

第169回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和5年11月19日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室(ハイブリッド開催)

特別講演1

「医療機関におけるBCPについて」

鳥取大学医学部器官制御外科学講座

救急・災害医学分野教授 **本間 正人**

〔印象記：柳 井 宮地 隆史〕



はじめに

災害大国である本邦では地震、風水害などによる被害が頻発している。また、地下鉄サリン事件のようなテロリズムによる人為的災害も生じうる。医療機関としては災害時にも業務を継続するための業務(事業)継続計画(BCP: Business Continuity Plan)を作成・管理する必要がある。本講演では一般社団法人日本災害医学会代表理事で鳥取大学医学部救急・災害医学分野教授である本間正人先生に「医療機関におけるBCP」について講演いただいた。なお、本講演では本間先生が代表研究者である平成28年度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)「地震、津波、洪水、土砂災害、噴火災害等の各災害に対応したBCP及び病院避難計画策定に関する研究」で作成した病院BCPを策定するための手引きやひな形を厚生労働省ホームページ(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/infuenza/kenkyu_00001.html アクセス2024年1月17日)に「医療施設の災害対応のための事業継続計画(BCP)」として掲載されているので参考にさせていただきたい。

I. 医療機関におけるBCP(災害拠点病院を中心に)

災害拠点病院の指定要件(①被災後、早期に診療機能を回復できるよう業務継続計画の整備を行っている、②整備された業務継続計画に基づき被災した状況を想定した研修・訓練を実施する、③地域の2次救急医療機関・医師会、日本赤十

字社などの医療関係団体とともに定期的な訓練を実施し災害時に地域医療機関へ支援を行うための体制を整えている、など)が追加され、平成31年3月までにBCPを整備し又は実施することを前提に災害拠点病院の指定を継続することができる事となった。一方で、厚生労働省医政局による病院の業務(事業)継続計画(BCP)策定状況調査(令和元年7月)では、災害拠点病院28.8%、救命救急センター33.3%、周産期母子センター69.1%、これら以外の病院79.9%がBCPの策定をしていないとの結果であった。

II. 激甚災害後の取組みとBCPの考え方

医療機関での激甚災害後の取組みでは阪神・淡路大震災(平成7年)後には、平成8年5月に厚生省健康政策局長通知で「災害時における初期救急医療体制の充実強化について」として災害対応マニュアルの作成を、東日本大震災(平成23年)後には平成24年3月に厚生労働省医政局長通知で「災害時における医療体制の充実強化について」として事業継続計画(BCP)の作成が促された。病院における災害対応マニュアルは発災直後の業務の増加に対する急性期対応であり、人員確保やライフラインの確保など、BCPの内容も含まれていた。病院におけるBCPの目的は発災後の業務量増加にもかかわらず、何も対策を講じなければ病院自体の機能は極度に低下し、そのまま持続してしまうことを避けるため、発災初期に病院機能低下を軽減する措置を行い、その後の対応も可能な限り早く行い、病院機能を維持することにあ

る。BCPはすべての業種について必要な計画であり、もともとは会社の利益や財産をできるだけ減らさないようにするための計画で「事業」継続計画と訳されていた。一方で医療や行政では利益等では無く社会的使命として活動しており、それを継続するための計画であるので「業務」継続計画という用語に統一しようとしている。BCPとは「震災などの緊急時に低下する業務遂行能力を補う非常時優先業務を開始するための計画」、「指揮命令系統を確立し、業務遂行に必要な人材・資源、その配分を準備・計画し、タイムラインに乗せて確実に遂行するためのもの」である。タイムラインには2種類あり、地震などの突発的に発生する災害の場合と、台風、水害、土砂災害、津波、火山噴火などある程度発生が予想できる災害に分けられる。BCPはリソースが限られた状況で、人的・経済的な損失を最小限にすること、社会的な使命を最大限発揮することを求められている。社会的使命の実現については、災害対応の可否が病院のその後の評価を左右することになる。災害時の対応を誤ると閉院、職員の解雇・失業にも結び付く。BCPが整備されている病院は以下の点で良い病院として捉えられる。①職員や患者が安全、②ビジネスが継続できる、③社会的使命の実現が可能、④企業としての格付けが高く、融資・保険が有利、⑤職員の人生や生活を大切にする。

Ⅲ. BCPの全体構成

医療機関のBCPについて、「はじめに」に記載した厚生労働省ホームページURLを参照の上、病院BCP業務継続計画改訂第2版(<https://www.mhlw.go.jp/content/000954978.pdf> アクセス2024年1月17日)をご一読いただきたい。基本的な病院のBCPの全体構成は以下の通りである。

- ・目次
- ・災害対応基本方針
- ・事前準備
- ・初動、災害対策本部(時系列、アクションカード)、ダメージコントロール
- ・急性期対応(時系列、アクションカード)
- ・亜急性期・慢性期対応
- ・回復期対応・災害対応の終息
- ・チェック項目(備えねばならない項目と実際の状況)

・資料集、事例分析、帳票類、一覧表

広義のBCPの中には以下のような要素がある。

①事前に準備できるもの(人、物、方法;マニュアル、アクションカード、計画書など)であり、チェックリストで確認が可能である。②災害発生後に判断が必要なもの(病院幹部やリーダーの能力、状況分析・判断手法、本部運営手法など)であり、研修や訓練が必要である。③BCPを開発・成長させる構造(委員会・部会、PDCAサイクル、他の災害・危機管理に応用)であり、特定の担当者に頼らない体制作りが必要である。

「事前に準備できるもの」について、チェックリストの大項目を提示する。①地域の中での位置づけ、②組織・体制、③災害対策本部、④診療継続・避難の判断、⑤安全・減災措置、⑥本部への被害状況の報告、⑦ライフライン、⑧緊急地震速報、⑨人員、⑩診療、⑪電子カルテ、⑫マスコミ対応・広報、⑬受援計画、⑭災害訓練、⑮災害対応マニュアル。

「災害発生後に判断が必要なもの」として本部運営理論の一例を以下に示す。これは訓練研修が必須である。①情報を文字化する、②問題・課題を抽出する、③緊急性・重要性を分析する、④実施計画をたてる、⑤実行する、⑥成果を確認する。

「BCPを開発・成長させる構造」について、作成・管理のステップとして、①作成のための組織、②組織のメンバー構成、③成果の評価・決定、④計画の周知、⑤計画の管理(点検・見直し、改善)が重要である。これらのBCPについてはPDCAサイクルを回転させながら、実際の災害時を想定してより良いプランを立てていく必要がある。

Ⅳ. 災害時のBCPの実際

災害には地震、風水害、津波、火山噴火などの自然災害、火災、テロなどの人為的災害、その他、危機的状況としてはシステム障害・サイバーテロが挙げられる。現在は気象予報の進歩により起こりうる水害が予想されることも多い。水害に対するBCP(行動計画)は発災前1週間程度から発災直前までの避難確保計画、発災後数日から数週間程度の応急・復旧の計画となるが、地震の場合は突然の発災後の行動計画が主となる。いずれにしても、発災前に業務の洗い出しを行うことが重

要である。水害想定BCPに盛り込むべき内容としては、①どこからどのような情報を集めるのか、②いつ災害対策本部を設置するか、③X日の3日前、2日前、前日に何を準備するのか、④外来、透析、リハビリ等の中止の判断はどうするか、⑤職員の参集、帰宅はどうするか、⑥職員の宿泊場所はどうか、⑦避難の判断や対応手順はどうするかなどである。避難確保計画は都道府県、市町村との連携体制が必要である。避難確保行動に必要な項目として、①計画の目的、②計画の適用範囲、③防災体制、④情報収集及び伝達、⑤避難の誘導、⑥避難の確保を図るための施設の整備、⑦防災教育及び訓練の実施、⑧自衛水防組織の業務（自衛水防組織を設置する場合のみ）が挙げられる。一般的に避難行動には、①院内避難（屋内退避）、洪水に対する垂直避難（上階への避難）、火災での水平避難、垂直避難（下階への避難）、より安全な建物への避難、②院外避難（屋外退避）がある。被害想定の情報源としては、国土交通省や都道府県による水害ハザードマップ、地域防災マップがある。水害発生の情報源としては、天気予報、早期注意情報（気象庁）：5日先までの情報、ナウキャスト（気象庁）：降水量、キキクル（気象庁）：洪水警報の危険度分布、顕著な大雨に関する情報（線状降水帯情報）：発生情報は令和3年6月から開始され、発生予報は令和6年度から開始の予定、指定河川洪水予報（気象庁、国土交通省、都道府県）：氾濫注意情報、氾濫警戒情報、氾濫危険情報、氾濫発生情報などがある。市町村が発令する避難等に関する情報は令和3年5月の災害対策基本法の改正により、「避難準備・高齢者等避難開始」は「高齢者等避難」に、「避難勧告・避難指示（緊急）」は「避難指示」に一本化され、「災害発生情報」は「緊急安全確保」に変更となった。

V. テロリズムによる災害対応

テロ対応としてはCBRNE（Chemical：化学、Biological：生物、Radiation：放射性物質、Nuclear：核・放射能、Explosives：爆発物）への対応が必要である。化学物質によるテロについて、本邦では地下鉄サリン事件の経験がある。同テロでは多くの傷病者が自らタクシーや徒歩で直

近の病院に来院し、待合室で除染を受けることも無く待っていた。そのため病院での多くの2次被害を受けた。PRISM（Primary Response Incident Scene Management）では“Rule of Tens”の考えがある。除染前の化学物質の汚染状況を100%とすると、脱衣により10%、乾的除染により1%に、水除染を加えることで0.1%まで減少させることができるとしている。そのためにはゲートコントロール（病院の入り口で）が必要であり、汚染された可能性のある傷病者は決められた場所に誘導・待機させ、できるだけ早期に脱衣と露出部のふきとりを実施することを促すことが重要である。ここでのポイントは、①脱衣（外套、ズボン、くつ）、②ビニール袋に入れ縛る、③露出部をウェットティッシュでふきとる、④ペットボトルで洗う、⑤換気の良いところに対応する、である。その他、化学テロに関する参考文献は『一般医療機関における化学テロ対応標準初動マニュアル（初版）』令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）2020年オリンピック・パラリンピック東京大会等に向けた包括的なCBRNEテロ対応能力構築のための研究（分担研究 本間正人）を参照していただきたい。

おわりに

今回の講演後の令和6年1月1日に能登半島地震が発生し多くの方が亡くなり、また多くの方が避難生活を余儀なくされた。断水、停電などライフラインの長期の途絶により避難所での寒さの問題、トイレの問題が長期間継続した。医療機関においては多くの病院でBCPを作成していたと思われるが、想定以上の災害により医療機能が大きく低下した状況についての報道がなされた。今回の災害について、今後の教訓とすべきところが多々あると思われる。本間先生の講演と併せて今後の防災・減災に努めつつ、医療機関としてのBCPの作成・改訂に取り組んでいく必要があると思われる。

特別講演2

「腸内細菌叢と疾患 ～メカニズムと治療応用について～」

山口大学大学院医学系研究科

ゲノム・機能分子解析学講座教授 坂本 啓

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



腸内細菌叢で扱う範囲は大腸、小腸、口腔、胃、十二指腸であるが、大腸が密度・総数ともに一番多く、人体の細胞数は約30兆個であるが、細菌数は約40兆個といわれており、腸内細菌叢は第3の臓器といわれる。2000年代半ばに次世代シーケンサーと高速ゲノムシーケンサーが登場して研究が急速に進んでおり、16SrRNA遺伝子をコードしているDNAの配列を読むことが細菌などの原核生物の基本的な解析法になっており、真核生物では18SrRNAの配列を解析する。細菌学の分類は界、門、綱、目、科、属、種でできている。人の体の細菌叢は髪毛、大腸、皮膚それぞれで異なっているが、年齢、健康状態で大きく変わる。生まれてすぐ細菌叢を形成し、食べ物で細菌叢が変わる。人工乳保育か母乳保育でも、帝王切開で生まれたか抗菌薬を事前に投与されたかによっても変わる。幼児になると大人に近い細菌叢を持つようになってくるが、移行期に栄養があまり十分ではない育ち方をした場合も細菌叢が違ってくる。抗菌薬を投与される機会が多かった場合は、また違った細菌叢の分化をする。大人になるとほぼ安定してくる。生まれたばかりのころは乳酸菌が主だが、大人になるにしたがってClostridiumとかBacteroidesといった嫌気性菌が主になる。乳幼児の死因は主に感染症で、感染症の1位が肺炎、2位が下痢である。死亡数が増えるのは細菌叢が入れ替わるタイミングと一致している。消化管感染の病原菌は大腸菌や近縁種である。なぜ乳幼児は大腸菌やSalmonellaの腸管感染に弱いのか。細菌叢の差、体格の差、免疫機能の差などが考えられる。

マウスのSalmonella腸炎で検証すると、幼体の腸内細菌叢はSalmonellaの増殖を抑制できない。成体、幼体にネズミチフス菌を投与した。ただネズミチフス菌自体をネズミに投与する。そ

のままではチフスを起こすのでspiAという病原因子をノックアウトすると腸の外に出て、マクロファージや脾臓に行き増えなくなるので、腸炎による障害が出てくる。このモデルでは幼体はどんどん死んでいくが、成体では全く死なない。腸炎の病理像では幼体は炎症細胞が侵入し、粘膜下層に著明な膿瘍ができるが、成体マウスではおきない。ノトバイオートマウス（意図する細菌叢を植え付けてそこで継代していくマウス）で4日目、12日目、16日目、21日目に細菌叢を移植する4種類のマウスを作って、腸管病原性大腸菌感染モデルのCitrobacter rodentium又はSalmonella typhimurium Δ spiAを感染させた。4日目の細菌叢を投与したのはいつまでたっても4日目の細菌叢がずっと維持されていく。幼体の腸内細菌叢はSalmonellaの腸の中の菌数は無菌状態、増える最大の状態と変わらない。その細菌叢が成熟していくにしたがって増えるSalmonellaの菌数は決まってくる、だんだん抑制されてくる。またCitrobacter rodentiumでは4日目と12日目の菌だと投与してもほぼその菌が翌日に最大のレベルになり、横ばいのまま。成熟したような細菌叢だと最大の菌数自体は変わらないが、その後速やかに低下してくる。成熟した細菌叢そのものに、病原菌に対する抑制効果、増殖もしくはクリアランス促進の効果がある。どのグループが病原菌の増殖を抑制するか、成熟に伴って偏性嫌気性菌、Clostridiumに近い仲間かBacteroidesに近い仲間が増えてくる。幼弱な細菌叢にプラスアルファとして何が重要なのか。無菌マウスに初めに4日目の細菌叢Salmonellaを入れたもの、4日目の細菌叢にBacteroidesだけを加えたもの、4日目の細菌叢にClostridiumだけを加えたもので調べると、Bacteroidesを投与したマウスは4日目と同じくらいまで菌数が最大に増えるが、

Clostridiumを加えた方は抑制効果が見られた。病理像では4日目のものだけでは著明な炎症細胞の浸潤が粘膜下層の中でみられ、Bacteroidesの方でも同様だが、Clostridiumを加えた方はそうでもない。これにより、乳幼児が大腸菌やサルモネラの免疫に対して脆弱なのは、おそらく細菌叢の差による寄与が大きいと考えられる。

細菌叢には抗病原菌作用があることがわかってきたので、再発性のCDI (Clostridioides difficile感染症)、偽膜性腸炎に対しバンコマイシンと糞便移植のどちらがC difficileによる感染を抑えられるか調べると、糞便移植の方が再発を抑制できた。そのため欧米では治療として、糞便移植が標準化されてきており、強い推奨度になってきた。腸内細菌叢の状態によって病原体の増えやすさが決まる。C difficile 腸内細菌叢によって違うのか。二次胆汁酸（腸管で微生物によって変換を受けたもの）が重要で、二次胆汁酸によってC difficileの芽胞型から栄養型になるのを抑制する、あるいは二次胆汁酸によって栄養型が増殖するのを抑制している。二次胆汁酸そのもの、細菌叢によって産生される二次胆汁酸が、C difficileの防御に重要。ただ二次胆汁酸は化学的な反応性が強く、別な疾患（例えば、肝細胞がん等）では、二次胆汁酸がありすぎると逆にネガティブな結果に働く。アメリカでは2022年11月にヒトの大便に含まれる腸内細菌を使った製剤が承認された。これは、C difficileによる腸炎の治療ではなく、再発予防という位置付けである。治療そのものは抗菌薬を嚴重に投与して、それでもダメだったものに対してこれを投与する。有害事象が注意喚起されている。有害事象の一つは感染症。前もって調べているが、糞便移植の臨床研究の過程で、多剤耐性バクテリアが移って死亡した例が発生している。食物残渣・食物成分によるアレルギーも出ている。日本における糞便移植は先進医療として2件登録されており、滋賀医大、順天堂医大で実施されている。欧米と一緒に再発性のC difficile 関連腸炎の治療と潰瘍性大腸炎のような炎症腸疾患の治療で行われている。今年の4月にFDAでエタノールで処理した製剤が再発性C difficile感染症に対して承認された。これはエタノール感受性グラム陰性の多剤耐性大腸菌を除外できる。もと

のC difficileに影響を与える二次胆汁酸を産生するのは体の中の常在性のClostridium、それも芽胞形成菌なので、芽胞を形成した状態でエタノールで処理するとそういう有益な芽胞形成菌が生き残り、危険な非芽胞形成菌のグラム陰性菌を除外できる。これは注腸型ではなく経口カプセル製剤になっている。今後日本にもどんどん入ってくると考えられる。

PD-1免疫治療の予後が腸内細菌叢によって左右されることが動物実験レベルでも臨床レベルでもわかってきている。Akkermansia muciniphilaは、腸内の中ではマイナーだが糖尿病や、インスリンの反応性に影響を与える臨床報告がある。ムチン層（腸の中にある上皮と腸内細菌叢の間を隔てる粘液層）の中に入り込んで、代謝、分解することで分泌を促進させ、粘膜の高回転を引き起こし、免疫機能の調整をするのではないかとわれている。

細菌叢（微生物）が宿主を操るか？細菌叢が少し変わること、必須アミノ酸のバランスが変わり、必須アミノ酸を宿主が欲しがること、食事の好みが変わる。あるいは腸内細菌自体が食物摂取の快楽的側面を制御して、好き嫌いがかわる。宿主を操る生物として、例えばトキソプラズマに感染したネズミ、イヌ、ヒトは行動パターンが変わる。例えばネズミは猫を恐れなくなって捕食されたり、イヌ科の狼だとより勇気ある行動をしてようになる。ヒトの細菌叢の細菌たちはどこから来るか。マウスの場合はお互いの便を食べる。人だと腸内細菌は母親の影響が強い。ただ口腔細菌叢は母親だけでなく兄弟、父親など同居人の影響も強い。そうすると腸内細菌叢は一緒に住んでいても、年齢とともに実は独自の変化をして、独自の生態系が変化していくように腸内細菌叢は変わっていく。

質疑

大腸は嫌気状態だが、内視鏡を入れると好気状態になって、その瞬間ガラッと変わる。抜いていくと粘液面に残った嫌気レベルの上昇で急に増えてきて元の状態に戻る。大幅に乱す原因は抗菌

薬の連続的な投与である。通常の食事のメニューの変化程度では大きな変わりはない。腸内細菌叢がどこに潜んでいるのか、どのようにして柔軟性を保っているのか、今後またいろいろ進んでいく。乳酸菌製剤ヨーグルト、市場に出てるような医薬品も一応何かしらのレベルで腸には行っているが、そこに定着するかは別。飲み続けていない限りは急速に菌数を減らして、やがて検出不能なレベルになる。糞便移植になると環境も一緒に移植してしまうので、初めに抗菌薬で中の細菌数を減らすと定着率が上がる。紛れ込んでいる有害事象を起こすようなバクテリアも一緒に定着してしまう危険性も絡んでいる。あの薄い大腸にこれだけの菌がいるのに、蜂窩織炎が起こらない理由は、免疫がかなり重要である。特に上部から下部消化管が移っていくにしたがって免疫細胞はさらに多くなり、免疫器官、パイエル板にも小腸にある。細菌叢はなぜかよそ者を締め出す。明らかに蜂窩

織炎のような浸潤性を示すようなものは締め出されてしまう。小児期に抗菌薬を投与されると正常、アンタッチの状態細菌叢が発達していった人に比べると、アレルギー疾患が増える。少し精神発達領域で問題視されている。しかし、抗菌薬はのべつ幕なしに使うわけではないので、必要な時には使用を躊躇すべきでないというのが臨床的意見である。整腸剤の内服の影響は直接的整腸薬の内服をやめるとやはりその菌はいなくなることがわかっている。ただ、その菌を服んでいる間、菌が短鎖脂肪酸をどんどん分泌する。その産生環境の中で増えていくような別な常在細菌叢がリカバーしてきたり、増えてくることは考えられるので何かしらの間接的な意味での影響はあり得る。

細菌叢の研究は始まったばかりなので、今後の発展をお楽しみに、とまとめられた。

特別講演3

「脂質酸化物による心疾患の正と負の制御」

慶應義塾大学医学部循環器内科学教室専任講師 遠藤 仁

〔印象記：防府市 藤井 崇史〕



心臓には、数多くの脂質が含まれている。その「量」及び「質」のバランスを整えることが、心臓の機能を保つうえで非常に重要である。本講演では脂質にあるさまざまな機能と心臓機能、心臓疾患との関わりについて述べられた。

1. 脂肪酸の三大機能

肉や揚げ物に多く含まれるパルミチン酸を大量に摂ると、心臓に悪影響を与え、反対に、地中海食のオリーブオイルに含まれるオレイン酸は、心臓に良い油である。地中海食は体重を減少させ、心血管高リスク者の死亡率を低下させる。これらの脂質はともに、心臓の細胞を覆う脂質の膜に取り込まれ、心筋細胞の生存や機能に深く影響している。

脂肪酸には三大機能がある。β酸化を受けて心臓のエネルギー源となることと、細胞膜構成の一因となることは良く知られている。脂質の質を修飾する大切な要素の1つが、「酸化」である。一般的に、過剰な酸化により作られるアルデヒドのような過酸化脂質は、有毒な脂質として捉えられることが多い。しかし、このような脂質も低用量であれば、心臓のストレス応答シグナルを活性化し、糖・アミノ酸の代謝を劇的に変化させ、結果として心臓は外からのストレスに対して強い抵抗力を獲得する。脂質メディエーターといわれる体内のあらゆる生理現象に関係する物質も、脂質の「酸化」により作られる。その中には、生体を直接保護してくれる酸化物も多数存在する。魚の油で有名なω-3脂肪酸（EPA）もその1つで、EPA

一次酸化物質 18-HEPE は、心臓に存在するマクロファージから積極的に産生され、強力な抗炎症・抗線維化作用を示し、心不全を起こりにくくする。このように脂質は、正にも負にも作用し生体の恒常性を維持している。これらの脂質の「量」又は「質」のバランスを制御することで、心疾患に対して積極的な治療介入ができないかを研究している。

高オリーブ油食である地中海食は心臓の肥大、線維化を抑制し、反対に飽和脂肪酸である高ラード食は心臓肥大、線維化を助長する。その結果、高オリーブ油は左室拡張不全を軽減し、心不全の発生を抑制する効果がある。また、抗老化分子である Sirt1 は ER ストレス遺伝子の発現を抑制し、高ラード食による左室拡張不全を改善させた。Sirt1 KO マウスでは高ラード食による ER ストレスを悪化させるが、その作用は膜リン脂質の飽和化を介して ER ストレスに影響を与えている。また、Sirt1 はステアロイル CoA 不飽和化酵素 1 (SCD-1) が関わって、不飽和化に進んでいる。

Sirt1 の活性化による心保護効果には LXR 及び SCD-1 による脂肪酸の不飽和化が寄与していることが分かっている。

2. 心血管イベントに対する ω -3 脂肪酸の有効性

ω -3 脂肪酸と心臓病との関係を示した最初の疫学調査では肉を主食にするデンマーク人の心臓病による死亡率が 34.7% で、魚、アザラシを主食とするグリーンランド、イヌイットの 5.3% より明らかに高値であった。本邦で行われた JELIS 試験では高純化 EPA 製剤の内服で二次予防症例の冠動脈イベント発生率が明らかに減少した。その結果を受け、 ω -3 脂肪酸にはさまざまな心血管の保護作用があることから、国内外の循環器ガイドラインで ω -3 脂肪酸の投与が推奨されるようになった。

Fat-1 マウスは積極的に体内で ω -3 脂肪酸を合成できるため、各種炎症を抑制し、癌の発現、進行を抑制する。また、Fat-1 マウスでは圧負荷肥大心の炎症細胞の増加と線維化が抑えられ、心機能が保持された。さらに Fat-1 マウスの炎症細胞には EPA 由来代謝物 18-HEPE が豊富に存在し、

心臓線維芽細胞の炎症性反応を抑制し、圧負荷肥大心の心機能低下が抑えられた。さらに急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する ω -3 脂肪酸の効果を見たところ、左室リモデリングの強力な抑制効果が示された。

3. 肺高血圧症と ω -3 脂肪酸

肺高血圧症は、原因不明の肺動脈狭窄のために、血液を送り出す右心室に負担がかかり、心不全を来す病気である。未だ病態のメカニズムが解明されておらず、治療手段の乏しい難病の 1 つとされている。現在、肺血管を広げて肺動脈圧を下げる薬が臨床で使われているが、病気の根本的な原因を治療できる薬はない。肺高血圧症は、従来、肺動脈を形成する内皮細胞や平滑筋細胞の異常が主要な発症機構として研究されてきたが、近年、肺血管周囲の炎症細胞や線維芽細胞などの病的な活性化も肺高血圧の進行に影響を及ぼす重要なバイプレーヤーとして注目を集めている。全身の組織は、細胞同士がさまざまな物質をやり取りすることで機能や形を保つが、肺血管においては炎症細胞が特殊な脂質を使って周囲の細胞をコントロールすることが知られている。一方で EPA や DHA に代表される「魚の油」に含まれる ω -3 脂肪酸の代謝物の中には病的な組織変化を抑える強い活性をもつ物質が報告されている。そこで、この ω -3 脂肪酸とその代謝物を、肺高血圧症の病態に関連する物質を定量するピドミクス解析で、肺高血圧症の肺組織に含まれる数百種類に及ぶ脂質を同時に測定したところ、 ω -3 脂肪酸の代謝物の 1 つであるエポキシ化 ω -3 脂肪酸が肺高血圧症の悪化に伴って減少することを発見した。エポキシ化 ω -3 脂肪酸は、 ω -3 脂肪酸の二重結合が三員環エーテル構造をとった特殊な代謝物で、リン脂質分解酵素 PAF-AH2 によって産生され、血管拡張、抗炎症作用、細胞増殖抑制、抗不整脈作用などの機能を持つことが知られている。全身の PAF-AH2 を遺伝学的に喪失させたマウス (KO マウス) を低酸素環境で飼育し、肺高血圧を誘導したところ、PAF-AH2 KO マウスの肺高血圧が対照群に比べ重症化したため、PAF-AH2 は肺高血圧症の悪化を抑える働きがあることが示唆された。PAF-AH2 は肺組織中の炎症細胞の一つであ

る肥満細胞に強く発現しており、肥満細胞は肺高血圧症においては肺動脈周囲に集積している。肥満細胞の PAF-AH2 を実験的に欠失させると、全身の KO マウスと同様に肺高血圧症の悪化を認めたため、肥満細胞の PAF-AH2 が重要であることがわかった。また、PAF-AH2 によって産生されるエポキシ化 ω -3 脂肪酸を培養細胞あるいはマウスに投与することで、この脂質が TGF- β シグナルを介して肺線維芽細胞の活性化を抑え、肺血管の病的な組織変化及び右心不全の改善をもたらすことが明らかになった。その効果は、さまざまな肺高血圧症の動物モデルにおいても実証され、治療薬としてのポテンシャルが確認されている。さらに、262 名の肺高血圧症患者さんの遺伝子情報（全エクソーム解析）を解析し、PAF-AH2 遺伝子の中に疾患と関連性がある遺伝子変化（変異）を 2 か所で同定した。これらの変異をもつ PAF-AH2 蛋白質は、アミノ酸配列の変化が起きている部位から少し離れた蛋白質の構造に変化が起きていた。この構造変化によって、蛋白質自体の

安定性が低下し、容易に分解されてしまうため、十分な蛋白量を維持できないことも示された。

以上のことより、肥満細胞が ω -3 脂肪酸代謝物の 1 つ、エポキシ化 ω -3 脂肪酸を産生し、肺血管の異常な線維化を抑えることを示した。さらに、このエポキシ化 ω -3 脂肪酸の産生酵素である PAF-AH2 が、難病の肺高血圧症と深く関連することを動物実験や患者のゲノム情報から明らかにし、この脂質の補充投与が肺高血圧症を改善させる新たな治療手段となりうることを示した。

これまでの研究成果をもとに、今後、エポキシ化 ω -3 脂肪酸や産生酵素 PAF-AH2 を活用した肺高血圧治療薬が新たに創出されることが期待される。また、これまでの研究で明らかとなった PAF-AH2 の病的遺伝子変異の情報をもとに、肺高血圧症の臨床経過や治療反応性を予測する、先行的なプレシジョン・メディシンへの応用も期待される。

特別講演 4

「特殊な病態の側面から改めて考え直す 糖尿病・内分泌代謝疾患」

山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座教授 太田 康晴

〔印象記：下関市 綾目 秀夫〕



本講演では 2023 年 6 月に山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座教授に就任された太田康晴 先生から、糖尿病・内分泌代謝疾患において、特殊な病態の側面を考察することの重要性を、具体的な症例を提示しながら講演いただいた。

まず最初に、太田先生が初版から策定に携われた、日本糖尿病学会の「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」（糖尿病 66（10）：p719、2023）について解説された。

2022 年に初版が発表されたが、新規糖尿病薬も上市されたこともあり、早速 2023 年 10 月に

第 2 版に改訂された。このアルゴリズムでは 2 型糖尿病の患者ごとの治療薬選択を step 1 から step 3 の段階で行っていく。欧米にもアルゴリズムがあるが、日本人 2 型糖尿病の特徴を背景に決定されたものである。

米国あるいは欧米のアルゴリズムと比較し、日本のアルゴリズムはやはり糖尿病の病態、すなわち血糖値が上昇しているメカニズムが個々人で違うことを優先して考えていくところが欧米のアルゴリズムと大きく異なる。その一つの視点としてエネルギー代謝、すなわちエネルギーの出入りあるいは変換というところに注目した点も今後の改定を加えていくヒントになると思われる。

体内のエネルギー状態は、当然食べると上昇し、基礎代謝だけでも低下する。また運動するとさらに低下する。エネルギー状態の増減が大きい方が良いと思っている。と言うのは、若い人は増減が確実に大きく、加齢してくると当然この増減が小さくなっていく。また代謝疾患というのは、食べたものをエネルギーに上手に変えられていないという側面があると考えられる。食べてもエネルギーに変わっていかなければ、どんどんエネルギー状態の増減が小さくなっていく。完全になくなった状態というのが結局、死という状態になる。糖尿病の診療でややもすれば「食べるな」という指導が行われるが、これはエネルギー状態の増減を小さくしてしまっている可能性があり、決して正しくはないのかもしれない。

10年以上、体内時計と糖尿病との関係を積極的に研究しているが、その過程で、朝晩、すなわち活動時間と非活動時間（寝ている時間）では代謝の状態が異なっていることの重要性を認識するようになった。起きているときは主に糖を使い脂肪を溜め、寝ているときは主に脂肪を使い糖はあまり使わない。このエネルギー基質の切り替えが種々の疾患と関連していると考えている。

マウスの実験では、寝ているときは脂肪を使うので呼吸商は低下し0.7に近づき、起きているときは、糖を主に使うので上昇し1に近づく。遊離脂肪酸は起床後が最低値となることから寝ている間に脂肪をエネルギーとして使っている結果と思われる。ヒトでも8時と20時に遊離脂肪酸の血中濃度を測定すると、明らかに20時の方が高いことから、マウスもヒトも寝ている間に脂肪を主にエネルギー源として使っていると考えられる。

脂質をエネルギーにする際には、脂肪分解の過程ではATPを得ることができないのでミトコンドリアに入っていく必要があり、その過程で確実に酸素が必要となる。一方、糖質は分解の過程でATPを得ることができるうえ、ミトコンドリアにも入ってくるが、糖質の分解では酸素が必要ではないということを反映して呼吸商が変わってくる。

ミトコンドリアは融合あるいは分裂して大きさ

が変化することが分かってきた。小さいミトコンドリアは、よりベータ酸化が亢進していて、脂肪酸をエネルギー源としている。例えばリンパ腫の細胞でも小さなミトコンドリアの細胞は、より難治性である。

肝臓に視点を移すと、動物は食べ物からしかエネルギーを得ることができず、消化管で吸収されたものは、門脈を通して確実に肝臓に運ばれる。肝臓はエネルギー状態を感知しながら、各臓器にエネルギーを分配していくことから、エネルギー源の仕分け役とか見守り役といった存在である。その肝臓がいかにエネルギー状態を感知しているかということに関連した症例を紹介したい。

症例①

74歳の女性。3年前に膵体部癌のため膵体尾部切除。その後の化学療法中にHbA1cが16%と著明高値となり第三内科へ入院。BMIは19.8と痩せ型だが、TG、ALTが軽度高値であり、血糖日内変動は空腹時が高いという重度の脂肪肝を推測させるパターンだった。実際にCT画像で著明な脂肪肝を呈していた。2年前はHbA1cが5.4%だったが、そのころからアミラーゼ、リパーゼが低下し、膵外分泌機能の低下が見られるようになった。第三内科では間接熱量計で測定した呼吸商並びに、尿中窒素から蛋白質のエネルギー利用を測定し、その組み合わせにより糖・脂質・蛋白をどの程度の比率でエネルギーにしているかを解析しているが、この患者では脂質は6.5%しか使っていないという結果であり、膵外分泌機能が落ちたために脂質をエネルギー利用できていないことが判明した。そこでパンクレリパーゼを投与したところ、わずか1週間で脂質のエネルギー利用が48%まで増加し、1か月後のCTでは脂肪肝が著明に改善していた。膵外分泌機能の低下により脂質のエネルギー利用ができていないことを肝臓が感知して、恒常性が破綻した状態になってしまったということが分かる。

症例②

もう1例、脂質異化障害の症例を紹介する。51歳男性。35歳で糖尿病と診断され近医で治療中。今回、頸椎後縦靱帯骨化症手術のため第三内

科へ紹介。母が糖尿病、若年発症、尿中 C ペプチド低値でありインスリン分泌不全、長距離走苦手、乳酸軽度高値、ピルビン酸著明低値などの臨床的特徴あり。エコーでは脂肪肝を認め、FGM データから食後血糖高値でグルコース誘導性インスリン分泌低下のパターンであり、エネルギー利用バランスでは脂質は 3.3% と著明に低下していた。これらの臨床的特徴からミトコンドリア病を疑いミトコンドリア遺伝子解析を施行したが、既知の遺伝子異常は認めず。全ゲノム解析では ABCC8 (SUR1) すなわち SU 薬受容体のスプライシング異常を認め、検索を進めている。

症例③

では、実際にミトコンドリア遺伝子変異の患者ではどうだろうか。まず自身が治療している 3243 変異（最も頻度が多い変異）の 69 歳男性のエネルギー基質バランスを測定したところ、タウリン治療中ではあるが脂質が 38.6% とあまり低下していない。血糖変動は食後過血糖のパターンだったが、 α GI であるミグリトールが有効だった。

ミトコンドリア遺伝子はわずか 13 遺伝子しかコードしていないので電子伝達系に含まれる遺伝子を全然カバーできていない。3243 変異は t-RNA (トランスファー RNA) の異常であり、その D ループに存在する。この変異は塩基修飾などに関連して立体構造や揺らぎなどに関連する。タウリンを大量投与することにより t-RNA 修飾欠損が改善すると言われている。ミトコンドリア病は遺伝子変異に伴う糖尿病では最も頻度の高いものなので、日常診療の患者さんの中にも必ずいると思われる。疑う際のポイントは、若年発症、母系遺伝、食後高血糖、持久力低下、メトホルミン服用なくても乳酸が高いことなどが挙げられる。ミトコンドリア変異はすでにコマーシャルベースで検査可能だが、もちろん遺伝カウンセリングの必要がある。

その他の病態にも間接熱量計は非常に有効である。

症例④

19 歳の男性のインスリノーマの患者では、糖

質優位で脂質はわずか 3.3% であった。

症例⑤

60 歳女性で 1 型糖尿病の患者。おそらく糖質制限もしているようだが、エネルギー基質は糖質がわずか 3.2% であり、このような患者はインスリンを足してしっかり食べるということが重要になる。

症例⑥

内分泌疾患の症例を示す。

35 歳の女性。9 歳時にプロラクチン産生下垂体腺腫の手術並びに放射線療法の既往あり。34 歳で成長ホルモン分泌不全症と診断され、補充療法を 4 か月間施行。その際に脂肪肝などのチェック目的で腹部 CT 検査を施行したところ、膵尾部に 50mm の嚢胞性腫瘍を認めガストリン高値であった。さらに intact-PTH も高値だった。超音波内視鏡では Cyst in Cyst のパターンであり術前診断は粘液性嚢胞腫瘍 (MCN) だったが、ソマトスタチン受容体シンチグラフィーで集積あり、膵神経内分泌腫瘍 (pNET) の可能性も示唆された。術後に嚢胞の壁に結節を免疫染色するとクロモグラニン A 陽性であり内分泌細胞であることが示され、さらにガストリンが陽性であった。術後にガストリンは 682pg/ml から 218pg/ml に低下したが、まだ軽度高値であり残存が疑われた。以上から診断としてはプロラクチノーマ、ガストリン産生 pNET、原発性副甲状腺機能亢進症が揃い、MEN1 と診断された。MEN1 遺伝子検索により、c.1350+1_1350+11del のヘテロ変異が同定され、遺伝子学的にも診断が確定した。本邦では 31 例の嚢胞性 pNET が論文報告されているが、そのうちホルモン産生している可能性がある腫瘍はわずか 3 例（グルカゴン陽性 2 例、GH 産生 1 例）であり、ガストリン産生腫瘍の報告はない。稀な症例であり、雑誌『膵臓』に報告した。本症例から学んだこととしては、副甲状腺機能亢進症は MEN をしっかり R/O すること、並びに下垂体腫瘍、膵腫瘍でも常に MEN の可能性を念頭におくということである。

症例⑦

53 歳女性。30 代からの骨痛、背中のこわばりが主訴。48 歳時に Th11 の圧迫骨折を認めたた

め、二次性骨粗鬆症精査のため第三内科へ紹介。ALPが正常下限でアイソザイムでは骨型の低下を認めた。ALPの基質は多岐にわたるが、その1つであるPLP（ピリドキサルリン酸）の脱リン酸化産物PL（ピリドキサル）の低下とPLP/PL比高値を認めた。そのため低ホスファターゼ血症を疑いALP遺伝子解析を行ったが異常を認めなかった。しかし、30歳代からの病的骨折、ALP活性正常、骨型ALP低下、PLP/PL正常上限、骨密度低下、副甲状腺機能異常など他疾患の除外などから、低ホスファターゼ血症（成人型）（possible）と診断し難病申請したところ認められたため、アスホターゼ α （ALP酵素補充薬）の自己注射を開始した。本薬の投与により疼痛、ADLは改善し、PLP/PL比は著明に改善したが、年間2億円と高価な薬剤であるため、1年後に中止を勧告された。その後、全ゲノム解析でABCC6のストップコドン変異（ヘテロ）が同定された。ABCC6の低下により、ALPの基質であるPPi（ピロリン酸）の材料となるATP自体の低下を招き、当然Pi（リン）が低下し、ハイドロキシアパタイトの産生低下、成人発症骨軟化症の原因になっている可能性が示唆された。成人発症骨軟化症を疑うポイントとして、原因不明の骨痛、若年性の骨折、腎などの石灰化、ALP値の異常、血清Pの異常などに目を向ける必要がある。

症例⑧

64歳女性。健診で甲状腺腫大を指摘され近医でエコー検査の結果、右葉背側の結節性病変を疑われ第三内科へ紹介。Intact-PTHが軽度上昇しており原発性副甲状腺機能亢進症を疑った。MENの精査目的で測定したガストリンが著明高値のため、消化器内科へ諸検査を依頼したところ、上部消化管内視鏡検査で著明な萎縮性胃炎（A型）と診断。ピロリ菌による萎縮性胃炎は幽門側中心でいわゆるB型と呼ばれるが、本症例は胃体部主体の病変でA型となる。実際にピロリの除菌も最近施行されていたとのこと。まだ保険病名として認められてはいないが、最近「自己免疫性胃炎」という概念が提唱されており、本症例も、抗胃壁細胞抗体と抗内因子抗体が陽性だった。イタリアからの報告では、自己免疫性胃炎では胃酸が

低下しビタミンDの吸収が低下することが多いとされており、それによる続発性副甲状腺機能亢進症が考えられている。本症例でも、自己免疫性胃炎に伴う続発性副甲状腺機能亢進症の可能性が高いと考えられ、活性型VitD投与により経過良好である。そのような目で観察すると、同様の症例が他にも2例あり、いずれもガストリン高値、VitD低値、萎縮性胃炎、抗胃壁細胞抗体陽性である。このような症例ではPPIは胃酸を低下させるので控えるべきであり、VitDを主体とした治療が有効である。骨粗鬆症も頻度が大変高い疾患だが、その中にはこのような注目すべき病態の患者さんも含まれるので、ちょっとした気づきがあれば積極的に紹介していただきたい。

甲状腺以外の内分泌疾患は患者数が少ないが、糖尿病や骨粗鬆症など患者数がとても多い疾患のなかに埋もれている可能性がある。大学には内分泌代謝科専門医が5名在籍しているので、病態がよくわからない症例やホルモンの病気を少しでも疑われたらぜひ、紹介していただきたい。特に若年発症の患者や間接熱量計が役立ちそうな患者をぜひ紹介していただきたい。

終わりに

太田康晴 教授からは、特殊な病態の糖尿病・内分泌代謝疾患を、実際に多くの症例を挙げて丁寧な解説していただいた。その診断や病態解析のプロセスはとても興味深く勉強になった。私も同じ医局の出身であり、糖尿病発症遺伝子の研究が盛んであった時代に研究をさせていただいた。歴代の教授から「ありふれた糖尿病のなかから特徴ある病態の患者に気づくことが重要である」と指導を受けた。今回の太田先生の講演でも、糖尿病・内分泌代謝疾患において、ちょっとした特徴のある患者さんに注目することが、その患者さんの正しい診断・治療につながることを改めて認識させられた。山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座のますますの臨床・研究の発展を祈念する。