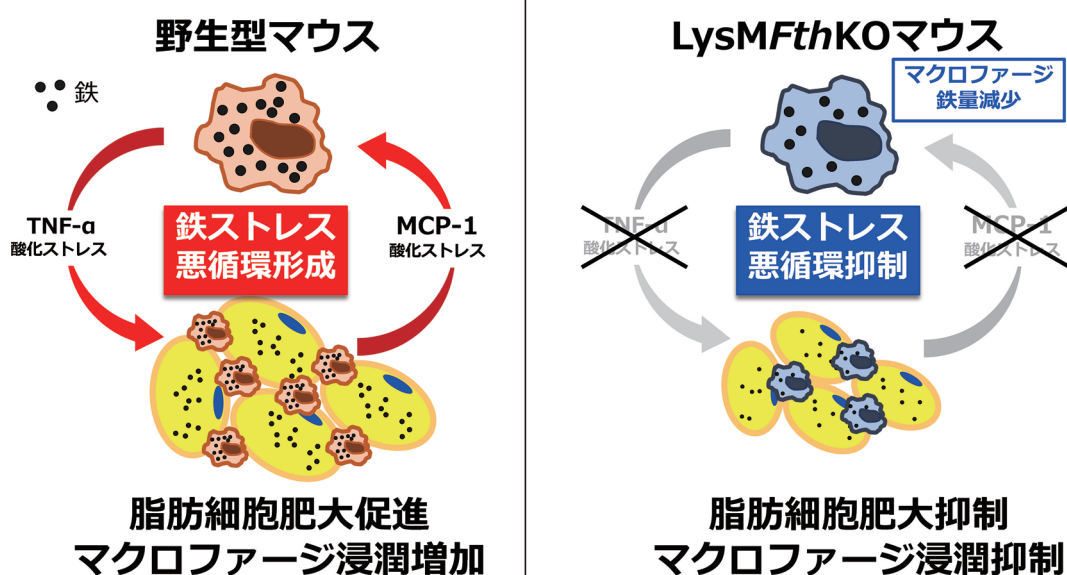


図4 マクロファージ鉄ストレス抑制による抗肥満・抗糖尿病効果

により病態を改善できる可能性を秘めている。近年、加齢に伴う鉄蓄積は老化を促進するともいわれており、本研究は抗老化研究にもつながることも期待される。今後、鉄ストレス標的因子の発見による鉄制御による治療応用を目指して、研究展開の予定である。

文 献

- 1) 平成28年「国民健康・栄養調査」. 厚生労働省
- 2) 徳島県の糖尿病の現状と対策. 徳島県 HP
- 3) Grundy, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., Chait, A., *et al.*: Diabetes and cardiovascular disease : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.*, **100** : 1134-1146, 1999
- 4) Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., *et al.*: Diabetes and cancer : a consensus report. *Diabetes Care.*, **33** : 1674-1685, 2010
- 5) 池田康将, 土屋浩一郎, 玉置俊晃 : 糖尿病と食事由来金属元素. *糖尿病*, **56** : 919-921, 2013
- 6) Torti, F. M., Torti, S. V.: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.*, **99** : 3505-3516, 2002
- 7) Kakhlon, O., Cabantchik, Z. I.: The labile iron pool : characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). *Free Radic Biol Med.*, **33** : 1037-1046, 2002
- 8) Ikeda, Y., Hamano, H., Horinouchi, Y., Miyamoto, L., *et al.*: Role of ferroptosis in cisplatin-induced acute nephrotoxicity in mice. *J Trace Elem Med Biol.*, **67** : 126798, 2021
- 9) Nakano, M., Kawanishi, Y., Kamohara, S., Uchida, Y., *et al.*: Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status : a study on 2507 healthy people. *Free Radic Biol Med.*, **35** : 826-832, 2003
- 10) Ford, E. S., Cogswell, M. E.: Diabetes and serum ferritin concentration among U. S. adults. *Diabetes Care.*, **22** : 1978-1983, 1999
- 11) Jiang, R., Ma, J., Ascherio, A., Stampfer, M. J., *et al.*: Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men : a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.*, **79** : 70-75, 2004
- 12) Rajpathak, S., Ma, J., Manson, J., Willett, W. C., *et al.*: Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women : a prospective cohort study. *Diabetes Care.*, **29** : 1370-1376, 2006
- 13) Fernandez-Real, J. M., Lopez-Bermejo, A., Ricart, W.: Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem.*, **51** : 1201-1205, 2005
- 14) Dongiovanni, P., Valenti, L., Ludovica, Fracanzani A., Gatti, S., *et al.*: Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol.*, **172** : 738-747, 2008
- 15) Cooksey, R. C., Jones, D., Gabrielsen, S., Huang, J., *et al.*: Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **298** : E1236-1243, 2010
- 16) Minamiyama, Y., Takemura, S., Kodai, S., Shinkawa, H., *et al.*: Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **298** : E1140-1149, 2010
- 17) 伊藤裕 : Clinical Trend メタボリックドミノとは -- 生活習慣病の新しいとらえ方. *日本臨床*, **61** : 1837-1843, 2003
- 18) Iwasaki, T., Nakajima, A., Yoneda, M., Yamada, Y., *et al.*: Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care.*, **28** : 2486-2491, 2005
- 19) Orr, J. S., Kennedy, A., Anderson-Baucum, E. K., Webb, C. D., *et al.*: Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes.*, **63** : 421-432, 2014
- 20) Tajima, S., Ikeda, Y., Sawada, K., Yamano, N., *et al.*: Iron reduction by deferoxamine leads to amelioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **302** : E77-86, 2012

- 21) Corna, G., Campana, L., Pignatti, E., Castiglioni, A., *et al.*: Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*, **95** : 1814-1822, 2010
- 22) Tsukamoto, H., Lin, M., Ohata, M., Giulivi, C., *et al.*: Iron primes hepatic macrophages for NF-kappaB activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol.*, **277** : G1240-1250, 1999
- 23) Ikeda, Y., Watanabe, H., Shiuchi, T., Hamano, H., *et al.*: Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice. *Diabetologia*, **63** : 1588-1602, 2020

Novel role of the biometal element iron in the development of therapeutic strategies

Yasumasa Ikeda

Department of Pharmacology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Iron is the most abundant trace metal and indispensable for the biogenicity of living organisms. Iron deficiency anemia is often observed in iron-related disorders, and therefore, proactive iron intake is recommended. In contrast, iron causes oxidative stress by catalyzing the Fenton reaction. Recent evidence suggests that iron is involved in the pathophysiology of non-iron-accumulating diseases, and the role of iron has been revisited. In the last three decades, many studies have shown that iron content is associated with diabetes and that high iron intake increases the risk of diabetes onset. Iron reduction by phlebotomy or iron chelators ameliorates insulin sensitivity and secretion. Several studies have shown that high iron levels are also associated with obesity. Therefore, we speculate that iron reduction could exert a favorable effect on obesity. As expected, iron chelators mitigated obesity by inhibiting inflammatory cytokines and oxidative stress in KKAY mice. We advocate that “iron stress” is related to iron-dependent inflammation and oxidative stress, and have reported that iron stress is involved in kidney disease, sarcopenia, vascular dysfunction, and so on. However, non-specific iron reduction always causes iron-deficient adverse effects, such as anemia, and it is difficult to adopt a clinical application. Macrophage plays a critical role in chronic inflammation including obesity and diabetes. M1 inflammatory macrophages exhibit an iron-retention phenotype with elevated H-ferritin (FTH) expression. Mice with macrophage-specific FTH deletion (FTHKO) showed reduced iron concentrations in macrophages, without anemia. HFD-induced obesity and diabetes were alleviated in FTHKO mice by inhibiting inflammation and oxidative stress in adipose tissue, similar to the effect of systemic iron reduction. Therefore, macrophages are the main source of iron stress, leading to new therapeutic strategies for controlling the iron levels in macrophages.

Key words : iron, macrophage, inflammation, oxidative stress

総説 (教授就任記念講演)

ゲノム技術の進歩とゲノム医療

森野豊之

徳島大学大学院医歯薬学研究部遺伝情報医学分野

(令和5年11月1日受付) (令和5年11月13日受理)

はじめに

ゲノム関連技術は近年革新的な進歩を遂げた。多様なゲノム解析技術が開発され大量のゲノム情報が蓄積されていくとともに、ゲノム編集によってゲノム情報を任意に改変できる時代になってきた。これらの技術革新が医学・医療に与える影響は多大であり、診断だけでなく病態解明や治療にまで幅広く活用されている。本稿では、これらのゲノム技術の変遷を振り返りつつ、これまでに行った研究の成果と今後のゲノム医療の発展について概説する。

1. ゲノム技術の進歩

1) ゲノム解析技術の飛躍的進歩

1953年にDNAの二重螺旋構造が解明され、生命において遺伝情報が伝達される分子機構の解明が本格的に始まった¹⁾。1977年にはDNAの塩基配列決定法として、サンガー法とマクサム-ギルバート法が開発されゲノム情報を解読することが可能となった^{2,3)}。1983年にはPCR法が開発されたことで微量のDNAを大量に増やすことができるようになり、ゲノム解析がさらに加速した。1993年にはサンガー法を応用し、蛍光色素とキャピラリーを用いた新たなシステムであるキャピラリーシーケンサが登場し、より簡便にゲノム解析を行うことができるようになった。1990年から始まったヒトゲノムプロジェクトは、予定よりも早く進行し、2000年にはヒトゲノムのドラフト版、2003年には完成版が公開された⁴⁾。

2) 次世代シーケンサの登場

ヒトゲノムの参照配列が決定されたことによりゲノム解析技術はさらに飛躍的な進歩を遂げる。つまり、大量に解読した配列をヒトゲノム参照配列にマッピングする

ことで、きわめてハイスループットのシーケンサが登場する契機になった。これらのシーケンサがいわゆる次世代シーケンサであり、最初のシステムは2005年に発表された454 Life SciencesのGS20である。その後も、2006年に現在はIlluminaに買収されたSolexaのGenome Analyzerが発売され、その原理は今に至るまでゲノム解析の基盤技術として用いられ続けている。次世代シーケンサの登場とともに時間あたりの解読塩基数が指数関数的に増加しただけでなく、ゲノム解析にかかるコストも劇的に少なくなり、現在ではヒト1人あたりのシーケンスコストは約1,000ドルまで下がっている。

3) SNPなどのゲノム情報の応用

ヒトゲノムの参照配列が決定されたことのもう1つの恩恵は、ヒトの多様性を規定している一塩基置換 (SNP) に関する情報が膨大に蓄積されたことである。SNPは集団間の遺伝的背景の違いを説明するために用いられるだけでなく、希少疾患や生活習慣病などのありふれた病気に対する遺伝的要因を調べるために欠かせないツールになっている。さらに、これを応用した技術としてmultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法やSNPアレイなどが開発され、シーケンスでは同定できなかったさまざまな遺伝子異常を検出することが可能になった。

これらの技術的進歩に支えられて、われわれはその時々最新の技術を応用していくつかの遺伝性疾患の原因遺伝子を同定した。さらに、得られた原因遺伝子の機能解析を通じて疾患の病態機序を解明する研究にも取り組んでいる。

2. 神経変性疾患の新規原因遺伝子同定

1) ゲノムコホートの構築

神経変性疾患には遺伝性のものが多いが、実際に原因遺伝子の同定に至るためには多くのゲノムサンプルが必要になる。これまでに、国内外の多くの医療機関から検体を送っていただき、大規模なゲノムコホートを構築することができた。サンプルサイズは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が900例、脊髄小脳変性症 (SCD) が4,000例、パーキンソン病が750例、ジストニアが2,000例で、その他にも多くの希少疾患が収集されている。これらの貴重なサンプルを送ってくださった先生方および研究に協力してくださった患者およびご家族の方々にこの場を借りて深謝したい。

2) 遺伝形式に合わせた解析方法

最初に、これまで「優性」と「劣性」と言われていた遺伝形式は、遺伝子に優劣があるとの誤解が生じるおそれがあるため、現在はそれぞれ「顕性」と「潜性」に改められた。以下、本稿ではこれらの用語を用いる。

ゲノム解析手法は時代とともに変化していくだけでなく、遺伝形式によっても多く変わる。顕性遺伝では従来からマイクロサテライトを用いた連鎖解析が用いられていた。それを補完するものとして、われわれは homozygosity haplotyping (HH) 法という解析方法の

開発に関わり⁵⁻⁷⁾、このツールがこれまでの研究において原因遺伝子の同定に少なからず寄与している。また、実際のゲノム配列の変化は次世代シーケンサの登場によりきわめて効率的に解析できるようになった。ホモ接合性潜性遺伝の場合には、homozygosity fingerprinting (HF) 法が非常に強力⁸⁾、少ない家系数からでも原因遺伝子にたどり着くことができた。複合ヘテロ接合性潜性遺伝の場合には、HH 法や HF 法は適用できないが、遺伝形式を推測することさえできれば次世代シーケンサにより解析したゲノムデータをもとに、少ない症例数からでもバイオインフォマティクスを駆使して原因遺伝子の同定に至ることができる可能性は少なくない。これらの方法論を用いて、実際にわれわれが同定した原因遺伝子について以下に述べる。

3) ホモ接合性潜性遺伝

ホモ接合性潜性遺伝については、血族結婚を有する ALS 患者を 5 家系 6 症例解析し、原因遺伝子である *OPTN* を同定した⁹⁾。この原因遺伝子は ALS12 としてデータベースに登録されている。この研究には HF 法がきわめて有用で、最初の段階で原因遺伝子座をわずか 2.5 Mbp の狭い領域にまで落とし込むことができた (図 1)。ここに存在する遺伝子の数は 17 個で、この時代にはまだ次世代シーケンサは利用できなかったため、キャピラリーシーケンサにより原因遺伝子の同定に至った。

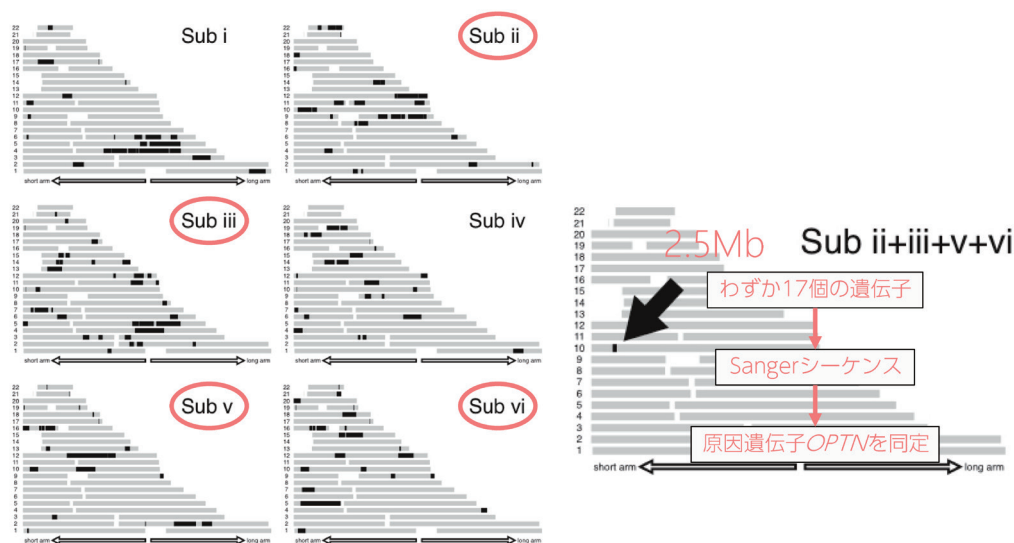


図 1. ALS 患者 5 家系 6 症例の HF 解析

ALS 患者の 5 家系 6 症例を用いて行った HF 解析の結果。4 症例で共通する遺伝子領域を認め、そこに存在する 17 個の遺伝子から原因遺伝子の *OPTN* を同定した。

OPTN はオートファジーに関わる重要な分子で、その後の ALS の病態解明にも大きな影響を及ぼした。われわれが作製した *OPTN* ノックアウトマウスでは脊髄運動神経の減少と異常なオートファジー小胞の増加が示されており、病態の再現性が確認できたとともに、発症メカニズムの解明につながる知見が得られた (図2)¹⁰⁾。

4) 顕性遺伝

顕性遺伝の原因遺伝子としては、脊髄小脳変性症42型 (SCA42) の原因遺伝子である *CACNA1G* と中年期に発症する SCD の原因遺伝子である *HSD17B4*, *ALS28*

として登録されている遺伝性 ALS の原因遺伝子である *LRP12* を同定した¹¹⁻¹³⁾。いずれも潜性遺伝に比べると大きなサンプルサイズを必要とするが、効率良く原因遺伝子にたどり着くために HH 法が有用であった。

SCA42の原因遺伝子である *CACNA1G* は T 型カルシウムチャネルをコードしており、変異によりチャネルの電位依存性が変化することを明らかにした (図3)。さらに、この電位依存性の変化に対して、カルシウムチャネルに作用することが分かっているゾニサミドを投与すると、実験的にこの異常が改善できることも明らかにで

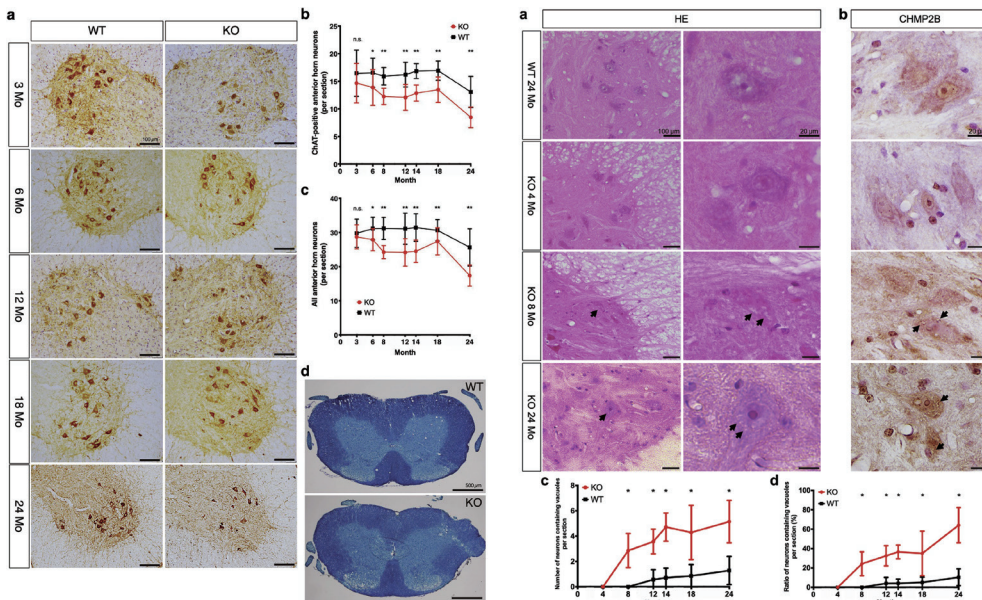


図2. *OPTN* ノックアウトマウスを用いた病態解析
 a. 脊髄前角の運動神経が経時的に有意に減少した。
 b. ノックアウトマウスでは異常なオートファジー小胞が増加した。

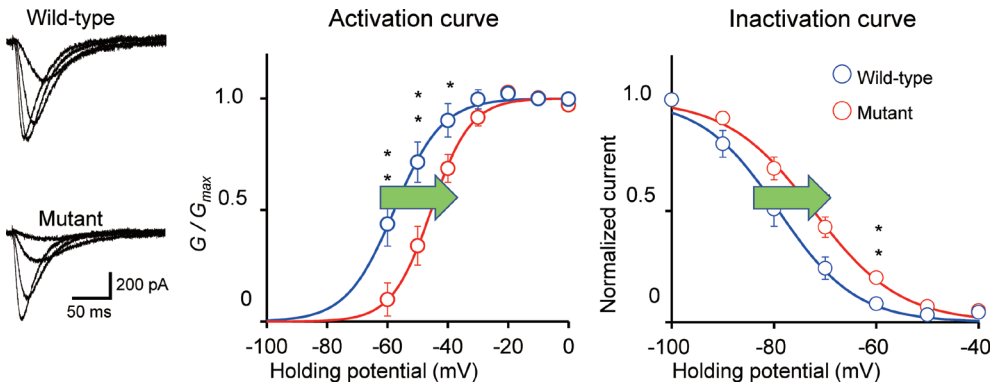


図3. *CACNA1G* 変異による電位依存性の変化
 変異型 *CACNA1G* では活性化および不活性化の電位依存性曲線が陽性方向に偏位する。

きた。このことは、将来的なSCDの治療にもつながる重要な知見である。

また、われわれが同定したもう1つのALSの原因遺伝子である*LPR12*は脂質代謝に関連するタンパク質をコードしている。*LPR12*遺伝子にはCGGリピート配列が含まれており、これが100回より多く異常伸長すると眼咽頭遠位型ミオパチーを発症することが知られていたが、リピートの異常伸長が61~100回の範囲だとALSになることを新たに明らかにした。この知見は、ALSがリピートの異常伸長によって起こることをさらに裏付け、リピートの伸び方によって表現型が変わりうることを示す重要なものである。前述した*OPTN*を含め、ALSの病態を形成するさまざまな分子動態が明らかにされつつあり、今後ALSの病態修飾薬の開発に向けてさらなる研究の発展が期待される。

5) 複合ヘテロ接合性潜性遺伝

複合ヘテロ接合性潜性遺伝の原因遺伝子としてPerrault症候群(PRLTS5)を引き起こす*TWNK*を同定した¹⁴⁾。複合ヘテロ接合性潜性遺伝は、両親が異なる病的バリエーションを有し、その両方が子に伝わる場合のみ発症する遺伝形式である。同祖の病的バリエーションではないので通常血族結婚は認めず、子の世代に複数の発症者がいたときにこの遺伝形式を強く疑う契機となる。われわれは、感音性難聴と原発性無月経、失調症状を認めるPerrault症候群の姉妹例に対して遺伝学的解析を行った。バイオインフォマティクスにより病的バリエーション

の候補を絞り込んだ上で、1つの遺伝子に複数の病的バリエーションが検出されているものを選別すると最終的に*TWNK*のみが残った。1家系だけではなかなか信憑性が得られないため、この結果を国際学会で発表したところ、ワシントン大学でも同様の遺伝子異常を見出していることが分かり、国際共同研究として論文発表することができた。Perrault症候群では他にもいくつかの原因遺伝子が同定されているが、その多くはミトコンドリアの機能に関連しており、本症におけるミトコンドリア異常の重要性がさらに高まる結果が得られた。

6) その他

これまでに既に報告した上記の原因遺伝子以外にも、パーキンソン病やSCD、ジストニアといった神経変性疾患の新規原因遺伝子を同定しており、現在機能解析を進めているところである。また、神経疾患以外にも、歯科との共同研究で侵襲性菌周炎の原因遺伝子の同定にも至っており、他分野とも積極的な連携を行っている。

3. 遺伝病の対象疾患の拡大

1) 広義の遺伝病とゲノム情報の統合的利活用

従来は主として単一遺伝子疾患が遺伝病として扱われてきたが、膨大なゲノム情報の蓄積に伴って、生活習慣病を含むほとんどの疾患で程度の差こそあれ遺伝的要因が関与していることが明らかになってきた(図4)。現在では、これらの多因子遺伝性疾患を含めて広義の遺伝

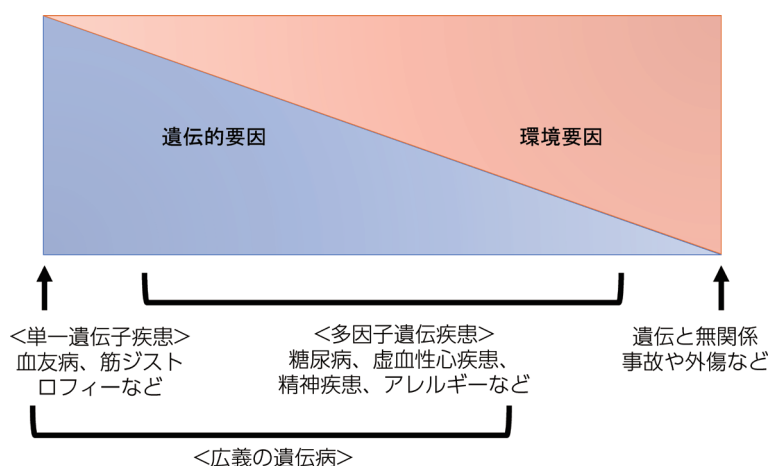


図4. 遺伝的要因と環境要因

一部の疾患を除いて程度の違いはあっても遺伝的要因が発症に関与する。現在では多因子遺伝疾患を含めて広義の遺伝病と捉えられるようになってきた。

病を対象として遺伝学的な研究がさかんに行われている。多因子遺伝性疾患を解析するツールとしてゲノムワイド関連解析 (GWAS) は非常に重要である。GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>) には多種多様な形質と関連した遺伝子座の情報が集積されており、現在もさらに情報が蓄積され続けている。近年、多因子遺伝性疾患における遺伝的要因を定量化する試みとして、polygenic risk score が研究されるようになってきた。現在の精度ではパーキンソン病を含む神経変性疾患においてもまだ発症を的確に予測するとははいかないものの、今後サンプル数が増加し、集団による遺伝的多様性も加味することによって、実用的なレベルに達すると期待されている。各種臨床データとゲノム情報の関連付けも進んでおり、Human Phenotype Ontology (<https://hpo.jax.org/>) ではゲノム情報に基づいた表現型の体系化が行われている。これらの統合データをもとに、今後ゲノム情報が遺伝学だけでなく、一般の臨床の場でも活用される時代が来ると考えられている。近い将来、この領域では、ゲノム情報を含むさまざまな基礎研究の成果と臨床情報が深層学習を含む AI 技術によって統合され (multi-modal AI)、飛躍的に進展していく可能性を秘めている。

4. ゲノム医療と徳島の現状

1) ゲノム医療とは

ゲノム情報に基づいた医療はゲノム医療といわれ、希少疾患の診断のみならず、新たな治療法の開発やより副作用が少なく効果の高い薬剤の選択、ひいては個人の体質に合わせた生活習慣のアドバイスなど幅広く臨床に活用されることが期待されている。欧米においては、既にゲノム情報が実際の臨床の現場で積極的に利用されており、COVID-19パンデミックにおいても非常に大きく貢献した。日本においては、研究レベルで未診断疾患イニシアティブ (IRUD) というプロジェクトが進められているが、実臨床で十分に活用されているとはいえない。日本におけるゲノム医療を普及するため、政府も本格的に取り組む始めており、本年6月16日にはいわゆる「ゲノム医療法」が新たに公布・施行された。この法律では、ゲノム情報が国民の健康に資することを目的とするだけでなく、ゲノム情報に基づく差別や不利益の排除についても明記されている。国を挙げた全ゲノムシーケンスの利活用も進められており、がんと難病の領域で研究班が

組織され臨床応用に向けた基礎的なデータが収集されつつある。これらのゲノム情報の有用性も少しずつ示されてきており、新生児を対象としたゲノム解析で診断だけでなく治療にも十分活用できるというデータが出ている。

2) 徳島県の現状

徳島大学病院では、1999年10月に他に先駆けて国のモデル事業として遺伝相談室が開設され、さまざまなゲノム関連の研修施設として認定されるなど、全国的にもいち早くゲノム医療に取り組んできた。2022年12月には従来の臨床遺伝診療部がゲノム医療センターに改組され、遺伝カウンセリング部門/ゲノム解析部門/データ管理部門の3部門体制になった (図5)。今後も院内・院外の各組織との連携を進めていく必要がある。ゲノム医療センターの役割としては、臨床と研究、教育の3つに貢献する必要がある (図6)。臨床面では、これまでに行ってきた遺伝カウンセリングを提供するとともに、遺伝学的検査や遺伝子治療、積極的な臨床研究 (治験) への関与を進めていく。研究に関しては、最新のゲノム技術を駆使した基礎研究を幅広い分野と診療科横断的に行っていく。また、教育に関しては、今後大幅に需要が拡大することが予想される臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーといった遺伝専門職の育成に尽力していかなければならない。これらの体制を整備しつつ、ゲノム医療がより一般的になるであろう将来の医療に対応できる組織の構築を目指している。

おわりに

これまでの研究を通じて、さまざまな遺伝性疾患の原因遺伝子を同定し、その病態解明に寄与してきた。引き続き、ゲノム医療というより大きな枠組みで、研究ならびに臨床に幅広く貢献できるような成果を上げていきたい。ゲノム医療がさまざまな領域で発展していくであろうことは想像に難くない。きたるべきパーソナルゲノム時代の到来に備えて、もっと身近で分かりやすい医療を提供するとともに、ゲノム情報を起点としたより病態の核心に迫ることができる研究を通じて、難病やがんといった根治療法が希求されている疾患に対する革新的な治療戦略の確立に携わっていきたいと考えている。

文 献

1) WATSON, J. D., CRICK, F. H.: The structure of

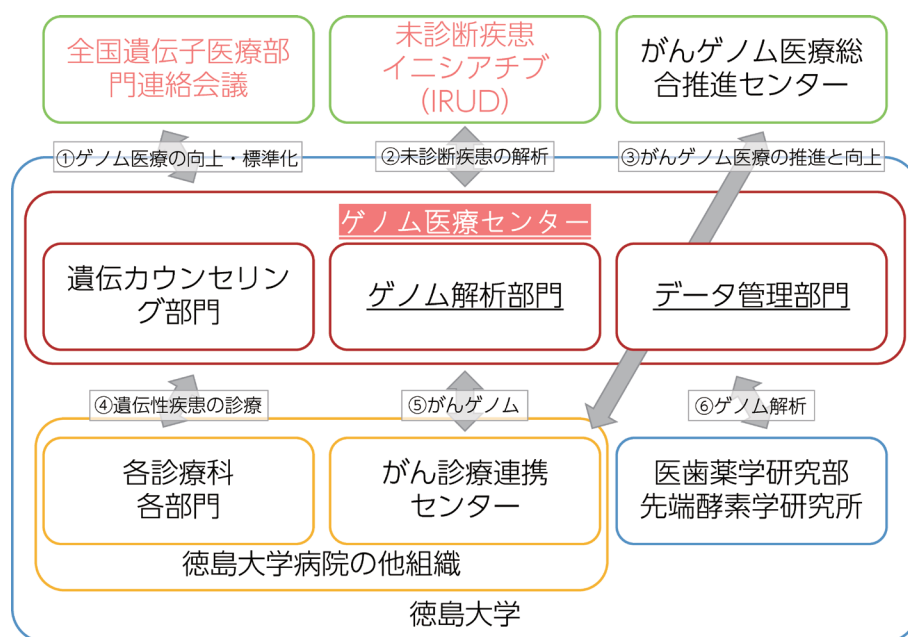


図5. ゲノム医療センターの体制
遺伝カウンセリング部門/ゲノム解析部門/データ管理部門の3部門からなり、院内・院外の各組織との連携を進めている。

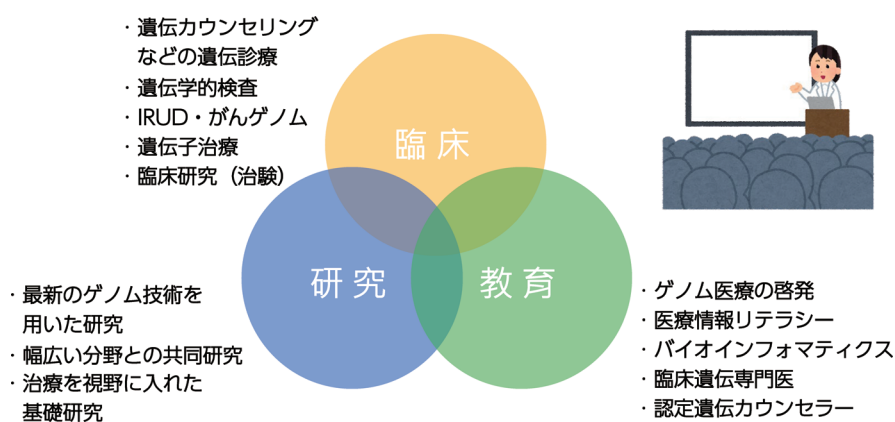


図6. ゲノム医療センターの役割
ゲノム情報に基づいて医療の機能集約をはかり、臨床・研究・教育のシナジー効果を高め、診療科横断的な医学・医療体制を構築する。

- DNA. Cold Spring Harb Symp Quant Biol., 18 : 123-31, 1953
- 2) Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A. R.: DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A., 74(12) : 5463-7, 1977 Dec
 - 3) Maxam, A. M., Gilbert, W.: A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci U S A., 74(2) : 560-4, 1977 Feb
 - 4) Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., *et al.*: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature., 409(6822) : 860-921, 2001 Feb 15
 - 5) Miyazawa, H., Kato, M., Awata, T., Kohda, M., *et al.*: Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segments shared among

- patients. *Am J Hum Genet.*, **80**(6) : 1090-102, 2007 Jun
- 6) Huqun, Fukuyama, S., Morino, H., Miyazawa, H., *et al.*: A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics.*, **11** Suppl 7(Suppl 7) : S5, 2010 Oct 15
- 7) Hagiwara, K., Morino, H., Shiihara, J., Tanaka, T., *et al.*: Homozygosity mapping on homozygosity haplotype analysis to detect recessive disease-causing genes from a small number of unrelated, outbred patients. *PLoS One.*, **6**(9) : e25059, 2011
- 8) Ishihara, Y., Hagiwara, K., Zen, K., Huqun, *et al.*: A case of pulmonary alveolar microlithiasis with an intragenetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax.*, **64**(4) : 365-7, 2009 Apr
- 9) Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., *et al.*: Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.*, **465**(7295) : 223-6, 2010 May 13
- 10) Kurashige, T., Kuramochi, M., Ohsawa, R., Yamashita, Y., *et al.*: Optineurin defects cause TDP43-pathology with autophagic vacuolar formation. *Neurobiol Dis.*, **148** : 105215, 2021 Jan
- 11) Morino, H., Matsuda, Y., Muguruma, K., Miyamoto, R., *et al.*: A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia. *Mol Brain.*, **8** : 89, 2015 Dec 29
- 12) Matsuda, Y., Morino, H., Miyamoto, R., Kurashige, T., *et al.*: Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet.*, **6**(1) : e396, 2020 Jan 16
- 13) Kume, K., Kurashige, T., Muguruma, K., Morino, H., *et al.*: CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.*, **110**(7) : 1086-1097, 2023 Jul 6
- 14) Morino, H., Pierce, S. B., Matsuda, Y., Walsh, T., *et al.*: Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology.*, **83**(22) : 2054-61, 2014 Nov 25

Advance of genomic technology and clinical genomics

Hiroyuki Morino

Department of Medical Genetics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, genome technology has made dramatic progress. Genome analysis technology began with the development of the Sanger method, and the advent of next-generation sequencers has made it possible to obtain vast amounts of genome information very rapidly. We have always explored for the causative genes of genetic diseases by the latest technologies. Identification of causative genes requires a large number of genome samples. To date, we have accumulated a huge number of genome samples, including 900 for amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 4,000 for spinocerebellar degeneration (SCD), 750 for Parkinson's disease, and 2,000 for dystonia. In order to efficiently identify the causative genes, we have also developed a genetic analysis method using single nucleotide polymorphisms. Utilizing these techniques, we have identified several causative genes as follows : OPTN and LRP12, causing ALS ; CACNA1G and HSD17B4, causing SCD ; and TWNK, causing Perrault syndrome. Furthermore, we have contributed to the elucidation of pathogenesis through functional analysis of these causative genes.

Clinical genomics is a medical field that provides services based on genome information. Clinical genomics is expected to be used not only for the diagnosis of rare diseases, but also for the development of new treatment methods, the selection of better therapeutic drugs, and lifestyle advice tailored to the individual's constitution. In addition, genomic research is being actively conducted not only on conventional monogenetic diseases, but also on polygenic diseases. The demand for clinical genomics is likely to increase further in the future. Tokushima University Hospital was one of the first hospitals in Japan to engage in clinical genomics, and in December 2022, the Department of Clinical Genetics was renamed the Clinical Genomics Center. We will continue to expand the functions of the Clinical Genomics Center in preparation for the coming era of personal genome.

Key words : genome technology, causative gene, bioinformatics, clinical genomics, personal genome

総説 (教授就任記念講演)

遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術への意思決定に関する海外の動向

今井芳枝¹⁾, 森裕香¹⁾, 御手洗幸子²⁾, 入澤裕子³⁾, 大川恵⁴⁾, 日下咲⁵⁾, 下川垂矢⁶⁾, 納富理絵⁷⁾, 松本仁美⁸⁾, 阿部彰子⁹⁾, 吉田加奈子¹⁾, 村上好恵¹⁰⁾, 武田祐子¹¹⁾, 川崎優子¹²⁾, 阪本朋香¹⁾

¹⁾ 徳島大学大学院

²⁾ NTT 東日本関東病院

³⁾ 東京大学医学部附属病院

⁴⁾ 聖路加国際病院

⁵⁾ 兵庫県立がんセンター

⁶⁾ 小倉医療センター

⁷⁾ 秋田大学医学部附属病院

⁸⁾ 兵庫県立はりま姫路総合医療センター

⁹⁾ 癌研有明病院

¹⁰⁾ 東邦大学

¹¹⁾ 慶應義塾大学

¹²⁾ 兵庫県立大学

(令和5年9月27日受付) (令和5年11月2日受理)

はじめに

令和2年4月から遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: 以降 HBOC) の既発症者に対するリスク低減乳房切除術 (Risk-Reducing Mastectomy: 以降 RRM)・乳房再建術ならびにリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: 以降 RRSO) が保険収載となった¹⁾。特に、卵巣がんはサイレントキラーと呼ばれ、効果的なスクリーニングが施行できないため、予防的手術がリスク管理の最良の形態であると考えられる。経済的負担の軽減のみならず、がんの発症リスクへの精神的負担を軽減することが期待でき、益々の需要が見込まれる。本稿では HBOC と診断された乳がん罹患患者の RRSO に焦点をあてて解説する。

HBOC に関する疫学

卵巣がん全体の約10~15%は HBOC であることが報告されており^{2,3)}、生殖細胞系列の *BRCA1* および *BRCA2* に病的バリエーションがある場合、卵巣がんの発症率が *BRCA1* では35歳、および *BRCA2* では40歳から急上昇し始める⁴⁾。また、70歳から80歳までの卵巣がんの累積罹患リスクは、*BRCA1* で31~59%、*BRCA2* で6~18%と報告されている⁵⁻⁸⁾。卵巣がんのリスクに対抗する唯一の予防法は RRSO であるといわれており、RRSO は卵巣がんのリスクを80%以上低下させることが海外で報告され^{9,10)}、日本の報告でも85~96%減少させると報告されている¹¹⁾。実際に、RRSO 検体の3~8%に潜伏悪性腫瘍があることが証明されていることも RRSO が有用な手段であることを意味付けているといえる¹²⁻¹⁵⁾。そのため、The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) などのいくつかの主要組織のガイドラインでは *BRCA1* に病的バリエーションがある場合は出産完了後35~40歳まで、*BRCA2* に病的バリエーションがある場合は40~45歳まで、卵巣がんのリスク軽減のために RRSO を推奨している^{16,17)}。RRSO の実施率は海外の報告では幅がみられるが、日本では HBOC 診断から1年以内に RRSO を受ける確率は2016年から増加しており¹⁸⁾、乳がん発症後の RRSO は2020年に保険収載されて以降、その件数はさらに増加している¹⁹⁾。これらのことから、*BRCA1* および *BRCA2* に病的バリエーションがある場合、卵巣がん発症のリスクを考えても出産完了後 RRSO を施行することが望ましいと考えられる。

RRSO による弊害

ガイドラインで推奨される RRSO であるが、閉経前の両側付属器（卵巣・卵管）切除は外科的閉経を招き、心血管疾患のリスク増加、認知障害、骨粗鬆症などの重大な副作用を伴うことや総死亡率の増加に関連することが報告されている^{20,21)}。また、卵巣摘出後の残存乳がん、卵巣がん、腹膜がんのリスクなど、手術の潜在的なデメリットも考慮しなければならない²²⁾。更に、RRSO は身体関連の問題だけでなく、QOL や心理的健康にも悪影響を及ぼし、女性としてのアイデンティティも変化させる可能性も指摘されており^{23,24)}、QOL に及ぼす潜在的な悪影響は、がんリスク低減の潜在的利益と慎重に比較検討されるべきであることが報告されている²⁵⁾。これまでの研究においても、患者は自身のがんリスクを過大評価する傾向があり²⁶⁾、がんリスクや予防手術に関する情報が不足していると感じ²⁷⁾、臨床専門家から特定の予防法を選択するようプレッシャーを感じている²⁸⁾ ことが報告されている。推奨される RRSO ではあるが意思決定は簡単なプロセスではなく、多面的な要因を考慮すると非常に複雑であるといえる²⁹⁻³²⁾。

RRSO への意思決定要因

RRSO の意思決定に関する要因を探索した研究は、質的・量的に報告されている。先行研究の視点³³⁾ から表に示すような「人口統計学的因子」「病歴的因子」「心理社会的因子」の3つの視点より、RRSO への意思決定に関する要因を述べていく。

人口統計学的因子について

主に、取り上げられる要因は年齢であり、年齢が高ければ高いほど RRSO の実施率が上昇する報告から【高齢】という因子が指摘されている。ただ、【高齢】の年齢規定はなく、40歳以上³²⁾~50歳以上³⁴⁾と明記されており、その視点は RRSO への意思決定を促進する因子の一つである【閉経】を境にしていることが推測できる³⁵⁻³⁹⁾。【高齢】や【閉経】が RRSO を推進する背景には、卵巣や卵管を摘出することで挙児が望めなくなることが大きな原因であり、そのため【既婚状態】【出産経験有】【分娩数が多い】【子供有】も RRSO を意思決定することに繋がっている^{18,33-35,37-43)}。また、手術を受ける経費に余裕がある状態として、【高収入】という経済状態に関連しているが⁴⁴⁾、【フルタイムではない】という時間捻出しやすいかどうかも RRSO 実施率に影響を与えている⁴⁴⁾。その他、【教育水準が低い】と手術を熟考することなく RRSO を実施するという報告^{33,37,38)} もあれば、英語が理解できないことで手術の重要性を認識できないことから【黒人女性】は RRSO の実施率が低く⁴⁰⁾、逆に英語が理解できる【非ヒスパニック系白人】は RRSO の実施率が高いことも報告されている⁴⁵⁾。このように、人種的、民族的、言語的マイノリティ集団および社会経済的地位の低い集団の認識不足を指摘する報告もあれば³⁵⁾、教育水準や理解度により全く逆の結果を示す報告もある。国別によりリスク低減の手術の実施率の相違は、その国の医師の考え方の違いに起因している可能性があるという報告もある⁴⁶⁾。以上より、人口統計学的因子から概観した RRSO への意思決定要因に関しては、挙児に関わる因子のような共通性が高いものあれば、教育や経済など国により相違が生じる因子もあり、日本独自の RRSO への意思決定要因があるのではないと思われる。

病歴的因子について

罹患歴が大きな因子として報告されている。具体的には【BRCA 遺伝子に病的バリエーション有】や【BRCA 遺伝子に病的バリエーションを持つ親戚有】というような、自身や近親者に病的バリエーションがある場合は RRSO への意思決定を促進する因子になる^{35-37,41,43,47)}。加えて、【がん既往有】【乳がんの既往歴有】【がんの家族歴】【乳がんの家族歴有】【卵巣がんの家族歴有】【第1度および

表：遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術への意思決定に関する海外の動向

	要因	
人口統計学的因子	年齢：高齢【↑】 Casalino(2023), Nagashima(2023), Lynce(2021), Park(2020), Kearton(2018), Meiser(2018), Mai(2017), Shigehiro(2016), Tong(2015), Singh(2013), Miller(2010) ※年齢規定がある論文 ・50歳以上【↑】 Singh(2013) ・50歳未満【↓】 Casalino(2023) ・45歳以上【↑】 Nagashima(2023), Shigehiro(2016) ・40歳以上【↑】 Meiser(2018)	
	閉経後【↑】 / 閉経前【↓】 Perez(2023)*, Casalino(2023), Kearton(2018), Mai(2017), Shigehiro(2016)	
	既婚状態【↑】 Nagashima(2023), Mai(2017), Shigehiro(2016), Tong(2015)	
	出産経験有【↑】 Perez(2023)*, Singh(2013), Miller(2010)	
	分娩数が多い【↑】 Nagashima(2023), Segerera(2020), Chai(2014)	
	子ども有【↑】 / 子ども無【↓】 Perez(2023)*, Park(2020), Kearton(2018), Miller(2010)	
	高収入【↑】 Lynce(2021)	
	フルタイムの仕事ではない【↑】 Lynce(2021)	
	教育水準・学歴が低い【↑】 Kearton(2018), Mai(2017), Miller(2010)	
	非ヒスパニック系白人の人種 / 民族【↑】 Tong(2015)	
	黒人女性（ヒスパニックおよび非ヒスパニック系白人と比べて）【↓】 Cragun(2017)	
	病歴的因子	BRCA 遺伝子に病的バリエント有【↑】 Casalino(2023), Perez(2023)*, Segerera(2020), Park(2020)
		BRCA 遺伝子に病的バリエントを持つ親戚有【↑】 Ladd(2020), Kearton(2018)
がん既往有【↑】 Mai(2017)		
乳がんの既往歴有【↑】 Perez(2023)*, Lynce(2021), Kearton(2018), Mai(2017), Shigehiro(2016), Chai(2014), Miller(2011)		
がんの家族歴有【↑】 Kearton(2018), Shigehiro(2016), Howard(2011)		
乳がんの家族歴有【↑】 Perez(2023)*		
卵巣がんの家族歴有【↑】 Perez(2023)*, Meiser(2018), Tong(2015), Miller(2010)		
第1度および第2度近親者が乳がん罹患歴有【↑】 Van(2015)		
第1度および第2度近親者が乳がんで死亡した家族歴有【↑】 Singh(2013)		
骨盤がんで死亡した母親の既往【↑】 Singh(2013)		
乳房切除（RRM 含）の既往歴有【↑】 Park(2020), Van(2015), Singh(2013)		
外科的閉経の回避，妊孕性の温存，性機能障害に関する懸念，ホルモン補充療法の回避【↑】 Perez(2023)*		
遺伝学的検査からの期間が長い【↑】 Kearton(2018)		
遺伝学的検査から2年以内【↑】 Singh(2013)		
心理社会的因子	BRCA 遺伝子へ病的バリエントがあるリスク認識有【↑】 Casalino(2023), Perez(2023)*, Segerera(2020), Tong(2015), Chai(2014), Singh(2013), Miller(2010)	
	卵巣癌リスク認識有【↑】 Perez(2023)*（※RRSDOよりRRSOを選択），Park(2020), Ladd(2020), Mai(2017), Shigehiro(2016), Tong(2015), Howard(2011), Miller(2010)	
	がんに関連した不安・苦痛・心配や罹患の恐怖【↑】 Segerera(2020), Shigehiro(2016), Tong(2015), Miller(2010)	
	RRSOの必要性・効果的・長所への認識有【↑】 Ladd(2020), Park(2020), Segerera(2020), Mai(2017), Shigehiro(2016)	
	自己の健康上の安全に必要と認識有【↑】 Segerera(2020), Howard(2011)	
	OCSに対する心配【↑】 / OCSの有効性への認識有【↓】 Mai(2017)	
	手術に対する恐怖【↓】 Miller(2010)	
	自分の人生のコントロール感を維持するため【↑】 Miller(2010)	
	家族に対する義務感（母親役割の義務を果たすため）【↑】 Howard(2011), Miller(2010)	
	配偶者，家族 / 友人，医師の勧め【↑】 Shigehiro(2016), Howard(2011)	
	更年期症状（早発閉経），不妊，女性らしさの喪失の懸念有【↓】 Perez(2023)*, Mai(2017), Howard(2011), Miller(2010)	
	曖昧さが嫌い【↓】 / 曖昧さがあっても問題ない【↑】 Perez(2023)*, Ladd(2020)	

補足

- ・【↑】はRRSOを促進する要因
- ・【↓】はRRSOを抑制する要因
- ・*はRRSDO (risk-reducing salpingectomy with delayed oophorectomy) 対象の文献
- ・OCSはovarian cancer screenin

第2度近親者が乳がん罹患歴有」というような、HBOCに関連するようながん罹患がある場合もRRSOへの促進する因子になると報告されている^{24, 32, 33, 35, 37-40, 42, 44, 47}。心理的因子と関連する【第1度および第2度近親者が乳がんで死亡した家族歴有】【骨盤がんで死亡した母親の既往】のような近親者にHBOCに関連するがんで死亡したということも意思決定への促進因子になる報告もある³⁴。その他、【乳房切除（RRM含）の既往歴有】^{34, 43, 47}があることやRRSDO（risk-reducing salpingectomy with delayed oophorectomy）のような先に卵管を切除し、時期をみて卵巣を摘出するような場合は、【外科的閉経の回避、妊孕性の温存、性機能障害に関する懸念、ホルモン補充療法の回避】³⁵と、より複雑な意思決定の因子が報告されている。また、【遺伝学的検査からの期間が長い】が意思決定に促進するという報告³⁷もあれば、【遺伝学的検査から2年以内】の方が意思決定を促進するという報告³⁴もあり、遺伝学的検査と意思決定要因はさまざまな結果が報告されている。以上より、HBOCに関連する罹患歴や家族歴は患者自身に現実的な事実を示すものであり、RRSOへの意思決定を促進すると考えられる。

心理社会的因子について

心理社会的因子としては、1つは【BRCA 遺伝子へ病的バリエーションがあるリスク認識有】【卵巣がんリスク認識有】のようなリスク罹患の認識^{24, 33-36, 38-43, 47}や【がんに関連した不安・苦痛・心配や罹患の恐怖】があることで、卵巣がんのリスクやがんの不安を減らすことになるRRSOの意思決定を強める要因になっていた^{33, 39-41}。次に、【RRSOの必要性・効果的・長所への認識有】【自己の健康上の安全に必要と認識有】【OCS（ovarian cancer screenin）に対する心配】のようなRRSOが自分にとってメリットがあると判断するような状況が意思決定の促進要因となっていた^{24, 38, 39, 41, 43, 47}。逆に、RRSOという【手術に対する恐怖】がある場合は抑制する要因となっていた³³。3つ目に、RRSOが卵巣がんのリスクをコントロールする確実性を高めることから、【自分の人生のコントロール感を維持するため】ということや、がんで亡くなるリスクを減少させて母親としての役割を全うするための【家族に対する義務感】があることもRRSOへの意思決定する要因になっていた^{24, 33}。また、信頼する【配偶者、家族/友人、医師の勧め】も促

進要因となっていた^{24, 39}。4つ目としては、【更年期症状（早発閉経）、不妊、女性らしさの喪失の懸念有】があればRRSOへの意思決定を抑制する要因となっており^{24, 33, 35, 38}、類似する要因としてRRSOによる手術後の生活の質（例えば、更年期症状や性機能）にどのような影響を与えるか、またホルモン療法の妥当性を含め、手術の潜在的副作用をどのように管理するかに関連してRRSOが持つ不確実性に対する【曖昧さが嫌い】ということも抑制する因子であった^{35, 47}。心理社会的因子としては、卵巣がんリスク低減による不安低減がRRSO意思決定要因として大きく、逆にRRSOがもたらす弊害が抑制因子となっていることが予測できた。

おわりに

RRSOへの意思決定に関する文献より、RRSO自体が、まだがんを発症していない臓器を取り出す手術であるため意思決定の上での決断の難しさがある。RRSOを意思決定した背景をしっかりと捉えておくことも支援の上で重要であり、また介入のアプローチの視点に繋がると思われる。何よりも、HBOCの患者が乳がん・卵巣がんで亡くならないようにするための重要な情報としてヘルスケアに活かせるように支援する必要がある。

文 献

- 1) 厚生労働省：令和2年度診療報酬改定の概要（技術的事項）。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000616844.pdf>（2023年8月15日検索）
- 2) Hirasawa, A., Imoto, I., Naruto, T., Akahane, T., *et al.*: Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*, 8(68): 112258-112267, 2017
- 3) Enomoto, T., Aoki, D., Hattori, K., Jinushi, M., *et al.*: The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARACTERIZING the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TESting of BRCA (CHARLOTTE). *International journal of gynecological cancer*, (6): 1043-1049, 2019

- 4) Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., *et al.*: Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.*, **317**(23) : 2402-2416, 2017
- 5) Chen, S., Parmigiani, G.: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology.*, **25**(11) : 1329-33, 2007
- 6) Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., *et al.*: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute.*, **105**(11) : 812-22, 2013
- 7) Hartmann, L. C., Lindor, N. M.: The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine.*, **374**(5) : 454-468, 2016
- 8) Brohet, R. M., Velthuisen, M. E., Hogervorst, F. B., Meijers-Heijboer, H. E., *et al.*: Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *Journal of Medical Genetics.*, **51**(2) : 98-107, 2014
- 9) Rebbeck, T. R., Kauff, N. D., Domchek, S. M.: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Journal of National Cancer Institute.*, **101**(2) : 80-87, 2009
- 10) Eleje, G. U., Eke, A. C., Ezebialu, I. U., Ikechebelu, J. I.: Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, **8**(8) : CD012464, 2018
- 11) Sekine, M., Enomoto, T., Arai, M., Den, H., *et al.*: Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan : optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Journal of Gynecol Oncology.*, **33**(4) : e46, 2022
- 12) Sherman, M. E., Piedmonte, M., Mai, P. L., Ioffe, O. B., *et al.*: Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy : primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *Journal of Clinical Oncology.*, **32**(29) : 3275-3283, 2014
- 13) Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Narod, S. A., *et al.*: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *The New England Journal of Medicine.*, **346**(21) : 1616-1622, 2002
- 14) Powell, C. B., Kenley, E., Chen, L. M., Crawford, B., *et al.*: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers : role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *Journal of Clinical Oncology.*, **23**(1) : 127-132, 2005
- 15) Domchek, S. M., Friebel, T. M., Garber, J. E., Isaacs, C., *et al.*: Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.*, **124**(1) : 195-203, 2010
- 16) National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines 2019, Version 3.2019.) : Genetic/familial high-risk assessment : Breast and ovarian. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. (2023年8月15日検索)
- 17) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : Practice Bulletin No 182 : Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstetrics and gynecology.*, **130**(3) : e110-e126, 2017
- 18) Nagashima, M., Ishikawa, T., Asami, Y., Hirose, Y., *et al.*: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for Japanese women with hereditary breast and ovarian cancer : a single-institution 10-year experience. *Japanese Journal of Clinical Oncology.*, **53**(6) : 472-479, 2023
- 19) Nomura, H., Abe, A., Fusegi, A., Yoshimitsu, T., *et al.*: Impact of the coverage of risk-reducing salpingo-oophorectomy by the national insurance system for women with BRCA pathogenic variants in Japan. *Scientific reports.*, **13**(1) : 1018, 2023.
- 20) Parker, W. H., Jacoby, V., Shoupe, D., Rocca, W.: Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Women's Health.*, **5**(5) : 565-576,

2009

- 21) Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., *et al.*: Premature menopause or early menopause : long-term health consequences. *Maturitas.*, **65**(2) : 161-166, 2010
- 22) Finch, A., Beiner, M., Lubinski, J., Lynch, H. T., *et al.* : Salpingo-oophorectomy and the risk of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers in Women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA.*, **296**(2) : 185-192, 2006
- 23) Padamsee, T. J., Wills, C. E., Yee, L. D., Paskett, E. D. : Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Research.*, **19**(1) : 34, 2017
- 24) Howard, A. F., Balneaves, L. G., Bottorff, J. L., Rodney, P. : Preserving the self : the process of decision making about hereditary breast cancer and ovarian cancer risk reduction. *Qual Health Research.*, **21**(4) : 502-519, 2011
- 25) Shuster, L. T., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., Rocca, W. A. : Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long term health. *Menopause international.*, **14**(3) : 111-116, 2008
- 26) Hickey, M., Rio, I., Trainer, A., Marino, J. L., *et al.* : What information do healthcare professionals need to inform premenopausal women about risk-reducing salpingo-oophorectomy?. *Menopause international.*, **27**(1) : 20-25, 2020
- 27) Cherry, C., Ropka, M., Lyle, J., Napolitano, L., *et al.* : Understanding the needs of women considering risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Cancer Nursing.*, **36**(3) : E33-E38, 2013
- 28) Rosenberg, S. M., Greaney, M. L., Patenaude, A. F., Sepucha, K. R., *et al.* : "I don't want to take chances.": a qualitative exploration of surgical decision making in young breast cancer survivors. *Psycho-Oncology.*, **27**(6) : 1524-1529, 2018
- 29) Hartmann, L. C., Lindor, N. M. : The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine.*, **374**(5) : 454-468, 2016
- 30) Padamsee, T. J., Wills, C. E., Yee, L. D., Paskett, E. D. : Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res Treat.*, **19**(1) : 34, 2017
- 31) Meadows, R., Padamsee, T. J., Paskett, E. D. : Distinctive psychological and social experiences of women choosing prophylactic oophorectomy for cancer prevention. *Health care for women international.*, **39**(5) : 595-616, 2018
- 32) Meiser, B., Quinn, V. F., Mitchell, G., Tucker, K., *et al.* : Psychological outcomes and surgical decisions after genetic testing in women newly diagnosed with breast cancer with and without a family history. *European Society of Human Genetics.*, **26**(7) : 972-983, 2018
- 33) Miller, S. M., Roussi, P., Daly, M. B., Scarpato, J. : New strategies in ovarian cancer : uptake and experience of women at high risk of ovarian cancer who are considering risk-reducing salpingo-oophorectomy. *American Association for Cancer Research.*, **16**(21) : 5094-5106, 2010
- 34) Singh, K., Lester, J., Karlan, B., Bresee, C., *et al.* : Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *American journal of obstetrics and gynecology.*, **208**(4) : 329, e1-6, 2013
- 35) Perez, L., Webster, E., Bull, L., Brewer, J. T., *et al.* : Patient perspectives on risk-reducing salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk-reduction : A systematic review of the literature. *Gynecologic oncology.*, **173** : 106-113, 2023
- 36) Casalino, S., Bruce, S., Serfas, K., Altman, A. D., *et al.* : Exploring the role of a multidisciplinary hereditary gynecologic oncology clinic in epithelial ovarian cancer risk-reducing surgical decision-making practices : A mixed-methods study. *Journal of genetic counseling.*, **32**(3) : 728-743, 2023
- 37) Kearton, S., Wills, K., Bunting, M., Blomfield, P., *et al.* : Cancer risk management in Tasmanian women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial cancer.*, **17**(3) : 333-344, 2018
- 38) Mai, P. L., Piedmonte, M., Han, P. K., Moser, R. P.,

- et al.*: Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199 : An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology.*, **145** (1) : 122-129, 2017
- 39) Shigehiro, M., Kita, M., Takeuchi, S., Ashihara, Y., *et al.*: Study on the psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1/2 mutation carriers in Japan : A preliminary report. *Japanese journal of clinical oncology.*, **46**(3) : 254-259, 2016
- 40) Tong, A., Kelly, S., Nusbaum, R., Graves, K., *et al.*: Intentions for risk-reducing surgery among high-risk women referred for BRCA1/BRCA2 genetic counseling. *Psychooncology.*, **24**(1) : 33-39, 2015
- 41) Segerer, R., Peschel, C., Kämmerer, U., Häussler, S., *et al.*: Factors impacting on decision-making towards prophylactic surgeries in BRCA mutation carriers and women with familial predisposition. *Breast care (Basel, Switzerland).*, **15**(3) : 253-259, 2020
- 42) Chai, X., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., *et al.*: Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment.*, **148**(2) : 397-406, 2014
- 43) Park, S. Y., Kim, Y., Kim, S.: Factors associated with the decision to undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy among women at high risk for hereditary breast and ovarian cancer : a systematic review. *Korean journal of women health nursing.*, **26**(4) : 285-299, 2020
- 44) Lynce, F., Schlam, I., Geng, X., Peshkin, B. N., *et al.*: BRCA1/2 mutations and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy among Latinas : The UPTAKE study. *Journal of genetic counseling.*, **30** (2) : 383-393, 2021
- 45) Cragun, D., Weidner, A., Lewis, C., Bonner, D., *et al.*: Racial disparities in BRCA testing and cancer risk management across a population-based sample of young breast cancer survivors. *Cancer.*, **123**(13) : 2497-2505, 2017
- 46) Metcalfe, K., Eisen, A., Senter, L., Armel, S., *et al.*: International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British journal of cancer.*, **121** (1) : 15-21, 2019
- 47) Ladd, M. K., Peshkin, B. N., Senter, L., Baldinger, S., *et al.*: Predictors of risk-reducing surgery intentions following genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Translational behavioral medicine.*, **10**(2) : 337-346, 2020

International Trends in Decision-making Regarding Risk-reducing Salpingo-oophorectomy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Yoshie Imai¹⁾, Yuka Mori¹⁾, Sachiko Mitarai²⁾, Yuko Irisawa³⁾, Megumi Ookawa⁴⁾, Saki Hinoshita⁵⁾, Aya Shimokawa⁶⁾, Rie Notomi⁷⁾, Hitomi Matsumoto⁸⁾, Akiko Abe⁹⁾, Kanako Yoshida¹⁾, Yoshie Murakami¹⁰⁾, Yuko Takeda¹¹⁾, Yuko Kawasaki¹²⁾, and Tomoka Sakamoto¹⁾

¹⁾*Tokushima University, Tokushima, Japan*

²⁾*NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan*

³⁾*The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan*

⁴⁾*St Luke's International Hospital, Tokyo, Japan*

⁵⁾*Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan*

⁶⁾*National Hospital Organization Kokura Medical Center, Fukuoka, Japan*

⁷⁾*Akita University Hospital, Akita, Japan*

⁸⁾*Hyogo Prefectural Harima-Himeji General Medical Center, Hyogo, Japan*

⁹⁾*Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan*

¹⁰⁾*Toho University, Tokyo, Japan*

¹¹⁾*Keio University, Tokyo, Japan*

¹²⁾*University of Hyogo, Hyogo, Japan*

SUMMARY

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) has been reported to account for about 10-15% of all ovarian cancers, and risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is regarded as the only preventive measure against the risk of such cancers. It is important for patients with BRCA 1/2 pathogenic variants to undergo RRSO after childbearing, between the ages of 35 to 45, but a multifaceted perspective is needed when considering this procedure, as it may cause physical and psychological problems. This paper discusses factors that influence decision-making regarding RRSO from three perspectives : demographics, medical history, and psychosociology, with reference to previous studies. Accurate insight into the background that led to the decision to undergo RRSO is crucial for support. Above all, it is essential to utilize such insight in health-care as vital information to prevent death from breast or ovarian cancer among HBOC patients.

Key words : Decision-making, Regarding Risk-reducing Salpingo-oophorectomy, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

総説 (第51回徳島医学会賞受賞論文)

徳島県立海部病院における医療格差是正と医師働き方改革のための遠隔医療 ～ 遠隔救急診療と5G遠隔診療 ～

影 治 照 喜¹⁾, 浦 岡 秀 行²⁾, 中 村 勝²⁾, 立 石 聖 士²⁾, 川 人 圭 祐³⁾,
堀 太 貴³⁾, 細 木 美 苗³⁾, 金 子 遥 祐³⁾, 森 建 介³⁾, 石 田 晃 基³⁾,
岡 博 文¹⁾, 稲 葉 香 織⁴⁾, 稲 葉 圭 佑⁴⁾, 白 神 敦 久⁵⁾, 坪 井 光 弘⁶⁾,
松 本 大 資⁶⁾, 美 馬 俊 介⁷⁾

¹⁾ 徳島県立海部病院脳神経外科

²⁾ 同 整形外科

³⁾ 同 内科・総合診療科

⁴⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野

⁵⁾ 徳島県立中央病院糖尿病・代謝内科

⁶⁾ 同 呼吸器外科

⁷⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学

(令和5年12月25日受付) (令和5年12月27日受理)

過疎地域自治体病院にとって、救急医療や専門医療は地域住民に対して必要不可欠な医療である。しかし、徳島県立海部病院では過去に絶対的な医師不足から病院存亡の危機に何度も直面してきた。少ない医師で、持続可能な救急医療と専門医療を行うためには従来の対面診療だけでは限界と困難があり、この課題を解決するためにデジタル技術を応用して医療変革を行う digital transformation (DX) が必要である。当院では、医療DXとして、遠隔医療を導入し活用してきた。救急医療に対して2013年から遠隔救急診療支援システムを、専門医療に対して2018年から遠隔オンライン診療を開始した。前者は、病院で撮影した医療画像をスマートフォンやタブレットに送信して当直医支援や病院間連携を行うものである。後者は、遠隔地医療機関の専門医が当院に来院した患者診療を行うもので、最近では第5世代移動通信方式(5G)回線を利用している。これらの遠隔医療を行うことで、医療の質を担保して、医師と患者両者の精神的・肉体的な負担を軽減させることが可能となり、過疎地域医療機関でも持続可能な救急医療と専門医療を実践することで、都市部と過疎地域の医療格差是正に寄与する可能性がある。

はじめに

徳島県立海部病院(海部病院)は、徳島市内から約80km南部の海部郡牟岐町に立地し、徳島市内からは公共交通機関や車でも約2時間かかり、典型的な過疎地域である「海部地域」の中核医療機関である。海部地域は、少子高齢化の進展とともに人口減少が海部地域でも加速し、他の過疎地域と同じように、医師不足が深刻な問題になっている。この影響は、救急医療や専門医医療の継続に波及しており、医療崩壊の危機に直面してきた。この課題解決のために、当院では積極的に遠隔医療を早期に導入し推進してきた。

いわゆる「遠隔医療」は情報通信機器を活用した健康増進、医療に関する行為全般を指す¹⁾。この遠隔医療のうち、医師-患者間において、情報通信機器を介して患者の診察および診断を行い、その結果の伝達や処方などをリアルタイムに実施する行為を「オンライン診療」と呼んでいる¹⁾。厚生労働省は、平成30年に「オンライン診療の適切な実施に関する指針」を策定し¹⁾、さらにオンライン診療だけでなく、その他の遠隔医療が幅広く適正に推進されるよう、「オンライン診療その他の遠隔

医療の推進に向けた基本方針」を令和5年に策定した²⁾。また、遠隔医療の普及促進のために、全国で導入している医療機関や地域の事例集をまとめた³⁾。診断用の高精細画像を遠隔地に一括して伝送するためには、相対的に高速・大容量の通信回線が必要となる。従来に比べて約10倍の超高速・大容量通信と超高信頼・低遅延通信が可能な第5世代移動通信方式(5G)の登場により医療への応用が期待された。2017年から総務省が主体となって、「5G総合実証実験」が3年間の計画で実施され、その中で過疎地域診療所と大学病院を結び、過疎地域医師と患者を専門医が支援する遠隔医療も実施された⁴⁻⁷⁾。

海部病院では救急診療支援としてスマートフォンを用いた遠隔救急支援システムを2013年に導入した⁸⁾。また、徳島県立中央病院(中央病院)の専門医によるオンライン診療を2018年から開始し、2020年に5G遠隔医療実証実験を当院と中央病院の間で行い、2021年に実装化した⁹⁾。

1. 海部病院での遠隔医療の取り組み

1-1 徳島県立海部病院遠隔救急診療支援システム(k-support)(図1)

1-1-1 k-support導入の経緯と経過

救急医療に関しては、海部地域での脳卒中を含む救急医療レベルの向上と医師の負担軽減を目的としてk-supportを2013年2月から開始した。これは、主には急性期脳卒中診療支援を目的で導入し、「SYNAPSE Erm」のアプリを使用した。そして2018年2月からは、さらに急性期脳卒中だけでなく、全診療科疾患の救急医療の質向上と医師の負担軽減のために、クラウド型アプリである「JOIN」を導入した。登録医師のスマートフォン・タブレットに「JOIN」アプリを導入し、患者のCT、MRI、単純写真などの画像を全員に一斉送信し、各医師間でツイートをを行い診断や治療について議論を行い、治療方針を決定する。そして、高度医療が必要のために搬送となった場合には、搬送先の救命救急室のタブレットに海部病院で撮影したCTやMRI画像を送信する。これにより、患者到着の前に搬送病院での受け入れ準備が可能となる。海部病院では、徳島大学病院、徳島赤十字病院、那賀町立上那賀病院との間で病院間連携を行った。これは、高エネルギー外傷、脳卒中、急性冠動脈疾患、大動脈解離などの救急患者やCOVID-19患者に対して、救急患者の診断や治療方針について大学病院や赤

十字病院の専門医師にコンサルトして、搬送の必要性を協議している。また上那賀病院とは脳卒中患者の診療について診療支援を行っている。



図1 海部病院遠隔救急システムの概要

1-1-2 k-supportの結果

システム導入後の2013年2月から2018年2月までは、「SYNAPSE Erm」を用いて650例で、2018年2月から2022年9月末までは「JOIN」を用いて1083例、両者合わせて1733例の救急患者でk-supportで診療支援を行った。2018年以降に「JOIN」を用いた症例は1083例あり、それまでの「SYNAPSE Erm」に比べて約3倍に使用頻度が増加していた(図2)。この1083例中、海部病院救急支援が581例(54%)、COVID-19支援が294例(27%)、両者で875例(81%)であった。病院間連携は、①海部—徳島赤十字病院連携106例(10%)、海部—上那賀病院連携87例(8%)、海部—徳島大学連携15例(1%)で、合わせて208例(19%)の病院間連携の使用頻度であった(表1)。この海部病院救急患者(COVID-19患者は除く)581例について、使用時間帯、対象診療科、利用した医師の年齢、コンサルト後の転帰、当該診療科医師のオンコールの有無について検討した。使用時間帯は、97%は休日・夜間の時間外使用で、平日時間内使用はわずか3%であった。疾患分類は全診療科に及び、脳神経外科疾患50%、整形外科疾患42%、内科疾患8%であった。そして、治療方針の検討の結果、25%で帰宅、62%で当院入院、8%で高度医療機関への転院搬送となった。k-supportを使用後に、処置や手術のために、実際に当該診療科医師によるオンコール出勤が必要であった件数は18%で、82%は当直医がk-support支援の下で単独で診療にあたり、オンコール出勤が不要となっていた。

海部病院の救急車搬送件数に関しては、2006年から2012年までの本システム導入前は、年間平均搬送件数は

850.0件であったが、システム導入後の2013年から2021年までは962.4件と約13%増加していた。また海部病院救急搬送率（海部病院救急搬送患者数/海部地域および高知県東洋町救急搬送患者数）は、導入前が61.8%であったのが68.0%に増加していた。

海部病院遠隔救急診療支援システム

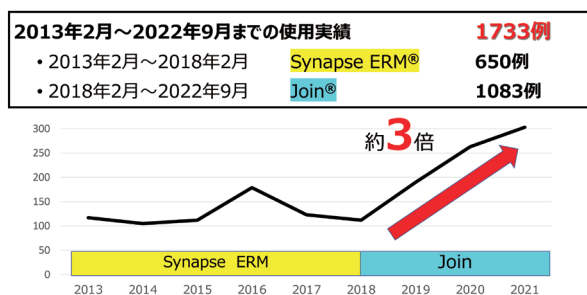


図2 海部病院遠隔救急システムの年次推移

表1 海部病院遠隔救急支援システムの使用実績

海部病院遠隔救急支援 1083例 2018年2月～2022年9月		
海部病院医師支援	875例	81%
①海部病院救急支援	581例	54%
①院内COVID支援	294例	27%
病院間連携	208例	19%
②海部病院—徳島赤十字病院間	106例	10%
③海部病院—上那賀病院間	87例	8%
④海部病院—徳島大学病院間	15例	1%

1-1-3 医師へのアンケート（表2）

海部病院医師10名、上那賀病院医師5名に本システムについてアンケートを行った。「質問1 救急診療に役立っているか」には、94%で「大変に役立っている」で、「質問2 医師の働き方改革に役立っているか」には、同じく94%で「大変に役立っている」であった。「質問3 救急当番時に本システムで「助けられた」と感じることはあったか」の問いには、100%で「大変にある」。「質問4 過去の経験から本システムがあればよかったと感じるか」の問いには、94%で「大変ある」と回答した。「質問5 他の医療機関での本システムは必要か」との問には、81%で「絶対必要である」との意見であった。自由記載では、「若手医師の負担が軽減できています。」「専門医に相談できて助かっています。」「全国で広がっ

てほしいシステムです。」「これが無ければコロナ診療を乗り切れなかったと思います。」「夜間の呼び出しが格段に減り、労働時間の削減や効率化ができています。」「入退院の判断に困るときにコンサルトできて助かっています。」「本システムがないところで仕事はしたくないと感じるくらい助かっています。」などの非常に肯定的な意見が大多数であった。

表2 海部病院遠隔救急支援システムに対する医師アンケート

医師へのアンケート

質問1 救急診療に役立っているか？	大変役立っている 94%	まあまあ役立っている 4%
質問2 「医師の働き方改革」に役立っているか？	大変役立っている 94%	まあまあ役立っている 4%
質問3 救急当番時に「助けられた」と感じることはあったか？	大変にある 100%	
質問4 過去の経験から本システムがあればよかったと感じたことはあるか？	大変にある 94%	たまにある 6%
質問5 他の医療機関でも必要と思うか？	絶対必要 81%	どちらかといえば必要 19%

1-2 5G 遠隔オンライン診療

1-2-1 第4世代移動通信方式（4G）遠隔オンライン診療

専門医による診療機会の確保と医師・患者の負担軽減のために、専門医による遠隔オンライン診療を2018年に導入した。当院の外来支援をしていた中央病院 代謝・内分泌内科 白神敦久医師が、既存の4G回線のテレビ会議システムを用いて「遠隔糖尿病外来」を中央病院と海部病院間で開始した。白神医師は月に1回、当院の外来診療を対面で行っていたが、外来患者数が増加したために外来枠を増やす必要性が生じた。しかし当院まで来る時間的余裕が無かったことから止む無く、対面診療に代わり、4G回線による既存のテレビ会議システムを用いた遠隔糖尿病外来を開始した。2018年7名、2019年32名、2020年56名、合計でのべ95名で4G回線を用いて遠隔外来診療を実施した。

1-2-2 5G 遠隔診療支援実証実験

2020年春から5Gが商用化され一般に使用できるようになり、5Gにより高速・大容量のデータが低遅延で多数接続が可能となった。NTTドコモ四国支社と徳島県が協力して2020年1月14日から2月14日の期間、徳島県の基幹病院である中央病院と海部病院の間で、5Gによる遠隔医療実証実験を行った。このときの画像評価は高

精細で遅延はなく臨床診断が十分に可能なものであった。

しかし、この実証実験の問題点として、安定した通信開始までに準備が必要であり、接続の煩雑さと相まってすぐの実用化には困難であると思われた。また、一方向のみの送信であり、双方向からの送信と受信は不可能であり、中央病院から専門医の画像は別途インターネット経由の Web 会議システムを使用せざるを得なかった。したがって、複数の医療機関が参加する遠隔診療については機器整備が煩雑になることや、複数のモニターが必要になること、医師同士のコミュニケーションのためには別のモニターに視線を移す必要があり、内視鏡検査や手術の際にはリスクが生じること、映像画面に描画（アノテーション）ができない欠点があった。

1-2-3 5G 遠隔医療の実装化に向けての取り組み

1-2-3-1 映像伝送と音声コミュニケーションシステムの一元化とクラウド化

送信側と受信側の双方向の映像・音声伝送を同時に可能とするために、NTT ドコモ四国支社が構築した、クラウド型映像配信システムである「Zao Cloud View」を2021年3月に導入した。これによりインターネットを経由しない閉域システムで使用が可能となり、高いセキュリティが担保された。また、2022年10月には映像へのアノテーションも可能となった。さらに、クラウド化により、それまでの Peer to Peer 対応であったのが柔軟に複数の医療機関で閲覧・切り替えが可能となった。そのため、コミュニケーションシステムも別途追加で用意する必要がなくなり「Zao Cloud View」で一元化することができた。これにより、2021年4月からキャリア5Gによる遠隔診療が、通常診療として実施可能となった。さらに2022年10月には4K 対応した「smart-telecaster Zao-X」を導入し「Zao Cloud View」をバージョンアップした。

1-2-3-2 遠隔診療の診療科拡大（図3）

2020年1月の実証実験の結果を踏まえて、2020年6月に徳島県とNTT ドコモとの間で協定が締結された。そして、2021年4月には海部病院で遠隔糖尿病外来と緊急内視鏡支援が5G 回線で開始となった。2021年8月には遠隔形成外科外来が、2022年6月には遠隔呼吸器外科外来が海部病院で開始された。徳島県西部の基幹病院である徳島県立三好病院（以下、三好病院）では2022年4月から遠隔皮膚科外来が、2023年3月から遠隔糖尿病外来

が開始された。



図3 海部病院5G 遠隔オンライン診療

1-2-3-3 遠隔診療専用室の設置（図4）

海部病院では遠隔診療のために、専用の5G 遠隔診療室を2022年4月に設置した。さらに、徳島県内の遠隔医療拡充のために、中央病院では、2023年5月の「ER 棟」の新規増築に伴って4室の専用の遠隔診療室を設けた。



図4 徳島県立中央病院 ER 棟 遠隔診療室

1-2-4 徳島県立病院5G 遠隔医療の実装化

2021年4月からはキャリア5G が実装化されてからはこれを臨床導入した。更に、ローカル5G は2021年8月に両病院間で設置された。2023年5月末までに海部病院で444名、三好病院で28名、合計472名で遠隔診療を行った。

1-2-4-1 海部病院—中央病院間（図5）

2018年12月から2023年5月末までにのべ444名の遠隔診療を行った。遠隔糖尿病外来は2018年12月から4G 回線で95名、2021年4月以降は5G 回線で134名、合計で229名実施した。遠隔形成外科外来は2021年8月から開始し、2023年5月末までにのべ112名実施した。遠隔呼吸器外科外来は2022年6月に開始し、のべ98名で実施し

た。また、緊急内視鏡支援は5例で実施した。2018年は7名、2019年32名、2020年56名、2021年85名、2022年226名と5G回線導入後は飛躍的に増加した。糖尿病外来が52%、形成外科外来が25%、呼吸器外科外来が22%であった。

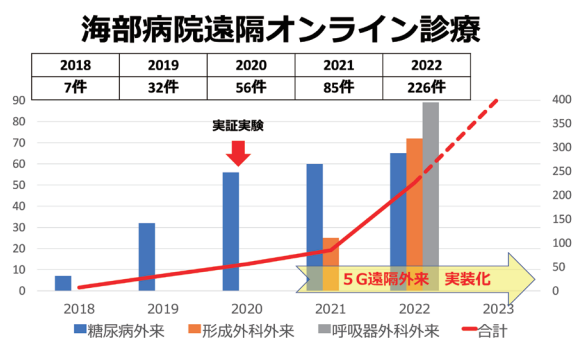


図5 海部病院遠隔オンライン診療件数

1-2-4-2 三好病院—中央病院間

2022年からのべ28名で5G遠隔診療を行った。遠隔皮膚科外来は2022年8月から、遠隔糖尿病外来は2023年3月から開始した。

2. 考察

遠隔医療は、情報通信技術の発展並びに地域の医療提供体制や医療ニーズの変化に伴って、近年ますます需要が高まっている。近年は、新型コロナウイルス感染症の対応において、徐々に活用されてはいるものの、必ずしも幅広く普及が進んでいるとは言えない状況である。このため、厚生労働省は、「オンライン診療その他の遠隔医療の推進に向けた基本方針」を令和5年6月に策定した²⁾。

都市部と過疎地域の「医療格差」が生じている原因の一つが、両者間の「移動時間」と「距離」である。また過疎地域では都市部より人口減少と高齢化が急速に進行しており、地域住民の移動手段は限られてきている。また、近年、「医師の働き方改革」が進められており、医療の効率化と合理化の観点から医師を都市部医療機関へ集約化させる傾向にある。医師と住民の両者にとって、この「移動時間」と「距離」の問題が解決されない限り、「医療格差」はますます拡大していくと思われる。徳島県立海部病院は、徳島県南部海部地域と高知県東部の救急医療、災害医療、慢性期医療、在宅医療を担っている。

2003年には常勤医師は18名在籍していたが、2004年以降、海部病院の医師不足は深刻で、病院存亡の危機に何度も直面した。その影響は、すべて地域住民に波及し、救急医療や専門的治療のために、居住地から離れた高次医療機関への搬送や通院や、場合によっては診療機会を失う状況にも陥った。医療格差の状況を少しでも改善し、かつ同時に、医師の負担軽減を行い、持続可能な医療の実践と継続のためには、遠隔医療の導入が必要であった。

2-1 遠隔救急診療支援システム

厚生労働省が策定した基本方針の中で、「遠隔救急支援」は「専門の医師が在院していない医療機関において救急対応が必要な患者を受け入れた際に、遠隔地にいる専門の医師に患者の検査画像等を共有しながら、治療や搬送等に関する相談を行うもの」と定義されている²⁾。この「遠隔救急支援」は、国土の広大な欧米で遠隔脳卒中診療(telestroke)として早くから導入されている。特に専門医が不在の地域での脳卒中診断の遠隔画像診断の有効性はすでに報告されている¹⁰⁾。また急性期脳梗塞に対して、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベーター(rt-PA)の静脈内投与においては、地域格差問題の解決の手段としてのtelestrokeは脳卒中専門施設での本治療と比較して、同等の安全性と有効性が示されている¹¹⁻¹⁶⁾。American Heart Association/American Stroke Associationのガイドラインでは、telestrokeでCTやMRI画像を交えた地方病院と脳卒中センター内の脳卒中専門医の指示のもとに行われるrt-PA治療を推奨している¹⁷⁾。本邦でも脳卒中ガイドライン2015においてグレードCとして初めて推奨され、現在に至っている^{18,19)}。このように、遠隔救急支援は、専門医が潤沢な都市部よりも、少人数の脳卒中診療医が勤務する中規模地方都市や、さらに過疎地域の医療機関で従事する内科・総合診療医を支援する医療手段として有効であると考えられる。

海部病院では、急性期脳卒中診療の医療レベル向上と地域格差是正目的で2013年にスマートフォンを用いた遠隔救急医療支援システムを開始した。これにより、海部病院で今までに実施困難であったrt-PA静注療法を実施したこと²⁰⁾、またこの遠隔救急支援システムと少人数の脳神経外科医の直接診療により、脳卒中患者の発症から治療開始までの時間が著明に短縮し、高次医療機関への転院搬送が減少し、患者予後が徳島市内並みに改善していたことを報告した^{21,22)}。さらに2018年からは全診療科

対応型スマートフォンアプリに変更し、脳卒中だけでなく、救急疾患伝搬に当直医を支援するシステムに変更した。これにより、休日夜間の当直医が診療で困ったときに、常勤医師が支援することで、心理的安全性が担保され、医療資源の乏しい当院で「断らない救急医療」を継続できていることを報告した。これは、オンコール出勤を減らすことで「医師の働き方改革」に繋がっていた^{23,24)}。さらに、当院への救急搬送件数と搬送率は、システム導入後に増加していた。遠隔救急支援システムが当直医師の心理的安全性の担保とオンコール出勤の抑制、そして「断らない救急医療」の継続に大きく寄与していることが示された。

本システム導入により、当院と周辺医療機関間との連携が強化されている。現在、脳卒中のコンサルテーションは上那賀病院との間で行っている。上那賀病院には脳神経外科が不在であるために、個別患者の脳卒中や頭部外傷について、診断・治療方針について「遠隔コンサルト」を行っている。また、徳島赤十字病院—海部病院間、徳島大学病院—海部病院間の連携では、これらの高次医療機関に高度医療目的で、当院から転院搬送する際に、患者情報を事前に「JOIN」を用いて送信している。これにより、病院に到着してから即座に手術や血管内治療を開始できることで救命率向上に寄与している。

本システムの利点としては、①病院外から全診療科参加型、全医師参加型の救急当直医支援が可能、②外部からの当直支援医師に対する病院常勤医師の支援が可能、③当直業務に対して、すべての医師（研修医からベテラン医師まで）の「安心感」と「連帯感」の共有、④今、助けてほしい時に助けることが可能、⑤支援が必要な時には病院に参集可能な医師が参集、⑥高次医療機関へ転院搬送時に患者到着前に画像を送信することで到着後の治療開始の迅速化、⑦専門医不在医療機関への救急診療の支援が挙げられる。この結果、当院においては、少ない医師数であるが、持続可能な救急医療の実践のため本システムが果たしている役割は非常に大きいと言える。医師アンケートでは、全員が有用性と心理的安全性を感じ、他の医療機関でも導入すべきとする意見が大多数であった。

しかし、「遠隔救急支援」は全国的には地域に導入されている事例は少ない。令和2年に総務省が遠隔医療を実践している63団体（うち29は医療機関）に対して調査したところ、「遠隔救急支援」を運用しているのはわずか10%であった²⁵⁾。したがって、当院のような取り組み

は全国的には非常にまれであると言える。現在、当院を中心に「遠隔救急支援」を行っているが、全県展開には至っていない。和歌山県では、全国に先駆けて全県展開を行い、その有効性を報告している^{26,27)}。徳島県でも、全県的なシステムの拡充と医療機関との調整により、救急医療の質の向上と医師負担軽減が期待できる。

2-2 5G 遠隔オンライン診療

オンライン診療は医師—患者間において情報通信機器を用いて、患者診察や診断をリアルタイムに行うものであるが、その利点として、①患者の日常生活の情報を得ることによる医療の質の向上、②医療に対するアクセシビリティの確保、③患者の治療への能動的な参画による治療効果の最大化という3つのポジティブな目的が挙げられている²⁾。社会的には、地域で展開することで、離島やへき地などの医療資源の乏しい地域や、専門医の偏在といった社会的課題を解消することも可能となる。実際、令和3年に実施された、「へき地医療拠点病院およびへき地診療所における遠隔医療に関する調査研究」では、遠隔医療を利活用している医療機関は、へき地医療拠点病院では38%、へき地診療所では25%で、オンライン診療は前者が17.8%、後者が18.4%であった²⁸⁾。このように、へき地で、自治体が主導して、オンライン診療を積極的に導入することで「医療に対するアクセシビリティの確保」を実践している地域が出現している。

さまざまな検査手段を駆使できる病院内で行う対面診療に比べて、オンライン診療では患者から収集できる情報が限定されることが懸念される。また遠隔地の医師に届けられる画質性能や通信状況は、円滑に診察が行うことができるかどうか大きなウエイトを占める。すなわち、オンライン診療では、「空間」を超えて、「時間」を同期しないと成り立たないと言える。このためには2020年3月に商用サービスが開始された5Gの遠隔医療への導入が期待された。この5Gには、①超高速、②超低遅延、③多数同時接続という3つの特徴があり、4Gにくらべて10-100倍高速で、約1/10の低遅延で、約100倍の接続機器数を実現する^{29,30)}。令和5年に厚労省が策定した事例集に遠隔医療支援として5G導入事例が報告されているがまだ全国的に拡大していないのが現状である³¹⁾。徳島県では、全国に先駆けて、ローカル5Gとキャリア5Gを併用して、病院間の専門医によるオンライン診療と内視鏡検査などの支援として日常臨床で使用しているのが特徴である。

当院では、5G商用化に先立って、5Gの遠隔医療への効果の実証を行うために、5G遠隔診療支援実証実験を2020年1月に行った。4Gで遠隔診療を開始していた当院にとって、この実証実験を行ったことは大きな転機であった。5Gを用いた4K手術用内視鏡画像、4Kハンディカメラによる皮膚画像は、画質、色合い、滑らかさでは十分に臨床診断に役立つもので、画像の途切れもほとんど無かった。この実証実験で、4K画像が実臨床で遠隔地域にストレスなく、リアルタイムに送信可能で、実用性が非常に高いことが示された。しかしこのときの問題点として、一方向のみの送信であり、双方向からの同時送信と受信は不可能で、中央病院から専門医の画像は別途インターネット経由のブラウザを使用せざるを得なかった。実証実験から実用化に向けて、機器の開発・導入を行い2021年4月に5Gによる遠隔診療を本格的に開始した。それまでの糖尿病支援に加えて、2021年8月から遠隔形成外科外来を、2022年6月から遠隔呼吸器外科外来を開始した。2021年には遠隔診療件数が85件であったのが2022年には224件と2.6倍に増加した。今後の遠隔診療の全体的な拡充を目指して2023年5月に中央病院に専用の「遠隔診療室」を4室設けた。また現在、徳島県が主体となって、医療用ローカル5G網を構築中であり、さらなる遠隔診療に対応できる体制を目指している。

現在、海部病院では4Kカメラの高精細画像を糖尿病外来と形成外科外来で利用している。糖尿病外来では、四肢末端の皮膚の色調や状態の観察、あるいはインシュリン接種部位の皮膚状態が遠隔地から観察可能となっている。過疎地域の糖尿病診療に対して専門医による5G遠隔医療の重要性と有用性、ならびにその治療効果については白神らが報告している^{32,33)}。また形成外科外来では、必要に応じて県中側の形成外科専門医の指導のもとで、海部病院の内科医師が褥瘡の処置や、創部の消毒や抜糸を行っている。5Gでは4Kカメラの高精細画像を低遅延で送信可能で、対面診療における「視診」を十分に補っていると見える。

この5G遠隔オンライン診療は、今までの課題であった、都市部と過疎地の移動時間と距離の問題の解決を図りながら、かつ医療レベルを担保できる。医師と患者の精神的・肉体的負担軽減を図ることができる。まさしく遠隔医療により医療digital transformation (DX) を実践したと言える。今後、5G遠隔診療が「持続可能な医療体制の維持」のため、本邦で拡充していく可能性がある。

限りがある医療資源を有効に過疎地域住民まで分配するためには5G遠隔オンライン診療は、今後、益々必要性が高まると考える。われわれは2020年の実証から2022年の実装まで2年をかけて機器の開発と導入を行ってきた。現在では比較的簡便にシステム接続することが可能となり、患者数の増加に繋がっている。今後の本邦での普及のためにはハード整備だけでなくソフト面での対応が必須である。「いつ、どこで、誰が、どのように使うか」をそれぞれの病院間や地域において十分に議論することが大切である。「医師の働き方改革」を推し進めながら、本邦の過疎地域の医療を支えるために、5Gにより良質な高精細画像を基にして、都市部の専門医が過疎地域の患者と医師を支援する体制構築が必要である。

3. まとめ

過疎地域医療機関は、医師数が絶対的に不足している上に、細分化された専門医が不在であり、内科・総合診療医が医療の主体を担っている。過疎地域医療機関において、「持続可能な救急医療」と「専門医による高度医療」の実践には非常にハードルが高い。この問題は徳島県だけの問題でなく、日本全国の過疎地域が抱えている問題であると推測される。その原因は、都市部と過疎地域の「移動時間」「距離」が根本にあり、過疎地域住民が高齢化して移動手段が限られていることも大きい。この「移動時間と距離」を解決するため、デジタル技術の導入による医療変革が必要であり、われわれが今までに実践してきた取り組みは、DXそのものである。今後、徳島県では、徳島県医療コンソーシアムの参加医療機関に、この遠隔救急支援システムと5G遠隔オンライン診療システムを拡充の拡充を促進していく方針である。これにより、医師の働き方改革を実践しながら、医療格差を是正して、さらに医療の質を担保して、地域住民のために良質な医療サービスが提供できると思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省：オンライン診療の適切な実施に関する指針。平成30年3月（令和5年3月一部改訂）
<https://www.mhlw.go.jp/content/001126064.pdf>（令和5年12月11日アクセス）
- 2) 厚生労働省：オンライン診療その他の遠隔医療の推進に向けた基本方針。令和5年6月

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001116016.pdf> (令和5年12月11日アクセス)
- 3) 厚生労働省：オンライン診療その他の遠隔医療に関する事例集. 令和5年8月 厚生労働省医政局総務課.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001140242.pdf> (令和5年12月11日アクセス)
- 4) 総務省：5G総合実証実験の開始. 平成29年5月
https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01kiban14_02000297.html (令和5年12月11日アクセス)
- 5) 総務省：平成30年度5G総合実証実験の開始. 平成30年9月
https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01kiban14_02000347.html (令和5年12月11日アクセス)
- 6) 総務省：5G利活用アイデアコンテストの開催. 平成30年12月
https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01kiban14_02000362.html (令和5年12月11日アクセス)
- 7) 総務省：令和元年度5G総合実証試験の開始(更新). 令和元年9月
https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01kiban14_02000392.html (令和5年12月11日アクセス)
- 8) 影治照喜, 岡博文, 永廣信治, 里見淳一郎 他：スマートデバイスとインターネットを用いた医療過疎地域での脳卒中支援システムの導入. 脳卒中, **37** : 89-95, 2015
- 9) 影治照喜：過疎地域の医療を支援する5Gと4K画像による遠隔医療. 医学のあゆみ, **275** : 800-805, 2020
- 10) Johnston, K. C., Worrall, B. B.: Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health.*, **9** : 227-233, 2003
- 11) Audebert, H. J., Kukla, C., Vatankhah, B., Gotzler, B., *et al.*: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke.*, **37** : 1822-1827, 2006
- 12) Schwab, S., Vatankhah, B., Kukla, C., Hauchwitz, M., *et al.*: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology.*, **69** : 898-903, 2007
- 13) Meyer, B. C., Raman, R., Hemmen, T., Obler, R., *et al.*: Efficacy of site-independent telemedicine in the STRokE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol.*, **7** : 787-795, 2008
- 14) Switzer, J. A., Hall, C., Gross, H., Waller, J., *et al.*: A web-based telestroke system facilitates rapid treatment of acute ischemic stroke patients in rural emergency departments. *J Emerg Med.*, **36** : 12-18, 2009
- 15) Demaerschalk, B. M., Bobrow, B. J., Raman, R., Kiernan, T. E., *et al.*: Stroke team remote evaluation using a digital observation camera in Arizona: the initial mayo clinic experience trial. *Stroke.*, **41** : 1251-1258, 2010
- 16) Sairanen, T., Soynila, S., Nikkanen, M., Rantanen, K., *et al.*: Two years of Finnish Telestroke: thrombolysis at spokes equal to that at the hub. *Neurology.*, **76** : 1145-1152, 2011
- 17) Schwamm, L. H., Holloway, R. G., Amarenco, P., Audebert, H. J., *et al.*: A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*, **40** : 2616-2634, 2009
- 18) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 東京, 2015, pp. 49
- 19) 日本脳卒中学会 Telestroke ガイドライン作成プロジェクトチーム：脳卒中診療における遠隔医療 (Telestroke) ガイドライン. 脳卒中誌, **42** : 443-463, 2020
- 20) Kageji, T., Obata, F., Oka, H., Kanematsu, Y., *et al.*: Drip-and-Ship Thrombolytic Therapy Supported by the Telestroke System for Acute Ischemic Stroke Patients Living in Medically Under-served Areas. *Neurol Med Chir (Tokyo).*, **56** : 753-758, 2016
- 21) 影治照喜, 岡博文, 兼松康久, 里見淳一郎 他：過

- 疎地域における遠隔診療支援システムを用いた脳卒中診療支援の検証. 脳卒中誌, 40 : 117-122, 2018
- 22) 影治照喜, 坂東桃子, 坂東弘康, 林宏樹 他: 過疎地域自治体病院における遠隔診療支援システムを用いた脳卒中診療支援の検証. 全国自治体病院協議会雑誌, 57 : 595-599, 2018
- 23) 影治照喜: 過疎地域自治体病院における遠隔診療支援システムを用いた救急医療 - オンコール出勤の負担軽減と医療レベル確保のために -. 日本遠隔医療学会雑誌, 15 : 130-133, 2018
- 24) 影治照喜: 徳島県立海部病院の救急医療を支えるハード (ICT) とソフト (マインド) ~医師の働き方改革と持続可能な救急医療の両立のために~. 四国医学会雑誌, 76 : 165-172, 2020
- 25) 総務省: 医師対医師 (DtoD) の遠隔医療の実施状況に関する調査報告書 (概要). 令和2年7月
https://www.soumu.go.jp/main_content/000699421.pdf (令和5年12月11日アクセス)
- 26) 厚生労働省: 和歌山県福祉保健部健康局医務課 地域医療班長 安居睦 遠隔救急支援システムを活用した救急医療体制について. 令和5年1月
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001040968.pdf> (令和5年12月11日アクセス)
- 27) 上野雅巳: 地域医療の充実と5G活用. 医学のあゆみ, 275 : 791-799, 2020
- 28) 厚生労働省: 『人口動態や地域の実情に対応するへき地医療の推進を図るための研究』班. 研究代表者 小谷和彦 (自治医科大学). 厚生労働科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業). へき地医療拠点病院およびへき地診療所における遠隔医療に関する調査報告. 令和4年3月
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/158691> (令和5年12月11日アクセス)
- 29) 奥村幸彦, 増野淳, 南田智昭, 須山聡 他: 5Gを活用する遠隔診療システムの実証試験. 電子情報通信学会 通信ソサイエティマガジン, 14 : 186-199, 2020
- 30) 豊重巨之, 野村至: 医療分野における5Gの活用. 医学のあゆみ, 275 : 775-778, 2020
- 31) 総務省: 5G等の医療分野におけるユースケース (案) 【改訂版】. 令和3年6月 総務省情報流通行政局 情報流通振興課 情報流通高度化推進室.
https://www.soumu.go.jp/main_content/000758049.pdf (令和5年12月11日アクセス)
- 32) 白神敦久, 影治照喜: 糖尿病遠隔診療における5Gを活用した高精細画像通信の有用性の検討. JTTA Spring Confarence 2021抄録集 : 182, 2021
- 33) 白神敦久, 影治照喜, 原早苗: 糖尿病オンライン診療. 糖尿病プラクティ, 39 : 524-528, 2022

*Addressing medical disparities and reforming physician practices
at Tokushima Prefectural Kaifu Hospital*

~ Leveraging telemedicine for emergency and specialized medical care using 5G~

Teruyoshi Kageji¹⁾, Hideyuki Uraoka²⁾, Masaru Nakamura²⁾, Kiyoshi Tateishi²⁾, Keisuke Kawahito³⁾, Taiki Hori³⁾, Minae Hosogi³⁾, Yousuke Kaneko³⁾, Kensuke Mori³⁾, Kohki Ishida³⁾, Hirofumi Oka¹⁾, Kaori Inaba⁴⁾, Keisuke Inaba⁴⁾, Atsuhisa Shirakami⁵⁾, Mitsuhiro Tsuboi⁶⁾, Daisuke Matsumoto⁶⁾, and Syunsuke Mima⁷⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Orthopedic Surgery, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Internal Medicine, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of General Medicine, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Diabetology and Metabolic Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

⁶⁾Department of Respiratory Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

⁷⁾Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan

SUMMARY

For local government hospitals in sparsely populated areas, access to emergency and specialized medical care is essential for the wellbeing of local residents. However, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital has grappled with numerous crises in the past, stemming from a chronic shortage of doctors. Due to the inherent challenges and constraints associated with traditional face-to-face medical treatment, where doctors directly provide medical care, it becomes challenging to ensure the sustainability of emergency and specialized medical care with limited staffing. To address this issue, we are opting for a paradigm shift in medical care driven by digital technology, often referred to as Digital Transformation (DX). At our hospital, we introduced a remote emergency medical treatment system for emergency medical care in 2013 and for remote outpatient treatment in 2018 as part of medical DX. The former is a system that transmits medical images taken at a hospital to a smartphone or tablet to support on-call doctors and foster collaboration between hospitals. Under remote outpatient treatment, specialists from remote medical institutions deliver medical care to patients visiting our hospital; this service has been harnessing 5G connectivity in recent years. By embracing medical DX, we not only ensured the quality of medical care but also reduced the mental and physical strain on doctors and patients. This enabled medical institutions in depopulated areas to provide sustainable emergency and specialized medical care. If implemented, these measures may contribute toward rectifying the medical disparities between urban and depopulated areas.

Key words : telemedicine, 5G, emergency critical care, specialized medical care

症例報告 (第30回若手奨励賞受賞論文)

関節リウマチに対する治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群の1例

矢野花佳¹⁾, 堀明日香²⁾, 三橋威志²⁾, 檜原孝典²⁾, 田中宏典²⁾,
友成哲²⁾, 河野豊²⁾, 岡本耕一²⁾, 佐藤康史²⁾, 宮本弘志²⁾,
常山幸一³⁾, 坂東良美⁴⁾, 高山哲治²⁾

¹⁾ 徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

³⁾ 同 疾患病理学分野

⁴⁾ 徳島大学病院病理部

(令和5年10月30日受付) (令和6年1月15日受理)

症例は60歳代, 女性。関節リウマチに対して12年前よりメトトレキサート, 7年前よりイグラチモドを内服開始した。9ヵ月前より肝障害, 腹水が出現し, 当科紹介となった。血液検査では, 肝酵素の上昇と合成能低下を認めた。M2BPGiは4.87COIと線維化を示唆する所見を認めた。腹部超音波検査では腹水貯留があり, 肝硬度は12.7kPaとF4相当の線維化が疑われた。病理組織検査ではA2, F2-3相当の慢性活動性肝炎および線維化所見を認めた。Azan染色では内腔狭窄を伴う中心静脈を認め, 肝類洞閉塞症候群と診断した。メトトレキサートおよびイグラチモドを中止し経過をみたところ, 肝機能は徐々に改善を認めた。肝類洞閉塞症候群は造血幹細胞移植後やオキサリプラチンなどの抗悪性腫瘍薬の投与, 放射線治療により発症するとされている。関節リウマチの治療経過中に発症したという例は無く, まれな病態であると考え報告する。

肝類洞閉塞症候群は, 有痛性の肝腫大, 黄疸, 腹水貯留を特徴とする疾患で, 肝臓の類洞内皮細胞が障害され閉塞することで生じる。肝類洞閉塞症候群は造血幹細胞移植後におけるアザチオプリン長期投与やオキサリプラチンなどの抗悪性腫瘍薬の投与, 放射線治療などにより発症するとされている¹⁾。関節リウマチの治療経過中に発症したという例は無く, まれな病態であると考え報告する。

症 例

60歳代, 女性

主訴: 腹部膨満感

現病歴: 関節リウマチに対して12年前よりメトトレキサート, 7年前よりイグラチモドを内服し, コントロールは良好であった。9ヵ月前より肝障害, 腹水が出現した。2ヵ月前に股関節脱臼を発症し, 整形外科で手術予定となった。手術前検査にて肝障害, 腹水の増悪を指摘され手術は中止, 精査目的に当科紹介となった。

既往歴: 深部静脈血栓症, 子宮頸癌, 脊柱管狭窄症

常用薬: メトトレキサート, イグラチモド, 葉酸, プレドニゾロン, ラベプラゾールナトリウム, ドンペリドン

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし

家族歴: 特記事項なし

輸血歴: なし

海外渡航歴: なし

入院時現症: 身長155cm, 体重57.3 kg, 意識清明, 体温36.6℃, 血圧119/83mmHg, 脈拍102/min, SpO2 98% (room air), 心雑音なし, 肺ラ音なし, 腹部膨隆, 波動を認める, 軟, 圧痛なし, 両側下腿浮腫あり
血液検査 (表): 肝酵素の上昇, 合成能低下によるコリンエステラーゼなどの低下, 脾機能亢進に伴う血小板減少を認めた。M2BPGiは4.8COIと線維化を示唆する所見を認めた。

腹部超音波所見: 肝表面の不整や内部の粗造化はなく, 肝形態は保たれているにも関わらず, 超音波エラストグ

ラフィーで肝硬度を測定したところ、12.7kPaと、F4相当の線維化を認めた。脾臓は101×41mmであり、軽度の脾腫も認めた。

腹部造影CT：肝臓の形態は保たれていたが肝表面の腹水貯留、軽度の脾腫を認めた。側副血行路の発達や門脈血栓の形成は認めなかった（図1）。

以上より鑑別診断として、薬物性肝障害、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アミロイドーシス、関節リウマチに伴う肝障害、肝類洞閉塞症候群などを挙げたが、確定診断に至るには組織診断が必要と考えられた。肝生検を検討したが、腹水貯留および凝固機能異常のため、経皮的肝生検は実施困難と判断し、経頸静脈的肝生検の方針とした。エコーガイド下に右内頸静脈を穿刺し、ガイドワイヤーを介してカテーテルを挿入し、右肝静脈を造影した。そこから、生検用7Frシースを挿入し、経頸静脈リバーアクセス アンド バイオプシーセット（クックメディカル）を用いて肝生検を

実施した（図2）。

病理組織検査では門脈域のリンパ球や好中球の浸潤、バルーニングといったNASHの所見、およびF2相当の線維化を認めた。加えて、Azan染色では中心静脈の内腔狭窄、その周囲の肝細胞の脱落、血管外に漏出した赤血球など、肝類洞閉塞症候群に矛盾しない所見を認めた（図3）。

腹水はスピロラクトン、フロセミド内服により速やかに減少を認めた。PT活性低下に対してはビタミンK点滴剤の投与を行い、肝生検実施前には新鮮凍結血漿の投与も行った。薬物性肝障害が疑われたため、組織診断に先んじて入院15日目にメトトレキサートを、23日目にイグラチモドをそれぞれ休薬した。PT活性やアルブミン値などの、肝機能障害や合性能は経時的に改善を認め、経過は良好であり、59日目に退院した。129日目の外来受診時には、PT% 40%、アルブミン値 3.0g/dLといずれも改善を認め、腹水もほぼ消失した（図4）。

表

血液検査(表)

WBC 8500/ μ L	AST 61U/L	Na 140mmol/L
RBC 3.42 $\times 10^6$ / μ L	ALT 30U/L	K 3.9mmol/L
Hb 12.0g/dL	LDH 266U/L	Cl 109mmol/L
PLT 114 $\times 10^3$ / μ L	T-Bil/D-Bil 0.9/0.1 mg/dL	CRP 2.25mg/dL
PT 15.6 sec	ALP 165U/L	IgG 1637mg/dL
PT-INR 1.26	γ GT 96U/L	IgA 349mg/dL
APTT 30.8 sec	CK 62U/L	IgM 103mg/dL
FIB 179mg/dL	Alb 2.7g/dL	ChE 107U/L
ATIII 36.5%	BUN 9mg/dL	T-Cho 202mg/dL
D-D 8.7 μ g/mL	Cre 0.73mg/dL	抗ミトコンドリア 陰性
FDP 16 μ g/mL	eGFR 61	M2BPGi 4.87

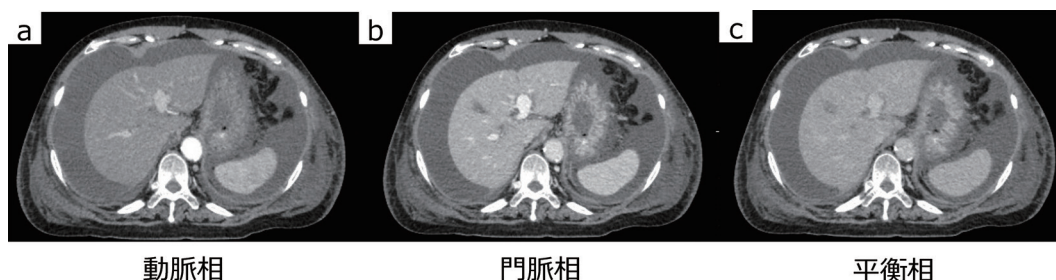


図1. 造影CT所見(a:動脈相, b:平衡相, c:門脈相):肝臓の形態は保たれており、側副血行路の発達を認めなかった。

1年後には肝線維化マーカー（M2BPGi 3.58COI, IV 7.58kPa）も低下を認め、現在も外来通院中である。
型コラーゲン 11.9ng/mL）と肝硬度（SWE 1.59m/s,

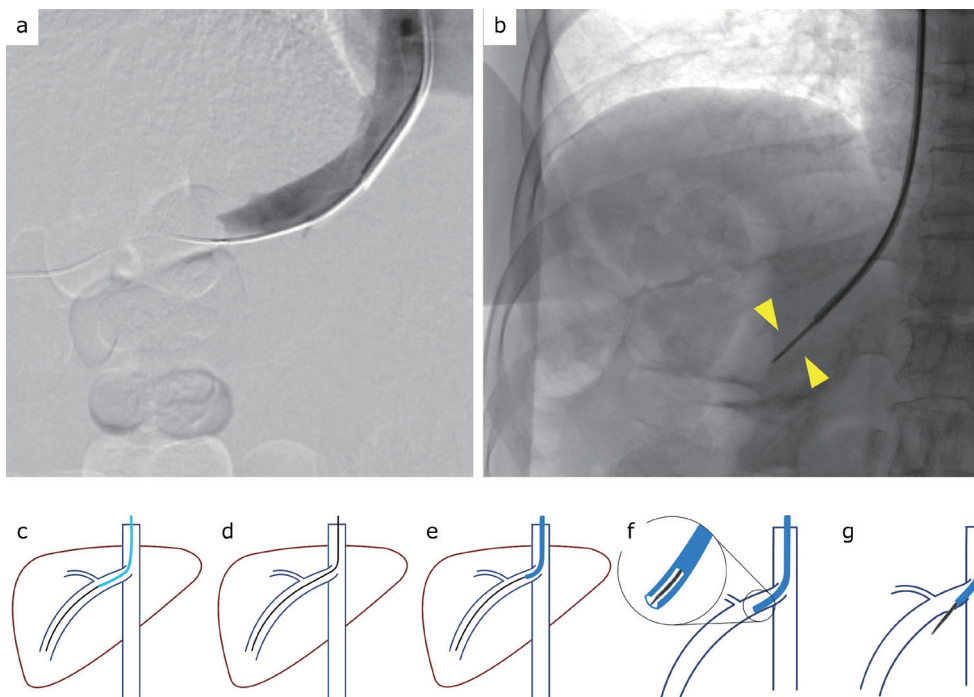


図2. 経頸静脈の肝生検中の透視写真 (a, b) および模式図 (c-g) : エコーガイド下にて18G 穿刺針で右内頸静脈を穿刺し, 0.035inch ガイドワイヤーを静脈内に挿入した。5.0Fr ナイロンカテーテルをガイドワイヤーを介して挿入し, 右肝静脈に選択的に挿入した (c)。その後, ナイロンカテーテルを抜去し (d), リバーアクセスキットを右肝静脈に挿入した (e)。生検部位に隣接する肝静脈壁を軽く押し上げるようにした状態で生検針を発射し, 肝組織を採取した (f, g)。

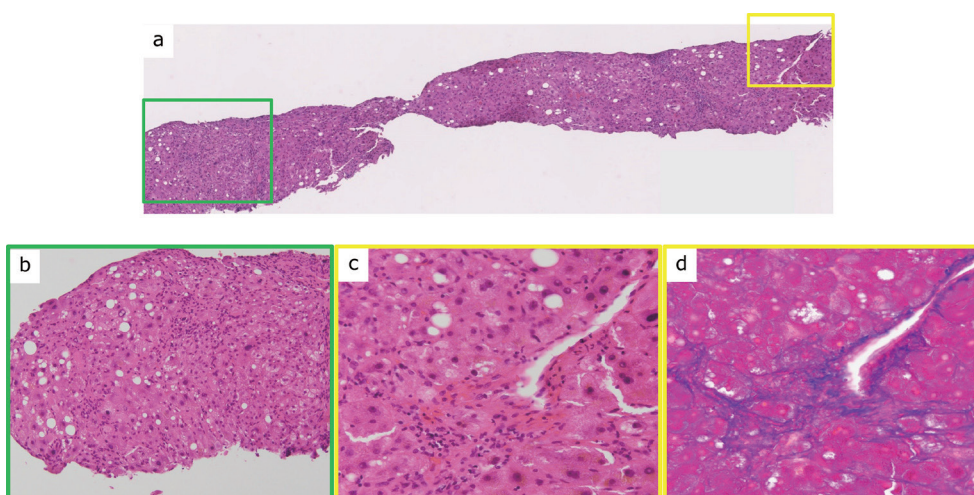


図3. 病理組織 (肝生検) : a : HE 染色 (ルーペ像), b : HE 染色 (緑枠部拡大), c : HE 染色 (黄枠部拡大), d : Azan 染色 (黄枠部拡大)
門脈域はリンパ球や好中球の浸潤, バルニングおよび F2相当の線維化を認めた。Azan 染色では内腔狭窄を伴う中心静脈, その周囲の肝細胞の脱落, 血管外に漏出した赤血球を認めた。

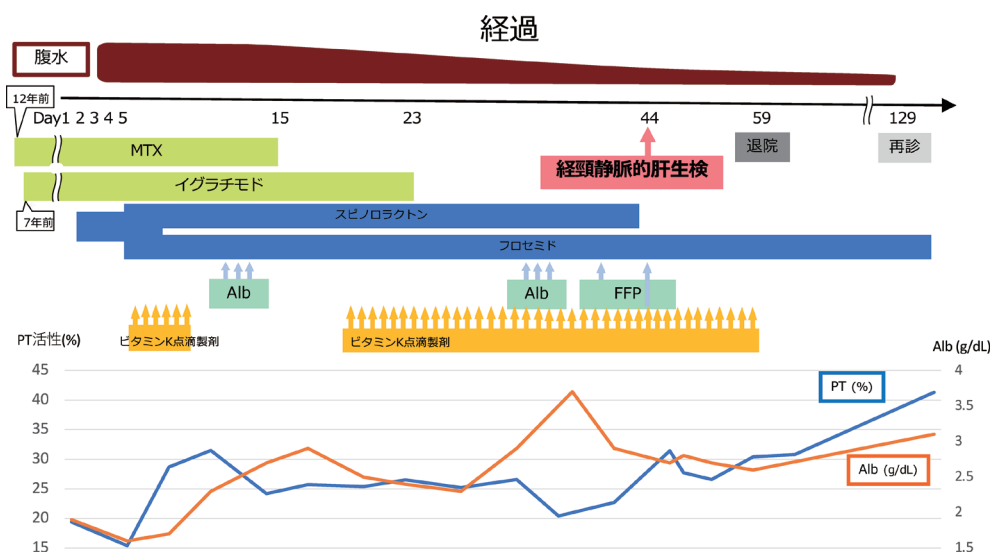


図4. 入院後経過

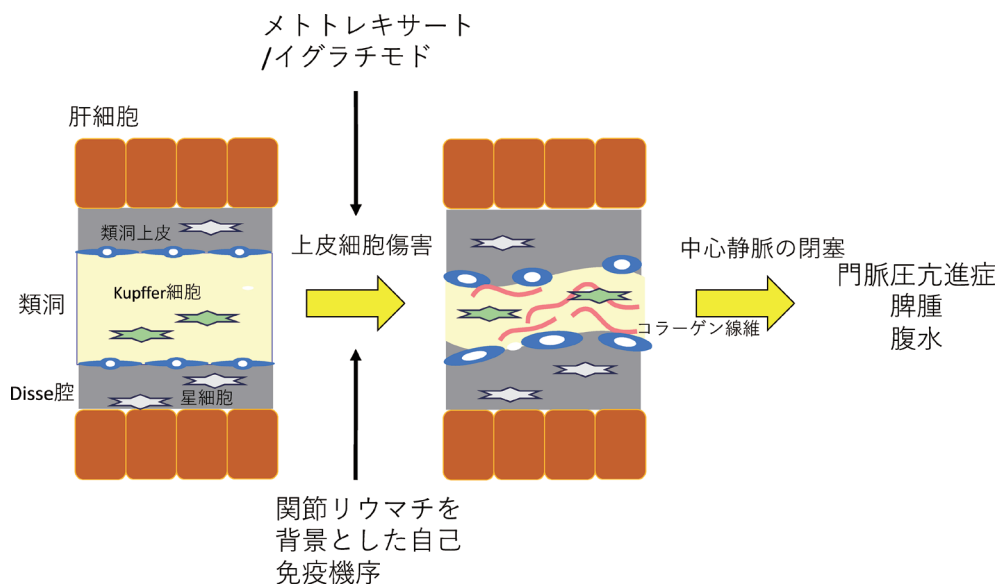


図5. 本症例における発症機序の考察：メトトレキサートおよびイグラチモドの投与および関節リウマチを背景とした自己免疫機序より類洞内皮細胞が傷害される。星細胞が活性化することで膠原線維が增生し、類洞閉塞をきたしたものと考察される。

考 察

肝類洞閉塞症候群は、1954年にジャマイカのハーブティーに含まれるアルカロイドが原因の重篤な肝障害として Bras らによって報告された²⁾。臨床症状としては、有痛性の肝腫大、腹水貯留、黄疸が出現する。原因としては、造血幹細胞移植後やオキサリプラチン¹⁾、ブスル

ファン、イノツズマブ、ゲムツズマブやオゾガマイシン³⁾などの化学療法後、放射線治療後や免疫抑制剤投与後⁴⁾に生じることが知られている。さまざまな原因薬剤が指摘されているが、関節リウマチの治療経過中に類洞閉塞症候群を発症した報告はない。

本症例において類洞閉塞症候群を発症した機序について考察する。類洞閉塞症候群は、種々の原因で類洞にお

ける血管内皮細胞が傷害されることで、中心静脈が破綻、閉塞することによって生じるとされている⁵⁾。本症例での被疑薬の一つであるメトトレキサートは、6-メルカプトプリン⁶⁾やシロリムス⁷⁾と併用した際に類洞閉塞症候群をきたした報告があるが、単独使用での報告は認めなかった。イグマチモドをはじめとしたDMARDsについても類洞閉塞症候群をきたした報告はなかった。関節リウマチと肝障害の関連については、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎の合併やアミロイドーシス、免疫抑制に伴う感染症、およびメトトレキサートによる脂肪肝炎などの使用薬剤による薬物性肝障害が生じるとされるが⁸⁾、いずれも類洞閉塞症候群との関連は示されていない。本症例では、いずれの因子も単独では類洞閉塞症候群との関連を指摘されておらず、メトトレキサートおよびイグマチモドなどの薬剤、および関節リウマチを背景とした自己免疫機序による慢性炎症の相互作用により類洞内皮傷害をきたしたものと考察される(図5)。

類洞閉塞症候群の診断法として、有痛性の肝腫大、黄疸、体重増加、腹水貯留といった臨床症状を基にした診断基準が提案されている^{9,10)}。しかし、これらの診断基準は造血幹細胞移植後の症例に対して考案されたものであり、その他の原因で生じたものについては考慮されておらず、本症例のように緩徐な経過をたどる場合には診断基準に合致しなくとも、SOSを疑い肝生検を検討する必要があると考えられる。

結 語

関節リウマチの治療経過中に経頸静脈的肝生検で診断された肝類洞閉塞症候群の一例を経験した。

文 献

- 1) Fan, C. Q., Crawford, J. M.: Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*, **4** : 332-346, 2014
- 2) Bras, G., Jelliffe, D. B., Stuart, K. L.: Venocclusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **57**(4) : 285-300, 1954 Apr
- 3) Mohty, M., Malard, F., Abecassis, M., Aerts, E., *et al.*: Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **51** : 906-912, 2016
- 4) Valla, D. C., Cazals-Hatem, D.: Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, **40** : 378-385, 2016
- 5) Fan, C. Q., Crawford, J. M.: Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*, **4** : 332-346, 2014
- 6) McNerney, K. O., Vasquez, J. C., McNamara, J. M.: Sinusoidal Obstruction Syndrome During Maintenance Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia With 6-Mercaptopurine and Methotrexate: A Pediatric Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*, **39**(8) : e454-e455, 2017 Nov
- 7) Cutler, C., Stevenson, K., Kim, H. T., Richardson, P., *et al.*: Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, **112**(12) : 4425-31, 2008 Dec 1
- 8) Radovanović-Dinić, B., Tešić-Rajković, S., Zivkovic, V., Grgov, S.: Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatol Int*, **38** : 715-724, 2018
- 9) Coppell, J. A., Richardson, P. G., Soiffer, R., Martin, P. L., *et al.*: Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, **16** : 157-168, 2010
- 10) Jones, R. J., Lee, K. S., Beschorner, W. E., Vogel, V. G., *et al.*: Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, **44** : 778-783, 1987

A Case Of Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome During The Treatment Of Rheumatoid Arthritis

Hanaka Yano¹⁾, Asuka Hori²⁾, Takeshi Mitsuhashi²⁾, Takanori Kashiwara²⁾, Hironori Tanaka²⁾, Tetsu Tomonari²⁾, Yutaka Kawano²⁾, Koichi Okamoto²⁾, Yasushi Sato²⁾, Hiroshi Miyamoto²⁾, Koichi Tsuneyama³⁾, Yoshimi Bando⁴⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾*Department of Postgraduate Clinical Training Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of disease pathology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A female patient in her 60s who was diagnosed with rheumatoid arthritis has been treated with methotrexate for 12 years, and iguratimod for 7 years. She was referred to our department because of the liver injury and ascites. In laboratory data, PT-INR was 1.26 (63.2%), serum albumin was 1.9g/dL, M2BPGi was 4.97COI, indicating liver fibrosis and decreased hepatic synthesis ability. An abdominal ultrasonography (AUS) showed ascites, and liver stiffness value was 12.7 kPa using shear wave elastography, indicating F4 fibrosis in new Inuyama classification. Histopathological examination of liver biopsy showed A2 chronic active hepatitis and F2-3 fibrosis. In Azan staining, it showed luminal stenosis of central vein. Therefore, she was diagnosed with hepatic sinusoidal obstruction syndrome. We discontinued the administration of methotrexate and iguratimod, and then liver function was gradually improved. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome is often associated with hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy drugs such as oxaliplatin, and radiation therapy. In our knowledge, this is the first report of the case with hepatic sinusoidal obstruction syndrome, which occurred during the course of rheumatoid arthritis treatment.

Key words : hepatic sinusoidal obstruction syndrome, rheumatoid arthritis, trans jugular liver biopsy, methotrexate, iguratimod

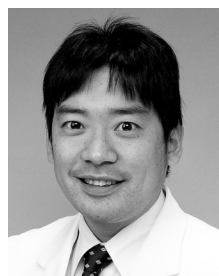
学会記事

第51回徳島医学会賞及び第30回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第51回徳島医学会賞および第30回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第268回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：和田佑馬
出身：徳島大学
所属：徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器・移植外科学分野

研究内容：消化器癌における診断マーカーの臨床的有用性

受賞にあたり：

この度は、大変栄誉ある第51回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考委員の先生方、ならびに関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

私の研究内容ですが、胃癌腹膜播種は非切除因子の中で最も頻度が高く、さらには予後不良因子の一つであると報告されています。しかしながら、胃癌腹膜播種を診断するためには、全身麻酔下に侵襲的な審査腹腔鏡検査を行う必要があります。そこで、われわれは以前より包括的遺伝子解析から重要な miRNA や遺伝子の検索を行

い、臨床検体を用いて臨床応用可能な分子学的探索研究を報告してきました（Wada Y, *et al.* Gastroenterology. 2021. Hepatology. 2021. Eur J Cancer. 2022など）。また、近年血漿エクソソーム内包 miRNA（exo-miRNA）が低侵襲なバイオマーカーとして着目されていることから、本研究では、胃癌腹膜播種予測における exo-miRNA の有用性について検討しました。

TCGA と GEO の包括的データセットを用いて、胃癌腹膜播種に特異的な miRNA を同定しました。治療前の血液サンプルを採取し、エクソソームを回収した後に、同定された miRNA を回収したエクソソームから抽出し、Real time-PCR 法を用いて測定しました。対象は当科で進行胃癌と診断され、審査腹腔鏡検査を施行した51例の血液検体を用いて、exo-miRNA の発現と腹膜播種診断との関連を検討しました。

包括的データセットから胃癌腹膜播種に特異的な4つの miRNA を同定しました。4つの miRNA から胃癌腹膜播種の子測式を作成し、血液検体の exo-miRNA で検証し、遜色ない結果でありました（AUC:0.83）。腫瘍マーカーと exo-miRNA からリスクモデルを作成し、腫瘍マーカーより鋭敏に腹膜播種を予測する事が可能でありました（AUC:0.94）。上記の結果より、胃癌腹膜播種診断において exo-miRNA は有用な非侵襲的バイオマーカーと考えられ、今後の消化器癌における診断マーカーの開発に有効なツールになる可能性があります。

最後になりますが、このような貴重な研究経験や発表機会を与您とごさり、御指導賜りました島田光生教授、消化器移植外科教室の先生方、実験助手の皆様がこの場を借りて深く感謝申し上げます。

（医師会関係者）



氏 名：影治照喜
出身大学：徳島大学医学部医学科卒（昭和63年卒）
所属：徳島県立海部病院 脳神経外科 副院長

研究内容：過疎地域病院に対する専門医による5G遠隔診療 ～実証から実装へ～

受賞にあたり：

この度は第51回徳島医学会賞に選考して頂き誠にありがとうございました。ご選考して頂いた諸先生方や関係

者の皆様に感謝申し上げます。

私は、徳島大学病院で脳神経外科医として勤務していましたが、海部地域の医師不足が深刻になっていたことからその一助になればと考え、2015年に海部病院に異動し8年目を迎えています。海部病院では慢性的な医師不足から、専門的な診療が海部病院で困難なことがあり、多くの患者さんを県中央部医療機関に紹介せざる得なくなりました。地域住民にとっては、高齢者が多く、交通移動手段も昨今の社会的状況から限られており、治療のための通院や入院負担が非常に大きくなりました。海部地域は人口減少と高齢化が顕著に進んでおり、都市部よりは専門医医療が必要な患者数は絶対的には少ないですが、全く不要というわけではありません。医療側の視点で考えると、医師を大病院に集約化したほうが医療経済的に効率的ですし、医師の負担も軽減します。これは、昨今、社会的な問題となっている「医師の働き方改革」の観点からも合理的です。当院のような、過疎地域医療機関で、地域住民のために、医師の負担を軽減しながら、専門医による高度な医療を実践していくためにはどのようにしたらいいのが、わたしたちの病院だけでなく、現在の日本に課せられた課題と言えます。

当院の外来支援をして頂いている県立中央病院 代謝・内分泌内科 白神敦久先生が、既存のテレビ会議システムを用いて2018年から遠隔外来を中央病院と海部病院間で、徳島県で初めて開始されました。ちょうどその頃、私が懇意にしていたNTTドコモ四国支社の営業マンから、「5G回線がこれから主流になる（この時期はまだ4Gのみでした）ので、実験的に医療の場で役立つような実証実験ができないか」との相談を受けました。4G映像品質では会議には用いられるものの4K画像のような高精細な画像伝送が困難であり、5Gを使って、当院と中央病院間で遠隔外来に応用できないか提案したところ、見事、会社のコンペティション実証実験として採用されました。2019年から準備にかかり、1年後の2020年1月に1ヵ月間、内視鏡、超音波、外来診療、救急外来で実証実験を行いました。伝送された画質は素晴らしく、遅延もなく、すぐにでも臨床応用できるのではないかと期待を持ちましたが、電波環境の整備や接続に時間を要したことから即座の利用には至りませんでした。その後の技術革新、徳島県とNTTドコモとの連携協定があり2021年から本格的に5G遠隔医療が開始となりました。遠隔外来を利用する患者数は2022年にはそれまでの3倍に増加し、糖尿病だけでなく、形成外科、呼吸器外科も

参入となりました。また緊急で内視鏡検査も行っています。2023年5月には県立中央病院ER棟の開設に伴って専用の遠隔外来室が設置されました。今回の発表は、これまでのわれわれの遠隔医療の歩みを救急医療も含めてまとめたものです。

ローカルやキャリア5G回線を用いて、「5G遠隔外来診療」だけでなく、内視鏡検査や超音波検査、手術など大容量の動画を高精細で遅延なく送信することができます。また、病院間の医師同士の救急医療支援や、救急車と病院間を結んで救命救急士の医療行為を支援する実証実験も昨年より総務省の支援で行っています。今までは、医師が患者を直接に見て触れて診察する「対面診療」が医療の基本で常識でありましたが、このコロナ禍で普及した「オンライン診療」が後押しとなって、通常医療、救急医療の場面で遠隔診療が対面診療を補完する形で全国に波及しつつあります。われわれの取り組みはまさしく「医療Dx」です。現在のデジタル技術を用いて、医療の分野でトランスフォーメーション（変革）を図ることそのものです。海部病院は、過疎地域の小さな病院ではありますが、この医療Dxの最先端病院として、全国のプロントランナーとしてありたいと考えています。

最後になりますが、遠隔医療に携わっているすべての関係者の方々に感謝申し上げます。この事業は医師だけの力では行うことはできず、産学官が協調して初めて推進することができます。海部病院は、「地域に寄り添い愛される病院になる」ことを病院理念として掲げています。この理念の継続のために職員一同精進してまいります。今後も皆様のご指導・ご鞭撻をお願い申し上げます。

若手奨励賞



氏名：三宅南帆
出身大学：徳島大学
所属：JA徳島厚生連阿南医療センター

研究内容：2型糖尿病患者における推定塩分摂取量に関わる臨床因子の探索

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第30回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考いただきました先生方、

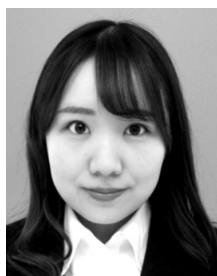
並びに関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。

糖尿病患者が高血圧を合併すると脳心血管イベントの発生頻度が増加し、予後が悪化するため糖尿病患者の血圧管理は重要です。また、高血圧診療を行う上で生活習慣の是正、特に減塩が重要であることは広く知られています。有効な減塩指導を行うため、糖尿病患者の推定塩分摂取量に影響を与える臨床指標の探索を本研究の目的としました。

今回の研究では、阿南医療センター内科に通院中の2型糖尿病患者268名の推定塩分摂取量と臨床因子や使用薬剤との相関を検討しました。結果として、BMIが正の相関を示し、尿酸及び、 α グルコシダーゼ阻害薬 (α GI) が負の相関を示しました。

この結果から、2型糖尿病患者における推定塩分摂取量には、BMIが増加因子、尿酸と α GIが抑制因子であり、2型糖尿病患者における体重管理と α GIの使用は適正な塩分摂取や吸収に寄与する可能性があることが示唆されました。

最後になりましたが、このような貴重な経験および発表の機会を与您くださり、ご指導賜りました粟飯原賢一先生をはじめとする徳島大学大学院実践地域診療・医科学分野および阿南医療センター内科の先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。



氏 名：矢野花佳
出身大学：徳島大学
所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：関節リウマチに対する治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第30回若手奨励賞に選出いただき、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

今回の症例は、関節リウマチの治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群 (SOS) の一例です。

肝類洞閉塞症候群は、肝臓の類洞内皮細胞が障害され閉塞することで生じます。有痛性の肝腫大、黄疸、腹水貯留を特徴とする疾患で、多くは造血幹細胞移植後におけるアザチオプリン長期投与やオキサリプラチンなどの

抗悪性腫瘍薬の投与、放射線治療などにより発症すると言われています。本症例のように、関節リウマチ治療中の発症例は今までになく、まれな病態であると考えられます。

本症例において発症した機序については、抗リウマチ薬および関節リウマチを背景とした自己免疫機序による慢性炎症の相互作用により類洞内皮傷害をきたしたものと考察いたしました。

肝類洞閉塞症候群における、最も確実な診断法は肝生検における病理組織診断において、血管内皮の浮腫や出血、繊維化による中心静脈の閉塞などの所見を認めることですが、他の合併症など出血のリスクが高い場合はなかなか経皮的肝生検を行うことはできず、本症例で行った経頸静脈的肝生検の実施が検討されうと考えます。

最後になりましたが、このたび貴重な発表の機会を与您くださり、ご指導賜りました徳島大学病院消化器内科の三橋威志先生、高山哲治先生をはじめとする先生方に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

学会記事

第267回徳島医学会学術集会（令和5年度夏期）

令和5年8月20日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

生命金属元素鉄の新たな役割と治療応用

池田 康将（徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野）

鉄は生体内に最も多く存在する生命活動に必須の微量金属栄養素である。鉄関連疾患では貧血に代表される鉄欠乏性疾患が多い。よって、鉄不足が注目されるため鉄摂取は推奨される傾向がある。その一方で、過剰な鉄はFenton反応を触媒し酸化ストレス産生によって細胞障害の原因となる。このように鉄は生体にとって両刃の剣となる二面性を持つ。

近年、鉄と無関係と考えられていた心血管病・腎臓病・肥満糖尿病など、さまざまな疾患において生体内鉄量増加がリスク因子になること、鉄恒常性変化に伴う臓器障害の機序や鉄除去による病態の改善効果が明らかにされている。しかし、鉄キレート薬や鉄摂取制限による鉄除去は非特異的であるため貧血が必発であり、治療応用には困難があった。我々は、炎症性M1極性マクロファージでは、鉄保持タンパクH-フェリチン（FTH）発現増加と鉄蓄積の表現型を有することに着目した。マクロファージ特異的FTH欠損（KO）マウスを作成・解析した結果、このマウスでは貧血を呈さずマクロファージ鉄量が半減していた。加えて、高脂肪食誘発性肥満・糖尿病モデルにおいて、FTHKOマウスは脂肪組織肥大や炎症性サイトカイン発現増加が抑制されており病態が改善した。この結果は、鉄依存性の炎症・酸化ストレスの産生中心がマクロファージであることを示唆している。

生命金属元素としての鉄の新たな病態生理学的意義が明らかとなり、鉄を標的とした新たな治療法開発につながることを期待される。本講演では、鉄の新たな役割と治療応用への可能性について、我々の知見を含めて紹介させていただく。

教授就任記念講演 2

ゲノム技術の進歩とゲノム医療

森野 豊之（徳島大学大学院医歯薬学研究部 遺伝情報医学分野）

ゲノム技術の飛躍的な進歩により高速かつ安価に大量のゲノム情報が解析されている。これらのゲノム情報はデータベースとして公開され、さまざまな基礎研究や臨床情報と統合されつつある。遺伝性疾患のみならず主に体細胞変異に起因するがんゲノムの情報や多因子遺伝性疾患に関与する疾患感受性遺伝子もデータベースとして集約され、実臨床においても活用されている。多因子遺伝性疾患については、遺伝的素因の総和を数値化したpolygenic risk scoreという指標が提案され、現時点ではまだ予測精度は高くないものの、今後改善されていくことが期待されており、糖尿病や虚血性心疾患といった生活習慣病の発症予測・予防に利用されるようになる可能性がある。ゲノム医療とは、これらのがんゲノムや多因子遺伝性疾患を含む広義の遺伝病を対象とし、ゲノム情報に基づいて診断・治療・予防・フォローアップを提供するこれからの医療である。欧米においては既にゲノム医療が臨床で積極的に活用されているが、日本でもようやく関連法案が整備され実臨床での応用が始まっているところである。この数年でがんゲノムパネル検査が急速に普及し、がんの治療が一変したように、今後もさまざまな診療科のさまざまな疾患でゲノム医療が一般的になることが予想される。徳島大学病院では以前からゲノム医療に取り組んできたが、昨年12月にこれまでの臨床遺伝診療部をゲノム医療センターに改組し、現在その機能拡充に努めている。とはいえ、ゲノム医療に関わる医療スタッフはまだまだ少なく、今後の需要増大に十分対応可能とはいえない。ゲノム医療センターの役割として、幅広い診療科においてゲノム医療に関わる人材を育成していくとともに、ゲノム医療を広く周知するための啓発活動に尽力していくことが求められる。

教授就任記念講演 3

今後の展望

今井 芳枝（徳島大学大学院医歯薬学研究部 がん看護学分野）

2010年頃より長女の遺伝性腫瘍の罹患をきっかけに、遺伝性腫瘍の研究に取り組み始めていた。当時、遺伝性腫瘍に関することに携わっている研究者は少なく、他大学と共同して10年間近く、基礎教育における遺伝看護を推進していくための研究や広報、執筆活動を行ってきた。あわせて、遺伝性腫瘍コーディネーターの資格を取得し、徳島大学病院において遺伝カウンセリングに陪席することで、実臨床における事例を積み重ねてきたことから、取り組んできた研究や実臨床における今後の展望を述べたい。

本学では、徳島大学大学院保健科学研究科生涯健康支援学領域健康生活支援看護学博士前期課程にて、がん看護専門看護師の養成課程を展開している。特に、サブスペシャリティを「がん薬物療法」「がんリハビリテーション」とおき、他大学にない独自性を強化している。近年では、「がん薬物療法」とがんゲノム医療の関係が深くなり、今後のがん医療では、遺伝学的検査結果を基に薬剤選択をしていく個別化治療が推進していくと考えられ、がん薬物療法とがんゲノム医療は包含しながら考えていく必要性が出てきている。実際に、がん看護専門看護師の遺伝医療への関与も増加しつつあり、益々の役割拡大が期待される。このような情勢の中で、徳島における遺伝/ゲノム構想を拡大しつつ、本学のサブスペシャリティの強化を図りながら、徳島における地域貢献ができるような教育システムに貢献していきたいと考えている。

市民公開シンポジウム

再生医療と栄養

座長 瀬川 博子（徳島大学大学院医歯薬学研究部 応用栄養学分野）

三田村佳典（徳島大学大学院医歯薬学研究部 眼科学分野）

1. 知っておきたいリハビリテーション栄養のキホン

大南 博和（徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野）

近年の調査から、リハビリテーション（以下、リハ）を行っている入院患者の多くに低栄養を認めることが明らかとなり、リハ栄養という考え方が新たに広まってきている。リハ栄養とは、国際生活機能分類（International

Classification of Functioning, Disability and Health : ICF) による全人的評価と栄養障害・サルコペニア・栄養素摂取の過不足の有無と原因の評価、診断、ゴール設定を行ったうえで、障害者やフレイル高齢者の栄養状態・サルコペニア・栄養素摂取・フレイルを改善し、機能・活動・参加、QOLを最大限に高める「リハからみた栄養管理」や「栄養からみたリハ」と定義されている。つまるところ、運動療法のパフォーマンス（機能回復効果）を高めるために、リハ患者の栄養管理を積極的に行うことを意味し、スポーツ栄養のリハ版と捉えると分かりやすい。今日におけるリハ栄養の普及は、前身の研究会からの格上げによる日本リハ栄養学会の設立(2017年)、リハ栄養診療ガイドラインの策定(2018年)、診療報酬の改定などからも明白である。また、すでにリハ人材の育成現場にも浸透しており、理学療法士・作業療法士の養成施設では2020年度の入学者から「栄養学」が必修科目とされ、リハの専門家が身に付けるべき知識としてコンセンサスを得ている。

高齢化と医療の進歩が進むわが国においては、疾病と健康を行き来する機会や頻度が必然的に増えていくと思われるが、それと同時にリハビリテーションの需要もますます高まっていくことが予想される。実際に、私がこれまでに携わってきた心臓リハビリテーション(心リハ)の領域では、心リハの実施件数は年々増加し続けている。さらに心リハの場合は、退院後も運動療法を継続することが予後に極めて重要であるが、保険適応期間を超えると完全に自己管理の範疇となる。つまり、リハの種類によっては患者自身が栄養管理のノウハウを身に付け、自らリハ栄養を実践することが求められる時代が迫ってきている。このようなリハ栄養の将来展望も見据え、本講演では誰もが知っておきたいリハ栄養の基本的な知識や、各疾患に応じたリハ栄養の取り組みを紹介する。

2. 時間栄養とビタミンD

～寝たきりに至る疾患の重症化予防のために～

山本 浩範(仁愛大学 人間生活学部 健康栄養学科)

近年、透析導入となる患者の約半数が糖尿病を合併し、長期透析は、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)として高頻度に腎性骨異常栄養症、血管や心臓における異所性石灰化へと重症化し、心血管疾患発症および死亡リスクを増大させる。実際、透析患者

の死因第一位に心血管疾患発症，第二位に感染症があり，糖尿病の合併症進展やCKD-MBDの重症化が近年のCovid-19感染拡大に伴う課題にもなっている。これら問題解決には，アミノ酸やカリウム，リン，ビタミンDを中心とした栄養管理が有効とされるが，これら栄養素の生体センシング機構の解明とその根拠を応用した新しい栄養管理の開発が重要と考える。

疾病の改善や進展予防のために薬物療法や食事療法が行われるが，服用・摂取する時間帯やタイミングがその医薬品や栄養素の代謝や利用効率に影響を与えることが知られている。時間薬理学という学問領域があるように，栄養学領域にも何を（種類），どれだけ（量），どのように（調理や摂取の仕方），いつ（摂取タイミング時刻）摂取すれば良いのか？概日リズムを考えた食生活の科学的根拠の追求や理解を行い，それを応用実践する栄養学が「時間栄養学」である。食事摂取のタイミングによって栄養素の代謝・利用が異なるメカニズムには，Clock, Cry, Period など数十種類の時計遺伝子が脳の視交叉上核（中枢時計）や末梢組織（末梢時計）で転写因子として種々の標的遺伝子の転写活性を調節することで概日リズムが生じる。時計遺伝子の機能異常は，ガンや生活習慣病など様々な疾患と関連することが報告されている。

脂溶性ビタミンであるビタミンDの生理学的重要性は，骨代謝やカルシウム・リンの血中濃度の維持調節だけではなく，脂質代謝や感染防御，炎症性疾患，新型コロナウイルス感染症の重症化においても関連性が報告されている。活性型ビタミンD₃ [1,25(OH)₂D] は，主に腎臓の近位尿細管でCYP27B1により合成され，ビタミンD受容体（VDR）を介して生理作用を発揮する。これまでに，1,25(OH)₂Dの産生や血中濃度，投与時刻による治療効果は，時間帯によって異なることが報告されている。我々は，生体ビタミンD代謝における概日リズムの有無，時計遺伝子の関与について動物・細胞レベルで解明を行った。さらに，ビタミンDの活性化は，マクロファージなど腎外組織においても行われ，カテリシジンなど抗菌ペプチドの産生促進など感染防御や炎症反応にも関わっている。そこで，炎症時におけるリン・ビタミンDの役割と腎臓におけるその代謝変動についても解析した。本講演においては，我々の研究成果とともに時間栄養に関する最近の話題や推奨されるビタミンDの摂取方法についても紹介する。

3. 再生医療について

梶田 敬介（徳島大学病院 眼科 医員）

本講演は，再生医療に関心を持つ一般市民の皆様に向けて，再生医療の基礎知識と実際の臨床応用についてわかりやすく解説します。さらに，細胞工学や徳島大学で行われている再生医療についてもご紹介いたします。

再生医療は，生体内の能力を利用して，疾患やけがによって損傷を受けた組織や臓器を再生させる医療手法です。基本的な原理は，身体内の幹細胞や組織を活用して，損傷した組織や臓器を修復・再生することです。この新しいアプローチにより，従来の治療法では難しかった疾患やけがの治療が可能になります。再生医療は，急速に進歩している医学の分野であり，私たちの健康と生活の質を向上させる可能性を秘めています。

再生医療では，幹細胞や組織工学を使って新しい細胞や組織を作り出すことができます。この方法により，病气やけがで損傷を受けた臓器や組織を修復し，本来の機能を回復させることを目指しています。

再生医療の基盤となるのは，ES細胞やiPS細胞といった多能性細胞です。これらの細胞は，あらゆる細胞や組織に分化する可能性を持っており，再生医療研究において重要な役割を果たしています。この講演では，これらの細胞に関する基礎知識を幅広く解説します。

また，実際の臨床応用についてもご紹介いたします。再生医療により，がんや心臓病，神経変性疾患など，さまざまな疾患に対して治療の可能性があります。例えば，心筋梗塞による心筋損傷に対しては，心筋再生を促す細胞療法が行われています。また，関節の損傷や変形に対しては，軟骨細胞を利用した組織再生の研究が進んでいます。

さらに，徳島大学で行われている再生医療や研究に関してご紹介いたします。徳島大学病院には厚生労働省に認可された基準を持つ再生医療細胞調整センターがあり，高度な技術を要する細胞調整を行うことが可能になっています。消化器・移植外科，形成外科，呼吸器・膠原病内科，血液内科などの医師が参加し，次世代の最先端医療である細胞移植治療・治験を行うことが可能な体制となっています。安全性や倫理的な問題に対処しながら，再生医療の発展に向けて研究者や医療関係者が共に取り組んでいます。

本講演を通じて，再生医療の基礎知識や実際の応用について深く理解していただき，再生医療の可能性と限界

を客観的に捉える助けになれば幸いです。私たちは、再生医療の研究とそれに伴う課題に向き合いながら、健康な社会の実現を目指しています。

4. 網膜の再生医療

万代 道子（神戸市立神戸アイセンター病院 研究センター長）

胚性幹細胞（ES細胞）や山中伸弥博士がノーベル賞をとられて一躍有名になった人工多能性幹細胞（iPS細胞）は体の全ての臓器や細胞に分化しうる能力を持った細胞です。これらの細胞から良質の生体材料を生産することで、失われた細胞やその機能を補う再生医療と言われる分野での治療開発が盛んに行われるようになりました。眼の病気は外からも観察しやすく、また移植後の観察なども比較的容易で、かつ少ない細胞数で治療できることから、全身の他の臓器に先駆けて再生医療での臨床応用が始まりました。私たちはiPS細胞から網膜の細胞や組織を分化培養皿の中で作ることで、網膜や網膜色素上皮細胞が傷んでしまった病気に対して移植を行い、少しでも変性が進むのを抑えたり、見え方が良くなる可能性を追求しています。2014年には加齢黄斑変性という病気に対し、患者さん自身の皮膚からiPS細胞を作り、さらに網膜色素上皮を作ってシート状にすることにより移植を行いました。このシートは今も生着しています。その後、実際に臨床で移植治療を行う上での細胞の準備期間や費用の問題、より良い生着を得るための課題などを解決しながら工夫を重ね、今は紐状に凝集した網膜色素上皮細胞を投与するという臨床研究を行い、その効果を確認しているところです。一方で、目の中で最初に光を受けとり反応する視細胞が変性し消失していく網膜色素変性という病気に対しては、2020年から視細胞を含むiPS細胞由来の網膜シートの移植を2人の患者さんに行いました。こちらも特に重篤な合併症などはみられず、移植組織は2年以上安定して生着しており、治療自体の安全性を確認しました。こちらも今後は効果を確認していく段階になります。視細胞の治療では、患者さんの網膜の神経細胞のネットワークにうまく組み込まれる必要があるため、病気の状態や時期も効果に影響する可能性があります。再生医療はようやくスタート地点に立ったところですが、今後はより効果が発揮できるよう、さらに検討を続けていくことになります。今回は眼科の

眼底の病気での再生医療の歩みと展望をお話ししたいと思います。

ポスターセッション

1. バルプロ酸ナトリウムのシスプラチン誘発腎障害予防薬としての可能性

吉岡 俊彦, 合田 光寛, 神田 将哉, 杉本 祐悟, 石澤 有紀, 八木 健太, 相澤 風花, 宮田 晃志, 新村 貴博, 櫻田 巧, 桐野 靖, 石澤 啓介
(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

吉岡 俊彦, 合田 光寛, 神田 将哉, 相澤 風花, 櫻田 巧, 桐野 靖, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

石澤 有紀, 新村 貴博 (医療法人倚山会田岡病院総合診療科)

八木 健太, 石澤 啓介 (徳島大学病院総合臨床研究センター)

【目的】シスプラチン（CDDP）は、多くの固形がんのキードラッグとして用いられている一方で、急性腎障害が高頻度に発生し、臨床上大きな問題となっている。そこで、本研究ではCDDP誘発腎障害予防薬の創生を目的に、臨床応用可能性の高い腎障害予防薬候補を抽出し、候補薬の有効性の検証及び作用機序解明を行った。

【方法】WHOが管理する世界最大の個別症例安全性報告データベースであるVigiBaseを用いて、予防候補薬としてバルプロ酸ナトリウム（VPA）を抽出した。CDDP投与24もしくは72時間後マウスについて、VPAの腎障害抑制効果を解析した。また、ヒト近位尿細管細胞を用いてCDDP誘発細胞障害に対するVPAの効果を解析した。

【結果】CDDP投与72時間後では、腎機能の悪化、糸球体障害、近位尿細管障害、アポトーシスマーカーの発現増加及び炎症性サイトカインの発現上昇を示したが、いずれもVPA併用により有意に抑制した。24時間後では、近位尿細管障害マーカー発現量がCDDP投与群で有意に増加し、VPA併用により有意に減少した。近位尿細管細胞において、CDDPによる細胞生存率の低下がVPA共処置で有意に抑制された。

【考察】本研究結果からCDDP誘発腎障害は、早期に近位尿細管細胞障害が生じ、その後糸球体障害まで病

態が進行することが明らかとなった。VPAはCDDPによる近位尿管細胞障害の抑制を介し、腎臓全体のアポトーシス、炎症反応、糸球体障害を抑えることで、CDDP誘発腎障害抑制効果を発揮する可能性が示唆される。

2. 高齢乳頭筋断裂に対し Impella5.5留置後右肋間小開胸僧帽弁形成術にて良好な経過を得た一例

篠原 健太, 松本 遼太, 佐村 高明, 北市 隆,
藤本 鋭貴, 菅野 幹雄, 山本 正樹, 秦 広樹
(徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科分野)

乳頭筋断裂は急性心不全に関わらず緊急僧帽弁手術を行う必要があり、その手術死亡率は20%と依然高い。一方で補助循環用ポンプカテーテル (Impella) の出現によって、急性心不全の治療戦略は大きく変わってきている。今回は乳頭筋断裂に対して、Impella留置を先行して急性心不全を改善させた後、低侵襲手術を行い良好な経過を得たので報告する。症例は74歳女性、起坐呼吸に当院紹介、経胸壁心エコー検査 (TTE) にて後乳頭筋断裂による急性の重症僧帽弁閉鎖不全症と診断された。来院時のバイタルサインは血圧131/86mmHg, 脈拍101/min, SpO₂ 95% (O₂ 2L) であった。入院翌日に施行した冠動脈造影検査では冠動脈病変は認めなかった。急性心不全のコントロールのため、入院翌日に右鎖骨下動脈から ImpellaMPELLA5.5を留置した。留置後、肺鬱血は著明に改善し、留置2日目に抜管。その後はICU内歩行を含めた離床をすすめ術前状態の改善を行った。全身状態が改善した Impella留置後10日目に右肋間小開胸僧帽弁形成術 (MICS-MVP) を施行した。術中所見ではA2-3が広範逸脱しており、弁尖に付着する腱索には断裂した乳頭筋先端を認めた。弁尖逸脱箇所人工腱索を2対立て、弁輪形成 (CG Future 28mm) を行い良好に逆流を制御した。術翌日に抜管、術後経過は良好、術後TTEでは僧帽弁逆流はなく、術後13日目には軽快自宅退院した。その後も心不全再発なく経過している。乳頭筋断裂に対し Impella留置後に MICS-MVP を施行した報告はこれまでになく、その経過を文献的考察を交えて報告した。

3. 腫瘍随伴症状としての NICTH を伴う IGF-2産生性

肝細胞癌

藤丸 良 (徳島大学医学部医学科4年)
山下 理子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部病理解析学分野)
常松 貴明 (同 口腔分子病態学分野)
福田いずみ (日本医科大学内分泌糖尿病代謝内科)
玉木 克佳 (大久保病院)
常山 幸一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野)

症例は70歳代の男性。11年前より肝細胞癌を発症、1年半前より多発肝腫瘍が出現し、自宅での緩和医療に移行していたが、低血糖による意識障害を来すようになり入院された。血液検査では、著明な低血糖のほか、IGF-1とインスリンの減少、AFPとPIVKA-2の上昇がみられ、食後にもインスリン、Cペプチドの上昇がみられなかった。入院10日目に永眠され、ご遺族の承諾の元、肝臓のネクロブシーが行われた。病理組織学的には、胆汁傾向の腫瘍細胞が索状~充実構造に増殖しており、中分化型肝細胞癌が疑われた。免疫染色では、Arginase-1は強陽性、HerPar1の消失がみられた。IGF-2は背景肝より若干濃く染色されたが、腫瘍による産生とは断定できず、western immunoblot を行い検討した。健常人では殆どが7.5kDaのauthentic IGF-2であるのに比して、本症例では高分子量 IGF-2が検出された。以上より、本症例はnon-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) を発症した IGF-2産生性肝細胞癌と考えられた。IGF-2はインスリンに類似した成長因子であるが、NICTHではプロセッシングの異常により不活性化しにくい大分子 IGF-2が増加し、著しい低血糖を引き起こす。本症例は肝細胞癌の腫瘍随伴症状としての NICTH 症例と考えられたため文献とともに提示する。

4. 当院において外科治療を施行した肺 *Mycobacterium avium complex* 症の検討

原田 紗希, 坂東 弘基, 土師 恵子, 内藤 伸仁,
佐藤 正大, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦 (徳島大学病院
呼吸器・膠原病内科)

肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の治療は薬物療法が基本だが、多剤併用療法でも治療に難渋する症例をしばしば経験する。外科治療は難治例の病

勢制御を目的とした補助的な治療法として有用性が報告されているが、その適応や導入時期、術後治療に関しては、いまだ確立していない。今回我々は、当院で手術を施行した肺 MAC 症の臨床的特徴および予後を明らかにする目的で後方視的検討を行った。2013年1月から2023年5月の手術施行例は5例（男性3例、女性2例）、年齢中央値43歳であった。菌種は *M.intracellulare* 3例、*M.avium* 2例、画像所見は線維空洞（FC）型4例、結節気管支拡張型（NB）型とFC型の混合型1例であった。外科治療の理由は、持続性血痰と空洞性病巣が4例、空洞性病巣が1例であった。術式は肺葉切除1例、区域切除4例で全例に胸腔鏡下手術を行い、手術関連合併症はなかった。化学療法は全例でCAMを含む多剤化学療法が施行され、術前化学療法期間の中央値5.5ヵ月、術後化学療法期間の中央値13.9ヵ月であった。術後経過観察期間中（観察期間中央値37.9ヵ月）に肺 MAC 症の増悪を認めた症例はなかった。肺 MAC 症に対する外科治療は、術後合併症や再燃が少なく、有効な治療法であると考えられた。今後、症例を集積・検討し、エビデンスに基づいた治療指針の確立が必要である。

5. Fluid overload large B cell lymphoma FO-LBCL との鑑別を要した腹水 plasmacytosis の1例

大原 菜摘（徳島大学医学部保健学科3年生）
 山下由美子、倍味 歩実、（阿南医療センター病理部）
 中村 信元（徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野）
 小川 博久、常山 幸一（同 疾患病理学分野）
 山下 理子（同 病理解析学分野）

FO-LBCL は、2022年 WHO 分類第5版に新たに加わった概念で、体液過剰状態の患者の体腔液にのみに病変が見られるB細胞性リンパ腫のうち、KSHV/HHV8感染を欠くものと定義されている。我々は、透析中患者の腹水に異型な形質細胞様細胞が出現し、FO-LBCL との鑑別に苦慮した症例を経験したので報告する。症例は84歳男性。原疾患としてネフローゼ症候群があり泌尿器科でフォローアップされていた。20XX-1年10月、急速な腎機能低下があり11月より透析が導入された。血液検査ではLDH147U/L, sIL2R 4630mU/L, IgG4 700mg/dL, 抗酸菌関連検査は陰性であった。腎機能悪化と同時期に著明な腹水貯留が出現し経時的に増悪した。腹水細胞

診では小型リンパ球とともに核にくびれを有する形質細胞類似の中型細胞が多数出現していた。セルブロックで中型細胞はCD20-, CD138+, KSHV/HHV8-, 免疫グロブリン軽鎖の偏りはなかった。腹水フローサイトメトリーではCD20-, CD19+, CD38+, CD23dim+, CD25dim+, 表面免疫グロブリン軽鎖-の細胞集団が観察された。腹水の他に病変は見られず、FO-LBCL 疑い診断のもと、20XX年3月にリツキシマブが投与され、形質細胞様細胞は速やかに消失した。本症例の腹水で増加していたポリクローナルな形質細胞類似細胞は、immature cells や plasmablasts に近い制御性B細胞と考えられ、原因としては膠原病など、免疫異常の関与が考えられた。本症例のようにどちらかという反応性と考えられる plasmacytosis も、FO-LBCL のクライテリアを満たしうるので、同疾患の細胞診断、臨床診断において注意が必要である。

6. 消化器癌における診断マーカーの臨床的有用性

和田 佑馬、西 正暁、吉川 幸造、高須 千絵、
 徳永 卓哉、中尾 寿宏、柏原 秀也、良元 俊昭、
 島田 光生（徳島大学病院消化器移植外科）

【背景】

胃癌腹膜播種は非切除因子の中で最も頻度が高く、予後不良因子の一つであるが、腹膜播種を診断するには侵襲的な審査腹腔鏡検査が必要とされている。我々は以前より包括的遺伝子解析から重要な miRNA や遺伝子を発見し、臨床検体を用いて臨床応用可能な分子学的探索研究を報告してきた（Wada Y, et al. Gastroenterology. 2021. Hepatology. 2021. Eur J Cancer. 2022など）。そこで、近年血漿 exosome 内包 miRNA (exo-miRNA) が低侵襲なバイオマーカーとして着目されていることから、今回、胃癌腹膜播種予測における exo-miRNA の有用性について検討したので報告する。

【対象と方法】

TCGA と GEO の包括的データセットを用いて、胃癌腹膜播種に特異的な miRNA を同定した。治療前の血液サンプルを採取し、エクソソームを回収した。同定された miRNA を回収したエクソソームから抽出し、RT-PCR を用いて測定した。対象は当院で2017年から2022年に胃癌と診断され審査腹腔鏡検査を施行した cStage III, IV 症例51例の血液検体を用いて、exo-miRNA 発現

と腹膜播種診断との関連を検討した。

【結果】

包括的データセットから胃癌腹膜播種に特異的な4つのmiRNAを同定した。4つのmiRNAから胃癌腹膜播種の予測式を作成し、血液検体のexo-miRNAで検証し、遜色ない結果であった(AUC:0.83)。腫瘍マーカーとexo-miRNAからリスクモデルを作成し、腫瘍マーカーより鋭敏に腹膜播種を予測する事が可能であった(AUC:0.94)。

【結語】

胃癌腹膜播種診断においてexo-miRNAは有用な非侵襲的バイオマーカーである可能性がある。

7. 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の現状

棚野 梨沙, 加藤 剛志, 門田 友里, 木内 理世, 吉田加奈子, 岩佐 武 (徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野)

【目的】 リスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)は、BRCA病的バリエーション保持女性の卵巣がん発症リスクの低減を目的として行われる。本邦において2020年4月から乳癌患者における遺伝性乳癌卵巣癌症候群の者に対して保険収載された。当院での成績をもとに、RRSOの現状と課題について検討した。

【方法】 2020年4月～2023年6月に当院でRRSOを施行した17例の患者背景、手術成績および術後経過について後方視的に検討した。

【結果】 平均年齢48歳(37歳-67歳)、gBRCA1変異5例、gBRCA2変異12例であった。9例はRRSOのみ施行し、8例は単純子宮全摘術を併施した。平均在院日数は6.5日で周術期合併症は認めなかった。摘出付属器の術後病理診断にて、漿液性卵管上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma:STIC)2例、浸潤がん2例と17例中4例に病変を認めた。STICの2例は単純子宮全摘術を併施しており慎重に経過観察中である。悪性であった2例では、根治術を追加し化学療法中である。

【結語】 全例で合併症なく安全にRRSOを施行できたが、術後に悪性と診断された症例もあり、術前の十分な説明と悪性を念頭に置いた手術を心がけることが必要である。

8. コロナ禍に徳島県郡部から地方会を開催した

本田 壮一 (美波町国民健康保険美波病院内科)

本田 壮一, 藤原 真治, 河南 真吾, 大倉 佳宏, 山口 治隆, 白川 光雄, 谷 憲治, 板東 浩 (日本プライマリ・ケア(PC)連合学会徳島県支部)

藤原 真治 (美馬市国民健康保険木屋平診療所)

河南 真吾, 大倉 佳宏, 山口 治隆 (徳島大学病院総合診療部)

山口 治隆 (徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野)

白川 光雄 (海陽町穴喰診療所)

谷 憲治 (東洋病院内科)

【目的】 連携と教育の場である徳島医学会に連続発表してきた。総合診療・地域医療に関わる医学会運営に郡部から参画し、昨秋の徳島市で日本PC連合学会四国ブロック支部地方会を主催した。成功裡で終えたので報告する。

【方法】 関与した全国学会や、PC地方会を振り返る。**【結果】** 1) 禁煙科学会(2010)や、日本臨床内科医学会(2012)、PC連合学会(高松,2017)、国保診療施設地域医療学会(2018)、自治体病院学会(2019)の全国学会が徳島市などで開催され実行委員などを務めた。2) 2022年11月に徳島市医師会館とオンラインで、「第22回日本PC連合学会四国ブロック支部地方会」を主催した。「四国で学び、日本の未来に寄りそうPC」をテーマとし、会場44・オンライン79名、計116(併用7)名の参加が得られた(会費は無料)。一般演題は18題。徳島県内に加え、香川・高知が3題ずつ、愛媛から7題、岡山県からも1題の発表があった(会員医師だけでなく、看護師や研修医・学生からも)。草場鉄舟理事長や齋藤義郎徳島県医師会長にご挨拶をいただき、大会長講演のほか、シンポジウム、教育講演、ポートフォリオ発表会などを行った。地域医療振興協会の支援で、スムーズなオンライン配信が行えた。**【考察】** 徳島市から離れた郡部からもウェブ会議や、準備委員の協働で盛況となった。学会で培った顔の見える連携を、地域医療につなぎたい。

9. 看護大学生の口腔保健行動の一年間の縦断調査：オリジナル動画やデンタルシミュレーターを講義・演習に取入れて

桑村 由美 (徳島大学大学院医歯薬学研究部がん看護学分野)

細木 真紀 (同 顎機能咬合再建学分野)
 澄川真珠子 (札幌医科大学保健医療学部看護学科)
 湯本 浩通 (徳島大学大学院医歯薬学研究部歯周歯肉内
 治療学分野)
 桃田 幸弘 (同 口腔内科学分野)
 上村 浩一 (兵庫県立大学看護学部)

【目的】看護大学生の口腔保健行動の実態を明らかにする。

【方法】2021年度看護技術 I 口腔ケア単元受講者72名を対象に、講義後、約2ヵ月後(演習後)、約6ヵ月後、約12ヵ月後に口腔保健行動について質問紙調査を実施した。講義・演習では20歳頃に萌出することが多い親知らずの炎症予防のオリジナル動画視聴や感染防護具を着用してデンタルシミュレーターを用いた歯磨き等を取入れた。

【倫理的配慮】本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受けた後、所属長の許可を得て実施した(3846-3)。研究参加は自由意思であり成績等の評価には全く関係がないことを口頭及び文書で説明した。

【結果】講義後の調査で(回収率47%)、親知らずの痛み経験有27%、歯磨き時の出血有38%、就寝前/歯と歯肉の境目の歯磨きを毎日・ときどき実施100%/97%であった。講義後と比べ約12ヵ月後は、歯1本ずつの歯磨きや最後臼歯遠心の歯磨きが有意に増加した($p<0.05$)。縦断変化を確認できた8名中、7名が最後臼歯遠心部や就寝前の歯磨きを約12ヵ月後にも毎日実施していた。「デンタルシミュレーターの歯を1本1本細かく磨いた」「なかなか時間がないが実践を心がけている」等の意見があった。

【結論】看護大学生の口腔保健行動の取組は良好で、講義・演習後は更に向上した。歯磨き時の出血は歯周病の症状であるため注意喚起が必要である。

10. 小児の特発性動眼神経麻痺の1例

南 佳佑 (徳島大学病院眼科)
 内藤 毅 (JA 徳島厚生連阿南医療センター眼科)

緒言：小児の特発性の動眼神経麻痺の症例は稀であり、治療は確立されていない。今回、小児の特発性動眼神経麻痺に対してビタミン B12の内服のみで軽快した症例を

経験したので報告する。

症例：12歳女児、起床時から複視出現し、複視増悪したため発症4日後に当院脳神経外科を受診したが頭部MRIで異常所見なく、当院眼科へ紹介となった。初診時視力は右(1.0)、左(1.2)、右眼散瞳、右眼瞼下垂あり、右眼外転しており外転以外の眼球運動障害を認め、動眼神経麻痺として精査した。外傷歴や頭痛などの症状はなく、血液検査も異常を認めなかったため特発性動眼神経麻痺と診断し、ビタミン B12の内服のみで経過観察した。発症13日目で右眼瞳孔径縮小、眼瞼下垂改善し、発症24日後には交代視可能となるまで眼球運動は改善した。発症39日目には軽度内転制限あるも眼位も正位まで改善し、現在も経過観察中である。

結語：小児の特発性動眼神経麻痺という稀な症例を経験した。診断には頭蓋内腫瘍や外傷、感染などの原因を除外する必要がある。本症例ではビタミン B12内服のみで徐々に早期の改善がみられた。症例の呈示とともに若干の考察を加えて報告する。

11. 一般人、患者、医療者に向けた情報伝達としてのメ ディカルイラストレーション 福永 豊 (徳島県鳴門病院形成外科)

医療情報を正確にわかりやすく伝えるための手段として“メディカルイラストレーション”の重要性が認知されてきている。一部の国ではメディカルイラストレーション専門の教育機関があり、本邦では日本メディカルイラストレーション学会が2017年に設立された。演者は一般人向け、患者向け、医療者向けにメディカルイラストレーションを活かした情報伝達を行っており、今回その活動について報告する。

一般人向けに、乳腺・乳がんに関する情報を発信している YouTube チャンネル“乳がん大事典【BC Tube 編集部】”に乳房再建のアニメーションを作成、提供した。“子供を含めた家族全員で見られる内容”をコンセプトとして、擬人化したキャラクターを用いて不気味さを感じさせないよう工夫した。

患者向けに病院ウェブサイトに掲載する術式説明イラストを作成した。複雑な手術術式を理解しやすいよう最低限の要素に絞り、不気味さを軽減するためリアルすぎずシンプルな質感で表現した。

医療者向けとして論文に掲載するイラストを作成した。

文章だけでは伝わりづらい内容が一目でわかることと論文が読まれるための魅力を持ち合わせるため、リアルな質感や見栄えの良い構図などに工夫した。

情報伝達に大切なことは対象を意識することである。その対象が理解できる内容、方法で伝達する工夫が必要であり、このようにメディカルイラストレーションを活用することは有用だと思われる。

12. 新型コロナワクチン接種2日後に死亡した法医剖検例

西村 明儒, 伊藤明日香, 倉田 浩充, 梅本ひとみ, 徳永 逸夫, 井関 博文, 主田 英之 (徳島大学大学院医歯薬学研究部法医学分野)

新型コロナのパンデミック後、世界中でワクチンが使用され、ワクチン接種後の死亡例が報告されている。心筋炎や心膜炎の報告もあり、男性思春期では予後良好な心膜炎が多く、中年では重症心筋炎が多いとの報告もされている。今回、我々はBNT1262bmRNA COVID-19ワクチン3回目接種の2日後に急死した法医剖検例を報告する。

生来健康な14歳女性が、ワクチン接種の翌々朝、呼吸していないことに母親が気づき、119した。救急隊到着時心肺停止状態、救急処置を施すも蘇生せず。翌々日、司法解剖を行った。

身長154cm, 体重43kg。死斑体背面暗紫赤色高度, 死体硬直全身各関節やや軽度。損傷を認めない。心臓192g, 腔内血液は暗赤色流動性。肉眼的に変性や線維化を認めない。肺は左424g, 右471g, 左右とも高度うっ血水腫を認めた。諸臓器は著明にうっ血, 肉眼的に損傷や病変を認めない。COVID-19抗原定量検査は陰性。血清学的検査で、アデノ, サイトメガロ, インフルエンザ (A, B), RS, EB, エンテロ (70, 71), ヒト免疫不全, パレコ, 等の各ウイルスが陰性。

リン酸緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋薄切切片 (5 μ m厚) HE染色で、左右心房ならびに右心室の心外膜に炎症細胞の浸潤を認めた。抗CD3抗体およびCD68抗体による免疫染色で浸潤細胞の多くがT細胞とマクロファージであると判明した。また、肺, 肝, 腎, 胃, 十二指腸, 膀胱, 横隔膜ならびに脳にもT細胞とマクロファージの浸潤を認めた。以上からワクチン接種により、心外膜炎を発症したと診断した。

13. スダチ果皮特有のフラボノイド・スダチチンの概日リズム調節作用と肝脂質代謝改善作用

馬渡 一諭, 上番増 喬, 下畑 隆明, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)
馬渡 一諭, 野原 一成, Seung-Hee Yoo, Zheng Chen (The University of Texas Health Science Center at Houston, Biochemistry & Molecular Biology)

小池 宣也, 八木田和弘 (京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学部門)

敷島 康普, 三浦 宏之 (池田薬草株式会社)

新居 佳孝 (徳島県立工業技術センター)

概日リズムは睡眠, 体温, 代謝などの基本的生理現象の周期を外環境に適応させ維持するリズム機構で、約24時間の周期をとっている。このリズムの不調は精神, 循環器, 糖尿病などの原因となっている。当研究グループは柑橘類果皮に含まれるフラボノイド, ノビレチン-Nobiletin- 投与が概日リズムを調節することを報告した。さらにスダチ特有のフラボノイド, スダチチン-Sudachitin- の精製粉末の収量を改善することに成功した。そこで本研究では、スダチチン投与による培養細胞および実験動物の概日リズムへの効果を評価することを目的とした。

ヒト由来 U2OS 細胞にスダチチン 1~10 μ M を処置すると時計遺伝子 *Bmal1* や *Per2* の発現リズムの振幅が有意に上昇した。次に、マウスへ精製スダチチンを単回経口投与 (100mg/kg BW) すると、1時間後の組織分布は肝臓で最も高く約30nmol/g tissue で血中であったことから、肝臓が経口投与したスダチチンの主な作用組織の1つである考えられた。そこで、高脂肪食投与マウスにスダチチン100mg/kg BW を1日おきに長期間経口投与し、自発行動リズムと肝臓への影響を評価した。明暗サイクル下の自発行動リズムはスダチチン投与群と非投与群の間に差はみられなかったが、暗暗サイクル下ではスダチチン投与群で自発行動が高くなった。また、血中や肝臓中の中性脂肪濃度がスダチチン投与群で有意に低かった。肝臓のトランスクリプトーム解析やメタボローム解析でもスダチチン投与により脂質代謝関連遺伝子や代謝産物の変動がみられた。よって、スダチチン投与は概日リズムを調節し、肝臓での脂質代謝を調整する可能性が示唆された。

14. 涙小管炎に続発した角膜穿孔の一例

猪本 尚毅, 宮本 龍郎, 村尾 史子, 三田村佳典
(徳島大学病院眼科)
宮本 龍郎 (回生病院)

【緒言】涙道通過障害の患者に角膜潰瘍を発症した場合、角膜穿孔まで至ることがある。その場合、保存的に治療したのち、涙道治療を行うことで角膜潰瘍は治癒する。今回我々は涙小管炎から角膜穿孔を発症し、涙道治療によって、角膜穿孔が治癒した一例を発表する。

【症例】75歳女性、シェーグレン症候群の既往があり、ドライアイに対して加療を受けていた。右眼の異物感を主訴に近医受診した。右の通水検査では通過を認めなかった。プロムフェナク、ガチフロキサシン (GFLX) などの点眼を処方され異物感は改善したようであったが、初診から1週間後充血と眼痛が出現し、10日後に角膜穿孔を認め当科へ紹介となった。当科初診時に、右眼の鼻下側周辺部角膜に境界明瞭な円形の角膜潰瘍を認め、角膜穿孔は自己閉鎖していたが、浅前房であった。まずは保存的にセフトリアキソン、セファゾリンの抗菌薬投与を行い、GFLX、ベストロン点眼の頻回加療を行った。徐々に角膜潰瘍の縮小を認め、上皮化したのちに通水を行ったところ、右下涙点から5mm程度のところで通水針がstopした。右涙小管炎を疑い搔把したところ、*streptococcus intermedius* が分離され、放線菌を疑う微生物も鏡検で認めた。涙管搔把後、角膜潰瘍は治癒し、再発を認めなかった。

【考按】鼻下側、下方に認める円形の角膜潰瘍、角膜穿孔を診た際は、涙道疾患が背景にあることを念頭に置き、積極的に涙道治療を行うべきであると考え。

15. 徳島大学病院眼科における「視覚認知外来」の開設

村尾 史子, 直江 幸美, 岡本 里江, 森下恵美子,
伊藤浩太郎, 栗田 斉, 伊月あゆみ, 竹林 亮,
北野 優希, 三田村佳典 (徳島大学病院眼科)

【目的】

患者の「見えにくい」という主訴の中には「視路の器質的な問題」、「視機能の問題」、「視覚認知の問題」の3つの要素がある。ところが、眼科医にとって「視覚認知」という言葉はなじみが薄く、一方他科の医師は見えにくさの評価は眼科で行われているはずだという認識が

強いため、視覚認知に問題を抱える患者の見え方の問題は医療機関での評価が十分に行われていないという現状がある。そこで我々は「視覚認知外来」という全国的に新しい外来を開設し視力に問題がないにもかかわらず見えにくさを感じている患者の問題に取り組むことにした。

【対象と方法】

視力に問題が無いにもかかわらず学校生活や日常生活で見えかたの問題を訴える患者 (主に発達障害児) 12名に対し、一般的な眼科検査に加え、眼球運動の検査、視知覚発達検査等を行い、その傾向を検討した。

【結果】

斜視を3名、斜位を5名、輻輳不全を6名に認めた。衝動性、滑動性眼球運動に問題を認めたのは6名であった。視知覚発達検査にて低下を認めたのは検査を行えた10名中5名であった。前眼部、中間透光体、眼底に異常を認めた患者はいなかった。

【結論】

発達障害児に認められる輻輳不全や衝動性/滑動性眼球運動の問題、視覚認知の問題は珍しいものではなく、医療分野、教育分野、療育分野が連携をとりながら取り組むべき課題であると考えられた。

16. 過疎地域病院に対する専門医による5G遠隔診療

～実証から実装へ～

影治 照喜 (徳島県立海部病院脳神経外科)
白神 敦久 (徳島県立中央病院糖尿病・代謝内科)
坪井 光弘, 松本 大資 (同 呼吸器外科)
美馬 俊介 (徳島大学病院形成外科・美容外科)

2020年春から第5世代移動通信方式 (以下、5G) が商用化され一般に使用できるようになった。徳島県とNTTドコモが協力して2020年1月から2月にかけて5Gによる遠隔診療実証実験を行った。このときの欠点として、一方向のみの送信であり、双方向からの送受信は不可能であった。これを解決するために映像伝送と音声コミュニケーションシステムの一元化とクラウド化が必要であり、クラウド型映像配信システムである「Zao Cloud View」を導入した。これによりインターネットを経由しない閉域システムで使用が可能となり、高いセキュリティが担保された。このような改良により、2021年4月からはキャリア5Gによる遠隔診療を通常診療として開始した。また2022年4月からはキャリア5G

に加えてローカル5Gも当院に導入した。2018年12月から2023年5月末までに当院で、のべ444名の遠隔診療を行った。遠隔糖尿病外来は2018年12月から4G回線で95名、2021年4月以降は5G回線で134名、合計で229名実施した。遠隔形成外科外来は2021年8月から開始し、のべ112名実施した。遠隔呼吸器外科外来は2022年6月に開始し、のべ98名で実施した。5G回線導入後の2022年は前年より約2.6倍に患者数が増加した。医師不足を最新の通信技術を駆使して補うことで「5Gによる医療革命」を引き起こしうる。そして都市部と過疎地域の医師の負担が軽減できるだけでなく、患者の利便性も向上し、都市部と過疎地域間での「医療格差」の是正が期待できる。

17. 若年女性における空腹状態に起因する食選択行動の違いに食品注視時間が及ぼす影響

虎見 昂輝, 中本真理子, Bui Thi Thuy, 古谷 結, 國富 遥葵, 中本 晶子, 酒井 徹 (徳島大学大学院医歯薬学研究部実践栄養分野)

本研究は空腹状態が食品選択に及ぼす影響に対して食品の注視時間がどのように関与するかについて実際の食品を用いて評価することを目的とした。健康な若年女性16名を対象とした無作為化割付クロスオーバー試験を実施した。被検者の空腹状態は、試験直前に100mm Visual Analogue Scale を用いて評価した。その後、アイトラッカーを装着して食品選択時の視線測定を実施した。被験者は試験食(低脂肪食または高脂肪食)の中から食べたい食品を自由に選択した。解析には、食品の平均注視時間(秒)を用い、食選択行動の指標として食品選択数を用いた。(1)空腹状態が食品選択数に影響するかを一般化線形混合モデル、(2)空腹状態が食品の注視時間に影響するかを線形混合モデル、(3)空腹状態、注視時間が食品選択数に影響するかを一般化線形混合モデルによって評価した。(1)非空腹時と比べ空腹時では高脂肪・低脂肪食で食品選択数が有意に増加した($p < 0.05$)。(2)非空腹時に比べ空腹時では高脂肪・低脂肪に対する平均注視時間が増加した($p < 0.05$)。(3)高脂肪食の食品選択数に対して平均注視時間のみ正の関連を示した($p < 0.05$)。一方で、低脂肪食の食品選択数に対して空腹状態と平均注視時間が正の関連を示した($p < 0.05$)。結論として、若年女性において試験

食の種類によって食品選択数に及ぼす空腹状態と食品注視時間の影響が異なる可能性が示唆された。

18. 高リン血症を予防する新規リン代謝調節因子の同定

宇賀 穂, 佐々木すみれ, 三浦 美月, 原田 和, 小宮 蒼, 東 彩生, 石川 茜, 小池 萌, 塩崎 雄治, 宮本 賢一, 瀬川 博子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部応用栄養学分野)
佐々木すみれ (香川大学医学部生化学)
金井 好克 (大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座生体システム薬理学)
宮本 賢一 (龍谷大学農学部食品栄養学科)

腎近位尿細管に局在するリン酸(Pi)トランスポーターNaPiは、他臓器と協調して血漿Pi濃度を厳密に制御する。高Pi負荷は、リン利尿因子副甲状腺ホルモン(PTH)と線維芽細胞増殖因子23(FGF23)を誘導し、尿中Pi排泄を促進し高リン血症の発症を予防する。しかし、高Pi負荷による骨からのFGF23分泌機構の詳細は明らかではない。本研究は、NaPi2調節を担う新たな因子の探索によって同定されたTransmembrane protein174(Tmem174)の役割を検討した結果を報告する。Tmem174ノックアウト(KO)マウスは、血清FGF23濃度が著しく上昇したが、Pi排泄量の増加や低リン酸血症は観察されなかった。さらに、Tmem174KOマウスは、FGF23およびPTH投与に対するNaPi2a反応性の低下を示した。さらに、食餌性Pi負荷や腎障害誘導時において、野生型マウスと比較してTmem174KOマウスは高リン酸血症とNaPi2a調節破綻が認められた。Tmem174はNaPi2aと同様に尿細管管腔側に局在し、Tmem174がNaPi2aの結合が確認されNaPi2aの発現調節に関与する可能性が示唆された。

以上より、Tmem174はFGF23の誘導と、高Pi負荷による血漿Pi濃度の上昇や腎障害を防ぐためのNaPi2aの調節に関連する新規リン代謝調節因子であると示唆された。

19. 免疫再構築症候群により急速に死亡に至ったHIV関連進行性多巣性白質脳症の一例

手束 宏明 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
中村 信元, 西條 早希, 前田 悠作, 住谷 龍平,

大浦 雅博, 曾我部公子, 高橋真美子, 藤井 志朗,
原田 武志 (同 血液内科)
山上 圭, 和泉 唯信 (同 脳神経内科)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)

進行性多巣性白質脳症 (PML ; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) は潜伏感染している JC ウィルスが, 宿主免疫の低下により脳内で再活性化し脱髄を来す AIDS 指標疾患の一つである。今回我々は, 急激な経過を辿った HIV 関連 PML を経験したため報告する。51歳男性。X-1年12月より左上下肢の動かしにくさが出現し, X年1月に前医を受診した。脳 MRI で左小脳脚～橋に病変を認め, 脳梗塞として加療されるも改善せず, HIV 抗原抗体陽性を指摘され, 神経内科, 血液内科に紹介された。来院時, 小脳失調症状により歩行困難, 構音障害あり。CD4 56/ μ L, HIV-1 RNA 70万 copies/mL, 抗 HIV-1特異抗体陽性で, 脳 MRI では左中小脳脚と頭頂部が DWI/FLAIR で high, 髄液 JC ウィルス (6000 copy/mL) 陽性で, いきなり AIDS と診断した。免疫再構築症候群 (IRIS ; Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) に注意しながら, 抗 HIV 薬のビクテグラビル, 神経症状緩和目的のメフロキン, ミルタザピン併用治療を開始した。7日後には, 一時症状は改善するも, 17日後には CMV 抗原血症を発症, 20日後には発語低下が急速に出現し, MRI 再検では既存の病変の拡大に加え橋にも病変がみられた。33日後に脳幹機能障害による呼吸停止を呈し, X年5月に永眠された。本例では, IRIS により神経症状が急速に悪化したと考えられ, 通常は大脳に多い PML の病変が脳幹部にも出現したことが予後不良の直接原因と考えられた。HIV 関連 PML は稀で IRIS の治療法も確立されておらず, 今後さらなる検討が必要である。

20. IGH-MYC 転座により低悪性度 B 細胞リンパ腫から形質転換を来した形質細胞腫瘍の一例

木内 華由 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
木内 華由, 尾崎 修治, 水口 槇子, 岡本 恵暢,
八木ひかる, 賀川久美子, 柴田 泰伸 (徳島県立中央病院血液内科)

t (8;14) はバーキットリンパ腫に特徴的な異常だが, B 細胞リンパ腫の経過中に同転座により形質細胞への形

質転換を来した一例を経験した。【症例】54歳, 男性【現病歴】X年4月貧血精査目的に当院を受診し, Hb 7.7 g/dL と低値を認めた。下部消化管内視鏡検査で虫垂腫大を認め, 生検でリンパ腫が疑われ当科紹介となった。PET-CT で胸腔, 腹腔内リンパ節, 椎骨, 骨盤骨に集積があり, 骨髄で CD20(+) CD10(+) BCL2(+) CD5(+) CD23(+) 小型リンパ球様細胞を認めた。染色体核型は正常で特異的な転座は認めなかった。低悪性度 B 細胞リンパ腫と診断し R-CHOP 療法を8コース終了後完全寛解 (CR) に至ったが, 嘔吐・食欲不振が出現し, 小腸内視鏡検査で小腸壁肥厚を認めた。生検で CD138(+) であり形質細胞への分化と IgA- κ 型の Mタンパクを認め, (8;14) が検出され, 形質転換が考えられた。化学療法後自家末梢血幹細胞移植を行い再度 CR となったが, X+3年2月の PET-CT で全身骨での再燃が疑われた。以降はボルテゾミブを含む化学療法を継続していたが, 化学療法に伴う心不全をきたし当科入院となった。人工呼吸管理を行ったが状態は改善せず入院第22病日に死亡した。【考察】本症例では IGH-MYC 転座により低悪性度 B 細胞リンパ腫から形質細胞腫瘍への形質転換を来したと考えられた。

21. 2型糖尿病患者における推定塩分摂取量に関わる臨床因子の探索

三宅 南帆 (JA 徳島厚生連阿南医療センター)
辻 誠士郎, 河田 沙紀, 粟飯原賢一 (同 内科)
中村 信元, 乙田 敏城, 湯浅 智之, 粟飯原賢一
(徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野 (寄附講座))

【目的】糖尿病患者の血圧管理は重要である。日本高血圧学会は高血圧患者の食塩摂取量を1日6g未満にする事を推奨している。有効な減塩指導を行うため, 糖尿病患者の推定塩分摂取量に影響を与える臨床指標の探索を本研究の目的とした。

【方法】JA 徳島厚生連阿南医療センター内科において2型糖尿病で通院中であり, 田中の式にて推定塩分摂取量 (estimated sodium intake : eSI) の算出が可能な成人男女278例 (男性155例・女性123例, 平均年齢 67.3 ± 10.3 歳) を対象とした。eSI と関連する臨床交絡因子 (受診時の BMI・喫煙歴の有無・糖尿病罹病歴・高血圧症及び脂質異常症の有無・収縮期血圧・血液生化学検査値・

LDL-C・TG・HDL-C・eGFR・尿酸・HbA1c) と使用薬剤を用いた多変量解析を個別に行い、有意な因子のみで総合解析を行った。

【結果】eSIに関連する有意な因子として、BMI ($p=0.017$)・eGFR ($p=0.019$) が正の相関因子、尿酸 ($p=0.007$) 及び、 α グルコシダーゼ阻害薬 (α GI) ($p=0.029$) が有意な負の因子であった。

【結論】2型糖尿病患者のeSIにはBMIとeGFRが増加因子、尿酸と α GIが抑制因子であった。2型糖尿病患者における体重管理と α GIの使用は適正な塩分摂取や吸収に寄与する可能性があると思われた。

22. 関節リウマチに対する治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群の1例

矢野 花佳 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
矢野 花佳, 三橋 威志, 堀 明日香, 檜原 孝典,
田中 宏典, 友成 哲, 河野 豊, 岡本 耕一,
佐藤 康史, 宮本 弘志, 高山 哲治 (同 消化器内科)
坂東 良美 (同 病理部)

症例は60歳代、女性。関節リウマチに対してX-11年よりメトトレキサートで治療を開始した。関節痛が悪化しX-6年6月よりイグマチモドを開始した。X年10月より血液検査上肝胆道系酵素の上昇および腹部エコーで脂肪肝および腹水貯留を認めた。X+1年7月に左人工股関節置換術後脱臼があり入院、手術を検討されるも肝機能低下があり手術中止、精査目的に当科紹介となった。血液検査では、AST 61U/L, ALT 30U/L, ALP 165U/L, γ -GTP 96U/L, T-chol 202mg/dL, ChE 107U/L, PT 活性 63.2%, ALB 1.9g/dLと低下を認めた。M2BPGiは4.87COIと線維化を示唆する所見を認めた。腹部超音波検査では腹水貯留あり、Shear wave elastographyでは肝硬度は12.7kPaと新犬山分類F4相当の線維化が疑われた。脾臓は101×41mmと軽度の脾腫も認められた。造影CTでは肝形態は保たれているが、肝表面に腹水を認めた。原因精査のための肝生検を経頸静脈的に行った。病理組織検査ではA2, F2-3相当の慢性活動性肝炎および線維化所見を認めた。Azan染色では内腔狭窄を伴う中心静脈を認め、肝類洞閉塞症候群と診断した。抗リウマチ薬のメトトレキサートおよびイグマチモドを中止し経過をみたところ、肝機能は徐々に改善を認めた。肝類洞閉塞症候群は造血幹細胞移植後

などにアザチオプリン長期投与やオキサリプラチンなどの抗悪性腫瘍薬の投与、放射線治療により発症するとされている。我々が医中誌およびpubmedで調べた限り、関節リウマチの治療経過中に発症したという例は無く、稀な病態であると考え報告する。

23. CTを用いた骨頭被覆率評価と骨盤傾斜との関連性についての検討

下村聖一郎 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
下村聖一郎, 和田 佳三 (徳島大学大学院医歯薬学
研究部運動機能外科 (整形外科))

目的：発育性股関節形成不全に対して単純X線を用いた二次元的な評価方法が主に用いられているが、今回CTを用いた三次元的な評価方法として骨頭被覆率に着目して研究を行った。本研究は骨頭被覆率と骨盤傾斜との関連性を検討する事を目的とした。

方法：画像データベースより腹部骨盤CT検査を施行した変形性股関節症や骨頭の変形のない936股関節をFunctional Pelvic Plane (FPP) 基準面としたCenter Edge (CE)角でDysplasia群 ($CE \leq 20$), Borderline群 ($20 < CE < 25$), Normal群 ($25 \leq CE < 40$)に分け、それぞれの群から男性女性それぞれ15股関節ずつを無作為に抽出し、これら90股関節を対象とした。FPPを基準面として臼蓋が骨頭を被覆している面積を骨頭面積で除した値を骨頭被覆率と定義し算出し、骨盤をFPPから5度ごとに10度まで後傾させ、それぞれの条件で骨頭被覆率を測定した。統計学的検討として各群間での被覆率の差を1元配置分散分析で比較した。また骨盤後傾角度と骨頭被覆率の間にPearsonの相関係数を求めた。

結果：平均骨頭被覆率はFPPにおいてDysplasia群が76.9%, Borderline群で83.0%, Normal群で88.3%であり3群間で有意差 ($p < 0.01$)が見られた。骨盤後傾角度と骨頭被覆率の間には各群内において負の相関 ($r = -0.342, -0.373, -0.360, p < 0.001$)がみられた。

考察および結論：骨盤傾斜と骨頭被覆率の間には有意な相関関係が認められ、骨盤が後傾することにより骨頭被覆率は減少した。本研究結果から骨盤後傾を制御することによって骨頭被覆率を維持する事ができる可能性が示唆された。

24. 血糖管理や低栄養に配慮を要した高齢発症の潰瘍性大腸炎の一例

酒巻 悠太（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 酒巻 悠太，清水 一磨，原 倫世，吉田麻衣子，
 浅井 孝仁，山上 紘規，倉橋 清衛，遠藤 逸朗
 （同 内分泌・代謝内科）
 勢井萌都子，喜田 慶史（同 消化器内科）

【患者】罹病期間12年の2型糖尿病を有する75歳男性。来院1ヶ月前から下痢が出現，徐々に増悪し1日10回以上の水様下痢と血便を認めるようになった。同時期に口腔内潰瘍も出現し疼痛により食事摂取ができなくなり，1ヶ月で10kgの体重減少と脱水を認め入院した。下部消化管内視鏡検査では，全大腸の粘膜に炎症所見があり，左側結腸には深い縦走潰瘍を認めたことから潰瘍性大腸炎と診断し，ステロイドによる寛解導入を開始した。本症例では2型糖尿病を併存しており，UCに対するステロイド治療による血糖管理の悪化や低栄養に伴うフレイルの進行が懸念され，ステロイドの使用およびUCの栄養療法に合わせた糖尿病治療への変更を行った。【考察】高齢発症の潰瘍性大腸炎の一例を経験した。本邦での2001年以降の高齢発症UCの割合は6.3%→25.9%と増加傾向である。高齢発症のUC患者に対してステロイド治療を行う場合には，骨粗鬆症関連骨折，糖尿病，高血圧症などの併存症の悪化に加え，Clostridium difficile感染症や帯状疱疹の発症リスク，入院死亡率が高いことが報告されている。また，本症例のように下痢や経口摂取不良による低栄養を来している場合には筋力低下によるADL悪化から寝たきりにつながる恐れがあり，栄養療法やリハビリなども含めた集学的治療が重要と考える。

25. 胸椎硬膜内腫瘍に対して拡張現実顕微鏡を用いて腫瘍摘出術を施行した1例

井形 直紀（徳島県鳴門病院）
 井形 直紀，手束 文威，添田 沙織，水谷幸三郎，
 公文 雅士，杉浦 宏祐，山下 一太，西良 浩一
 （徳島大学病院整形外科）

【背景】

拡張現実（Augmented Reality：以下AR）は，現実世界にデジタル情報を重ね合わせて表示する技術である。AR顕微鏡は，術前MRI・CTから作成したデジタルイ

メージを手術顕微鏡の術野内に表示しながら手術を行うことができる。今回AR顕微鏡を用いて手術を行った胸椎硬膜内脊髄腫瘍の症例を報告する。

【症例】

80代男性。10か月前より，左側腹部痛，両下肢しびれが出現し，徐々に歩行障害が進行してきたため，前医を受診した。胸椎単純MRIで脊髄ヘルニアを疑われ当科へ紹介となった。造影MRIでTh8レベルの胸椎硬膜内髄外腫瘍と診断し，進行性の脊髄症のため手術目的で当科入院した。

【経過】

まず術前にMRIから腫瘍・脊髄，CTから胸椎をトレースし，3D fusion画像を作成した。術中椎弓上で表面レジストレーションを行った後に，術野に3D fusion画像を投影した。Th8～Th9の椎弓切除をした上で硬膜切開し，胸髄を著明に圧迫していた腫瘍を一塊として摘出した。腫瘍は被膜に覆われ脊髄後根枝と連続しており，病理結果は神経鞘腫であった。術後合併症なく経過良好で，リハビリテーションを継続中である。

【考察】

AR顕微鏡を用いることで，腫瘍の位置を正確に把握できるため，除圧範囲や硬膜切開範囲を最小限に抑えることができる。本技術を用いることにより安全・確実に脊髄腫瘍切除術を行うことができると考える。

26. 当院における飛び降り外傷の検討

吉田 岳人（徳島県立中央病院医学教育センター）
 宮城 亮，高松 信敏，近藤 研司，小坂 浩史，
 江川 洋史（同 整形外科）

【背景】高所からの飛び降りは多発損傷を併発することから治療に難渋する。今回，当科で治療を行った飛び降り患者の特徴を調査検討し報告する。

【対象】過去5年間に自殺企図による飛び降り外傷で当院を受診した75例（男性27例，女性48例）を対象とした。

【検討項目】年齢分布，精神疾患の有無，飛び降り高度，受傷部位，手術方法，最終ADLを調査検討した。

【結果】年齢分布は，20歳前後の若年者に多い傾向があったが，全年齢層に認められた。患者のほとんどが精神疾患を有していた。飛び降り高度は低層階からの飛び降りが多かった。骨折は生存例59例中，44例に認め，上肢15例，下肢24例，脊椎28例，骨盤18例であり，過半数

が3か所以上の多発骨折であった。脊椎骨折は約半数の症例に認め、胸腰椎移行部に最も多く、麻痺を認めた症例は7例であった。手術は、脊椎は14例、四肢は56例、骨盤は9例に行われていた。麻痺を伴うケースでの脊椎手術は超早期に行われ、全例で麻痺の回復が見られた。

【考察・結語】受傷部位が下肢、胸腰椎移行部以下の脊椎で多くみられたことや、麻痺の症例が7例と少なかったことは、下肢からしかも低い階からの飛び降りが多かったことの証左となり得る。精神科疾患を有する骨折患者は、全身状態が安定化後に精神状態悪化し安静度の遵守が困難となる恐れがあるため、可及的早期に強固な固定を行うことが必要と考えられる。

27. 胸腔鏡下肺切除後の肺静脈断端に血栓が生じた二例

上荷 康平（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

上荷 康平, 西條 良仁, Robert Zheng, 松浦 朋美,
長野 紘平, 折野 逸人, 八木 一成, 吉田 直史,
高橋 智子, 坂東 遼, 高橋 智紀, 原 知也,
門田 宗之, 川端 豊, 伊勢 孝之, 山口 浩司,
八木 秀介, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,

佐田 政隆（同 循環器内科）

【症例1】70歳代 男性。3カ月前に左上葉肺癌に対し胸腔鏡下左肺上葉切除術を施行。術後の造影CTで左上肺静脈の切離断端に8×12 mm大の腫瘤を認めた。経食道心エコー図検査では可動性に富む腫瘤が観察でき、血栓を疑い抗血栓療法を開始した。血栓塞栓症の合併症はなく血栓は速やかに消退を認めた。ヘパリン持続静注で初期治療を開始しアピキサバン10mg/day内服を継続している。【症例2】60歳代 男性。4カ月前に左上葉肺癌に対し胸腔鏡下左肺上葉切除を施行。術後フォローアップ目的の造影CTで左上肺静脈の切離断端に10×15 mm大の腫瘤を認めた。血栓を疑いエドキサバン60mg/dayで治療を開始し、血栓塞栓症の合併症はなく血栓の消退を認めた。抗血栓療法開始3カ月後に血尿があるためエドキサバンを中止としたが、その後も血栓の再発無く経過している。肺切除後の肺静脈内血栓は5%程度に生じる稀な疾患であり、明確な診断方法や治療方針は定まっていない。胸腔鏡下肺切除後の肺静脈断端に血栓が生じた二例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

表紙写真コラム

【写真の説明】

CENTURION VISION SYSTEM WITH ACTIVE SENTRY

解説文

徳島大学病院眼科では硝子体手術，緑内障手術，白内障手術，斜視手術，眼形成手術，涙道手術など多岐にわたり手術を行っています。その中でも白内障手術は眼科の根幹となる手術であり，眼科医であれば皆が習得する必要があります。この度，当院に最先端の白内障手術装置である CENTURION VISION SYSTEM WITH ACTIVE SENTRY が導入されました。白内障手術では術中の眼内圧変動を如何に抑えるかが合併症の発生において重要になりますが，灌流圧センサーを搭載した ACTIVE SENTRY ハンドピースや Active Fluidics テクノロジーという術中眼内圧調整機構により極めて安定性の高い手術を行うことが可能となっています。大学病院に多い難症例でももちろん力を発揮してくれますが，一番のメリットは初心者でも安全な手術が可能となることにあると思います。今では若手医師は CENTURION 以外の機械で白内障手術をすることを嫌がりますし，当科においてなくてはならないものとなっております。

徳島大学大学院医歯薬学研究部 眼科学分野 仙波賢太郎

四国医学雑誌総目次

第79巻 1号～6号（令和5年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 79 No. 1～No. 6（2023）

79巻1, 2号

目次

特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策

巻頭言	池田康将 久保宜明	1
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策	東桃代	3
COVID-19の現状と課題 in 徳島	鎌村好孝	7
重症 COVID-19診療の現状と今後の課題	大藤純	13
コロナ後遺症の現状と課題	大串文隆	25
COVID-19感染症でみられる皮膚病変	仁木真理子 久保宜明	33
COVID-19と循環器疾患との関連について	船本雅文 池田康将	37

総説：教授就任記念講演

心房細動の新しい診断・治療法の開発を目指して	添木武	43
逆流性食道炎の現状と予防への取り組み ～自身の逆流性食道炎の研究から～	曾我部正弘	53
PET を用いた肺癌画像診断と今後の展望	新家崇義	67
糖尿病性腎症から慢性腎臓病治療への新規治療戦略	脇野修	73

原著：

急性期病院で治療を受ける認知症高齢がん患者に対する看護実践とその関連要因	杉本沙紀他	79
Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance	Y. Imai, et al	91
コロナ禍における腹腔鏡シミュレーターを用いた医学教育への取り組み	河北貴子他	103

症例報告：

術前に甲状腺癌リンパ節転移との鑑別が困難であった頸部神経鞘腫の1例	倉石佳奈他	109
拡張型心筋症を伴った中毒性多結節性甲状腺腫の1例	法村尚子他	117

その他（留学体験記）：

国立保健医療科学院研修中のフィリピン留学体験記	吉本奈央他	123
-------------------------	-------	-----

学会記事：

第50回徳島医学会賞受賞者紹介	田中杏奈 森建介	129
第29回若手奨励賞受賞者紹介	中西颯斗	130
	新居寛子	131
第266回徳島医学会学術集会（令和4年度冬期）		132

投稿規定：

Vol. 79, No. 1, 2

Contents

<i>Special Issue : Current status and measures against the novel coronavirus disease (COVID-19)</i>	
Y. Ikeda and Y. Kubo : Preface to the Special Issue	1
M. Azuma : The current situation and countermeasures for COVID-19	3
Y. Kamamura : Current trends and issues of COVID-19 in Tokushima	7
J. Oto : Severe COVID-19 : current challenges and future perspectives	13
F. Ogushi : Current status and issue regarding Long COVID	25
M. Niki and Y. Kubo : Cutaneous manifestations associated with COVID-19	33
M. Funamoto and Y. Ikeda : The association between COVID-19 and cardiovascular diseases	37
<i>Reviews :</i>	
T. Soeki : Exploration of new diagnostic and therapeutic methods for atrial fibrillation	43
M. Sogabe : Current status of reflux esophagitis and strategy for prevention	53
T. Shinya : Positron emission tomography imaging for lung cancer : current status and future prospects	67
S. Wakino : The novel strategy to treat diabetic nephropathy and chronic kidney disease	73
<i>Originals :</i>	
S. Sugimoto, et al. : Self-evaluation of Nursing Practice for Elderly Cancer Patients with Dementia Receiving Treatment in Acute Care Hospitals and Factors Influencing It	79
Y. Imai, et al. : Process of parenting a child with retinoblastoma while guiding him or her toward disease acceptance	91
T. Kawakita, et al. : Approach to medical education using laparoscopic simulator in covid-19 pandemic	103
<i>Case reports :</i>	
K. Kuraishi, et al. : A case of cervical schwannoma combined with thyroid tumor ...	109
S. Norimura, et al. : A case of toxic multinodular goiter with dilated cardiomyopathy ...	117
<i>Opinion (Study abroad experience) :</i>	
N. Yoshimoto, et al. : Experience of studying in the Philippines during training at the National Institute of Public Health	123

79巻3, 4号

目次

原 著：

- 新人教育担当者看護師が考える新人看護師に求められるコミュニケーション力
.....佐藤優子
安原由子 ... 155
- がん看護専門看護師のがんゲノム医療への関与の実態村上好恵他 ... 165
- 高次脳機能障害者における持続的反応時間測定と動作特性中野渡友香他 ... 173

原 著：第29回若手奨励賞受賞論文

- 切除不能・再発性神経内分泌腫瘍（NETG2）に対し放射性核種標識ペプチド治療（PRRT）
を施行した4症例の有効性及び安全性に関する検討中西颯斗他 ... 181

症例報告：

- 腎細胞癌緩和医療中に発症した idiopathic thrombocytopenic purpura（ITP）を
エルトロンボパグで治療した1例片岡秀之 ... 187

報 告：

- テキストマイニングによる看護とテクノロジーに関する研究動向
.....高島佳之他 ... 193

投稿規定：

Vol. 79, No. 3, 4

Contents

Originals :

- Y. Sato and Y. Yasuhara : Communication skills required by new nurses, according to nurses in charge of newcomer education 155
- Y. Murakami, et al. : Current Status of Oncology Certified Nurse Specialist Involvement in Cancer Genome Medicine 165
- Y. Nakanowatari, et al. : Sustained Reaction Time Measurement and Motion Analysis in Patients with Cognitive Dysfunction 173
- N. Nakanishi, et al. : Efficacy and safety of radionuclide-labeled peptide therapy (PRRT) in four patients with unresectable or recurrent pancreatic neuroendocrine tumor (NETG2) 181

Case report :

- H. Kataoka : A case of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) that developed during palliative care in a patient of renal cell carcinoma treated with eltrombopag 187

Report :

- Y. Takashima, et al. : Relationship between nursing and technology: analysis of research trends by text mining 193

79巻5, 6号

目次

特集：再生医療と栄養

巻頭言	三田村 佳典	
	瀬川 博子	… 201
知っておきたいリハビリテーション栄養の基本	大南 博和	… 203
ビタミンDの代謝調節と体内時計の関与について	山本 浩範 ^他	… 209
再生医療について	梶田 敬介	… 215
網膜の再生医療	万代 道子	… 217

総説：

認知症高齢者に対するユマニチュードの有効性：日本語文献による システムティック・レビュー	豊嶋 美紗 ^他	… 221
---	--------------------	-------

総説：教授就任記念講演

生命金属元素鉄の新たな役割と治療応用	池田 康将	… 229
ゲノム技術の進歩とゲノム医療	森野 豊之	… 237
遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術への意思決定に 関する海外の動向	今井 芳枝 ^他	… 245

総説：第51回徳島医学会賞受賞論文

徳島県立海部病院における医療格差是正と医師働き方改革のための遠隔医療 ～ 遠隔救急診療と5G遠隔診療 ～	影治 照喜 ^他	… 253
---	--------------------	-------

症例報告：第30回若手奨励賞受賞論文

関節リウマチに対する治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群の1例	矢野 花佳 ^他	… 263
---------------------------------	--------------------	-------

学会記事：

第51回徳島医学会賞受賞者紹介	和田 佑馬	
	影治 照喜	… 269
第30回若手奨励賞受賞者紹介	三宅 南帆	… 270
	矢野 花佳	… 271
第267回徳島医学会学術集会（令和5年度夏期）		… 272

投稿規定：

Vol. 79, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Regenerative medicine and nutrition

Y. Mitamura and H. Segawa : Preface to the Special Issue	201
H. Ohminami : Basics of rehabilitation nutrition	203
H. Yamamoto, et al. : Systemic regulation and circadian rhythms of vitamin D metabolism	209
K. Kajita : Regenerative medicine at the University of Tokushima hospital	215
M. Mandai : Regenerative therapy for retinal degeneration	217

Reviews :

M. Toyoshima, et al. : Effectiveness of Humanity for Older People with Dementia : A Systematic Review of the Japanese Literature	221
Y. Ikeda : Novel role of the biometal element iron in the development of therapeutic strategies	229
H. Morino : Advance of genomic technology and clinical genomics	237
Y. Imai, et al. : International Trends in Decision-making Regarding Risk-reducing Salpingo-oophorectomy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome ...	245
T. Kageji, et al. : Addressing medical disparities and reforming physician practices at Tokushima Prefectural Kaifu Hospital ~ Leveraging telemedicine for emergency and specialized medical care using 5G~	253

Case report :

H. Yano, et al. : A Case Of Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome During The Treatment Of Rheumatoid Arthritis	263
---	-----

四国医学雑誌投稿規定

(2021年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. 資料、報告、その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説、資料、報告、その他の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳 文 引 用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 2,000円 + 税とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。
(例) 四国一郎 - 1
名前 ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第79巻 第5, 6号

令和6年3月11日 発行

発行者：西岡安彦

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

代表者 橋本一郎

Vol. 79, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Regenerative medicine and nutrition

Y. Mitamura and H. Segawa : Preface to the Special Issue	201
H. Ohminami : Basics of rehabilitation nutrition	203
H. Yamamoto, et al. : Systemic regulation and circadian rhythms of vitamin D metabolism	209
K. Kajita : Regenerative medicine at the University of Tokushima hospital	215
M. Mandai : Regenerative therapy for retinal degeneration	217

Reviews :

M. Toyoshima, et al. : Effectiveness of Humanity for Older People with Dementia : A Systematic Review of the Japanese Literature	221
Y. Ikeda : Novel role of the biometal element iron in the development of therapeutic strategies	229
H. Morino : Advance of genomic technology and clinical genomics	237
Y. Imai, et al. : International Trends in Decision-making Regarding Risk-reducing Salpingo-oophorectomy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome ...	245
T. Kageji, et al. : Addressing medical disparities and reforming physician practices at Tokushima Prefectural Kaifu Hospital ~ Leveraging telemedicine for emergency and specialized medical care using 5G~	253

Case report :

H. Yano, et al. : A Case Of Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome During The Treatment Of Rheumatoid Arthritis	263
---	-----

79巻5, 6号 目次

特集：再生医療と栄養

巻頭言	三田村 佳典	
	瀬川 博子	… 201
知っておきたいリハビリテーション栄養の基本	大南 博和	… 203
ビタミンDの代謝調節と体内時計の関与について	山本 浩範 ^他	… 209
再生医療について	梶田 敬介	… 215
網膜の再生医療	万代 道子	… 217

総説：

認知症高齢者に対するユマニチュードの有効性：日本語文献による システムティック・レビュー	豊嶋 美紗 ^他	… 221
---	--------------------	-------

総説：教授就任記念講演

生命金属元素鉄の新たな役割と治療応用	池田 康将	… 229
ゲノム技術の進歩とゲノム医療	森野 豊之	… 237
遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対するリスク低減卵巣卵管摘出術への意思決定に 関する海外の動向	今井 芳枝 ^他	… 245

総説：第51回徳島医学会賞受賞論文

徳島県立海部病院における医療格差是正と医師働き方改革のための遠隔医療 ～ 遠隔救急診療と5G遠隔診療 ～	影治 照喜 ^他	… 253
---	--------------------	-------

症例報告：第30回若手奨励賞受賞論文

関節リウマチに対する治療経過中に発症した肝類洞閉塞症候群の1例	矢野 花佳 ^他	… 263
---------------------------------	--------------------	-------

学会記事：

第51回徳島医学会賞受賞者紹介	和田 佑馬	
	影治 照喜	… 269
第30回若手奨励賞受賞者紹介	三宅 南帆	… 270
	矢野 花佳	… 271
第267回徳島医学会学術集会（令和5年度夏期）		… 272

投稿規定：