

臨床医学研究塾記録集

No.11
2022

臨床医学研究の すすめ

認定NPO法人 日本ホルモステーション
若手臨床研究者の支援活動

開催にあたり

臨床医学研究塾 代表
住友病院 名誉院長・最高顧問

松澤佑次



本塾は、東京から京都に向かう新幹線の車中で中尾先生と語りあうなかで、臨床医学研究の意義を問い直す勉強会が必要だと意気投合し、2011年にスタートしました。今回で12回を数えます。

昨今の医学研究の潮流をみていると、基礎医学を基盤に据えることが趨勢となっています。薬剤を患者さんに投与して、その有効性を統計学的に検討する方法論がパターン化されつつあります。そうしたなか、日本からは独創的な薬があまり生まれておりません。私は、各疾患のどこにフォーカスするのかを重んじる臨床医学研究が失われていくことへの危惧を抱いています。現在のような状況では、患者さんを対象とした臨床研究を実施することは、論文作

成などに関わる効率という視点では評価されにくいかもしれませんが、近年注目を集める人工知能や統計学だけで

は答えの出ない、重要な医学的課題を掘り出していく、チャンスを与えてくれるのです。

新型コロナウイルス感染症が猛威をふるうなか、研究活動にかぎらず、日常のさまざまな場面でもどかしさを感じておられると思います。いっぽうで、医療現場を支える専門家の活躍が示された一年でもありました。臨床研究の若手研究者が、日々の研究成果を発信することが期待されています。本塾がその一助になれば幸甚です。



CIA受賞者(前列5名)には記念の盾と、副賞として各30万円の奨学金が松澤佑次研究塾代表と中尾一和研究塾理事長から授与された

「第12回臨床医学研究塾」を2021年11月6日(土)になんばスカイオコンベンションホールで開催しました。CIA (Clinical Investigator Award) の受賞者5名

のほか、優秀奨励賞2名による講演、京都大学の川上浩司教授による教育講演も行ないました。

第12回 臨床医学研究塾 開催レポート

2021年11月6日(土) なんばスカイオコンベンションホールにて

教育講演

臨床疫学研究の近況とダイナミズム

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻
健康解析学講座(薬剤疫学分野) 教授
臨床情報疫学(MCR コース)ディレクター
デジタルヘルス学産学協同講座・研究責任者 川上浩司

疫学は集団を対象として、各種の情報を説明変数、目的変数として解析し、健康や治療に関する変数間の関連や因果関係を明らかにする医学研究です。そのなかでも医療現場での診断、治療、予防、予後予測、QOLに着目するのが、私が専門とする臨床疫学研究です。大規模なデータを活用した観察研究を軸とし、因果推論におけるさまざまな手法の開発と進化によって、近年めざましい進歩を遂げている分野です。

臨床試験の実施が難しかった研究を、大規模データを利用して疫学的に検討できるようになりました。医療現場で日々発生するデータを収集し、標準化および統合し、必要に応じて抽出、分析できる状態にしたデータをリアルワールドデータ(RWD、実臨床データ)とよびます。具体的には、診療報酬請求(レセプト)情報、診断群分類包括評価(DPC)情報、調剤情報、診療情報(電子カルテ)などを活用することで、希少疾患であっても地域性もふくめた分析が可能になりました。

では、じっさいにRWDを活用してどのような臨床疫学研究ができるのか。京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻では、2005年に臨床研究者養成(MCR)コースを開設しました。臨床経験2年以上の医師・歯科医師を対象とした1年制の短期集中型学習プログラムで、まずは臨床上のぼんやりした疑問(クリニカル・クエスチョン、CQ)をリサーチ・クエスチョン(RQ)に構造化します。さらに、研究の設計図に基づいて、各データベース(DB)の特性を理解したうえで、使用するDBと解析手法を検討するのですが、ここに臨床疫学の醍醐味があります。そうして発表された論文は、世界四大医学誌をはじめとして多くの医学雑誌に掲載されています。

たとえば、この研究塾で3年前にClinical Investigator Award(CIA)を受賞された朱祐珍先生もその一人で、救急・集中治療が専門の彼の臨床疑問は、院外心停止の患者が緊急治療室(ER)にきたときに、低体温療法で管理するかしないかは病院ごとに対応が違ってもかわらず、「エビデンスはないのに保険収載されている低体温療法は本当に臨床に役に立っているのか」というものでした。そこで全国DPC由来のDBを用いて、救命現場で低体温療法での管理を受けた患者さんと、そうしなかった患者さんの群とで予後と比較した結果、両群に差はみられず、低体温療法の有効性は乏しいとわかりました。ただし、高齢のサルコペニア患者の場合は、早期からの経腸栄養と低体温療法は有効でした。



産科・精神科の領域では、自殺に関する論文が発表されました。妊婦のうつが産後も長引く場合には、自死につながる場合があります。日本は産後の自殺が多い国です。この院生のCQは「妊娠中の抗うつ薬の服用は安全か」というものですが、胎児への影響が懸念されるので臨床試験はできません。そこで、全国規模のレセプトデータを分析した結果、妊娠中に一定期間抗うつ薬を服用しても、3歳までに自閉症と診断される子どもが生まれる割合に影響せず、妊娠中の抗うつ薬服用は考慮すべきだとわかりました。うつの妊婦さんに対して、精神科への受診を推奨するエビデンスになったと思います。

臨床疫学研究への期待が高まるなかで、電子カルテ(EMR)のDBが必要になってきました。そこで私たちは一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構(HCEI)とリアルワールドデータ株式会社(RWD社)を2015年に設立し、EMR情報の医療現場での活用促進と、DB構築による普及に取り組んでいます。EMR情報は十分に活用できる形式ではないため、私たちは二つのことに取り組みました。ひとつはEMRの内容を自動的に抽出できるアプリケーションの開発で、これを病院に無料提供し、利用を促しています。もうひとつは、ベンダーによって異なるEMRの記載方法を2年かけて標準化し、さまざまな病院のEMR由来の情報間での比較をできるようにしました。現在、約220の医療機関、約2,300万人の患者さんの診療情報DBを構築しています。

さらに2017年には日本臨床疫学会を設立し、ビッグデータを使って臨床研究に取り組む若い医師を対象に審査を経て無償でデータ提供しています。他方、アメリカではRWD活用の法整備が進んでいて、たとえば、ファイザー製の抗がん剤は、臨床試験なしで、RWDのみを活用しての分析で、女性乳癌から男性乳癌への適応拡大が承認されました。さらにデジタルデータの国際共同研究に向けて、海外のデータベース事業者との連携も進んでいます。

私たちは、これまで見捨てられていた医療データを高品質な形式で蓄積し、適切に臨床疫学研究に活用されることで、未来のだれかを救うことにつながればと願っています。



2021年度 奨励賞受賞者

優秀奨励賞(2名)

- 恩田 佳幸 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
Possible nosocomial transmission of virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
- 中村 竜太郎 滋賀医科大学 内科学講座 脳神経内科
Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis.

奨励賞(2名)

- 石原 里美 奈良県立医科大学 循環器内科
Incidence and Clinical Significance of 30-day and 90-day Rehospitalization for Heart Failure among Patients with Acute Decompensated Heart Failure in Japan: From the NARA-HF Study.
- 水野 佳世子 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康解析学講座薬剤疫学分野
Outcomes in patients diagnosed with tongue cancer before and after the age of 45 years.

2021年度 CIA(Clinical Investigator Award) 受賞者

臨床医学研究塾では、若手臨床研究者の育成事業の一環として、「Clinical Investigator Award」の授与を年度に1回行なっています。

助成の対象となる主な研究テーマは、①基礎理論から臨床研究・臨床への橋渡しに関する研究、②患者・疾患の分析から病因や病態メカニズムの解明に関する

研究。申請条件は、会員施設の各理事から推薦を受けた、40歳未満(毎年7月31日時点)の研究者1名です。

厳正な審査の結果、2021年度の受賞者は下記の5名(五十音順)に決定しました。

なお、CIAに選ばれなかった4名にも、今後の活躍を期待し、奨励賞が贈られました。

馬越 真希 九州大学大学院 医学研究院病態制御内科学

Protective Role of DHEAS in Age-related Changes in Bone Mass and Fracture Risk.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; 106(11): e4580-e4592.

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) は、性ホルモン合成のためのプロホルモンであり、年齢とともに著明に低下する。その相対的欠乏は加齢性疾患に関連し得るが、DHEASと骨粗鬆症の関連は一定の見解が得られていない。そこで、健常者対象のゲノムワイド関連解析 (GWAS) より血中DHEAS濃度に関

連する遺伝子多型 (SNP) を操作変数として、形質間の因果関係を推測するメンデルランダム化研究によって、DHEASと骨密度・骨折リスクとの関連を検討した。

その結果、DHEASは骨密度の上昇と関連し、骨折リスクの減少と関連した。機能的アノテーションでは、骨量維持に重要な役割を担うc-MafあるいはBCL-2

領域に遺伝子制御機能を有するDHEAS関連SNPが同定された。本研究によって、DHEASと骨量上昇および骨折リスク減少との因果関係が示され、加齢性骨粗鬆症に対するDHEASの保護的役割が示唆された。



岡本 健太郎 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

Should Adrenal Venous Sampling Be Performed in PA Patients Without Apparent Adrenal Tumors?

Frontiers in Endocrinology. 2021 Apr 12; 12: 645395.

原発性アルドステロン症 (PA) において片側性と両側性の鑑別は重要だが、画像検査では微小腺腫を検出できないことがあり、画像上明らかな副腎腫瘍がなくてもしばしば副腎静脈サンプリング (AVS) が施行される。しかし、そのような症例の多くは手術適応のない両側性と

診断される。そこで、明らかな副腎腫瘍のないPAにおいて特にAVSが必要となる患者像を後方視的に検討した。

明らかな副腎腫瘍のないPAにおいて片側性は12.6%と少なかったが、多変量解析の結果、男性、低K血症、アルドステロンレニン比 (ARR) 高値が片側性のオッ

ズを上昇させる独立因子であった。実際、女性・正K血症・ARR200~559pg/mL per ng/mL/hを満たす場合に片側性は僅か1.1%だったが、男性・低K血症・ARR ≥ 560pg/mL per ng/mL/hを満たす症例では片側性が54.3%と比較的多く、AVSを検討すべき患者像と考えられた。



姜 鍊偲 東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

Possible Association Between Body Temperature and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Cardiovascular Diseases.

Journal of Cardiac Failure. 2021; 27(1): 75-82.

私たちは最近、培養脂肪細胞内でのナトリウム利尿ペプチド (NP) による細胞内温度の上昇を報告した。本研究は、ヒトにおけるNPと体温との関連性の有無の検討を目的とし、当院に入院し心臓カテーテルを施行した連続1985症例を対象とした。単回帰分析や重回帰分析に

加えて共分散構造分析を用いた。

その結果、B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、C反応性蛋白 (CRP)、左室駆出率 (LVEF) の相関が示された。さらに、LVEF低下とBNP上昇の相関性を保ちながらも、LVEF低下は体温低下と相関したが、一方でBNP上昇は体温上昇と相関を示

した。ベイズ推定でもBNP上昇と体温上昇の関係性が示され、パスモデルの解析結果を強く支持した。左室機能不全症例では体温が低下するが、一方でBNP上昇は体温上昇と関連した。これは血行動態悪化によって体温が低下した際のNPの代償的保温作用を示したと考えられる。



草壁 信輔 大阪大学医学系研究科 血液・腫瘍内科

Pre- and post-serial metagenomic analysis of gut microbiota as a prognostic factor in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation.

British Journal of Haematology. 2020; 188(3): 438-449.

同種造血幹細胞移植の合併症と腸内細菌叢との関連が近年複数報告されている。しかし、これまでの研究ではα多様性による菌叢の評価を移植後の数点で行っており、腸内細菌叢の変化を十分に捉えられていない可能性があった。そこで、私たちはβ多様性の指標である

uniFrac distance解析により腸内細菌叢を評価し、移植後1か月目まで連続的に腸内細菌叢を評価して、移植後の予後との関連を評価することを計画した。

uniFrac distance解析により、同種移植患者の移植前の腸内細菌叢は健康者と異なった菌叢であり、酪酸産生菌や

*Bifidobacterium*などの有益とされる菌が減少していることを見出した。また、連続的な腸内細菌叢解析により、腸内細菌叢が安定している患者と日々変化する患者とが存在し、前者では有意に予後が良好である可能性を示した。



福田 士郎 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

Identification and Clinical Associations of 3 Forms of Circulating T-cadherin in Human Serum.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; Apr 23; 106(5): 1333-1344.

T-カドヘリン (T-cad) は主に心臓・血管・筋肉に発現するGPIアンカー型膜タンパク質であり、血中多量体アディポネクチン (APN) の臓器保護効果において重要である。予備的検討から血中T-cad分子の存在が示唆され、本研究ではその分子形態の詳細を検討した。

その結果、細胞膜に係留されていない3種類 (130kDa, 100kDa, 30kDa) の可溶性T-cad分子がヒト血中から同定された。そこで新規抗体を用いた測定系を構築し、2型糖尿病入院患者 (N=183) の血中T-cad濃度と臨床パラメータとの関連を検討したところ、APNだけでなく高密度リ

ポタンパク質コレステロール (HDL-C)、C反応性タンパク質 (CRP)、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) など、メタボリックシンドロームや動脈硬化性疾患に深く関わる因子と関連した。今後、この新規血中因子の臨床的意義を明らかにしていきたい。



広い視野で、遠くを見据えて

臨床医学研究塾 理事長

京都大学名誉教授

認定NPO法人 日本ホルモンステーション 理事長

中尾一和

臨床研究における次世代の研究者の養成を考えたとき、近年は、それぞれの専門領域を超えた議論が不足しています。皆さんにはぜひ、患者の全身を診ながら、自身の専門領域と同時に、専門外の領域にも関心をひろげていただきたいと思います。

私事です、2021年はレプチンが発見から27年を経て世界で初めて診断法として保険適用され、喜ばしい年になりました。さらに、C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の発見から31年を経て、CNPアナログが新薬と



前列の松澤佑次代表をはさんで、向かって左が中尾一和理事長、右はJCRファーマ株式会社エグゼクティブフェローの佐藤裕史氏

して承認されました。このように、臨床研究は長く継続することが重要です。広い視野で、遠くを見据えて、継続することです。若い臨床研究者のますますのご活躍を期待しております。私も健康に留意して、若手臨床研究者を応援しながら、やり残していることに一層励みたいと考えています。

第13回 臨床医学研究塾 開催のご案内

日時：2022年11月19日(土) 13:00~17:20 場所：京都市内(会場調整中)

参加および研究助成の応募締め切り：2022年7月30日(土)

発行：認定NPO法人 日本ホルモンステーション
〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町15番地 一般財団法人生産開発科学研究所内

TEL: 075-708-1080 FAX: 075-708-1088

E-mail: npo-hsj@nifty.com URL: <http://www.npo-hsj.jp/>

発行日：2022年1月31日