

組んだ。このラットは、ドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の発現制御下で Cre 酵素を発現するラットであり、loxP 配列をもった動物やウイルスベクターと組み合わせる事によって、TH 陽性細胞を様々に操作する事が可能になる。TH-Cre ラットは、ドパミンに限らずノルアドレナリン研究にも有用であり、今後、カテコールアミン研究に有益なラットリソースになる事が期待される。

<特別講演>

糖尿病クラスター (群) 分類から考える新しい糖尿病診療の考え方

福島県立医科大学医学部糖尿病内分泌代謝内科学講座

島袋 充生

糖尿病患者は、かつて生命予後が 8-10 年程度短いことが知られ、急性および慢性合併症の予防や治療の不足がその理由であった。糖尿病治療のストラテジーは、過去 30-40 年間大きく変遷し、標準的な糖尿病治療を受けた場合、腎症、心臓血管病等各合併症による年齢調整死亡率はほぼ半減している。しかし、糖尿病はパンデミックといわれるほど増加しており、糖尿病の合併症 (腎症、神経症、網膜症、心臓血管病等)・併存症 (がん、フレイル、心不全、肺炎、COVID19 関連死等) による超過死亡は、依然として増加し続けている。

筆者は、現在の糖尿病治療戦略の課題として、血糖、血圧、脂質、体重等の数値目標が中心で、合併症・併存症への個別化された対策が不十分であることをあげたい。糖尿病の病態は多岐複雑であり、糖尿病合併症・併存症の発症や進展もこれら病態に根ざしてアプローチするべきと考える。

糖尿病は現在、① 成因 (1 型もしくは 2 型糖尿病)、② 病期 (インスリン欠乏の度合い) で分類される。成因分類は、膵臓 β 細胞の炎症や破壊によるインスリン分泌能障害 (1 型)、インスリン作用臓器でのインスリン作用の相対的低下 (2 型) という発症病態に基づき、臨床的に汎用されている。糖尿病治療薬は現在 10 クラス上市され、血糖管理の手法は格段に改善している。しかし糖尿病合併症・併存症の発症や進展の抑止はいまだ十分でない。糖尿病治療薬や糖尿病治療戦略の効果的なアルゴリズム開発がまたれる。

2018 年、北欧人を対象とした人工知能解析で成人発症糖尿病は 5 つのクラスター (群) にわかれると報告された¹⁾。2020 年、福島医大もアジア人ではじめて同様の解析をおこない、日本人糖尿病も北欧人とおなじ 5 つのクラスターに分類されると報告した²⁾。従来、糖尿病の病態として、欧米系はインスリン抵抗性主体、アジア系はインスリン分泌低下が主体とされるが、我々の報告はその常識を書きかえる可能性がある。

5 つのクラスターの臨床的特徴は、以下の通りである^{1,3)}。クラスター 1 (重症自己免疫型糖尿病, GAD 抗体陽性, インスリン枯渇, 著明な高血糖, 若年発症), クラスター 2 (重症インスリン欠乏型糖尿病, GAD 抗体陰性, 高度のインスリン欠乏, 著明な高血糖), クラスター 3 (重症インスリン抵抗性糖尿病, 高度肥満, 重度のインスリン抵抗性, 脂肪肝), クラスター 4 (軽症肥満関連型糖尿病, 軽度肥満, 軽度のインスリン抵抗性), クラスター 5 (加齢関連型軽症糖尿病, 高齢発症, 痩せ, 軽度インスリン分泌不全)。

糖尿病の臨床的特徴や合併症の割合はクラスター毎に大きく異なることが、人種差に関わらず報告されている。腎症や冠動脈疾患は、北欧人、日本人ともクラスター 3 で多かった^{1,2)}。網膜症は欧米人でクラスター間に差はなく、日本人ではクラスター 2 で多かった²⁾。我々は、サルコペニアは、クラスター 1, 2 で多く、1 型、2 型糖尿病で差がないことを確認した⁴⁾。クラスター間でサルコペニアの頻度が異なるか異なる人種での検証が待たれる。

糖尿病の合併症・併存症の臨床的特徴や割合が異なることから、血糖管理の方法や合併症予防のアプローチをクラスター毎に個別化することが有効かもしれない。我々は、この点に注目し「成人型糖尿病のクラスタリング分類を応用した血糖コントロールと糖尿病合併症予防の新たな戦略: 今後の展望」と題する総説を国際糖尿病連合 International Diabetes Federation (IDF) の機関誌に掲載した。この中で、クラスターをインスリン分泌能とインスリン抵抗性の 2 軸で捉える「糖尿病 2 次元マッピング」を提唱し、クラスター毎の糖尿病治療薬選択や合併症・併存症対策を論じている。「糖尿病 2 次元マッピング」は、国内外で注目されており、これを支持するエビデンスが急速に集積されつつある。

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan

- M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes : a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 : 361-369, 2018.
2. Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimai-tuxun G, et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups : a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med* 9 : 2020.
 3. Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus : A perspective. *Diabetes Res Clin Pract* 180 : 109067, 2021.
 4. Tanabe H, Hirai H, Saito H, Tanaka K, Masuzaki H, Kazama JJ, et al. Detecting Sarcopenia Risk by Diabetes Clustering : A Japanese Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022.

消化器癌治療における大変革～ロボット手術と癌免疫療法～

福島県立医科大学医学部消化管外科学講座

河野 浩二

現在、消化器癌の治療は、30年に一度の大変革の時期を迎えております。それは、手術の新規技術であるロボット手術の進歩と、免疫チェックポイント阻害剤の成功によるがん免疫療法の標準治療としての確立の、二つの大変革です。この二大変革によって、消化器癌の治療は、まったく新しい局面を迎えたと言えます。

まず、ロボット手術です。大きく以下の3点において、技術的に優れております。① 先端が360度自由に動き、狭い術野で、どの方向にでも自由に操作できる点は、極めて素晴らしい技術です。特に、骨盤内、上縦隔など、通常の鏡視下ではデバイスの操作性や角度が制限される場面で、自由に鉗子やエネルギーデバイスを操作できます。結果として、適切なリンパ節郭清や確実な神経温存が可能となり、5年生存率の向上やQOLの維持が期待されます。② 第3番目のアームやスコープは、術者が見やすい視野に固定でき、とにかく安定した視野展開が得られます。他の特徴とも相まって、ほぼ無出血野で拡大視された美しい術野が維持されます。③ 可視化技術の進歩により、優れた解像度の画像を3次元で捉えることにより、美しい術野の微細構造が把握でき、適切な手技に対する貢献度は多大です。つまり、ロボット手術の素晴らしさを一言でいえば、美

しい術野で、精緻な手技を、適切に実施できる手術と言えます。

具体的には、食道癌に対する上縦隔郭清、特に、左反回神経周囲の操作には絶大の威力を発揮します。また、胃癌では、8番、9番、11番の郭清で、脾臓を押さえる必要がないので、脾液漏などの合併症が減少しております。また、直腸癌では、狭骨盤症例や側方郭清において威力を発揮し、神経温存や確実なTME層に貢献しています。今後、直腸癌の手術は、ロボット手術が第一選択となるのは確実です。今後の課題としては、上記の①②③を科学的に検証しEvidenceを構築する、コスト軽減、手術時間の短縮、定型化による術者の拡大などが挙げられます。ご承知のように、ここ数年で、他社製品、国産機の導入があり、これからの課題はすぐに解決することと思います。現状では、術者をある程度固定したチームの成熟が必須であり、安全に導入、手技を定型化することを第一としておりますが、間違いなくここ数年で、ほとんどの消化器癌の手術がロボット支援下となります。すなわち、若手外科医の第一例目がロボット手術という時代となると思います。

癌免疫療法にも大きな変革がありました。約20年前では、癌免疫療法というのは、懐疑的な、混乱の時代でありました。しかし、免疫チェックポイント阻害剤の大成功で、癌免疫療法が科学的に証明され、癌の標準治療となりました。同時に、ゲノム医療の発展も大きな助けとなり、ゲノム情報を基にした癌免疫療法の個別化など、癌免疫療法は大きなBreak throughを迎え、その期待は高まるばかりです。免疫チェックポイント阻害剤の今後の発展には、① 複合免疫療法による奏効率の向上、② 奏効例のPredictionによる個別化、の2方向への進歩が必要と思われます。当講演会では、当教室で実践してまいりました、医師主導臨床試験「標準治療不応の切除不能な進行・再発胃癌に対する局所放射線療法とNivolumab（抗PD-1抗体）併用療法の第I/II相臨床試験（サーキット試験）」の結果を総括させていただきます。また、癌免疫に関する教室のTranslational Researchの成果を発表させていただき、癌免疫療法の課題と今後の方向性を提示させていただきます。消化器癌の治療を担う、我々、消化器外科医は、標準治療として確立した癌免疫療法を、もう一歩進んだステージに磨き上げる責務を負っており、そのためには、癌免疫に関するTranslational