

第 149 回 山口県医師会生涯研修セミナー

平成 30 年度第 2 回日本医師会生涯教育講座

と き 平成 30 年 9 月 2 日 (日) 10:00 ~ 15:00

ところ 山口県医師会 6 階 大会議室

特別講演 1

「医科歯科連携に関わる最近の話題」

山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学講座教授 三島克章

〔印象記：小野田 清水良一〕



はじめに

平成 30 年 9 月 2 日 (日) に開催された第 149 回山口県医師会生涯研修セミナーにおいて、山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学講座の三島克章 教授による特別講演「医科歯科連携に関わる最近の話題」を拝聴した。

三島先生は平成元年に大阪大学歯学部をご卒業後、平成 5 年 3 月に大阪大学大学院歯学研究科博士課程を修了され、大阪大学歯学部口腔外科学第二講座に入局された。

大阪大学およびその関連病院の天理よろづ相談所病院で歯科口腔外科学の研鑽を積まれたのち、平成 10 年 2 月からは岡山大学歯学部附属病院第一口腔外科に迎えられ、平成 22 年 9 月まで岡山大学医学部・歯学部附属病院の口腔外科において講師として活躍された。

山口大学には 8 年前の平成 22 年 10 月に歯科口腔外科学分野の准教授として着任された。以来、教室では口腔癌、顎変形症、口唇・口蓋裂、外傷、嚢胞、口腔の良性腫瘍などの口腔外科の分野で、年平均 200 例を超える手術が実施されるようになり、平成 29 年 11 月 1 日から現職の山口大学大学院医学系研究科歯科口腔外科学講座の教授に就任されている。

三島教授が口腔外科領域全般に精通されている

ことは論を俟たないが、とくにライフワークとして口唇・口蓋裂の治療には思い入れが深い旨のご発言が当日のご講演の中であった。その背景には、患者の成長に応じて、その過程で複数回の手術を繰り返す一貫治療が余儀なくされる疾患であり、新生児期から 10 代後半までの長きに亘って患者とかわり続けることがあるようだ。

ご講演の概要

1) 教室で行っている診療の紹介

山口大学歯科口腔外科学講座で平成 24 年から 29 年末までの 6 年間に実施された口腔外科分野の手術 1,336 例の内、半数超が口腔癌、顎変形症および口唇・口蓋裂の患者で占められており、臨床面ではこの 3 領域が教室の柱となっている。当日のご講演では、本題の医科歯科連携に関わる最近の話題に入る前に、この 3 領域について、次に掲げる内容での簡単な紹介があった。

まず、口腔癌では、下顎の歯肉癌の治療において頸部郭清を伴う下顎部分切除後の再建時に、整形外科医に骨皮弁の採取を依頼し、インプラントの技法で義歯を作成することで咬合の回復を図っている。下唇癌や頬粘膜癌に対する切除後の口唇・口角部の再建は自前で実施している。

次に、顎変形症では、以前より高校生から大学

生ぐらいの年齢層で、下顎が上顎より前に出て噛み合わせが逆になる、いわゆる受け口の治療目的で夏休みを利用して受診される患者が多く、最近では、顎が歪んでいるとの訴えで受診される偏位症例の矯正術の対象患者も増えてきている。

3 番目は、大阪大学時代からライフワークとしてきた疾患の口唇・口蓋裂で、これは口輪筋の断裂による鼻と口唇の変形、ミルクが飲めない（胃管留置）、言葉の問題、咀嚼の問題など、生まれた時から大人になるまでの継続した治療の中で順次解決していかなければならない様々な課題を秘めた疾患である。一貫治療の手順は、まずは生まれた時にミルクを飲むようにしてあげる。次に、生後 3 か月で口唇形成術（口輪筋の修復）、1 歳を過ぎると口蓋裂の修復・言語治療を行う。永久歯が生えると矯正治療を行うが、大人（18 歳）になるまでにところどころで手術が入る。最終的に治療の結果が判明するのは初回治療から 20 年ぐらいかかる。大人になった段階で、鼻・口唇の形、噛み合わせ、言語、咀嚼機能が健常人と同レベルまで改善していることを目標に、日々の診療に臨んでいる。

2) 医科歯科連携に関わる最近の話題

当日のご講演の本題に関連して、①周術期口腔機能管理、②歯周病と糖尿病、③骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）の 3 項目についての詳しい解説がなされた。

①周術期口腔機能管理

主に全身麻酔下での手術を控えた癌患者の周術期に、術後肺炎を予防するための口腔の感染源の除去と経口摂取の支援を目的として歯科医師、歯科衛生士等が介入する専門的な口腔ケアのことをいう。従来の看護師による口内清拭（狭義の口腔ケア）とは異なり、専門的な評価が実施され、患者やスタッフへの教育にも気を配った精度の高い口腔ケアである。

平成 24 年度の診療報酬改定で、在院日数の短縮および総医療費の抑制が期待できるとして、各種悪性腫瘍の手術、心臓血管外科手術、および骨髄移植を含む臓器移植手術等に、周術期口腔機能管理を実施した場合の医科・歯科の両診療機関での管理料の算定が保険収載され、平成 28 年の診

療報酬の改定では新たに周術期口腔機能管理後手術加算も追加された。

ご講演では、食道癌の周術期を例に挙げ、6 大学の後ろ向きの共同研究による多変量解析の結果、手術に起因する嚥下障害、糖尿病と共に、口腔ケア非介入（周術期口腔機能管理なし）の 3 項目が術後肺炎を起こす独立した危険因子であったことが述べられた。ちなみに、具体的な周術期口腔機能管理の内容は、入院から食道癌の手術日までに口腔衛生指導、歯石除去、機械的歯面清掃、舌清掃、重度歯周炎に対する抜歯等の処置を行うというものであった。

参考までに、周術期に生じる口腔に関連する合併症として、i) 気管内挿管時の歯の損傷、ii) 経口挿管チューブの圧迫による褥瘡性潰瘍、iii) 術後肺炎、iv) 口腔咽頭の創部感染、v) 口腔に由来する菌血症による感染（人工弁や人工関節）の 5 項目が紹介され、いずれも周術期口腔機能管理の介入で軽減することが期待できる合併症である。

山口大学の現状は、平成 27 年度の実績で、年間 466 例（最近では年間 600 例）の口腔ケア目的での紹介があり、内訳は 1 外科 21%、2 内科 19%、2 外科 11%、3 内科 9%、泌尿器科と耳鼻咽喉科が各々 8%であった。その内、実際に周術期口腔機能管理として介入することになったのは 188 例で、6 割超の 115 例で要治療歯ありの状況であった。歯周病に対して、手術までの限られた時間の中で、感染源除去には抜歯が避けられないことを患者に理解していただくことにいつも苦勞している。なお、介入症例の疾患別では心臓大血管手術が 134 例、71%と最も多く、次いで、費用対効果の観点から介入を最も優先すべき食道癌手術の症例が 12%、咽頭・喉頭癌 10%、生体腎移植 5%の順に多かった。

ご講演では、余談として周術期に限らず、健康長寿社会に向けての厚労省の介護予防マニュアルの中で、運動器の機能向上、栄養の改善と共に、口腔機能の向上も含めた 3 項目が掲げられていることも解説され、急性期医療のみならず、回復期から慢性期の医療においても医療機関と歯科口腔外科との連携が今後益々重要になると語られた。

②歯周病と糖尿病

歯周病は歯茎と歯根と歯肉との間にできた隙間、いわゆる歯周ポケットに、歯ブラシではコントロールできない歯石（細菌の塊）がべっとり付着し、同所で繁殖した細菌により炎症が持続する病態である。このポケットの深さというのが歯周病の重症度・進行度と相関しており、ポケットが深く、歯がぐらぐらであれば抜歯は避けられない病態である。

2016 年の日本歯周病学会に掲載されたエビデンスには次のような内容が掲載されている。歯周病と糖尿病の間には双方向性の関連性があり、糖尿病は歯周病の進行を促進し、歯周病は糖尿病の病態を悪化させる。さらに、糖尿病患者における新規歯周病の発症率は非糖尿病患者に比較して有意に高く、血糖コントロール不良の糖尿病は歯周病の進行に関与し、歯周病を悪化させることも判明している。一方、重症の歯周病を放置すると、新規の糖尿病が発症、あるいは耐糖能異常を生じる可能性があり、HbA1c が悪化する可能性がある。なお、重症の歯周病はインスリン抵抗性を介して、あるいは炎症を介して糖尿病患者における心血管病変あるいは腎症の発症や進行に影響を与える可能性があるというものである。

治療に関しては、歯周病の治療によって、糖尿病患者の HbA1c の値が 0.36% 改善することが証明されており、糖尿病患者に対しては歯周病の治療が強く勧められる。一方で、糖尿病治療による血糖コントロールの改善に伴い歯肉の炎症の改善がみられる。よって、歯周病と糖尿病を同時併発している患者では歯周病の治療を成功させる上で、糖尿病の管理を徹底することは必須条件である。

歯周病が糖尿病の病態に及ぼす影響の想定機序として、まず、歯周病原性細菌リポ多糖（LPS：グラム陰性桿菌の外膜に多く含まれる成分）が Toll 様受容体を介して自然免疫活性化因子として働くことが第一段階であると考えられている。これを受けて、脂肪細胞へのマクロファージの浸潤がみられるようになり、脂肪組織での様々なアディポサイトカインの産生調節が破綻をきたし、脂肪細胞からの IL-6、TNF α 、MCP-1 などの炎

症促進因子の分泌増加とアディポネクチンなどの炎症抑制因子の産生抑制と分泌の抑制が起こる。その結果、インスリン抵抗性が亢進していくと考えられている。少なくともこのような機序が血糖上昇に関与していることは間違いないようである。

最近、糖尿病学会のホームページ上でも医科歯科連携の重要性が述べられ、糖尿病と歯周病の情報を共有するための手帳が作られているとのことであるが、山口県の歯科医師会の先生方に尋ねても、現時点では情報共有のシステムは機能しておらず、今後の課題である。

③骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw : ARONJ）

『ARONJ の病態』

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）とは「破骨細胞による骨吸収」を抑制する作用を持つ薬剤であるビスフォスフォネートまたはデノスマブによる治療歴があり、顎骨への放射線照射歴がなく、骨病変が顎骨への転移ではないことが確認でき、医療従事者が指摘してから 8 週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認めるか、または口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知できる骨を 8 週間以上認める病態をいう。但し、ステージ 0 の ARONJ（骨露出はないが顎骨壊死様症状を呈するケース）に対してはこの基準は適用されない。なお、なぜ顎骨にのみ壊死が発症するかについての共通の認識としては、顎骨と他の部位の骨との決定的な相違点として顎骨は解剖学的に極めて感染しやすい環境下にあることが ARONJ 発症に深くかかわっていると考えられている。

『背景にある原疾患別の特徴』

ご講演では、教室で過去 9 年 5 か月間に骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）と診断された 98 例を悪性腫瘍骨転移関連の 50 例と骨粗鬆症関連の 48 例に分け、各々の群で性別、年齢、原疾患、発症部位、発症契機、ARONJ のステージ分類、使用薬剤、投与期間、リスク因子、治療内容、ARONJ 発症前の原因薬剤の休薬の有無等に関して調査した結果と顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016 の内容を基に考察した結果が解説された。

一般に骨粗鬆症関連の ARONJ 発症率は高々 0.01% 程度で、悪性腫瘍骨転移関連の ARONJ の発症率 1～2% に比較すると頻度は低い。

教室例では悪性腫瘍骨転移関連では注射薬のゾレドロンの使用が 64% で、骨粗鬆症関連では経口用ビスフォスフォネート製剤の使用が 94% であった。性別では、悪性腫瘍骨転移関連では女性の乳癌および男性の前立腺癌が多数を占め、男女比は半々であった。一方、骨粗鬆症関連では女性が 90% を占めていた。

『ARONJ 発症の契機』

発症の契機としては悪性腫瘍骨転移関連および骨粗鬆症関連共に約半数が不明であったが、原因の判明しているものでは、共に抜歯が契機となって発症した ARONJ が 20% 超で最も多く、ほかには根尖性歯周炎および義歯の使用などが発症契機となっていた。なお、悪性腫瘍骨転移関連および骨粗鬆症関連のいずれの ARONJ においてもゾレドロン等の薬剤投与期間が 1 年以下で発症に至ったケースが 30% 超で最も多く、約半数の症例が 3 年以下の比較的短期間の骨吸収抑制薬の投与で、ARONJ 発症に至っていた。なお、発症者の半数以上の症例ではステロイド投与・喫煙歴・糖尿病などのリスク因子は見当たらなかった。

『ARONJ の治療』

ARONJ の治療法には保存療法と外科療法がある。保存療法としては抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入する方法があり、外科療法は腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除（辺縁切除や区域切除）などが実施される。なお、分離した腐骨片を除去するときは非病変部の骨を露出させないことが肝要である。

治療方針はステージで異なる。ステージ 1 は感染を伴わない骨壊死の状態、保存療法の奏功するケースが大半を占める。ステージ 2 は感染を伴って骨が腐っている状態で、保存療法が奏功する例もあるが、難治であると判明した段階で、外科療法に移行する。ステージ 3 はさらに進行して膿瘍により顎の下まで腫れあがって、瘻孔から膿が出る状態で、病的骨折を伴うことが多く、外科療法が実施できれば治療効果は期待できる。

『ARONJ の脅威を意識した侵襲的歯科治療を行うタイミングに関する最近の話題』

医科歯科連携のもとに、本当は骨吸収抑制薬の投与を始める前に、抜歯の適応となる歯については治療を終えておくことが望まれる。

骨吸収抑制薬の投与が開始されてしまった後で、侵襲的歯科治療を余儀なくされるような歯科領域の病態が生じたケースに対しては、歯科治療前の休薬の是非に関する明確なエビデンスは存在しない。過去のデータからは、骨吸収抑制薬の服薬期間が 4 年以上に亘る者に ARONJ を発症する頻度が高くなるとの報告がある。現状では 4 年以上の服薬継続者およびステロイドホルモンの投与を受けるなどの顎骨壊死のリスク因子を有する骨粗鬆症患者が侵襲的歯科治療を受ける場合に、骨折リスクを含めた全身状態が許せば、歯科治療の前後で各々 2 か月程度の骨吸収抑制薬の休薬を主治医と協議、検討することが提唱されている。

なお、侵襲的歯科治療をすぐに実施しないといけない状況下で歯科治療がなされた後に休薬した場合も同様に、骨吸収抑制薬の再開までに 2 か月程度は待機することが望ましい。理由は、侵襲的歯科治療部位の十分な骨性治癒が見られるまでに 2 か月を要するからである。

『ARONJ 予防に関わる骨吸収抑制薬投与開始前の歯科介入による口腔ケア ほか』

教室で実施した 100 例超の骨吸収抑制薬投与開始前の口腔内評価において、ARONJ の診断基準の一つに挙げられている骨露出が、約 1 割の患者に認められた事実がある。つまり、投薬前の口腔機能管理介入への期待が益々高くなってきている。

ご講演の最後に、口腔内の感染源の除去、保存困難歯の抜歯、う蝕と歯周治療を行った後も、その後の骨露出を未然に防ぐための継続した口腔ケアにより、ARONJ 発症を確実にコントロールしていくことが肝要であると語られた。さらに、そのためのシステム作りの一環として、山口県薬剤師会にもご協力をいただき、医科歯科領域で共通のお薬手帳（原則、内服および外用薬を記載）に、注射製剤の骨吸収抑制薬の投与履歴についてもシールを貼付することで情報の共有化が図られ

ていることが強調された。

おわりに

筆者は歯科口腔外科領域に関する知識はほとんど皆無の状況で特別講演を拝聴したが、最も感染の危険にさらされた顎骨を取り扱う領域であることを改めて認識することができた。歯周病が免疫系を介して代謝疾患である糖尿病と、かくも深い繋がりがあることにも驚かされた。健康なうちから歯科へは歯石を取るなどのメンテナンスに定期

的に足を運ぶことの重要性に気づくことができ、お薬手帳を情報共有のツールとして活用することの大切さも悟った。県内には山口東京理科大学に薬学部が新設されたこともあり、今後は、医歯薬の連携が加速することを期待する。

三島教授のもとで山口大学の歯科口腔外科学講座が益々発展されますことをお祈りいたします。ご講演ありがとうございました。

特別講演 2

「AI 時代の医療の可能性と課題」

東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報学分野教授 **大江和彦**

〔印象記：柳井 弘本光幸〕



1. AI（人工知能）をとりまく政府の動向

1970 年：コンピューター、1990 年：インターネット・Web、1990～2000 年：携帯→スマートフォンといった形で進歩してきた。電子データの活用という観点で、医療の世界でもレセプト→オーダーリング→電子カルテ→医療ネットワーク→手持ち電子媒体、と進歩してきている。しかし当初、1973～1978 年ごろ、個人情報管理に対する抵抗感・合理化で事務職員が減らされる恐れなどの観点から、医療に IT を導入されることには反対意見もあった。

コンピューターの処理速度の進歩から、クイズや囲碁などでコンピューターが人間に勝つほど、人工知能は急速に進歩してきている。

厚生労働省は、医療の分野での AI 利用を提言し、全国どこでも良質な診療が受けられるようにするため、AI を活用しようとし始めている（診療サポート、情報支援など）。

2. 診療と AI 技術

AI を使えるようにするためには、知識（ルール、規則、常識、専門知識）を計算機に覚えさせる必要がある。限りなく教える必要があり、持たない知識は使えない。

診療のプロセスは、①問診（話を聞く）、②考える（思いつく病気と優先順位）、③検査戦略をたてて検査する、④考える（診断を決める）、⑤治療計画をたてて治療する、のように分類できる。これを進めるためには教科書や論文、ガイドライン（構造的・体系的な知識、事実の知識、ルール）、実体験（経験的な知識、戦略的な知識）、さらに画像パターン認識から直感的な判断などが求められる。

AI に対して、どのように事前に知識を創成するか、どの知識を直面するどの問題に使うか、どのように知識を組み合わせるか、どのように患者から情報を収集するかなどの総合的な知と知を使う力・智恵や情報力が求められる。

医学知識は膨大で広範になってしまっている。

論文や資料は爆発的に増加しており、一方で今必要な医学的知識は 10 年で半分近くが古くなるとの意見もある。

医療画像を正しく読み取るとは医師にとって結構難しい。直感的な判断力、パターン認識力が求められるが、異常を見落とすことがたまにある。そこで、膨大な画像データに正しい診断や所見をつけておいたデータ（教師つき、結果のわかっているデータ）をコンピューターに覚えさせるディープラーニングが重要である。

事前の知識やルールによらないでコンピューターが自分でデータからモデルを学習する機械学習（Machine Learning）というものがある。人工知能から派生しており、データからモデルを「学習」することに着目、仕組みは共通、応用はさまざまである。特徴（説明変数）と正解（目的変数）のデータセットを使った、教師あり機械学習を行い、モデルを鍛え上げ、未知のデータの識別・回帰を行う。難しいポイントとして、使うデータの範囲を決める必要があること、過学習をなかなか回避できないことが挙げられる。むやみにデータ入力のみすると矛盾が生じ、診断できなくなる。また、学習用データセット（教えたデータ、一夜漬け）では成績が良いが、テストデータセット（未知のデータ）では成績が悪いといった結果になる。

3. 医療への応用と課題

深層学習（ディープラーニング）とは、学習アルゴリズムの部分に Deep Neural Network (DNN) を使った概念。ある検査の値、臨床所見の有無などに異なる重みをかけ合わせ、次のニューロンの入力につなげ、診断にいきつかせる。ある患者一例に 30 項目（AST、ALT、臨床所見など）の重み付けをして 10 万人のデータを収集すると、まづまづのブラックボックスができる。重み付けを変化させて、診断精度を上げていく。

画像認識ではうまくいった例がある。深層ニューラルネットワークによる皮膚科専門医レベルの皮膚がん分類では、2,032 の異なる疾病からなる 12 万 9,450 の臨床画像、成績を 21 人の皮膚科認定医と比較させたところ、人工知能は皮膚科医に相当する能力で皮膚がんを分類できること

が示された。

腎生検組織を例にとると、巨大画像から微小な糸球体を同定する必要がある。他領域の技術、例えば、自動車の自動運転のためには、人、車、歩道の識別が必要だが、これが糸球体の識別に使える。

検査データや画像のみならず、患者の話し方などを含めた多くのデータから、例えば、この患者が外来受診を中断するリスクが高いかどうか予測し、予防措置を講じることも可能。

4. ビッグデータとの関係

深層学習（ディープラーニング）には「きれいで構造されたデータ」が必要だが、まだ足りない。画像という観点からは、電子データのフォーマットがかなり統一されたことにより、多くのデータがすでにあるが、それに対する所見が決まったフォーマットになっていないため、抜き出して使うことができない。使えないデータが膨大な状態である。AI を賢くするためにはビッグデータが必要となる。正確な診断・付度ない・教師付きの医療画像データを大量に収集することが必要不可欠で、おそらく 1,000 万件くらい必要だろう。

国内でもいろいろな組織が、教師付き画像データ（使えるデータ）を作ることをスタートさせている。

レセプトもビッグデータのひとつで月一回、匿名化され、サーバに送られている。全国の保険診療されているデータの 90% 以上が保存され、130 億くらいのデータベースになっている。ブラックボックスの勉強に活用できる。

これからの AI 時代の医療のイメージ

1. AI 問診ロボットシステムに、ゆっくり話を聞いてもらって、おおよその病状を知る
2. AI 診断計画システムが、最も費用が安くて診断に役立つ検査計画をたててくれる
3. その検査計画にもとづいて検査をうける
4. AI 検査判断システムが検査結果を判断する
5. AI 診断システムが検査結果と問診情報とから診断病名を決める。
6. AI 治療計画システムが、最も費用が安くて効果的な治療計画をたててくれる
7. その治療を受ける

Copyright©2018 by Kaichiko Ohe, The Univ. of Tokyo

15

学生向けに作ったスライド（スライド 15）にこれからの AI 時代のイメージをまとめた。しかし実現は難しい。特に患者さんの「気持ち」を聞いて検査・治療計画を立てることはまだできない。

医療 AI 発展への課題として、(1) 教師付きビッグデータの効率化（スライド 24）、(2) AI の開発に必要な人材や環境整備（スライド 25）、(3) AI の有効性・安全性確保（スライド 26）といったことが挙げられる。診断は信頼できるのか、医療事故が起きた時、誰が責任とるのかという問題も生じるだろう。

人間でないとできないことはまだ膨大である。直感的な判断や、いろいろな知識を組み合わせで論理的に判断するといったことは、まだ AI ではできていない。しかし、技術やビッグデータベースは今後も進歩していくと思われる。

まとめ

医療では、「考え方や診断理由」を説明できる AI が求められている。今の AI ブームの主要技術だけではできない。しかし、Real World Big Data は AI 技術と両輪となり、医学医療を変えていく可能性が高い。

医療AI発展への課題(1)

- 教師付きビッグデータ作成の効率化
 - 膨大な教師つきデータ(正解ラベル付きデータ)を日常診療レベルから収集しておく
 - データ・クレンジングのコストは膨大なので、データ標準化、正規化を最初から行って収集する
 - 自然言語処理技術による電子カルテからの情報抽出

保健医療分野におけるAI活用推進懇談会 報告書より
Copyright©2018 by Kazuhiko Ohe, The Univ. of Tokyo 24

医療AI発展への課題(2)

- AIの開発に必要な人材や環境整備
 - 5つの技術要素人材を国全体と医療界で育成
 - 統計、アルゴリズム、数学、Application Programming Interface(API)、プログラミング、データのアノテーション(データのどの部分にどのような意味があるか注釈をつけること)を行う人材の育成と確保
 - AIの開発企業にも保健医療関係者が入り込んで臨床現場の実情を共有

保健医療分野におけるAI活用推進懇談会 報告書より
Copyright©2018 by Kazuhiko Ohe, The Univ. of Tokyo 25

医療AI発展への課題(3)

- AIの有効性・安全性確保
 - 保健医療分野におけるAI開発への医療関係者の関与が必要
 - AI技術を用いた画像診断機器の評価指標等の策定や、医療機器の市販前・市販後等の製品開発の進展に応じた評価に関する体制整備
 - 承認を要する医療機器に該当するかどうかの基準策定

保健医療分野におけるAI活用推進懇談会 報告書より
Copyright©2018 by Kazuhiko Ohe, The Univ. of Tokyo 26

特別講演 3

「子宮頸がん予防のための検診とワクチン
：もはや日本は後進国!？」

昭和大学医学部産婦人科学講座教授 **松本光司**

[印象記：徳山 沼 文隆]



子宮頸がんは、若い女性に多く、HPV ウィルスが原因となり、いきなりがんにはならず、異形

成という前がん病変があるのが特徴である。したがって、検診が有効な疾患であり、子宮頸がん

なる前に前がん病変の段階で診断・治療することにより、子宮全摘術やがんによる死亡を減らすことができる。

世界では、子宮頸がんは乳がんに次ぎ女性のがんの第 2 位となっており、発展途上国に多い。年間の死亡者数は 27 万人に及ぶ。約 2 分に 1 人の女性が子宮頸がんによって死亡している計算となる。頸がんは 30～40 歳代に多く、体がんは閉経前から 50～60 歳代に多い。

本邦では 20～30 歳代の若い女性に頸がんが増えているのが問題となっている。

子宮頸がんがウイルス発がんであることは、1983 年ツールハウゼン博士によって発見され、博士は 2008 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。原因ウイルスはヒトパピローマウイルス (HPV) でエンベロップを有さない球状の外皮 (カプシド) 内に二本鎖 DNA を持つ比較的小型のウイルスである。DNA 配列の違いから、150 以上の HPV 型が存在する。30～40 種類の型が生殖器に感染し、発がん性を有するウイルスは 13～14 種類とされる。中心は 16 型と 18 型である。発がん性のないローリスク型の中で 6 型、11 型は尖圭コンジローマの原因となる。HPV ウイルス感染は性交渉で容易に局所感染し、子宮頸部細胞診が正常であっても、10～20 代の女性の 3 人に 1 人は HPV 陽性である (筑波大データ)。感染してもほとんどの人は免疫によって自然に排除され、ごく一部が持続感染し、その後、発がんの経過をたどる。発がんには HPV 持続感染に加え、多産、タバコ、長期ピル服用、遺伝等多因子が関与すると考えられている。

HPV は最初、子宮頸部扁平上皮の基底膜に感染し、持続感染により前がん病変 (CIN) となるが、異型細胞の上皮内占拠程度で CIN1～3 に分類される。進行がんになると肉眼でも診断できるようになるが、前がん病変は症状もなく肉眼診断は困難である。したがって検診では頸部の擦過細胞検体で顕微鏡的細胞診を行い (一次検診)、異常があればコルポスコピーで生検を行い、組織診で確定診断を行う (二次検診)。細胞診の精度をあげるために、検体採取は綿棒からブラシやヘラに、さらに液状化検体法 (LBC) が行われるよう

になりつつあり、現在、本邦での細胞診の 3 割程度が LBC となっている。

子宮がん検診の意義は子宮頸がんを早期発見・早期治療することにより死亡率を減少させることはもちろんだが、前がん病変の段階で診断・治療することにより、若い女性の子宮全摘術やがんによる死亡を減らすことが本来の目的である。若い女性が子宮を失わずに子供を産めること、死亡しないということが社会に与える影響は極めて大きい。

進行がんが見つければ通常、子宮全摘、さらに進行していれば放射線療法となるが、そうすると妊孕能を喪失し、再発したり、あるいは、がん死ということになる。進行前の CIN3 までにみつけければ頸部の円錐切除で子宮温存が可能となり死亡も防げるので、そこまでに発見するというのが二次予防の考え方である。ただし円錐切除をすると早産リスクが 2 倍になるなど問題もあるので、根本的に HPV 感染を防ごうというのが、ワクチンの考え方 (一次予防) である。

1950 年代から全世界で始まった子宮頸がん検診で、細胞診が有用であるという証拠は多く、英国では細胞診スクリーニングの増加により子宮頸がんの発生率が低下し、本邦でも宮城県において検診受診率の増加により頸がんの死亡率が低下したことが報告されている。細胞診が果たしてきた役割が大きいことは間違いない。しかし、海外では子宮頸がん検診が、細胞診から HPV 検査へとパラダイムシフトが起きている。米国では 2003 年から細胞診と HPV 併用検診が開始されたが、昨年からはオランダ、オーストラリア、ニュージーランド、スコットランドでは HPV 検査をメインとした検診が始まっている。

日本で認可されている HPV 検査は 2 種類ある。ハイリスク HPV 検査 (発癌性のある HPV13～14 タイプを一括して調べる: CIN2 以上の病変をほぼ見逃しなく検出) と HPV タイピング検査 (どのタイプに感染しているかを調べる) で、検診に用いられるのは前者である。細胞診は病気による形態学的変化を見つけるが (主観的)、HPV 検査は病気の原因となるウイルスを見つけるもので、分子生物学的手法での検査なので客観的で正

確だが、将来、病気になる人も見つかる一方、単なる感染もひっかかっていくというマイナス面もある。HPV テストを導入した諸外国のデータを見ても、HPV 検査では感度は高いが特異度は低いことが報告されている（偽陽性が多い）。しかし CIN2 以上の見逃しはほとんどない。HPV 検査の特徴として、病気の原因ウイルスなので、陰性なら診療間隔を空けられるということがある。コルポスコピーなどの精密検査は増加し、短期的には高コストになるが、検診間隔が空けられれば、HPV 検査をがん検診に導入する方が長期的にみると費用対効果も大きいとされる。

このように HPV 検査をがん検診に導入するには、(1) 見逃しが少ないというベネフィット vs. 過剰診断・過剰治療のコスト・リスク、(2) 併用検診 vs. HPV 単独検診、(3) 医療経済的評価、(4) がん検診の登録管理システム、(5) どのような HPV 検査法がよいか（自己採取 HPV テストもある）、などの議論すべき課題が残されている。(2) の細胞診・HPV 併用検診がいいのか、HPV 単独検診がいいのかについては、どちらの方法でも子宮頸がんが見逃されるリスクには差がないという報告がなされ、海外では HPV 単独検診に舵を切った国もある。本邦でもガイドライン 2020 では、がん検診にハイリスク HPV 検査を使用する（単独か併用かは触れず）のは推奨 B 扱いとなる予定である。

日本で接種できる HPV ワクチンは、子宮頸がんからの検出率が最も高い HPV16/18 型に対する 2 価ワクチンと HPV16/18 型に尖圭コンジローマの原因ウイルスの HPV6/11 型を加えた 4 価ワクチンの 2 種類がある。これらのワクチンを HPV 未感染者に打った場合に、HPV16/18 型による CIN2 以上になるのをほぼ 100% 予防できるが、HPV 感染者を含む一般集団では予防効果は半分に落ちる。ワクチン効果は陽性者と陰性者で大きく異なり、陰性者の感染は予防するが、既陽性者への治療効果はない。したがって、中学 1 年くらいから、なるべく早く打つ必要がある。これらのワクチンの 2 つ目の弱点は HPV16/18 型以外は予防できないことである。海外では既に 9 価ワクチン(HPV16/18/6/11/31/33/45/52/58)

が使用されている。アジアで 9 価ワクチンが使用されていないのは日本と北朝鮮くらいとなっている。9 価ワクチンは大変強力で、試算では 2 価、4 価ワクチンでの頸がん予防効果は 7 ~ 8 割だが、9 価ワクチンでは 95% 程度予防できる。また、ワクチンは前がん病変を予防しても、がんを予防しないではないかとの批判があるが、HPV ワクチンにより HPV 関連がんが減少していることがフィンランドで報告されている。頸がん予防先進国のオーストラリアでは、男性にもワクチン接種がされており、尖圭コンジローマも激減している。20 代では治療が必要な前がん病変が激減し、2017 年 12 月から検診年齢を従来の 18 歳から 25 歳に引き上げた。検診も HPV 単独検診となり、生涯の検診回数は今後、半分以下になることが期待されている。オーストラリアではこのシステムでいくと、近い将来、ワクチン接種の年代からは頸がんがなくなるとの予測もある。45 歳までの女性も HPV 検診を行い、陰性者にワクチン接種を行うと 9 割程度、病気を抑えられるという報告もある。このように、海外ではワクチンと検診をどのようにして効率よく組み合わせるかということが課題となっている。

日本では HPV ワクチンは 2013 年 4 月に定期接種ワクチンに指定されたが、広範な疼痛症例が報告され、積極的勧奨が中止されたままとなっている。痛みの原因疾患としては複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、ギランバレー症候群 (GBS) などが考えられおり、HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) を唱えるグループもいるが根拠はない。痛みの発症頻度 (接種後 1 か月まで) は 10 万回接種あたり 0.9 で自然発症率より低い。薬害であれば自然発症率を何十倍も上回るはずなので、おそらく自然に起こっていることの紛れ込みではないかと推測される。マスコミがセンセーショナルに報道した不随意運動の映像も、そのような症状を訴える思春期女性はワクチン登場以前から報告されていた。名古屋市立大学の疫学調査 (3 万人規模) でも、このような症状は HPV ワクチンを接種してもしなくても同程度発生しており、有意差がないことが報告されている。厚労省研究班の祖父江班

の全国調査でも同様の報告がなされている。祖父江班では 2015 年 7 月～12 月の半年間で、全国 400 万人の 12～18 歳の女子について、疼痛・運動障害を中心とする多様な症状を訴える人を調査した。有症状者数は全部で 350 名、そのうちワクチン接種歴があるのが 103 名、接種歴がないのが 110 名、接種歴不明が 137 名であった。ワクチン接種歴がなくても 10 万人あたり 20 名がこのような病気になっており、ワクチン接種歴があるものは、接種から発症までの期間がバラバラではあったが、ワクチンによる影響とする期間を 1 か月以内とすれば 10 万人あたり 9 名、3 か月以内とすれば 11 名、1 年以内としても 18 名と、接種歴なし群とに有意差は見られず、接種とは関係なくこのような症状が起こっていることが明らかになっている。

本邦では、1994～1999 年生まれは接種を受けたワクチン世代で、2000 年生まれ以降はワクチン接種をほとんど受けていない世代となっている。そして現在、ワクチン世代ががん検診を

受ける年齢になってきたことでその効果が評価可能になりつつある。新潟、大阪での研究では HPV16/18 に対する感染予防効果が示されており、また、がん検診を受けた人でワクチン接種を受けた人は細胞診異常が少ないことも示されている。

まとめ

日本は子宮頸がん予防の後進国となり、世界の流れに完全に乗り遅れている。がん検診での HPV 検査導入を推進するべく今後はガイドラインでは推奨予定である。本邦でもワクチンを受けた世代ではその効果が見られ始めている一方、薬害を示す科学的エビデンスはない。厚労省による接種推奨の早期再開は期待できそうにないが、現時点でも定期接種なので公費負担はある。HPV に対してもっと関心を持っていただきたい。

特別講演 4

「AI とシステムバイオロジーによる医科学の展開」

山口大学大学院医学系研究科

システムバイオインフォマティクス講座教授 浅井 義之

[印象記：宇部市 福田 信二]



このたび、山口大学医学部にわが国初の AI システム医学・医療研究教育センターが設立されましたが、同センター長に就任された浅井教授にこの分野の展望について講演いただいた。

第一次産業革命は機械化していくための革命、第二次産業革命は電力化していくための革命、第三次産業革命は自動化していくための革命だったが、次の産業革命は自律化していくための革命で、この自律化を経て Society5.0（必要な物・サービスを必要な人に、必要な時に、必要なだけ提供

する社会）に入っていこうというのが時代の流れである。ビッグデータが基盤となり、そのビッグデータをより効率よく、よりスピーディーに処理することによってサービスにつなげていこうという発想である。ビッグデータの定義は 3 つの V（volume：量、velocity：集積の速さ、variety：多様性）で表される。診断や診療計画にダイレクトに分析された情報が連携されることによってスピードアップが図られ、迅速かつ質の高い診断とそれに基づく診療計画の策定を立てられるように

なる。そして、より効率的かつ効果的な治療や予防に役立てていける。こういったものに今の AI という新しい技術を応用することへの期待感がある。患者に対するサービスだけでなく、スタッフや医師に対するサービスでもある。情報を分析するのがビッグデータに対する AI 解析となる。機械学習は正確に理解できる言葉である。そのため人工知能を汎用人工知能と特化型人工知能に分けると、特化型人工知能は目の前にある問題を解く知能であり、データベースと機械（数学の技術）学習を用いて、作り込んでいく人工知能である。汎用人工知能は、自ら方法を選び、自らすることも決めて行動に移していく人工知能のことである。われわれの社会で人工知能と呼ばれているものはすべて特化型人工知能である。この特化型人工知能がわれわれに比べて遙かに優れているのは検索能力とデータの判別能力である。1956 年のダートマス会議で初めて Artificial Intelligence という言葉が出てきて、1960 年のパーセプトロン、1990 年のネオコグニトロン（福島邦彦 教授）、そして 2010 年のディープラーニングへと発展している。機械学習が成立するというのは、例えば手書きの数字を認識する正答率が上がること、赤と青のデータの境界線が正解に近づくことをいう。医療画像をデータとして健常、疾患という形で学習させることによって、この二つの間の差異を見分けるようなシステムを作っていく。医療画像に関してはさらに難しくなる。AI の視力について、画像を見せて犬と判別できるシステムに、ダチョウからとったノイズを載せるとわれわれの目では見えないが、AI レベルではダチョウが見える。つまりわれわれの目には見えないような物までそこに載っているデータの解析レベルで見分けることができる。現在は健康だが今後、病気を発症するようなケースで、早期に微細な変化を AI の人工知能の技術をもって detect できないかと考えている。機械学習 AI の医療への応用の課題は、一つはデータの集積方法であるが、そのデータに答えがついている必要がある。もう一つは機械学習による解析結果の説明が難しい。データの中からみつかったルールにロジックがないので論理追求ができない。将棋の藤井聡太さんは AI に

学んで強くなった。囲碁の AI はシミュレーションなので一瞬で何万局も指して、数をこなして頂上に行く道を見つけてしまったが、これがうまくいくのは結果の評価が明確に定量化できたからである。医療では AI が患者に試行錯誤はできないので、この戦略は使えない。医療における AI 開発は医師が診断を下した結果に対して、AI がそのときの状態、データと診断結果を照らし合わせて、これを学習していくというスキーム以外には成り立たない。例えば、皮膚がんの病理写真からヒトの医師の識別率よりも高い識別率が出てくるが、それは医師なりの特徴抽出に加えて AI がそれ以外の特徴を見つけて判別するからである。ディープキュアネットワークのコアの部分は脳の神経細胞の素地的なモデルになっていて、それで複雑なネットワークを作っていくことによって複雑な状態空間、データの表現を獲得する能力が上がってくる。フレーム問題とは、常識を AI にどこまで教えることができるか、何を AI が知っているか自分の行動を決めることができるか、判断できるかということが決まらないというものである。AI は東京大学の入試に合格できるか？ 中学レベルの数学の問題「長さ 230m の列車が 15m/s で上り方向に、250m の列車が 17m/s で下り方向に進んでいる。列車が出会ってからすれ違い終わるまでに何秒かかるか」、これは AI には解けない。言葉の意味が分からないから、こんな問題すら解けないようなレベルである。特化型 AI をうまく使う方法を考えて医療技術のフォトマップに貢献していけると思っている。

この 4 月 1 日に山口大学医学部医学系研究科と山口大学附属病院にこの AI システム医学・医療研究教育センター（AISMEC）が発足し、私が初代センター長を拝命した。ソニーコンピューターサイエンス研究所の北野宏明 先生に顧問になっていただいた。AISMEC ではシステムバイオロジーと人工知能、機械学習とを融和させた技術を形作って、それを医学・医療に展開したいと考えている。研究だけでなく、データサイエンス医学の人材育成にも取り組んでいる。人工知能とは雑多なデータの中から、そのデータを解析することによって知識を抽出し、見つけていく技術、

知識を発見する技術である。一方で、システムバイオロジーの方は知識を広げていくための方法論である。医学生理学の進展、特に分子生理学の進展、人工知能が第 3 次 AI ブームである。システムバイオロジーの考え方も 2000 年頃にできて、波に乗っている。計算機、インターネットが発展してきているというこの 4 つの波がちょうど揃っている、すごく稀な時代である。タイミングよくわれわれはセンターを発足させることができた。システムバイオロジーについて先に紹介する。これまでの生命科学、生理学は要素還元主義的な方法論に基づいている。しかし、個体レベルから遺伝子レベルまで問題を小分けにして、問題を解くことができるようになってきて、それですべての疾患が治せるようになったとは言えない。小分けにしたデータがいろいろなレベルで蓄積したことによって次の問題が見えてきた。ゲノミック、プロテオミックス、フィジオームという領域が出ている。一方で、われわれが理解したいと思っている領域は生理機能の状態、あるいは病態である。生命システムとして時間方向に変化していく状態そのものが機能であり、そういう動的なものである。静的な現象をいくらもってきても、動的な状態にダイレクトに繋がっていかないとい

うギャップがある。このギャップを埋めるために出てきたのが、システムバイオロジーという考え方である。いろいろなデータを蓄積して統合して、それに基づいて数理モデルをコンピューター上に作り、シミュレーションしていくというアプローチである。コンピューターの中にデータに基づいて生理機能を作り上げ、それをシミュレーションすることによって動きに変換して、生理機能の病態に繋げていこうというアプローチである。

現在、山口大学では、地域密着型の AI ホスピタル構想というものを打ち立てており、われわれのシステムがうまく機能するようになったら、そのシステムを山口県の中で先生方にも使っていただけのような形で広めていき、医療のボトムアップに寄与させていただければと考えている。このように山口ワイドにシステムを展開しようと思った時には先生方のご協力なくしてはできないことなので、そのときにはご協力を賜ればと考えている。

表紙写真の募集

山口県医師会報の表紙を飾る写真を随時募集しております。

アナログ写真、デジタル写真を問いません。

ぜひ下記までご連絡ください。

ただし、山口県医師会会員撮影のものに限ります。

〒753-0814 山口市吉敷下東3-1-1 山口県医師会広報・情報課

E-mail : kaihou@yamaguchi.med.or.jp