

シンポジウム1

肺癌治療：実臨床での経験とエビデンスの構築

S1-1

リアルワールドデータから考える
EGFR 遺伝子変異陽性肺癌治療戦略

坂田 能彦

済生会熊本病院

第一世代 EGFR-TKI に対する Osimertinib の無増悪生存期間 (PFS) 延長を示した FLAURA 試験の結果より、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する初回治療は Osimertinib が標準治療として認められ、本邦では2018年8月から初回治療として適応が拡大された。2019年には、全生存期間 (OS) においても、Osimertinib による有意な延長が報告され、さらなる地位が確立された。PFS 中央値は Osimertinib 群が18.9ヶ月、対照群が10.2ヶ月、ハザード比が0.46 ($p < 0.001$)、OS 中央値は Osimertinib 群が38.6ヶ月、対照群が31.8ヶ月、ハザード比は0.80 (95%CI : 0.64-1.00, $p=0.046$) であった。

しかし、アジア人と L858R のサブグループでは、OS のハザード比は其々0.995、0.996、さらには、日本人のサブグループでは、ハザード比1.39 (95%CI : 0.8259-2.3381) であり、生存曲線は27ヶ月辺りで対照群を下回る傾向を呈していた。しかしながら、この傾向が何に起因するのかの探索は行われず、また、間質性肺疾患の頻度も、FLAURA 試験全体で4% に対し、日本人は12% と報告されており、安全性の確認も含め、本邦の実臨床で探求すべき課題であった。

OSI-FACT 試験は、HOPE 参加施設と熊本の医療機関にて、2018年8月から2019年末までに、実臨床の初回治療で Osimertinib を投与開始した538例を後方視的に検討した研究であり、追跡期間中央値14.7ヶ月における PFS に関連する背景因子の探索と、治療継続に影響を及ぼす安全性について解析を行った。主な結果は、JSMO2021 で報告済だが、PFS 中央値は20.5ヶ月 (95%CI : 18.6-未達) と良好である一方、PFS に影響する背景因子を多変量解析した結果、本領域の治療戦略に影響を及ぼす可能性を秘めた重要ないくつかの因子が判明した。また、観察期間内の治療中止例221例の内訳として、病勢進行が44%、肺臓炎による中止が25%、その他の有害事象による中止が16% と、FLAURA 試験の日本人サブグループの結果と同様に、有害事象による治療中止割合が、海外と比べて高い結果であり、後治療への影響が示唆される結果であった。

本セッションでは、既に報告した OSI-FACT 試験結果の再度の紹介と共に、若干の追加情報を加えた上で、得られた結果に基づいた EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療戦略の選択肢について考察する。

S1-2

免疫チェックポイント阻害薬の患者層別化を目指した リバーストランスレーショナル研究

松尾 規和

久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

がん免疫療法は手術、放射線治療、化学療法に続く“第4の治療”として注目されている。特に、抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体を含む免疫チェックポイント阻害薬は各種がんへの適応拡大が続き、また多くのがんの初回治療として使用されるようになっており、日常臨床において欠かせない治療となっている。しかしながら、長期奏功例は限られており、不必要な治療による患者の不利益(有害事象合併・医療費浪費)を回避するためにも、治療効果を期待できる症例を治療前あるいは治療早期に選別することが望まれる。また、免疫チェックポイント阻害薬に特有の免疫関連有害事象の発症により治療継続が困難となる例も存在するが、免疫関連有害事象発症に関わる因子については不明な点が多い。さらに、治療開始直後の急速な増大(hyper progressive disease)、治療経過中に従来のRESIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)評価で進行と判断された後に腫瘍が縮小する例(pseudo-progression)、原病変が縮小しているにもかかわらず微小な新規病変が出現する例など、従来の抗がん治療では認めない臨床経過をたどる事例があり、臨床的判断に難渋することがある。これらの事象の全容の解明には、臨床現場で得られた情報・試料を基礎研究へフィードバックするリバーストランスレーショナル研究の推進が必要と考えられる。

我々は免疫チェックポイント阻害薬の承認時から治療に関わる臨床情報と患者検体の收拾を行い、免疫チェックポイント阻害薬投与中の癌免疫制御機構の解析を行ってきた。末梢血検体からは免疫チェックポイント阻害薬治療中の血漿中液性因子やアミノ酸の網羅的解析、リンパ球からはT細胞受容体とB細胞受容体のレパトア解析を行い、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果、副作用発現との関係を見出した。我々の施設での経験を踏まえ、実地臨床におけるリバーストランスレーショナル研究について報告する。

S1-3

当院における免疫チェックポイント阻害剤と 殺細胞性抗癌剤の併用療法の使用状況

米嶋 康臣

九州大学病院 呼吸器科

切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗癌剤の併用療法が標準治療となり、nivolumab と ipilimumab の適応が拡大されたが、日常診療における効果や副作用などに関する使用経験はまだ十分ではない。そのため、当院で行われた免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗癌剤との併用療法の使用状況ならびに効果と副作用について報告する。

S1-4

実臨床データから考える PS 不良の 非小細胞肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害薬

猿渡 功一

熊本大学病院 呼吸器内科

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)である抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は、非小細胞肺癌に対して標準治療の柱として臨床現場で広く用いられている。さらに、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は、PD-L1 発現が抗腫瘍効果と相関し、5年生存率 15.5-23.2%と長期生存することも報告されており、その治療効果への期待は大きい。しかし、これらの結果は、PS0-1が主体であり、PS 不良例における ICI の治療成績に関しては十分解明されていない。一方で、ICI は、従来の化学療法と比較して重篤な有害事象が少ないために、日常診療において、しばしば PS 不良例に対して ICI 投与を選択してしまう事例もある。そこで、我々は、実臨床において PS 不良の非小細胞肺癌に対する ICI の有効性と安全性を調査するために、熊本県下の 12 施設で多施設共同後方視的研究を実施した。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与された PS 不良の非小細胞肺癌患者 130 例 (PS 2/3/4=94/31/5 例) を抽出し、その結果は、奏効率 23%、無増悪生存期間中央値 62 日、PS 改善率 21%、PS 改善に至るまでの期間中央値 44 日、Grade3 以上の有害事象 15% であった。さらに、PD-L1 \geq 50% 群では、奏効率 37%、無増悪生存期間中央値 89 日、PS 改善率 37%、PS 改善に至るまでの期間中央値 39 日であった。PS 不良例への抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は、毒性の増強は認められなかったが、その治療効果は限定的であった。しかし、一部の患者、特に、PD-L1 \geq 50% の患者において、全身状態の改善や奏効が認められたことも事実である。本研究の結果に文献的考察を加えて、PS 不良の非小細胞肺癌に対する ICI の現状を評価し、この対象患者における ICI 投与の課題と今後の展望について議論する。

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for writing or drawing.

シンポジウム2

びまん性肺疾患 ～各領域の最新の知見～

S2-1

間質性肺炎の基礎と臨床をつなぐ知見

濡木 真一

大分大学 医学部 呼吸器・感染症内科学講座

間質性肺炎の中でも特発性間質性肺炎は診断と治療に難渋することが多く、そのうち過半数以上を占める特発性肺線維症は予後不良である。特発性間質性肺炎の病態は、肺胞上皮細胞障害が起点となり、それに引き続く肺胞上皮細胞の修復・治癒過程の異常により肺線維症を発症する。原因は不明であるものの、遺伝的素因、加齢などに伴う脆弱な肺胞上皮細胞に対する喫煙、粉塵暴露、不顕性誤嚥などの刺激により、肺胞上皮細胞障害が起こると考えられている。発症の起点には複合的な要因が関与しているために病態の解析と理解は容易ではない。現行のステロイド、免疫抑制剤、抗線維化薬のみでは薬物治療として限界があり、新たな薬物治療の開発が必要とされている。

「間質性肺炎の基礎と臨床をつなぐ最新の知見」の一つとして、シングルセル RNA-seq 解析の成果が挙げられる。最小限の検体から個々の細胞のゲノムやトランスクリプトームを調べる次世代シーケンス法であり、細胞間の変異を高解像度で把握できるようになった。間質性肺炎における構成細胞の特徴や細胞ごとの遺伝子発現レベルの違いが明らかになってきた。

オルガノイドは、従来の培養細胞やスフェロイドに比べ、解剖学的・機能的に生体内の器官に近い特徴を有し、正常組織・疾患組織由来のオルガノイド構築も可能となった。病態理解のみならず創薬開発を目的として、間質性肺炎の治療候補薬物の *in vitro* での有効性、毒性試験のための強力な手段として期待されている。

従来のブレオマイシン誘発間質性肺炎マウスモデルは、病態解析や薬物効果の評価の面で多くの欠点がある。実際の患者と同じ遺伝子変異を組み込んだ遺伝性間質性肺炎マウスモデルとして、サーファクタント関連タンパク質変異モデル (SP-C 変異モデル、SP-A 変異モデル、ABCA3 変異モデル) が報告されている。これらのマウスは変異タンパク質の過剰発現により、細胞機能障害が起こり、不可逆性の肺線維症を自然発症する。患者の病態を忠実に再現しているモデルであるため、病態解析のみならず、創薬を目的として *in vivo* での薬効評価に最適である。

難解である間質性肺炎の病態理解と治療開発手段の進歩が着実に見られる。基礎研究結果を臨床研究へ応用する「橋渡し研究」と臨床研究結果を基礎研究へ応用する「逆橋渡し研究」を上手く噛み合わせていくことにより、病態理解から治療法へと興隆させることが求められる。

S2-2

過敏性肺炎の診断と治療：新ガイドラインをめぐって

坂本 憲穂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野

過敏性肺炎(HP)は、鳥関連抗原や真菌・細菌、無機物など種々の吸入抗原に対する免疫反応によって惹起される肺実質および細気道の疾患である。これまで統一された診断基準がなかったが、2020年に日本呼吸器学会も参画した国際診断ガイドラインが作成された。非線維性HPと線維性HPに大別され、診断に関してはHRCT所見、曝露歴/特異的血清IgG抗体、気管支肺胞洗浄でのリンパ球増多、病理所見の組み合わせで診断することが提唱された。また、本年ACCPからもHPの診断ガイドラインが発表された。両者のガイドラインは、その目的や診断アルゴリズムに共通の部分もあるが、吸入抗原特定や気管支肺胞洗浄に関する扱いの違いも見られる。しかし、これらのガイドラインは特発性肺線維症ガイドラインとの整合性や、妥当性の検証が行われておらず、すでに問題点も指摘されている。今回は、実際の症例も交え、実臨床でのガイドラインの使い方について考えてみたい。また、診断に関するガイドラインが発表されている一方で、治療に関するガイドラインは発表されていない。HPの治療では、原因となる抗原を特定し、抗原回避を行うことが基本となる。しかし、線維性HPの中には、抗原の特定が困難な場合や回避が不十分な場合に、ステロイドや免疫抑制薬での治療によっても進行し、進行性線維化を伴う間質性肺疾患(PF-ILD)に該当する症例が存在する。抗線維化薬であるニンテダニブは、HPを含むPF-ILDに対するFVC低下の抑制が証明され、日常診療でも使用できるようになった。一方で、ステロイドをはじめとした抗炎症治療と抗線維化治療の使い分けや併用など、治療に関する問題点についても考えてみたい。

S2-3

間質性肺疾患における病理診断の現状

橋迫 美貴子

九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学

間質性肺疾患の診断決定には患者の臨床画像所見に加えて、病理組織所見も重要な役割を果たす。病理診断にあたっては組織を採取する前段階と採取後の診断段階とで検討すべき課題がそれぞれある。採取前に肺生検の目的、生検によって明らかにしたいことを想定しておくことが重要である。外科的肺生検による病理診断はより確信度の高い診断を行うことが可能だが侵襲性も高い。近年導入が進んでいるクライオ生検は外科的生検よりも侵襲性は低く、診断の有用性が確認されつつあることから、今後外科的生検の一部を置き換えていくであろう。採取後の課題として第一に間質性肺炎の病理診断者間の不一致があげられる。この点については病理診断を補助する人工知能の導入により精度管理の方法が創出される可能性がある。また、特発性間質性肺炎の最終診断には呼吸器内科医、放射線科医、病理医による MDD (multidisciplinary discussion) が重要であるが、単施設内で MDD を行える環境は少ない。しかし、昨今急速に普及した web 会議システムを用いることによって複数施設を繋いで遠隔地にいる専門家にコンサルテーションすることが可能であり、診療レベルの向上が見込まれる。

間質性肺疾患における病理診断の現状について、解決すべき課題とその解決策に関する見通しを述べたい。

S2-4

間質性肺疾患の終末期医療

岡林 比呂子

熊本大学病院 呼吸器内科

間質性肺疾患(interstitial lung disease:ILD)はさまざまな病態が含まれるが、慢性線維化性の間質性肺炎、特に特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis:IPF)は悪性腫瘍に匹敵する予後不良の進行性経過を示す疾患である。最近では進行性線維化性の臨床経過を呈するILD(Progressive fibrosing interstitial lung disease:PF-ILD)の概念が提唱され、IPF以外にも線維化が進行し肺機能やQOLの低下をきたし予後が不良なILDが存在することが認識されている。これらの疾患では進行に伴い咳嗽や呼吸困難、食思不振、倦怠感などさまざまな症状が出現し、患者の苦痛となりうる。スウェーデンで行われた在宅酸素療法導入症例を対象とした研究(Swedevox study)では、ILD患者は肺癌患者と比較し終末期に呼吸困難を自覚する症例が多く、また呼吸困難を緩和することが困難であることが報告されている(Thorax 2016)。神奈川県立循環器呼吸器病センターで終末期呼吸困難に対してモルヒネ持続投与を行った間質性肺炎患者(IP群)と肺癌患者(LC群)を比較した後ろ向き研究を行ったところ、IP群はLC群と比較しモルヒネ持続投与では呼吸困難が緩和できずミダゾラムによる緩和的鎮静を必要とした症例が多かった。IP群ではLC群と比較し在宅酸素療法を導入されていた症例が多く、モルヒネ持続投与開始時の SpO_2/FiO_2 比が低かったことから、間質性肺炎終末期は肺癌終末期より呼吸状態が悪く、より呼吸困難に対するケアが必要なことが示唆された(Palliative Medicine Reports 2021)。

ILDを含む非がん性呼吸器疾患の緩和ケアのニーズについては近年注目されており、2021年には日本呼吸器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会合同で「非がん性呼吸器疾患緩和ケア指針」が発表された。しかし非がん性呼吸器疾患に対する薬物療法・非薬物療法のエビデンスは十分とは言えず、ILDはCOPDに比較するとさらに緩和ケアに関する報告が少ないのが現状である。またILDは予後予測が難しく、悪性腫瘍患者よりEnd of Lifeについて患者、家族と十分相談ができないまま死亡することも少なくない。

本シンポジウムでは主にILDの最大の苦痛となる呼吸困難に対する介入について、そして今後のILD緩和ケアの課題について、これまでの報告をもとに考察していきたい。

A series of horizontal dotted lines for writing.

シンポジウム 3

喘息診療 - Up to date

S3-1

肥満難治性喘息の臨床と基礎：腸内細菌叢の役割

○田代 宏樹、高橋 浩一郎

佐賀大学医学部附属病院 呼吸器内科

気管支喘息の5~10%は吸入ステロイドなどの標準的治療を行っても、コントロール不良な重症喘息である。分子標的治療により好酸球性気道炎症が関与する重症喘息のコントロールは向上した。しかしながら、難治化因子である肥満などに代表される非アトピー型喘息および好中球性気道炎症に対する治療法は確立されておらず、病態理解や治療薬開発が望まれる(Tashiro H et al. *Allergol Int.* 2019)。

当院を受診した肥満喘息(BMI \geq 25)17名と非肥満喘息(BMI < 25)39名の臨床的特徴を解析したところ、肥満喘息患者は高用量吸入ステロイドの使用率が有意に高いものの増悪歴が多く、呼吸機能が低下を認めた。さらに末梢血好酸球数が有意に低く、バイオマーカーとして血清TGF α が低く、RANTES、IL-6が有意に高かった。(Tashiro H et al. *J Asthma Allergy* 2020)

我々は非アトピー型喘息の誘導因子であるオゾン暴露によるマウスモデルにおいて、肥満により気道過敏性、好中球性炎症が増強する肥満増悪喘息モデルとして用いている。肥満による増悪メカニズムとして腸内細菌叢の16s rRNAを用いた主成分解析により通常体重マウスと肥満マウスは腸内細菌叢が異なることを見出した。腸内細菌叢自体が肥満による喘息増悪に関与しているか確認するために、無菌マウスを用いて通常体重または肥満マウスの腸内細菌を移植する実験を行った。レシピエントの腸内細菌叢はドナーマウスに依存して変化し、レシピエントの気管支肺胞洗浄液(BAL)好中球数および気道過敏性は、肥満マウスの腸内細菌を移植したマウスで有意に増加・充進した。よって、腸内細菌叢自体が肥満による気道過敏性・好中球性気道炎症増悪を誘導することを見出した。

治療として、プレバイオティクスである食物繊維のペクチンとセルロースを通常マウス・肥満マウスに投与したところ腸内細菌叢変化は通常マウスと比較し肥満マウスで大きいことが分かり、ペクチンが肥満マウスにおいて増悪した気道過敏性・BAL好中球数がIL-17Aを介して有意に抑制された。以上より、肥満により増悪した非アトピー性の気道過敏性・好中球性気道炎症においてペクチンは腸内細菌叢を標的とした治療となりえることを報告した。(Tashiro H et al, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019)

S3-2

好酸球性喘息における ILC2 の役割と制御メカニズム

町田 健太郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学分野

気管支喘息の病態は、Th2細胞を中心とした獲得免疫が好酸球性気道炎症を惹起すると考えられていたが、近年、2型自然リンパ球(ILC2: Group 2 innate lymphoid cell)が新たに見出され、自然免疫が重要な役割を持つことが明らかとなってきた。

獲得免疫型の細胞であるTh2細胞は感作された抗原に暴露されることによって抗原特異的に活性化するのに対し、自然免疫系の細胞である2型自然リンパ球は抗原認識機構を介さずに、傷害を受けた気道上皮細胞から産生されるTSLP(Thymic stromal lymphopoietin),IL-25,IL-33により抗原非特異的に活性化され、IL-5やIL-13などの2型サイトカインを迅速かつ多量に産生することでアレルギーの病態形成に寄与している。

重症喘息患者の末梢血や気道ではILC2が増加していることが報告されている。また、ILC2はステロイド抵抗性に関与していることも報告されており、ILC2は喘息の重症難治化に関与していると考えられている。

ILC2は、TSLP、IL-25、IL-33などの上皮由来サイトカイン以外にも、多種のサイトカイン、PGD₂やLTD₄などの脂質メディエーター、Nuromedin UやCGRPなどの神経ペプチドによっても活性化され、2型サイトカインを産生する。また、IL-27、IFN-βやIFN-γ、IL-10やTGF-β、Lipoxin A4による、ILC2の活性化を抑制する抑制機構についても明らかになってきている。

本シンポジウムでは、我々のデータも交えて好酸球性喘息におけるILC2の役割と制御メカニズムに関する知見を概説したい。

S3-3

重症難治性喘息への生物学的製剤

坪内 拡伸

宮崎大学 医学部 内科学講座 呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野

成人気管支喘息に対する吸入治療の進歩は、症状の改善と喘息死の減少に貢献してきた。しかし、喘息患者のうち5%と想定されている重症喘息では、高容量の吸入ステロイド薬、長時間作用型 β 2刺激薬、長時間作用性抗コリン薬の併用のみならず、病勢のコントロールのために全身性ステロイド薬の投与が必要になることが多い。全身性ステロイド薬の投与に依存している喘息患者においては、頻回の入院や予定外受診に伴う社会生活への支障、さらには全身性ステロイド薬の長期使用に伴う副作用の出現などが問題となっている。

近年、気管支喘息の病態への理解が進み、複数の生物学的製剤が開発された。これらの薬剤は、重症喘息患者の治療に用いられ、喘息増悪の抑制のみならず、全身性ステロイド薬の減量または中止に寄与している。喘息は治療効果や臨床像が異なる「症候群」としての多様性を有し、併存疾患の種類、ステロイド薬への感受性、好酸球性/好中球性、アレルゲンへの反応性、発症年齢などの特徴により、そのフェノタイプが分類される。生物学的製剤を選択する際には、発症年齢や、バイオマーカー、併存症などを参考に、正確なフェノタイプ分類が必要である。しかし、重症喘息の病態は完全に解明されておらず、同じフェノタイプに分類された場合でも治療反応性が異なることがある。本講演では、これまで報告された知見と新たな取り組みから、重症喘息における生物学的製剤を用いた治療戦略の展望について考察したい。

S3-4

気管支サーモプラスティの臨床

津村 真介

熊本地域医療センター 呼吸器内科

気管支サーモプラスティは、重症喘息に対する気管支鏡を用いた新しい治療法である。本邦においても2015年4月に適応となり、2021年6月1日現在で全国で800例に施行されている。気管支鏡下にカテーテルを挿入し、高周波電極を用いて気管支表面を65℃で10秒間加熱を繰り返していく。これまでの臨床試験においてQOLの改善や増悪の減少といった効果が認められている。気管支の平滑筋量だけでなく、神経終末数も減少することが確認されており、その喘息改善の機序は未だ全ては明らかにされていない。有効例は10年間効果が持続することも最近報告がなされ、生物学的製剤と比べて優れた費用対効果も期待できる。一方で、重篤な有害事象も稀ながら報告されており、エビデンスレベルとリスクの観点からは生物学的製剤が先に推奨されるべきであろう。治療効果予測因子など、まだまだ課題が多い治療法である反面、著効例も経験され、重要な治療選択肢の一つであると考えられる。

当院ではこれまでに11例の治療を終了している。女性10例、男性2例であり、平均年齢は51歳(34-74歳)であった。主治医判定での治療効果は、著効2例、有効6例、無効3例であり、有効率は72%であった。平均治療時間は右下葉、左下葉、両側上葉でそれぞれ24.3±5.5分、26.2±7.0分、41.1±5.2分(平均±標準偏差)、平均治療回数は右下葉、左下葉、両側上葉でそれぞれ52.5±14.2回、51.4±15.3回、82.4±9.4回であった。重篤な合併症は見られなかった。Type2炎症優位のフェノタイプでも有効例は見られた。一方で、増悪が激減するとともにステロイド全身投与機会も減少し、末梢血好酸球やFeNOが増加する症例も見られ、その後の観察や治療方針にも注意が必要である。

当院独自の取り組みも紹介したい。順調に治療が進んだ場合、2回目の左下葉治療時に左舌区にも治療を行っており、できるだけ3回目のリスクを下げることで考えている。また、エビデンスはまだ無いが、短い治療時間はそれだけ治療中の安定と有害事象の少なさに寄与すると考え、また、適切な治療部位を漏らさないためにも術前の枝読み、治療計画に力を割くようにしている。

A series of horizontal dotted lines for writing.

シンポジウム 4

コロナ禍での呼吸器病教育

S4-1

コロナ禍における医学教育 —早期のクラスターを経験して—

矢寺 和博

産業医科大学 医学部 呼吸器内科学

2020年初頭からのコロナ禍では、診療面のみならず医学教育においても多大なる影響を受けた。産業医科大学の医学教育は、2020年4月からQRコードを利用した出席確認を伴うZoomを使用した遠隔講義を速やかに全学的に導入したが、ほとんどの学生がweb講義に対応可能であり、一部のweb環境が用意できない学生については大学の講義室での講義も受講可能としたため、受講自体には問題はなかった。プリント配布の問題や、受講者がカメラオンにすることによるプライバシーの問題、質疑応答がしづらい、などの問題はあったが、徐々に改善策を講じた。実際に、2020年度の学生のweb講義移行の評価は好意的な意見が多くみられた。また、本学ではコロナ禍以前から録画された講義を用いた学習の推進が元々検討されていたため、録画された講義の利用が徐々に試されている。なお、web講義形式への移行の教育効果について、CBTの比較からはむしろ成績向上に繋がっている可能性も示されており、今後の医学教育におけるIoTの効率的な活用を進めたい。

臨床実習については、2020年の比較的早い段階で大学病院内でのクラスターが発生し社会的に問題となった経緯もあり、かなり慎重な対応が現在でも継続している。臨床現場自体も大きく影響を受けており、定期的なカンファレンスも3密を避けながら時間的制約を受けながらの運用となるため、従来の方法とはかなり異なる状況となっている。臨床現場も大きな制限を受けた状態である上に、医学教育の根幹をなす臨床実習が以前と比較するとかなり制限された状態での実習継続が続いているため、2020年度の学生の臨床実習は例年と比較すると明らかに不十分な側面が多くなっており、PCC-OSCEについても不十分な教育効果となっている可能性が示唆されている。シミュレーターの活用なども各臨床科で十分に行われているとは言えない状況であり、対策を講じている。

コロナ禍での医学教育の変化は一部は急速かつ大きな制限となる側面もある一方で、IT化や効率化の一部は進んだ側面もあり、今後はより効率的な学習環境の整備と、不足部分の改善を他施設の例も取り入れながら進めたい。

S4-2

福岡大学におけるコロナ禍での医学教育

藤田 昌樹

福岡大学 医学部 呼吸器内科学

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、医学教育をとりまく環境にまでも影響を与えた。当大学では学生教育として、M2学生に対する基礎配置、M3学生に対する講義、M4,5学生に対するBSL(ベッドサイドラーニング)、M6に対するCCS(クリニカルクラークシップ)および講義を行っている。初期臨床研修医はローテーションで2か月に1名ずつ配置されている。後期臨床研修医は当科入局者以外にも内科診療科Drが2か月に1-2名ずつローテーションをしている。これらの方々へのコロナ禍での呼吸器教育の実際について講演する。

学生教育に対しては、2020年度はCOVID-19感染拡大に伴い、4月24日から遠隔授業をスタートし、6月15日以降は対面式講義を再開した。出席できない学生に対して全講義室の授業をビデオ録画しFU_boxでの配信を継続した。呼吸器内科としては、8月からの講義であり、対面講義だったが、出席率は徐々に低下し、実際に出席していたのは20名前後であった。病院内での臨床実習は6月14日まで実施できなかったため、学生に対してWebexやZoom等を介して、症例を呈示してのカンファランス、医学論文の抄読会、臨床推論カンファランスなどを行った。6月15日から病院内での診療参加型臨床実習を再開した。再開後もCOVID-19前と同様な教育とはいかず、3密を避けて大人数のカンファへの参加はさせず、気管支内視鏡検査見学などはシミュレーターを活用して感染リスクの低減を図った。研修医に対する呼吸器教育はCOVID-19前と変わらず、チーム診療に組み入れ、呼吸器症例を経験させた。気管支内視鏡なども従来と同様に経験させ、PPE装着、咽頭ぬぐい液採取などのトレーニングが以前と異なる程度だった。COVID-19症例は独立したチームが診療にあたっており、研修医は稀に緊急入院症例を経験するだけで、積極的な関与を行わなかった。

2020年度の1年間で医学科学生の新型コロナウイルス感染者の報告は5名あったが、いずれも孤発例で感染経路は学外であり学内でのクラスターは生じなかった。呼吸器内科医師、ローテーション医師における発症はなかった。我々は今までも結核を含む伝染性呼吸器疾患を診療してきた。気負いなく、臆することなく呼吸器教育に向き合うことが大事と考えている。

S4-3

ピンチをチャンスに

— コロナ禍でもできる教育、コロナ禍だからできる教育 —

宮城 一也

琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学

全世界に拡大した新型コロナウイルスにより我々の生活は大きな変化を余儀なくされている。医学教育も多大な影響を受けており、昨年度はこれまで当たり前であった対面での授業、病棟実習や患者を通じた研修医への密な指導を満足いく形で提供できなかった。しかし、新型コロナとの闘いも1年半を過ぎ、各施設で様々な工夫を凝らした教育が行われているものと思われる。医師のアイデンティティ形成に重要な臨床実習においてはコロナ禍前と変わりなく行える教育と、これまでとは形を変えざるを得ない教育がある。当教室で変わりなく行えているものとしてスモールレクチャーやシミュレーターを用いた実習がある。特に琉球大学にはシミュレーションセンターが隣接しており十分な広さを確保して気管支鏡検査、聴診や胸水穿刺などの実技をシミュレーターを用いて教えることができる。その反面、実際の気管支鏡検査ではN95マスクの数量の関係上、検査室に入ることを制限しているため、隣の部屋で上級医がつきっきりでケースを提示しながら検査の解説およびディスカッションを行っている。

またコロナ禍だからこそ取り組んでいる教育もある。当教室は新型コロナの重症患者を呼吸器病棟でも受け入れるため、重症化に至った患者に対する腹臥位療法について医師、研修医、看護師、理学療法士間で勉強会、トレーニングを行い、実臨床につなげている。またワクチンを2回接種した研修医・専攻医で本人の希望があればコロナグループへ配属とし、PPEの着脱、実際の診療などを通して知識や技術だけではなく未知の疾患に対峙する医師の心構えについても伝えている。このようにいずれ歴史の教科書にも掲載されるであろう疾患に対して、呼吸器内科だからこそできる教育についても議論してみたい。

S4-4

コロナ禍における呼吸器病教育

～長崎大学の場合～

○山口 博之、迎 寛

長崎大学病院 呼吸器内科(第二内科)

まず初めに本学並びに当科における医学教育の概要と特徴を紹介する。一、二年次は一般教養、基礎医学が中心だが、病院研修等で臨床医学との接点が作られ、三年次に呼吸器系統講義が実施される。四、五年次には外来・病棟で臨床実習(ポリクリ)を行い、五、六年次に選択制で1ヵ月間の高次臨床実習(クリクラ)が行われる。本学では資料やスライドをサーバー上にアップロードしたり、学生からの質問や課題提出などのコミュニケーションに利用できるオンラインの主体的学習促進支援システム(LACS)がコロナ禍以前から活用されていた。また、当科の特色である、ポリクリで各学生に担当教官を決めて個別指導を行い、カンファランスや回診の際に学生の横に教官がマンツーマンで付添って解説を行う体制は、学生の理解度を向上させる目的で近年導入された。

コロナ禍になってからは、大学本部からの指示に従いフェーズに準じてカリキュラム調整を行ってきた。第1、2波では講義、実習は原則オンライン対応となった。ところが学生から対面式の要望が強かったこともあり徐々に規制が緩和され、第4波ではほぼ対面式を完遂でき、充実感が増したとのアンケート結果が得られている。とはいえ、現時点においてもベッドサイドでの教授回診は中止のままで、患者さんとの接触や気管支鏡見学には制限がかかっており、聴診や検査の経験不足は否めず、肺聴診シュミレーターの使用等で補うよう努めている。

講義では先述のLACSを活用し、大学本部から配布されたZoomアカウントでのオンライン講義も多く行った。少人数での実施、双方向コミュニケーションの充実、PBL(problem based learning)方式の採用、自分のペースで学習できる点を評価する声も多く、対面式ができない場合でもメリットをうまく生かすことが重要と感じている。

さらに、コロナ対応科ならではの課題点として、症例が激増した第3、4波では多忙を極めた際に教育へ割く時間の十分な確保が困難になった。一方で学生からはCOVID-19の勉強をしたという要望が多く、コロナ病棟やトリアージ外来の見学はコロナ診療の一端を伝えるのに有用であった。コロナ診療と学生を無理に隔離せず、正しく伝達することが重要である。

まだwithコロナ時代の収束が見えない中、刻一刻と変化するコロナ情勢に応じて呼吸器内科ならではの教育をより一層実践していきたいと考えており、他施設の状況も参考にできればと考えている。

A series of horizontal dotted lines for writing.

シンポジウム5

COVID-19 診療の動向

S5-1

COVID-19の診断

金城 武士

琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診断方法として、SARS-CoV-2 の存在を検査する方法と、ウイルスに対する生体の反応 (抗体) を検査する方法がある。前者には PCR に代表される核酸増幅検査や迅速抗原検査が含まれ、COVID-19 の急性期診断に用いられる。SARS-CoV-2 は3万塩基の RNA ウイルスであり、スパイク蛋白、ヌクレオカプシド蛋白、膜蛋白、エンベロープ蛋白から構成されるが、世界各国における標準的 PCR 検査を比較すると、標的とする遺伝子は様々であり、複数の標的遺伝子を検査している国が多い。単一の遺伝子を検査する場合、標的遺伝子の変異があると偽陰性が生じる可能性があり、注意が必要である。SARS-CoV-2 変異株の検査は全ゲノム解析を行うことが一般的であるが、通常1週間程度の時間を要する。当科では海外検査企業の試薬を用い、2時間で複数の変異遺伝子を検出するシステムを運用し、沖縄県のサーベイランス事業に貢献している。

本発表では、COVID-19 検査の基本的事項を復習し、さらに当科の経験も踏まえ up-to-date な話題もお伝えできればと考えている。

S5-2

COVID-19の治療

○原田 泰志、温 麟太郎、佐々木 朝矢、池内 伸光、藤田 昌樹

福岡大学病院 呼吸器内科

COVID-19の流行から約1年6か月が経過し、薬物治療に関する知見が集積しつつある。COVID-19の治療法は、軽症例には対症療法、中等症以上の場合には酸素投与に加えて抗ウイルス薬やステロイドの投与が奏効する場合がある。わが国では2020年5月7日にレムデシビルが国内初の治療薬として承認された。レムデシビルはもともとエボラ出血熱の治療薬として開発されていた抗ウイルス薬でコロナウイルスを含む一本鎖RNAウイルスに抗ウイルス活性を示す。デキサメサゾン(注)は英国で行われた大規模臨床研究で重症患者の死亡を減少させたと報告されており、標準的な治療法の1つとなっている。またJAK阻害薬バリシチニブ(注)も免疫異常による炎症を抑える作用を持ち、日本では2021年4月、中等症から重症の患者を対象に特例承認された。さらに2021年7月には抗体カクテル療法も承認されている。抗ウイルス薬などの対象と開始のタイミングについては、「発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられ、発症早期には抗ウイルス薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる」としている。抗ウイルス薬、抗体治療、免疫調整薬・免疫抑制薬など、現在も新たな治療薬の開発や臨床試験が進行しており、現時点での治療に関して概説する。また当院では2020年7月に福岡大学病院ECMOセンターを開設している。薬物治療を行っても改善せず、特に重症な場合には体外式模型人工肺(ECMO)を使用することがある。当院では2021年8月現在、中等症・軽症は合計95例、ECMO使用症例は30例を経験している。当院でのCOVID-19の治療に関して、いくつかの症例を交えて報告する。

S5-3

COVID-19とワクチン Up-To-Date

田中 健之

長崎大学病院 感染制御教育センター

COVID-19 制御への期待は治療薬とワクチンの開発である。COVID-19へのワクチンは全世界で昨年からの導入されているが、普及率は国によって格差がある。日本も他の先進諸国に比べてワクチン導入は遅れたスタートであったが、ようやくワクチン接種が進み出しているが、自治体毎の地域格差や年齢格差の問題が根底に残っておりまだ十分な状況ではない(抄録提出時点の8月中旬の状況)。mRNA ワクチン感染予防効果が9割以上というデータがある中で、ここ最近のデルタ株など新たな変異株への効果が実際にはどのようなものなのか、ブレイクスルー感染の報告や報道を目にしたたり、実際の患者さんでも経験していくと、その事象に気を取られ、全体の流れが見えなくなる可能性もある。COVID-19へのワクチンが上市されて以降、毎週いくつもの関連論文が発表されている状況で日々膨大な情報が錯綜する中で、我々医療者は客観的なデータを解釈する必要がある。本抄録提出時点からコロナワクチンを取り巻く状況やデータはおそらく大きく変化する可能性もあり、本邦で承認されている mRNA ワクチンとウイルスベクターワクチンを中心に、諸外国もしくは日本からのこれまでの主要な新しいデータを共有して、ディスカッションの場としたい。

S5-4

COVID-19の感染対策

濱田 洋平

佐賀大学医学部附属病院 感染制御部

新型コロナウイルス感染症、COVID-19の流行は、すべての医療機関においてその診療や感染対策に大変な労力を課すものとなっている。ここではCOVID-19の感染対策を振り返り、そのポイントについて整理する。

新型コロナウイルスの感染経路は主に「飛沫感染」と「接触感染」であるが、大量のエアロゾルが発生する医療場面では、「距離を限定した空気感染：エアロゾル感染」も生じうる。特異的な症状が無くその他の呼吸器疾患との鑑別の困難さや、潜伏期間が1～14日間(中央値5日程度)と比較的長いことなども感染対策を難しくする要因となっているが、まず感染対策の基本である「標準予防策の遵守」が医療機関での感染拡大を防ぐために最も重要かつ有効な対策であることを再度確認したい。

その上で、各々の医療機関でCOVID-19を院内に「持ち込まない」、院内で「拡げない」という2点を重視した対策を講じる必要がある。当院でも、職員や患者の行動指針の作成、検温部門での発熱など有症状者のスクリーニングのほか、COVID-19を診療する部署では日常清掃に加えてパルス方式キセノン紫外線UV照射装置を用いた環境の消毒を行うなど、様々な対応を行った。

一方で、COVID-19の流行によって、医療介護施設などは流行性感染症の感染防止に脆弱であり、その感染対策の困難さが明らかとなった。重症化リスクが高い患者の多い介護環境での感染拡大を防ぐことは、最終的にCOVID-19を受け入れる医療機関の負担を減じることに繋がる。当院が佐賀県感染防止対策地域連携協議会(HICPAC-S)の事務局として、佐賀県や県内の医療機関と協同して行った介護施設への感染対策講習や訪問での環境ラウンド、クラスター発生施設への専門家派遣事業についても紹介する。

A series of horizontal dotted lines for writing.