

令和5年度福島医学会受賞記念講演抄録

日時：令和6年1月25日（木）16:30～

場所：福島県立医科大学第二臨床講義室

1. 学びを社会へ、腰下肢痛の基礎的研究から臨床実践、そして予防医療へ探究一筋

一般財団法人大原記念財団

佐藤 勝彦

福島医学会特別賞の受賞を記念し、医師人生前半の大学時代に取り組んだ腰下肢痛の基礎的研究と、後半の臨床現場でその研究成果に基づいて施行した脊椎手術や腰痛教室、および地域の骨粗鬆症/骨折リエゾンサービス OLS/FLS 構築のための取り組みの概要について報告する。

腰下肢痛の研究を始めたきっかけは恩師である当時の菊地臣一教授から病態をやれと指示されたことにある。そこで解剖学をはじめとして、生理学、生体力学、画像診断学そして心身医学の面から腰下肢痛の病態について基礎的、臨床的研究を行った。

解剖学的研究では、第一解剖学教室にお世話になり学生実習用ご遺体を用いて腰仙椎部神経根形態のバリエーションや腰椎変形に伴う神経根の圧迫形態を調べ報告した。神経根形態の画像診断は、従来は神経根造影で施行していたが、現在では Philip 社 MR 装置 3.0T の MR Neurography として描出可能となった。臨床でも詳細な形態診断が可能となり手術成績が向上した。

生理学的研究としては、神経根ブロックによる疼痛分析、神経圧迫障害のサーモグラフィによる検討や動物実験を行なった。その中で神経根ブロックにより腰痛が消失することに気づき、神経根性腰痛として報告した。

生体力学的研究では、椎間板内圧は正常な状態で最も高く、腰椎アライメントと密接な関係があること、変性が進むに従い内圧が低下すること、髄核の圧伝達が不均一になること等を報告した。この研究結果は雑誌 SPINE に掲載され、後にこの論文は数多く引用されたことから Lumbar Spine Surgery 分野で世界のトップ 100 論文に選ばれた。この生体力学研究結果や腰部脊柱管狭窄による静脈環流障害から考案したうつ伏せ体操やバタ足療法を腰痛教室や腰椎手術後リハビリで指導した。この取り組みがうつ伏せ寝を推奨していた日野原重明先生に伝わり、腹臥位療法セミナーで発表する機会が与えられた。

心因性腰痛については、1996年の国際腰椎学会で Nachemson 先生から菊地先生に「なぜ日本からは心因性腰痛の発表がないのだ」と問われ、日本ではその分野の研究が遅れていたため菊地先生は返答に困り、帰国してからすぐ心因性腰痛をやれと私に指示した。そこで当時の心身医療科丹波真一教授に相談し、整形外科におけるリエゾン精神医学的アプローチを導入することになった。リエゾンカンファランスを毎月行い、整形外科患者の精神医学的問題を評価する質問票 BS-POP を作成して活用を始めた。その後、この BS-POP は慢性疼痛の研究に引き継がれ、腰痛関連の雑誌に何度も引用されることになった。メディアにも取り上げられたことから全国から慢性腰痛患者が殺到することになった。

大学を辞した後は、独自にそれまでの基礎的研究の成果を基にした脊椎手術や腰痛教室を行った。因みに、この20年間で自分自身が手洗いした脊椎手術は約4千例になり、今も現役でメスを握っている。

腰痛教室では、慢性腰痛を持つ患者を集めて、多職種で講義と運動指導を行った。この成果を学会で発表したところ、健康雑誌の編集者の目にとまりバタ足療法として全国に紹介された。腰痛教室に通う対象者は女性が多く、その殆どが骨粗鬆症に関連した腰背部痛であったことや、救急搬送される大腿骨近位部骨折患者の約7割は骨粗鬆症に対する治療がなされないまま骨折していることが判明し、地域における骨粗鬆症や骨折予防に対する検診や診療体制が整っていないことが問題で、地域を変えなければならぬと考えた。そこで、腰痛教室を転換し2019年頃から骨粗鬆症教室を始めた。しかし、COVID-19が流行してすぐに教室が開催できなくなった。啓発活動を継続するために骨粗鬆症教室を書籍化して出版し、患者指導の教本として役立てている。

骨粗鬆症検診は、健康増進法に基づいて自治体が施行しているが、全国的に骨粗鬆症検診の受診率が5.3%（2021年）と低く、健康日本21第三次で受診率向上の目標値を15%（2032年）と設定された。福島市では検診は医師会に委託されていることから、行政、医師会、そして医療機関が三位一体となって骨粗鬆症検診精度管理委員会を組織し、問診票の改定、判定基準の変更、精密検査制度などあるべき姿へと改革を行った。その結果、要精検者が増加し、受診率が2016年12.9%から2022年16.5%に向上した。全国の目標値をすでに上回った。問診票を分

析した結果、中年期にリスクを有する人が多数いることが判明した。今後は中年期の骨粗鬆症予備群をターゲットとして啓発活動を行う予定である。

二次性骨折予防については当院では2018年から多職種で構成するOLS委員会を立ち上げて取り組み、骨粗鬆症に対する治療率は28%（2018年）と低かったのに対し、71%（2022年）と跳ね上がった。このFLSの取り組みが評価され、骨粗鬆症関連の情報誌でスタッフの活躍ぶりが紹介された。今後は市内のクリニックと連携しながら骨粗鬆症診療の枠組みOLS/FLSを作り上げ、脆弱性骨折患者を減らし、住民の健康寿命の延伸に繋げていく。

2. 全身性エリテマトーデスの病態解明と治療の展望

福島県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科学講座
太田西ノ内病院リウマチ科

鈴木 英二

全身性エリテマトーデス（SLE）は遺伝的・環境要因による多因子により引き起こされる全身性自己免疫疾患である。皮疹や関節炎、漿膜炎、腎炎、中枢神経病変など多彩な臨床症状に加え、抗核抗体や抗DNA抗体などの自己抗体の出現が特徴とされている。

SLEの免疫学的な異常として、自己反応性B細胞の活性化による自己抗体の産生とともに、I型インターフェロン（IFN）の発現亢進が重要であると報告されている。また、SLEの病態形成にEts転写因子であるEts-1とFli-1が関与していることが報告されている。Ets-1は全ゲノム解析においてSLE関連遺伝子として同定された。Ets-1とFli-1は主にB細胞とT細胞に作用しSLEの病態を修飾することが判明しているが、I型IFNとの関与についての報告は少ない。今回、我々はSLE患者末梢血単核球を用いてEts-1およびFli-1の発現の多寡、また、I型IFN関連遺伝子の発現との関連について検討した。SLE患者53名、関節リウマチ（RA）患者42名、健常人30名より末梢血単核球を採取し、mRNAを抽出し、real-time PCRにて遺伝子発現量を測定した。SLE患者ではEts-1とFli-1の発現はRA患者と健常人より優位に低値であった。Ets-1とFli-1の発現には正の相関が認められた。Ets-1とFli-1はプレドニゾロンの投与量と負の相関が認められた。フローサイトメトリーでI型IFNの主な産生細胞である形質細胞様樹状細胞（PDC）数を測定した

が、SLE患者ではRA患者よりPDCが低値であった。SLE患者におけるIFN-induced gene（IFIG）であるIFIT1、IFI44、EIF2AK2の発現はいずれもRA患者と健常人より高値であった。Ets-1およびFli-1とIFIGの相関は概ね正の相関が認められた。SLE患者の末梢血では、PDC数はRA患者より低値であった。大概のSLE患者がRA患者より多い量でグルココルチコイドの投与を受けており、その影響が考えられた。それにも関わらずSLE患者ではIFIGは高値であり、Ets-1およびFli-1の発現と正の相関が認められた。Ets-1ではI型IFN産生をはじめとした自然免疫系に重要な分子であるIFN regulatory factor 5との一遺伝子多型と関連することや、B細胞やNK細胞を介したIFNの制御を行なっている機序が関与する可能性が示唆された。Fli-1は従来の報告とは異なる結果であったが、Ets-1がFli-1の発現を制御する機構やFli-1がI型IFNを介して炎症性サイトカインの制御を担う可能性が示唆された。Ets-1とFli-1はI型IFNを介したSLEの病態制御にも関与していると考えられた。

SLE患者では約60%に腎症（ループス腎炎：LN）を併発する。LNはSLEの予後を規定する重要な因子となる。LNにおいて、寛解導入治療に対する反応の悪さと再発が腎予後と関連することが報告されている。また腎組織におけるchronicity index、特に糸球体硬化はLNの寛解導入療法を困難にする要因として報告された。我々は、SLE発症からLN発症までの期間に着目し、LNの再発率について検討した。66名のLN患者をSLE発症から12ヶ月未満でLNを発症した群（早期群：49名）と12ヶ月以降にLNを発症した群（遅発群：17名）に分けた。遅発群ではSLEの活動性の指標は低い傾向がみられたが、腎組織所見には差は認められなかった。遅発群全体ではLNの再発率は有意に高かった。免疫抑制剤を併用した患者で検討をしたところ遅発群ではLNの再発率が高い傾向が認められた。LN遅発群では再発のリスクが高く、腎予後が悪いことが示唆された。SLE患者において初期にLNを併発していない患者でも腎症状の出現に注意を払い速やかに対応する必要があると考えられた。

SLEの診療では、近年診療アルゴリズムが作成され、エビデンスに基づいた治療が行える環境となってきたが、未だに治療選択に苦慮する患者がみられる。また、従来の治療の中心であったグルココルチコイドの長期使用による弊害も指摘されている。