

ISSN0535-1405



公益財団法人

# 日本国際医学協会誌

## INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925



### 第57回 国際治療談話会総会 消化器疾患の撲滅をめざして



**No.487**  
**2018. Jan**



## 目次

## 第57回 国際治療談話会総会 消化器疾患の撲滅をめざして

時/平成29年11月9日(木) 所/学士会館

## 第1部

- 司 会 (公財)日本国際医学協会 理事長 石橋 健一  
 開会挨拶 (公財)日本国際医学協会 会長 都築 正和…………… p.4 (22)  
 祝 辞 (公財)日本医師会 会長 横倉 義武 先生…………… p.5 (23)

## 【石橋記念講演 Ishibashi Memorial Lecture】

- 司 会 (公財)日本国際医学協会 常務理事 伊藤 公一…………… p.7 (25)  
 トランスポゾン・ミュータジェネシス法によるゲノムワイドながん関連遺伝子の探索  
 東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士課程  
 ポー・ブーン・ミン 先生…………… p.8 (25)

## 第2部 消化器疾患の撲滅をめざして

- 司 会 (公財)日本国際医学協会 常務理事 近藤 太郎…………… p.10 (26)

## 【講演Ⅰ】ピロリ菌感染症と胃癌

- 慶應義塾大学 医学部 医学教育統轄センター 教授  
 鈴木 秀和 先生…………… p.11 (26)

## 【講演Ⅱ】炎症性腸疾患治療の変遷と展望

- 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授  
 猿田 雅之 先生…………… p.14 (27)

## 【講演Ⅲ】C型肝炎関連肝癌克服への歩み

- 東京大学 大学院医学系研究科 消化器内科 教授  
 小池 和彦 先生…………… p.16 (27)

## 第3部

- 紹 介 (公財)日本国際医学協会 理事長 石橋 健一…………… p.18 (28)

## 【感想】欧州、EU 連合、そして通貨ユーロ

～一人の欧州人として戦後ドイツから現在まで振り返り、未来を展望する～

- 株式会社NRWジャパン 代表取締役社長  
 ゲオルグ・ロエル 先生…………… p.18 (28)

※( )の数字は英文抄録の頁数

The 57th International Congress on Therapy

# Aim at digestive disease eradication

(Session 1) \_\_\_\_\_

**Chair:** Kenichi Ishibashi, MD, PhD (Chairman, Board of Directors, IMSJ)

**Opening remarks:**

Masakazu Tsuzuki, MD, PhD (President, IMSJ)

**Congratulatory remarks:**

Yoshitake Yokokura MD, PhD (President, Japan Medical Association)

**Ishibashi Memorial Lecture –**

**Sleeping Beauty transposon mutagenesis: a tool for cancer gene discovery in mice**

**Dr. POH Boon Min Ph-D, student**

(Graduate School of Frontier Sciences The University of Tokyo)

(Session 2) \_\_\_\_\_

**Medical Lectures Chair:**

Taro Kondo, MD, PhD (Managing director, IMSJ)

**Lecture I : H • pylori infection and gastric cancer**

Hidekazu Suzuki, MD, PhD, FACC, AGAF, RFF

(Professor, Keio University School of Medicine)

**Lecture II : Ulcerative colitis and Crohn's disease**

Masayuki Saruta, MD, PhD

(Professor, Department of gastroenterology and hepatology The Jikei University school of medicine)

**Lecture III : The way to conquering HCV-associated HCC**

Kazuhiko Koike, MD, PhD

(Professor, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo)

**Discourse: Europe, the EU and the Euro**

**- Reminiscences and Perspectives of a European from Post-War Germany**

Georg Löer (President, NRW Japan K.K.)

(Reception Party) \_\_\_\_\_

◆◆◆◆◆ 第 1 部 ◆◆◆◆◆

## 開会の挨拶



都築正和 先生

公益財団法人 日本国際医学協会  
会長  
**都築正和**

公益財団法人「日本国際医学協会」の第 57 回国際治療談話会総会に当たり会長として一言ご挨拶申し上げます。

私は第 4 代の理事長を務めておりましたが、16 年間にわたり第 3 代理事長務められたのは石橋長生先生でありました。現理事長の石橋健一先生のお父上であり、当財団創立者の故・石橋長英先生のご子息でもあります。

長生先生が理事長をされていた時代に、よく「継続は力なり」と申されておりました。この言葉は、様々な方面で使われておりますが、当財団の歴史を振り返ってみると、まさに、「継続は力なり」というその道を地で行ったため、今日の私たちの仕事が成り立っていると強く感じます。

国際治療談話会は、総会を年 1 回、例会を年 5 回行っておりまして、今日までに総会は 57 回、例会は 431 回を数え、計 480 回を超える回数となっており、「継続は力なり」という言葉を着実に実行してきたといえます。

この「継続は力なり」という言葉は、英語の“Continuity is the father of success.” からきていられると言われ、今日では、我が国の各方面、また学会のみならず、経済界、産業界においても広く使われてお

ります。このことは、今日の我が国の発展の要因になっているのではないのでしょうか。

本日の総会では、ご多忙の中、公益社団法人日本医師会、横倉義武 会長にご臨席いただき、後程ご祝辞を頂戴します。

そのあと多くの時宜に叶いまた先端的なご講演を頂戴いたします。多くの先生方に公私ご多端のなか、ご来歴下さいますことに心より感謝申し上げる次第でございます。

石橋記念講演のあと、消化器疾患の撲滅について代表的権威である慶應義塾大学、鈴木秀和教授、東京慈恵会医科大学、猿田雅之教授、そして東京大学、小池和彦教授からお話をうかがうことが出来るわけで楽しみにしております。

本日はご多忙の中、多くの会員の方々にご参加賜り、心から感謝申し上げます。ご参会の皆様方、益々のご健勝とご活躍のほどを心から願います次第でございます。

## 祝辞



横倉義武 先生

公益社団法人 日本医師会  
会長  
**横倉義武**

本日、第 57 回 国際治療談話会総会が開催されますこと心からお祝い申し上げます。

少子高齢化社会を迎えて、国民から一層の充実した医療に対する要望、期待が高まってきております。現在、日本医師会では、かかりつけ医を中心とした医療体制の構築に向けて努力している次第であります。

先ほど資料を拝見致しましたが、ドイツ・ビッシンゲン市長、レムゴ市長からの祝辞が掲載されておりました。

実は、私はちょうど 40 年前の 1977 年 10 月～

1979年10月の2年間、レムゴ市の隣町にあるミュンスター大学教育病院デトモルト病院外科に外科医として仕事をしておりました。レムゴの方も手術に來られ、毎週40～50例の手術を10人の外科医で行っておりました。このようにドイツとの友好があることを嬉しく思います。

本日は、消化器疾患をテーマにした講演があると伺っております。

今、我が国の消化器疾患への対応は、世界トップレベルだと思っております。

日本国際医学協会の国際治療談話会は、素晴らしい実績をあげておりますので、引き続き日本とドイツを主体としたヨーロッパの医学との間を繋いでいただきたいと強く願う次第でございます。

本日は、このような機会を与えてくださった石橋健一先生に心から感謝申し上げますとともに、日本国際医学協会のますますのご発展、ならびにご出席の皆様方のご健勝を祈念し、挨拶とさせていただきます。

## メッセージ

### 日本国際医学協会 第57回国際治療談話会総会に 寄せるお祝辞



ユルゲン・ケッシング

ビーティッヒハイム＝ビッシンゲン市  
市長

ユルゲン・ケッシング

(訳文)

ご臨席の皆様

本年も再び皆様にビーティッヒハイム＝ビッシンゲン市より心からなるご挨拶とお祝辞をお送りできますことを誠に嬉しく存じます。ここに、日本国際医学協会第57回国際治療談話会総会が、理論と実践面におい

て再びいくつかの指針となる医学および学術上の知見を日本の医術にもたらされます様お祈り申し上げます。

日本の草津町の姉妹都市である私たちは、日本国際医学協会元会長石橋長英先生並びに現理事長石橋健一先生を通して、同協会には心からなる感謝の念を抱いております。この姉妹都市関係は、医師であり、美術愛好家であり、かつ日本文化をこよなく愛した人物として19世紀末から20世紀初頭にかけて日本とドイツにおいて名を成したエルヴィン・フォン・ベルツ博士にまで遡るものであります。つまり、日本の温泉保養地として有名な草津町と本市との提携関係は、エルヴィン・フォン・ベルツ博士にその源があるのです。この姉妹都市関係は、石橋長英先生の強いご提唱によるもので、その締結後は数年にわたって先生がこれを支えて下さいました。先生は、そのご功績によって1962年にビーティッヒハイム＝ビッシンゲン市の名誉市民になられました。この姉妹都市関係は、今や55年を数えるに至り、今日においてもなお青少年に向けた両国の文化交流のため、相互友好関係増進のため、また日独の利益に関する理解を深めるために重要な貢献をしております。草津町とビーティッヒハイム＝ビッシンゲン市はともに、博士がとりわけ重視していた地位、生まれ、宗教、あるいは国籍等にかかわらず人間を理解すべしとしたエルヴィン・フォン・ベルツ博士の遺産を守り、これを強化すべき立場にあると感じております。博士は、自身の知識と博士が生きた社会の知識を増大させることを目指して生涯にわたって努力を積み重ねました。エルヴィン・フォン・ベルツ博士は、特に医学の分野において日本とドイツの間に橋を架けましたが、同時に両国民の芸術と文化の間の橋渡しもされたのであります。

このような意味におきまして、私はここに貴日本国際医学協会が今後も更に実りあるご活動が続けられます様お祈りいたし、併せて本年の総会のご盛會を念じ上げる次第であります。ビーティッヒハイム＝ビッシンゲン市は、日本の友人の方々と今後も常に固い絆で結ばれて参ります。

## メッセージ

### 日本国際医学協会 第57回国際治療談話会総会に 寄せるお祝辞



ドクトル・ライナー・  
アウスターマン

旧ハンザ同盟都市レムゴ市  
市長

ドクトル・ライナー・  
アウスターマン

(訳文)

石橋健一先生

並びに日本国際医学協会会員の皆様

この度、貴協会が第57回総会を迎えられるに当たり、旧ハンザ同盟都市レムゴ市議会並びに同市庁を代表し、ここに私の心からなるご挨拶をお送り致しますとともに、この催しのご盛会とご成功をお祈り申し上げます。

日本国際医学協会とレムゴ市のエンゲルベルト・ケンペル協会は、石橋長英先生のお名前によって永久に結ばれております。それは、石橋先生が当市エンゲルベルト・ケンペル協会の生みの親のお一人であられたと同時に、貴協会の初代会長でもあられたからにほかなりません。

旧ハンザ同盟都市レムゴは、昨年もまた日本からの訪問団二組をレムゴ市庁舎にお迎えし、歓迎のご挨拶を申し上げることができました。こうしたことは、私たちが常々より特に光栄と致して居るところであります。

以上をもちまして本日のご挨拶とさせていただきますが、近い将来石橋先生をはじめ日本国際医学協会の使節団をここエンゲルベルト・ケンペルの生誕の地にお迎えできますならば、私たちにとりまして大きな喜びであることを併せお伝え申し上げます次第であります。

## 祝電

公益社団法人 日本歯科医師会  
会長  
堀 憲郎

この度の第57回国際治療談話会総会のご盛会を心よりお慶び申し上げます。

貴会の今後益々のご発展と会員の皆様のご健勝を心よりお祈りいたします。

公益社団法人 日本薬剤師会  
会長  
山本 信夫

日本国際医学協会の第57回国際治療談話会総会が盛大に開催されますこと、心よりお祝い申し上げます。貴協会は、講演会の開催等を通じ、我が国の医療の向上、更には国際医学交流の発展に貢献されており、改めて敬意を表したいと思っております。

本日の総会のご盛会をお祝い申し上げますとともに、日本国際医学協会の今後益々のご発展を心より祈念申し上げ、お祝の言葉と致します。

## ◆◆◆◆◆ 第1部 ◆◆◆◆◆

### 【石橋記念講演】

司会 公益財団法人 日本国際医学協会 常務理事  
伊藤公一

## 紹介

公益財団法人 日本国際医学協会 常務理事  
伊藤公一

本日は、東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士課程のポー・ブーン・ミン先生にご講演をお願い致しました。

ポー・ブーン・ミン先生は、2008年にモナッシュ大学（バイオテクノロジー）卒業後、キアゲン社、ノバルティス社を経て、2015年に東京大学大学院新領域創成科学研究科大学院研究生となり、現在は、東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程に在籍中です。

ご講演では、トランスポゾン・ミュータジェネシス法によるゲノムワイドながん関連遺伝子の探索というテーマにてご講演頂きます。

## トランスポゾン・ミュータジェネシス法によるゲノムワイドながん関連遺伝子の探索



ポー・ブーン・ミン 先生

東京大学大学院  
新領域創成科学研究科  
博士課程

ポー・ブーン・ミン

悪性腫瘍は死亡原因の第2位を占め続けており、効果的な治療法を見つけるために、これらの疾患の分子病理を明らかにすることが急務である。トランスポゾン・ミュータジェネシス法は、原因遺伝子を同定する手法として広く用いられてきた。

癌研究におけるトランスポゾン・ミュータジェネシス法は、外因性DNA配列が対象動物の宿主ゲノムにランダムに組み込まれ、挿入付近の遺伝子の発現を制御することで突然変異を誘発する。ランダムに突然変異が導入された結果、変異遺伝子に癌原遺伝子を活性化する遺伝子や腫瘍抑制遺伝子を不活性化する遺伝子が含まれる場合、腫瘍の形成が誘導される。突然変異部位を解析することにより、新規候補の癌遺伝子を予測することができる。

Sleeping Beauty (SB) システムは、トランスポゾンによって突然変異を誘発するために用いられるシステムの一つであり、トランスポゼース酵素の発現によってトランスポゾン、すなわち移動性DNAエレメントが無作為にゲノムに挿入され、転位した部位の遺伝子発現が制御される。関心のある腫瘍型の形成をよ

り制御するために、Creシステムを媒介することで組織特異的な突然変異の誘発を可能にした。SBシステムによる突然変異の誘発システムは、新規の原因遺伝子の発見に加え、特定の癌の異なる段階の感作性突然変異と併用することにより、癌または転移の発生における進化の事象を調べるのに役立つ可能性がある。

本研究では、マウスの脳で Sleeping Beauty (SB) トランスポゾンシステムを使用し、野生型マウスまたは Trp53R172H 突然変異マウスの小脳において、髄芽腫 (MB) の形成を促進することに成功した。これらの WT および Trp53R172H 突然変異マウスの腫瘍におけるトランスポゾン挿入部位の配列を分析し、共通挿入部位 (CIS) を検索することにより、合計 26 個の CIS 遺伝子が同定された。Foxr2 はこのスクリーニングにおいて高頻度に突然変異した遺伝子であることが明らかになり、トランスポゾン挿入のパターンは Foxr2 が腫瘍の形成を促進することを示唆した。

Foxr2 は、フォークヘッドボックスタンパク質スーパーファミリーに属し、いくつかの主要メンバーの脱制御された発現が、癌の開始と維持および進行において重要な役割を果たすことが示されている。しかし、脳腫瘍における Foxr2 の役割はまだ明らかになっていない。ヒト MB においては、FOXR2 は、MB のソニックヘッジホッグ (SHH) サブグループにおいて強く発現される。

in vitro での Foxr2 の機能解析から、過剰発現により小脳顆粒前駆細胞 (CGNP, SHH サブグループ MB の起源細胞である) の増殖が促進されることが示された。Foxr2 の in vivo での機能を確認するために、マウスの脳全体で Foxr2 を条件的に過剰発現させ、分析のために異なる段階で小脳を採取した。2 週間および 3 週間で、Foxr2 を過剰発現した小脳において、CGNP の過増殖が観察された。SHH 経路関連遺伝子 (Ptch2 および Gli2) の発現は、Foxr2 を過剰発現した小脳において有意に上方調節された。Foxr2 を発現する小脳において、顆粒ニューロンの異常なクラスターが 6 ~ 8 週で見出された。これらの結果は、in vivo での Foxr2 の増殖促進的役割と MB 形成のプロセスを調節する SHH 経路との相互作用を示した。以上のことから、我々の研究では、トランスポゾン突然変異誘発スクリーニングがマウスの癌ドライバー遺伝子候補を発見する有用性を実証した。



◆◆◆◆◆ 第2部 ◆◆◆◆◆

## 消化器疾患の撲滅をめざして

司会 公益財団法人 日本国際医学協会 常務理事  
近藤太郎

### 司会のことば

公益財団法人 日本国際医学協会 常務理事  
近藤太郎

内科の慢性疾患では完治はこれまで困難なものでありましたが、医学の進歩はめざましく消化器疾患では完治、撲滅が可能な時代になりつつあります。

本日はその中でピロリ菌と胃がん、炎症性腸疾患、C型肝炎についてそれぞれ第一線で研究と診療をされている先生方にご講演いただきます。

### 講演 I

## ピロリ菌感染症と胃癌



鈴木秀和 先生

慶應義塾大学医学部・  
専修医研修センター長  
医学教育統轄センター 教授  
鈴木秀和

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は、1982年にオーストラリアの Warren 博士、Marshall 博士によって初めてヒトの胃から分離培養されて以来<sup>1)</sup>、35年の間に、胃潰瘍や十二指腸潰瘍ばかりでなく、慢性胃炎、胃癌、胃 MALT リンパ腫、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の発症に関与することが明らかになってきた。特に、胃癌との関連は興味深く、これまでに *H. pylori* 由来細菌毒素 CagA による *in vitro* の成績、スナネズミ感染モデルなどによる *in vivo* の成績に加え、疫学的臨床医学的研究からも多くの知見が蓄

積されてきた<sup>2,3)</sup>。さらに、除菌療法の介入で胃癌発症を阻止できるかについて、多くの臨床試験のメタ解析でも、早期胃癌の内視鏡治療後の異時性胃癌発症をみた介入コホート研究でも、胃癌予防効果は検証されている<sup>4)</sup>。しかし、胃癌の前癌病変と考えられる萎縮性胃炎の進展度あるいは除菌時年齢によって、除菌による胃癌発生予防効果は異なることがわかり、除菌をしても 100% 予防できるわけではないことも明らかになってきた。胃癌の発生のキーファクターとされている *H. pylori* 由来細菌毒素 CagA は、通常 autophagy によって分解されるが、胃癌幹細胞としての性質を持つ CD44v9 陽性細胞においては、この autophagy が抑制され、この癌蛋白が残存できること、さらに、CD44v9 発現が異時性発癌の予測因子になることがわかってきた<sup>5,6)</sup>。つまり、たとえ、除菌後でも、炎症性変化とそれに誘導された癌幹細胞の存在する粘膜では、胃癌発症を完全に阻止できないとも考えられる。このため、除菌前に個々のリスクを評価し、それに応じて、除菌後の内視鏡などによるサーベイランスを考えていく必要がある。現在のところ、どのような段階の胃粘膜所見であれば、こういった間隔で経過観察すべきかについては明確にはなっておらず、日本ヘリコバクター学会が、学会主導で、全国的に、*H. pylori* 除菌成功が確認された症例を登録し、除菌治療後の胃癌発症について前向きに観察するプロジェクト、「ヘリコバクター・ピロリ除菌症例の全国前向き調査 — 全国除菌レジストリー — (Japan Registry for *H. pylori* Eradication; JRPE)」を開始し、除菌後の胃癌発症リスクを、経年的、層別に解析し、除菌による胃癌発生減少効果や内視鏡等による経過観察の質と頻度の適正値を検証することを開始したばかりである<sup>7)</sup>。

*H. pylori* の除菌療法については、2013年にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎という保険病名が加わった後、わが国では感染者全員を対象とした除菌が展開されている。しかし、現時点で従来のクラリスロマイシン含有レジメンによる一次除菌率は、東京地区では、66.5% まで落ち込んでいる<sup>8)</sup>。一方、メトロニダゾール含有の二次除菌は 90% 台の除菌率が維持されている<sup>9)</sup>。一次除菌の段階からクラリスロマイシン含有レジメンではなく、メトロニダゾール含有レジメンを用いた方が、除菌率は 20% ほど高くなることも分かつ



てきた。一方で、2015年に、従来のPPIとは作用機序の異なるカリウムイオン競合型アシッドブロッカーが承認され、クラリスロマイシン含有レジメンでも92.6%という高除菌率を示した<sup>10)</sup>。一方、一次、二次のレジメンで除菌不成功の場合は、三次除菌レジメンの開発が必要で、シタフロキサシン含有レジメン、リファブチン含有レジメン、あるいは高用量PPI+アモキシシリンレジメンが提案されている<sup>11-13)</sup>。

今後は、国民病ともいわれた胃癌の撲滅に向けて、適切な除菌年齢、適切なサーベイランス計画、確実に耐性菌を発生させない適切な除菌レジメンを設定し、グローバルな公衆衛生的な観点から、H. pylori感染症と対峙することがもとめられている。

#### 【参考文献】

- 1) Warren, J.R. & Marshall, B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* *i*, 1273-1275 (1983).
- 2) Suzuki, H., Hibi, T. & Marshall, B.J. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol* *42*, 1-15 (2007).
- 3) Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* *15*, 306-316 (2014).
- 4) Fukase, K. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* *372*, 392-397 (2008).
- 5) Tsugawa, H. et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* *12*, 764-777 (2012).
- 6) Hirata, K. et al. CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence. *Br J Cancer* *109*, 379-386 (2013).
- 7) 鈴木秀和 H. pylori 除菌レジストリープロジェクト —ヘリコバクター・ピロリ菌除菌症例の全国前向き調査について. *日本ヘリコバクター学会誌* *19*, 12-16 (2017).
- 8) Kawai, T. et al. Changes in the first line *Helicobacter pylori* eradication rates using the triple therapy-a multicenter study in the Tokyo metropolitan area (Tokyo *Helicobacter pylori* study group). *J Gastroenterol Hepatol* *29 Suppl 4*, 29-32 (2014).
- 9) Asaoka, D. et al. Trends of second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in Japan: a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. *Helicobacter* *18*, 468-472 (2013).
- 10) Murakami, K. et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* *65*, 1439-1446 (2016).
- 11) Matsuzaki, J. et al. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. *Antimicrob Agents Chemother* *56*, 1643-1645 (2012).
- 12) Mori, H. et al. Efficacy of 10-day Sitafloxacin-Containing Third-Line Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Strains Containing the *gyrA* Mutation. *Helicobacter* (2015).
- 13) Mori, H. et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* *4*, 380-387 (2016).

## 講演Ⅱ

### 炎症性腸疾患の診断と最適な治療選択



猿田雅之 先生

東京慈恵会医科大学  
内科学講座 消化器・肝臓内科  
主任教授

猿田雅之

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: UC)、クローン病 (Crohn's disease: CD) に代表される炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) は、本邦においても患者数が増加し、2014年末にUCは18万人を超え、CDも4万人を超える状況となっている。特に、UCはこの4年間で毎年1万人以上ずつ増加し、患者数ではアメリカに次ぐ世界第2位にまで急増している。

UCは、主に20歳代で発症し、大腸粘膜にびらんや潰瘍ができ、腹痛や下痢、粘血便を伴う慢性の炎症性疾患である。病変は全周性で直腸から連続的に上行

性(口側)に広がる性質をもつのが特徴とされており、一般的には病変の拡がりから「全大腸炎型」、「左側大腸炎型」、「遠位大腸炎型」、「直腸炎型」に分類し、また重症度により「軽症」、「中等症」、「重症」、「激症」に分類して、治療方法を決定している。一方のクローン病(CD)は、病変範囲から「小腸型」、「小腸・大腸型」、「大腸型」に分類し、さらに病勢から「軽症」、「中等症」、「重症」に分類し、狭窄・瘻孔・穿孔・癒着などの「腸管あるいは腸管外の合併症」の有無を加味し、治療方針の決定に役立てている。

現時点では、IBDを完治させることはできないため、その治療目標は臨床症状を抑えQOLを回復させることになっている。UCの場合、一般的に60-70%は軽症であるため、基準薬である5-アミノサリチル酸製剤(ペンタサ<sup>®</sup>、アサコール<sup>®</sup>、リアルダ<sup>®</sup>)やサラゾスルファピリジン(サラゾピリン<sup>®</sup>)で対処可能で、寛解状態(臨床症状が消失し内視鏡的にも炎症が消失している状態)に導くことができる。しかし、炎症が抑えきれない場合や、容易に再燃する場合もあり、このような中等症~重症あるいは劇症に対して副腎皮質ステロイド剤を用いることが多い。同薬剤により80%以上が寛解もしくは部分寛解となるため非常に有効であるが、一方で、寛解維持効果はないこと、漫然と使用すると骨粗鬆症や易感染状態など副作用を引き起こすことを忘れてはならない。ステロイド治療が有効でない場合には、カルシニューリン阻害の免疫調節薬や抗TNF- $\alpha$ 抗体に切り替え、速やかな寛解導入を目指すことが重要である。具体的には、免疫調節薬ではシクロスポリン持続静注療法(保険適応なし)あるいはタクロリムス(プログラフ<sup>®</sup>:2009年保険収載)内服加療を行う。両薬剤とも高い効果を示し、特に本邦で開発されたタクロリムスは高い寛解導入率を示し手術率低下にも寄与するため、本邦において重症~劇症を中心に頻用されている。抗TNF- $\alpha$ 抗体は、インフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)やアダリムマブ(ヒュミラ<sup>®</sup>)、シンボニー(ゴリムマブ<sup>®</sup>)が有用である。同

薬剤は、難治例に有効で手術率低下にも貢献し、さらに高い寛解維持効果も示した。

CDでも、軽症~中等症では5-アミノサリチル酸製剤を中心に治療を行うが、大腸型の場合にはサラゾスルファピリジンも有用とされている。中等症で小腸病変を有する際には、経腸栄養療法(ED)を併用可能の方が望ましい。完全経腸栄養(Full ED)が望ましいが、必要栄養量の半分を摂取する(Half ED)も有効である。これらの治療に反応しない場合は、ステロイド投与の適応となり、中等症ではプレドニゾロン40mg/日を経口投与で開始し、重症では40-60mg/日の経口または静注投与する。5-10mg/週程度のペースで漸減し、20mg/日以下では2.5-5mg/週程度に漸減して、計3ヵ月程度で終了出来るよう計画する。ステロイド離脱が困難と判断すれば、免疫調節薬AZA(アザチオプリン:アザニン<sup>®</sup>、イムラン<sup>®</sup>)もしくは6-MP(ロイケリン<sup>®</sup>)を使用し離脱を試みる。ステロイドによる寛解導入が不成功であった場合、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤(インフリキシマブ:レミケード<sup>®</sup>、アダリムマブ:ヒュミラ<sup>®</sup>)を考慮する。2002年に抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤インフリキシマブが登場して以来、高い寛解導入率に加え、寛解維持にも使用でき、治療成績は飛躍的に上昇し、CDの治療史を変えたMiracle medicineとされている。中等症~重症のステロイド抵抗性あるいは依存性CDが良い適応で、軽症の段階から使用すべきではない。ただし、CD病態の予後不良因子を多く抱える症例では、早期使用が推奨されており、CDの診断より2年以内の早期から開始した方が、高い寛解導入率となることも示されているが、その使用方法に関して、「Step-up Therapy」か「Top-down Therapy」かなど、まだまだ議論がなされている。

このセッションでは、IBDの治療の歴史および正しい診断、そして治療の変遷から最新の抗TNF- $\alpha$ 抗体治療時代の恩恵などについて講演したい。

## 講演 II

# C型肝炎関連肝臓がん克服への歩み



小池和彦 先生

東京大学大学院 医学系研究科  
消化器内科学  
教授  
小池和彦

我が国では、年間約3万人が肝細胞癌（肝臓がん）により亡くなっている。肝臓がんの主な原因は、B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus, HBV）、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus, HCV）の持続感染、アルコール性肝疾患、過栄養性の脂肪性肝疾患などである。これらのうち、HCV感染症は、我が国における肝臓がんの主要な原因として、疫学、病態・発癌機序解明、治療法開発が全力で行われてきた。現在、私が理事長を拝命している一般社団法人肝臓学会（内科学会関連13学会の一つ）は、HBVが発見された1965（昭和40）年に発足した。肝臓学会は、2015年に50周年を迎えたが、その中間点である1989年にHCVが発見された。HCV発見以降の四半世紀の間に肝臓（病）学の進歩は一気に加速した。

2017年現在、我が国におけるHCV陽性率（キャリア率）は約1%と推定されている。日本のHCVキャリアの多くは、太平洋戦争後の混乱期に端を発し、HCV発見後に感染対策が可能となるまでに感染している。そのため、高齢者ほど陽性率が高く、一方、我が国の若年者においては、HCV陽性率は極めて低率であることが示されている。我が国の肝臓がんの約60%はHCV感染に関連している。HCV感染は高率に持続感染を引き起こし、慢性炎症等による線維化の進行とともに肝硬変へ進展し、肝硬変になると年率約7～9%の高頻度で肝臓がんを発生する。しかし、高齢者では、肝硬変に至らずとも高率に肝臓がんを発生する。

C型慢性肝炎における肝臓がん機序には、いくつかの因子が推定されている。①炎症因子、②肝炎ウイルス因子、③宿主の遺伝的因子、④環境因子、⑤代謝性因子、⑥エピジェネティック因子などである。

C型肝炎関連肝臓がんにおいて炎症は重要な因子と考えられるが、炎症の強い自己免疫性肝炎では、あまり肝臓がんは発生しない。高頻度かつ多中心性の肝臓がんを引き起こす「C型肝炎の炎症」とは何であろうか？ HCVの各遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを順次作製した結果、HCVのコア蛋白が肝臓がん活性をもつことが明らかになった。コア遺伝子導入トランスジェニックマウスでは、肝臓において活性酸素（reactive oxygen species, ROS）の産生が非常に増加している。コア蛋白によるROS産生の機序は、ミトコンドリア・シャペロン prohibitinの機能阻害による電子伝達系の機能障害である。炎症細胞浸潤が不在のもとで、すでにROSの産生過剰状態になっている。ここへ炎症やアルコールが加わると、ROSの更なる過剰発生が起こる。HCVによって肝細胞の抗酸化システムの一部が抑制されることも明らかにされている。また、HCVコア蛋白は、細胞内シグナル伝達系にも大きな変化を起こしている。一方、コア蛋白は肝脂肪化、インスリン抵抗性を誘発し、糖尿病を惹起しやすくする。これらのコア蛋白の働きもまた、肝臓がんへのステップにおいて大きな役割を果たしている。このように、HCVコア蛋白は、ROSの産生、細胞増殖シグナルの亢進、肝脂肪化、インスリン抵抗性等の一連の現象を引き起こす。コア蛋白存在のみでは、組織学的な炎症（histological inflammation）は起きないが、生化学的な炎症（biochemical inflammation）が起こっているとも言える。「C型肝炎の炎症」が高頻度に肝臓がんをもたらす理由である。

C型肝炎の治療においては、1992年からインターフェロンを中心とした抗ウイルス治療が主体であったが、2011年からは特異的な抗ウイルス薬であるDAA（direct-acting antiviral）が登場し、2014年以降はインターフェロン・フリーのDAA combo治療がメインである。そのウイルス駆除率は、8～12週間の経口薬服用で95%を超えている。HCV駆除によって、肝臓がんのリスクは消失しないまでも有意に軽減される。

肝臓がんの治療も大きく進歩してきた。肝切除、経皮的肝臓がん治療法（ラジオ波等）、肝動脈塞栓術、分子標的治療薬などを用いた集学的治療、および肝臓がんサーベイランス・システムの構築によって、我が国の肝臓がん患者の予後は著明に改善しており、世界で一番と言える状

況となっている。

我が国の肝臓医は、国民病である肝炎・肝癌との戦いを続けてきた。今、C型肝炎に関連する肝癌は発生数、死亡数ともに減少が明らかになってきている。抗ウイルス薬の開発、抗ウイルス治療への財政的補助、

新規C型肝炎発生の少なさ、肝癌サーベイランス・システムと肝癌の治療の進歩などによって、我が国では、世界に先駆けて、C型肝炎関連肝癌の克服が近づいてきたといえる。

### ◆◆◆ 第3部 ◆◆◆

## 感想

### 紹介

公益財団法人 日本国際医学協会 理事長  
石橋健一

第三部の「感想」では、株式会社 NRW ジャパン代表取締役社長のゲオルグ・ロエル先生のお話を伺います。ゲオルグ先生は、ドイツ チュービンゲン大学で経済学と社会史学を修めた他、国際基督教大学および

東京大学、またベルリン自由大学にて歴史学と日本学の学士修了されております。卒業後は、コーポレート・バンカーとして活躍し、2006年までドイツ、日本、インドネシア、および中国（香港、上海）で重要な役職を歴任し、その後、日独間プロジェクトのコンサルタント（～2007年）を経て、株式会社エヌ・アール・ダブリュージャパン代表取締役社長に就任されております。

### 感想

## 欧州、EU連合、そして通貨ユーロ ～1人の欧州人として戦後ドイツから 現在までを振り返り、未来を展望する～



ゲオルグ・ロエル

株式会社 NRW ジャパン  
代表取締役社長  
ゲオルグ・ロエル

第57回国際治療談話会総会におきまして、上記のテーマについて小生の「感想」をお話しさせて頂く機会を得て、理事長の石橋健一先生をはじめ公益財団法人日本国際医学協会の皆様に大変感謝しております。

EUというテーマを選んだ一番大きな理由は、ここ数年「EU」という概念またはそれに関係するあらゆる組織や活動に対し疑念を持つもしくは反対を表明する方々がかかり増大して来たことにあります。こういった疑念や批判に全く根拠がないというつもりはありませんが、そもそも「EU」というものは何故できたのか、そして現在におけるEUの存在意義についていくつか考えてみたいと思います。

EUには現在、英国を含め欧州の28カ国が加盟しており、中国やインドに次いで人口が世界で3番目に多い5億1000万人が住んでいます。EUで24の公用語が使われていることを考えても、そのスケールの広大さと言うまでもなく、まさにダイバーシティの象徴でもあると言えます。EUというスーパナショナルな機関、すなわち国家より上位にある主体に一定の権限を譲渡する主な機関には、欧州議会、欧州委員会、欧州理事会や欧州連合理事会をはじめ、よく知られている欧州中央銀行やEU司法裁判所その他の機関があります。“European”にとっては、EUは三つの

基本的な理念に立っていると良いかと思えます。まず第1に「対立」ではなく、「協力」により共通の課題や問題に臨むこと。第2に「国境や境界のない生活」に取り組むこと。そして、第3に「問題は常に共同で解決」すること。第二次世界大戦の終末には、ヨーロッパ全土はかなり荒廃した状態にあり、二度と戦争を起こさないという決意から、まずはEUの中核となる六ヶ国（フランス、ベルギー、ルクセンブルク、オランダ、ドイツ、イタリア）がパリ条約をもって1951年に欧州石炭鉄鋼共同体を設立しました。この6カ国がさらに1957/1958年にローマ条約で欧州連合（欧州経済共同体と欧州原子力共同体）を設立しました。ここで始まった欧州統合は、冷戦時代には西ヨーロッパに限られて発展してきました。

1989年のベルリンの壁の崩壊、その後のドイツ再統一、そして鉄のカーテンの消滅ではじまったソ連の崩壊によって、EUは次々と影響力を増し、2004年のEU東方拡大で一気に10ヶ国が新たにEUに加盟することになりました。それに先立って、すでに1992年にマーストリヒト条約をもって欧州連合は政治統合と通貨統合を目指す方向を決めました。この欧州連合条約には特に単一通貨ユーロ、そして欧州共同体、共通外交・安全保障政策や司法・内務協力の三つの柱が含まれています。2007年/2009年のリスボン条約で、EUはさらに基本条約の改革を行い、EU各国の市民参加を強化すると同時に、政治統合への道に必要な妥協が示されました。このようにいくつかの段階を経て、2013年までに欧州連合が最初の6カ国から28カ国までに拡大してきました。

戦後生まれの一人として、「対立ではなく協力」と

いう理念をEUが実現出来たことは重要かつ貴重な成果と思われます。また、「国境や境界のない生活」という素晴らしい移動の自由を実現出来たことも高く評価したいと思えます。さらに、Euroによる通貨統合も正しいステップであると確信しています。

勿論、EU連合の拡大やあらゆるレベルでのEU統合によって良いことばかりがあるわけではありません。EUの機関・組織の肥大化、EU官僚主導の政策、各国の民主の意思が直接反映されないこと、決定プロセスの複雑性など、多くの課題はありますが、だからといってEUは必要でないとは言えません。EUの各機関がリーマンショック以降の欧州通貨危機で大きな成果を成し遂げ、ようやく欧州経済は成長軌道に乗り、南欧の失業率もかなり回復しています。特にドイツの経済は他の欧州各国の経済を牽引しています。そしてフランスは、ドイツの政界が困惑しているなかで、マクロン大統領の下で大胆な改革路線を実行しています。

これから数年は、難民問題や英国のEU離脱(Brexit)が引き続きEU各国とEU委員会など各機関を直撃するでしょうが、EUはかならずこの挑戦を乗り越えることができると確信しています。世界の中で生き残るためにも、世界に良い意味で貢献する上でも、EUはこれから益々重要になってくると思えます。そして、相互に大きな貿易相手でありかつ民主的な価値観を共有するEUと日本は、戦略的パートナーシップ協定や自由貿易協定を通じて、互いの関係強化や貿易の拡大・増加をはかり、両側の利益と信頼をさらに深いものにするであらう。

## 平成 29 年度国際治療談話会例会一覧 (会場はいずれも学士会館)

### (1) 第 427 回 国際治療談話会例会

日 時 平成 29 年 1 月 19 日 (木)  
 司 会 山田 明  
 テーマ 骨・関節疾患の話題  
 = 痛風の今と昔  
 自治医科大学附属さいたま医療センター  
 リウマチ膠原病科 教授 寺井 千尋 先生  
 = 脊椎疾患  
 公益社団法人東京都教職員互助会  
 三楽病院整形外科 脊椎・脊髄センター  
 センター長 佐野 茂夫 先生  
 感想 = 現代ドイツ文学とムーヅル  
 中央大学理工学部 教授 早坂 七緒 先生

### (2) 第 428 回 国際治療談話会例会

日 時 平成 29 年 3 月 16 日 (木)  
 司 会 近藤 太郎  
 テーマ 国際保健  
 = グローバルヘルスの潮流と日本への意義  
 厚生労働省大臣官房 国際課 国際保健企画官  
 課長補佐 江副 聡 先生  
 = 「システム × グローバル」の時代をどう生きるか？  
 東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学室  
 教授 渋谷 健司 先生  
 感想 = リーダーのための交渉・コミュニケーション術：  
 納得の導き方  
 株式会社 KS International Strategies  
 代表取締役社長 島田 久仁彦 先生

### (3) 第 429 回 国際治療談話会例会

日 時 平成 29 年 5 月 25 日 (木)  
 司 会 伊藤 公一  
 テーマ 世界甲状腺デーに当たって～甲状腺疾患診療最前線～  
 = 甲状腺外科医を代表して  
 東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野 教授  
 筒井 英光 先生  
 = 甲状腺内科医を代表して  
 伊藤病院 内科 医長 渡邊 奈津子 先生  
 感想 = 浅草中屋のビジネスモデルとは  
 祭用品専門商社 浅草中屋 中川株式会社  
 取締役社長 中川 雅雄 先生

### (4) 第 430 回 国際治療談話会例会

日 時 平成 29 年 7 月 20 日 (木)  
 司 会 市橋 光  
 テーマ 小児から成人への移行医療  
 = 小児から成人までのシームレスなリウマチ・  
 膠原病治療を目指して  
 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科  
 生涯免疫難病学 教授 森 雅亮 先生  
 = 小児内分泌代謝疾患の移行期医療  
 ～ If you want to go far ～  
 慶應義塾大学医学部 小児科学教室  
 教授 長谷川 奉延 先生  
 感想 = ことわざにみられる日本とドイツの文化比較  
 筑波大学人文社会科学研究科  
 文芸・言語専攻 教授 伊藤 眞 先生

### (5) 第 431 回 国際治療談話会例会

日 時 平成 29 年 9 月 14 日 (木)  
 司 会 谷口 郁夫  
 テーマ 睡眠障害の最近の話題  
 = 不眠症治療のゴールとは何か？  
 — 睡眠薬の適正使用ガイドラインから —  
 国立精神・神経医療研究センター  
 精神保健研究所精神生理研究部 部長  
 三島 和夫 先生  
 = 睡眠障害とその弊害  
 東京慈恵会医科大学 精神神経科 教授  
 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 院長  
 伊藤 洋 先生  
 感想 = 夢のはなし — 日本古典文学のなかから  
 作家・国文学者 林 望 先生

### (6) 第 57 回総会 11 月 9 日 (木)

(本誌掲載)

## 平成 29 年度入会者

| 維持会員 18 名 ( ) | 紹介者名                              |
|---------------|-----------------------------------|
| 鳥居 明          | 鳥居内科クリニック (近藤 太郎)                 |
| 相良 吉昭         | 相良病院 理事長 (伊藤 公一)                  |
| 大竹 千生         | 愛知医科大学内分泌代謝内科 名誉教授 (伊藤 公一)        |
| 高松 順太         | 高松内科クリニック 院長 (伊藤 公一)              |
| 篠澤 妙子         | 警視庁診療所 所長 (伊藤 公一)                 |
| 緒方 秀昭         | 東邦大学医療センター大森病院乳腺内分泌内科 准教授 (伊藤 公一) |
| 森末 淳          | 森末クリニック 院長 (伊藤 公一)                |
| 藪田 智範         | 伊藤病院医師 (伊藤 公一)                    |
| 関山 ちひろ        | 伊藤病院医師 (伊藤 公一)                    |
| 田所 梨枝         | 伊藤病院医師 (伊藤 公一)                    |
| 中井 瑠美子        | 社会医療法人社団大成会 長汐病院 院長 (伊藤 公一)       |
| 前田 美智子        | 稲毛病院医師 (伊藤 公一)                    |
| 竹内 透          | 医療法人マルモプレスト 院長 (伊藤 公一)            |
| 清水 一雄         | 金地病院 名誉院長 (伊藤 公一)                 |
| 木村 寛也         | 甲状腺のクリニック若松河田 院長 (伊藤 公一)          |
| 中川 正行         | 医療法人社団昌栄会 相武台病院 院長 (伊藤 公一)        |
| 亀田 俊明         | 亀田総合病院 (伊藤 公一)                    |
| 石垣 貴之         | 伊藤病院医師 (伊藤 公一)                    |

## 公益財団法人日本国際医学協会役員一覧 (平成 30 年 12 月 31 日現在)

|       |  |
|-------|--|
| 会 長   | 都築 正和  |
| 理 事 長 | 石橋 健一  |
| 常務理事  | 伊藤 公一・近藤 太郎  |
| 理 事   | 市橋 光・北島 政樹・村上 貴久・谷口 郁夫・山田 明・山崎 力                               |
| 監 事   | 石橋 長孝・園井 健一・柳澤 正義  |
| 評 議 員 | 比企 能樹・池田 康夫・伊沢 一郎・景山 茂・村松 弘康・齊藤 勲・<br>櫻井 達也・島田 宗洋・寺野 彰 (ABC 順) |

|      |   |
|------|---|
| 発行人  | 石橋 健一   |
| 編集委員 | 伊藤 公一、市橋 光、北島 政樹、<br>近藤 太郎、村上 貴久、谷口 郁夫、山田 明、山崎 力  |
| 編集事務 | 石橋 長孝、長崎 孝枝、岡村 法子   |
| 発行所  | 公益財団法人日本国際医学協会<br>〒154-0011 東京都世田谷区上馬 1-15-3 MK 三軒茶屋ビル 3F<br>TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599<br>E-mai : admin@imsj.or.jp URL : http://www.imsj.or.jp/ |
| 印刷所  | 有限会社 祐光   |
| 発行日  | 平成 30 年 1 月 31 日  |





# INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

## International Medical Society of Japan

### Since 1925

January 31, 2018



Published by International Medical Society of Japan,  
Chairman, Board of Directors: Kenichi Ishibashi, MD, PhD  
Editors: K. Ito, MD, PhD, T. Kondo, MD, PhD,  
K. Ichihashi, MD, PhD, M. Kitajima, MD, PhD,  
T. Murakami, PhD, I. Taniguchi, MD, PhD,  
A. Yamada, MD, PhD, And T. Yamazaki, MD, PhD,

3F MK Sangenjaya Building, 1-15-3 Kamiyama, Setagaya-ku, Tokyo154-0011, Japan.  
TEL03(5486)0601 FAX03(5486)0599 E-mail:admin@imsj.or.jp <http://www.imsj.or.jp/>

## Opening Remarks

Masakazu Tsuzuki, MD, PhD  
President, IMSJ

For the 57th International Congress on Therapy of the "International Medical Society of Japan", I would like to give my greeting as President.

I have been in charge of the forth Chairman however Dr. Chosei Ishibashi had been in charge of the third Chairman over 16 years. He is the father of Dr. Kenichi Ishibashi who is current Chairman and the grandchild of the late Choei Ishibashi who established this foundation.

When Dr. Chosei was Chairman, he often said, "Practice makes perfect". This proverb is used in various areas however, if I look back the history of this foundation, I strongly feel that our business is successful at this moment since we have actually practiced the way of "Practice makes perfect".

As the annual International Congress, and the five-times-a year International Symposium on Therapy have been held, we had totally 480 times or more including 57 times Congress and 431 times Symposium therefore I can say that we have certainly

implemented the proverb, "Practice makes perfect".

It is said that this proverb, "Practice makes perfect" is derived from "Continuity is the father of success" in English and widely used not only in each area in Japan or societies but also economic world or industrial world at present. This matter might be a factor to develop Japan today.

For today's Congress, we will receive congratulatory remarks from the President of the Japan Medical Association, Dr. Yoshitake Yokokura who has come despite their busy schedules later.

After that, we will have many timely and advanced lectures. I would express my heartfelt appreciation to many doctors who have come despite their busy schedules.

After the Ishibashi Memorial Lecture, I am looking forward to hearing from Prof. Hidekazu Suzuki of Keio University who is representative authority for the eradication of digestive disease, Prof. Masayuki Saruta of the Jikei University, and Prof. Kazuhiko Koike of the University of Tokyo.

I would like to express my sincere appreciation for many members who participate today despite busy schedules. I sincerely wish your health and further development.

## Congratulatory message

Yoshitake Yokokura, MD,PhD  
President  
Japan Medical Association

Please accept our sincere congratulations on the 57th International Congress on Therapy today.

While facing a declining birth rate and an aging population, people in Japan have increasingly required and expected further enhanced medical care. At present, Japan Medical Association strives to structure a medical care system mainly including primary doctors.

In the document I just reviewed, the congratulatory remarks from Mayors of Bissingen and Lemgo in Germany were posted.

Actually, I worked as a surgeon in the surgery department of the Detmold Hospital in the University of Munster Educational Hospital in Germany neighboring Lemgo city 40 years ago, during two years from October in 1977 to October in 1979. People from Lemgo also visited for surgeries and we had 40 to 50 surgeries every week by ten surgeons therefore I am glad to have a good relationship with Germany like this.

I heard that we would have a lecture with the theme of digestive diseases.

I believe that current skills of digestive diseases in our country must be the world top level.

The International Congress on Therapy of the International Medical Society of Japan has accumulated excellent achievements therefore I strongly hope that you can connect between Japan and European medicine mainly including Germany continuously.

Today, I truly appreciate Dr. Kenichi Ishibashi who gave me such opportunity and I would like to conclude my remarks by wishing further development in the International Medical Society of Japan and your health.

## Congratulatory message Grußbotschaft

Jürgen Kessing  
Oberbürgermeister der Stadt  
Bietigheim-Bissingen



### Grußwort für Internationale Medizinische Gesellschaft Japans

Sehr geehrte Damen und Herren,  
ich freue mich, Ihnen auch in diesem Jahr die besten GrüBe und Glückwünsche aus Bietigheim-Bissingen übersenden zu können. Der 57. Internationale Therapiekongress Internationalen Medizinischen Gesellschaft möge wiederum einige wegweisende Erkenntnisse der Medizin und Wissenschaft in Praxis und Lehre der japanischen Heilkunst einbringen

Als Partnerstadt von Kusatsu in Japan sind wir der Internationalen Medizinischen Gesellschaft Japans über ihren ehemaligen Präsidenten, Professor Dr. Choei Ishibashi, wie auch über Ihren heutigen Vorsitzenden, Dr. Kenichi Ishibashi, sehr herzlich verbunden. Die Partnerschaft geht zurück auf Dr. Erwin von Baelz, der sich als Arzt, Kunstfreund und Liebhaber der japanischen Kultur im ausgehenden 19. Jahrhundert und zu Beginn des 20.

Jahrhunderts in Japan wie in Deutschland einen großen Namen gemacht hat. Unsere Partnerschaft mit dem bekannten japanischen Kurort Kusatsu geht auf Dr. Erwin von Baelz zurück.

Sie wurde maßgeblich angeregt und in ihren Anfangsjahren getragen von Professor Dr. Choei Ishibashi, der für seine Verdienste im Jahre 1962 zum geehrten Bürger unserer Stadt Bietigheim-Bissingen ernannt wurde.

Die Partnerschaft besteht seit nunmehr 55 Jahren und leistet auch heute noch einen wichtigen Beitrag zur Vermittlung der Kulturen unserer beider Nationen an die Jugend sowie zum Aufbau beiderseitiger Freundschaften und zur Stärkung des Verständnisses für die japanisch-deutschen Interessen. Bis heute fühlen sich die Partnerstädte Kusatsu und Bietigheim-Bissingen dem Erbe von Dr. Erwin von Baelz verpflichtet, dem es vor allem am Herzen lag, die Menschen, unabhängig von ihrem Stand,

ihrer Herkunft, ihrer Religion Oder Nationalität zu verstehen, zu helfen und zu stärken.

Sein Wissen und das Wissen der Gesellschaft zu mehren, in der er lebte, war sein lebenslanges Bemühen.

Erwin von Baelz hat vor allem auf dem Gebiet der Medizin Brücken geschlagen zwischen Japan und Deutschland, aber auch zwischen der Kunst und Kultur beider Völker.

In diesem Sinne wünsche ich der Internationalen Medizinischen Gesellschaft Japans weiterhin erfolgreiches Wirken und einen guten Verlauf der diesjährigen Tagung. Die Stadt Bietigheim-Bissingen wird ihren Freunden in Japan stets eng verbunden bleiben.

Mit freundlichen Grüßen



Jürgen Kessing

## Grußbotschaft

Dr.Reiner Austermann  
Bürgermeister der Alten  
Hansestadt Lemgo



Sehr geehrter Herr Dr. Kenichi Ishibashi,  
Sehr geehrte Damen und Herren der Internationalen medizinischen Gesellschaft Japans, zu Ihrer 57.

Jahreshauptversammlung sende ich auch im Namen von Rat und Verwaltung der Alten Hanse-stadt Lemgo meine herzlichsten Grüße und wünschender Veranstaltung auf diesem Wege einen guten und erfolgreichen Verlauf.

Die Internationale Medizinische Gesellschaft Japans und die Engelbert-Kaempfer-Gesellschaft in Lemgo verbindet für alle Zeiten der Name Prof. Choei

Ishibashi, war er doch Mitbegründer unserer Engelbert-Kaempfer-Gesellschaft und der erste Präsident Ihrer Gesellschaft.

Auch im letzten Jahr durfte die Alte Hansestadt Lemgo zwei japanische Besuchergruppen im Lemgoer Rat-haus begrüßen. Dies ist uns immer eine besondere Ehre.

Für heute verabschiede ich mich von Ihnen, und es wäre uns eine große Freude, Sie Herr Dr. Ishibashi und eine Delegation der Internationalen Medizinischen Gesellschaft Japans in naher Zukunft in der Geburtsstadt Engelbert Kaempfers begrüßen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen Ihr



Dr. Reiner Austermann  
(Bürgermeister der Alten Hansestadt Lemgo)

## Congratulatory Telegram

Kenro Hori MD  
President, Japan Dentist Association

Please accept our sincere congratulations on the success of the 57th International Congress on Therapy.

We truly wish further development of your Society and the health of your members.

Nobuo Yamamoto MD  
President, Japan Pharmaceutical Association

Please accept our sincere congratulations on the success of the 57th International Congress on Therapy. We would like to express again our appreciation for your Society's contribution to the improvement of medical care in Japan and also the development of international medical exchanges through the hosting of lectures.

We would like to conclude by congratulating you on the successful Congress and truly wishing further development of International Medical Society of Japan in the future.

## **[Ishibashi Memorial Lecture]**

### **Introductory Message from the Chair**

Koichi Ito MD, PhD  
Managing director, IMSJ

Today, we asked Dr. POH Boon Min who enrolls in the Doctoral Programs of Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo to give a lecture.

After graduating from Monash University (biotechnology) in 2008, she worked in Qiagen and Novartis, and then became a graduate research student of Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo in 2015, and currently enrolls in the Doctoral Program Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo.

In the lecture, we asked her to give the lecture with the theme of searching cancer-related genes under genome wide by transposon mutagenesis method.

### **Sleeping Beauty transposon mutagenesis: a tool for cancer gene discovery in mice**

Dr. Boon Min POH  
Master`s Degree in Medical Genome,  
The Institute of Medical Science the University  
of Tokyo

As cancer continues to remain as the second leading cause of death globally, it is therefore with urgent need that the molecular pathology of these diseases are to be made clear, with the ultimate aim of finding an effective targeted treatment. In order to identify the possible culprit genetic aberrations, forward genetics approach has been widely used.

In the context of cancer research, forward genetics begins with introducing random mutations into the genome of subject animals through insertional mutagenesis, where an exogenous DNA sequence integrates into the host genome and therefore deregulates the normal expression of genes nearby the insertion site. Consequently, tumorigenesis would occur when the deregulation involves the activation of

proto-oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes.

Subsequent analysis on the tumor DNA for the most common mutated sites could then lead to the prediction of novel candidate cancer genes.

The Sleeping Beauty (SB) system represents one of the popularly used transposon-based mutagenesis systems. In this system, transposon, the mobile DNA elements, are randomly inserted into the genome by the "cut-and-paste" SB transposase enzyme, thereby deregulating the expression of genes that are nearby the sites of transposition. Apart from the unbiased genomewide insertional mutagenesis, tissue-specific mutagenesis is also possible with the use of Cre-mediated activation of SB transposase, allowing better control on the formation of tumor types of interest. In addition to the discovery of novel causative genes, SB mutagenesis could also help to examine the evolutionary events in the development of cancers or metastasis when

coupled with sensitizing mutations of different stages of certain cancers.

In this study, we used the Sleeping Beauty (SB) transposon system to introduce insertional mutagenesis into the developing mouse brain and successfully showed that the mobilized transposons managed to promote medulloblastoma (MB) formation in the cerebellum of either wild-type or Trp53R172H mutant mice. By performing sequence analysis of the transposon

insertion sites in these WT and Trp53R172H tumors, followed by the subsequent search for common insertion sites (CIS), a total of 26 CIS genes were identified. Foxr2 was found to be the most frequently mutated gene in the screening and the pattern of transposon insertions suggested an oncogenic function for Foxr2.

Foxr2 belongs to the forkhead box protein superfamily, in which deregulated expression of several key members have been indicated to play crucial roles in cancer initiation, maintenance and progression. However, the role of Foxr2 in brain cancer remains elusive. In human MB, FOXR2 is strongly expressed in the Sonic Hedgehog (SHH) subgroup of MB.

In vitro functional analysis of Foxr2 showed that its overexpression promoted proliferation of cerebellar

granule neuron precursors (CGNPs), the cell-of-origin for the SHH subgroup MB. To verify the in vivo effect of Foxr2, we conditionally overexpressed Foxr2 in the entire mouse brain, and cerebellum were harvested at different stages for analysis. We found hyperproliferation of CGNPs in Foxr2-overexpressing cerebellum. The expression of SHH

pathway-related genes were significantly upregulated in Foxr2-overexpressing cerebellum. Abnormal clusters of granule neurons were found in Foxr2-expressing cerebellum in adult mice. These evidence indicated the growth-promoting role of Foxr2 in vivo as well as its possible interaction with the SHH pathway to regulate the process of MB formation. Taken together, our study demonstrated the utility of transposon mutagenesis screening to discover candidate cancer driver genes in mice

## Introductory Message from the Chair

Taro Kondo MD, PhD  
Managing director, IMSJ

It was difficult to recover chronic diseases completely by internal medicine so far however medical science shows remarkable progress therefore we are having an era when we can recover completely and eradicate digestive diseases.

Today, we asked many doctors who research and examine at the forefront about Helicobacter pylori and gastric cancer, inflammatory bowel disease, and hepatitis C to give us lectures respectably.

## Lectures on Medicine

### Lecture I

#### H. pylori infection and Gastric cancer

Hidekazu Suzuki, MD, PhD, FACC, AGAF, RFF  
Professor, Medical Education Center, Keio  
University School of Medicine

Helicobacter pylori (H. pylori) was isolated and

cultured from human stomach for the first time by Drs. Warren and Marshall in Australia in 1982. Thereafter for 35 years, it has become clear now that this bacterium is involved not only in the onset and recurrence of gastroduodenal ulcers but also in the onset of chronic gastritis, non-cardiac gastric cancer, gastric MALT lymphoma, immune thrombocytopenic purpura (ITP) etc. Especially, the relation with gastric carcinogenesis is interesting, and in addition to the in vitro results by H. pylori derived oncoprotein CagA, the in vivo results by Mongolian gerbil's infection model and so on, a lot of knowledge accumulated also from epidemiological and clinical studies. Furthermore, whether gastric carcinogenesis could be prevented by H. pylori eradication therapy was confirmed by meta-analysis of many clinical trials or the interventional cohort study for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic treatment of initial early gastric cancer. However, it has also been found that the effect for gastric cancer prevention by the eradication is different depending on the degree of progression of atrophic gastritis, a premalignant lesion of gastric cancer, or the age at the time of eradication, and it can not be 100% preventable by eradication. At present, the appropriate follow-up interval according to the gastric cancer risk of gastric mucosa is not clear. Recently, the Japan Society for Helicobacter Research (JSHR) started a nationwide prospective study for H. pylori eradicated cases named Japan Registry for H. pylori Eradication (JRPE), which prospectively observes gastric cancer onset after the eradication. Since the approval for national insurance for H. pylori eradication to H. pylori-infected gastritis in 2013, its eradication therapy for all infected persons has been started in Japan. Although regimens using clarithromycin for primary eradication and metronidazole for secondary one are generally used, due to the recent increase in clarithromycin-resistant bacteria, the order of these regimens is questionable. In the future, in order to effectively suppress all gastric cancers in Japan, we should set the appropriate eradication age, adequate surveillance interval, appropriate eradication regimen that does not generate resistant bacteria. From the viewpoint of global public hygiene, it is requested to confront H. pylori infection.

## Lecture II

### Ulcerative colitis and Crohn's disease

Masayuki Saruta ,MD, PhD  
Professor,  
Department of gastroenterology and  
hepatology  
The Jikei University school of medicine

In Asian countries especially in Japan, the number of IBD patients is dramatically increasing. The number of UC and CD patients in JAPAN in 2014 was more than 180,000 and 40,000 respectively.

The characteristic feature of UC is classified in pancolitis type, left-sided colitis type, and proctitis type, and the characteristic feature of CD is also classified in small bowel type, colonic type, and ileocolonic type. At present both disease is incurable disease, therefore the treatment strategy is to achieve remission and maintain a complete remission.

The clinical stratification of UC is classified in mild (more than 60%), moderate (approximately 30%), and severe to fulminant (less than 5%). Previous papers reported that almost half of the UC patients have chronic continuous or chronic intermittent disease type. Therefore, it is very important to control mild active UC by mesalazine at outpatient clinic. Several treatments for IBD, including AZA/6-MP, anti-TNF-alpha antibodies such as infliximab (IFX), adalimumab (ADA) and Golimumab (GOL), and even mesalazine have been associated with induction of apoptosis of lamina propria T lymphocytes. Medical management of UC refractory to corticosteroids is limited to cyclosporine, IFX, ADA, GOL, and tacrolimus, and surgery such as total colectomy is often required. Recently, surgical treatment ratio for UC is decreasing dramatically because the efficacy ratio by anti-TNF-alfa antibody treatment is extremely positive results. Anti-TNF antibody is also useful for corticosteroid refractory CD and can achieve complete clinical remission. Anti-TNF-alpha antibody seems to be a kind of miracle medicine because it is first medication to achieve complete remission with mucosal healing in IBD. Accordingly, IBD patients with sustained remission can keep stable condition and can recover quality of life.

In this session, I will present how to evaluate, treat, and manage severe to IBD such as UC and CD from the aspect of internal medicine.

## Lecture III

### The Way to Conquering Hepatitis C Virus-Associated HCC

Kazuhiko Koike, MD, PhD  
Professor  
Department of Gastroenterology, Graduate  
School of Medicine,  
The University of Tokyo

Approximately 170 million people are infected with Hepatitis C virus (HCV) worldwide, and 1.3 million people are still HCV-positive in Japan. A substantial proportion of patients with chronic hepatitis C eventually develop hepatocellular carcinoma (HCC), which is one of the leading causes of death worldwide. In Japan, because the nationwide spread of HCV occurred in 1950-60s and the spread had virtually terminated after 1992, a large segment of the HCV carriers has now become over the age of 70 years, facing a high risk for HCC development.

The recent development of efficient antiviral treatments for HCV with direct-acting antivirals (DAAs), therefore, is delightful news to such patients. Now, we are in the stage of interferon-free treatment with DAA combos in Japan since 2014, resulting in the sustained virological response (SVR) rate of >95%. The final goal of anti-HCV treatment is to prevent death of liver diseases, in particular, of HCC. Because the spread of HCV occurred earlier in Japan than that in other areas, the incidence of HCV-associated HCC and the death had been high and increasing over these 30 years. However, now it is on a declining trend. The successful, though not complete, program of antiviral treatment for HCV infection, together with the great progress in surveillance and treatment of HCC, in Japan, contributed to this achievement. This is particularly attributable to the traditional universal health-insurance system in Japan, as well as the Special Program for Hepatitis-related Medical Care (financial support), stemming from the unprecedented

Basic Act on Hepatitis Measures legislated in 2009.

The Japan's experience on conquering HCV-associated HCC with antiviral treatments in the elder cohort, though not satisfactory, may be helpful to other countries/areas where HCV carriers would be reaching the peak age of HCC development in the near future.

## Introduction of speaker of discourse

Kenichi Ishibashi MD, PhD  
Chairman, Board of Directors, IMSJ

In the third session "Impression", we will hear Dr. Georg Loer, who is President of NRW Japan K.K.

After completing Economics and Social History of the University of Tuebingen in Germany, he completed bachelor degrees of History and Japanology in International Christian University, the University of Tokyo, and Free University of Berlin. After graduating, he succeeded as corporate banker and held significant titles in Germany, Japan, Indonesia, and China (Hong Kong) until 2006.

After that, he experienced a consultant of a project between Japan and Germany (until 2007), and now he was assigned to position of President of NRW Japan K.K.

## Discourse

### Europe, the EU and the Euro - Reminiscences and Perspectives of a European from Post-War Germany -

Georg Löer  
President  
NRW Japan K.K.

In the 57th International Congress on Therapy, I would like to express my sincere appreciation everyone in the International Medical Society of Japan including Dr. Kenichi Ishibashi who is Chairman for giving me the opportunity to talk about my "impression" about the theme above.

The primary reason why I selected the theme of EU is that we have much more people who express a doubt or an objection to the concept of "EU" or all organizations or activities concerning it. I will not say that there is no evidence in such a doubt or criticism however I would like to consider some ideas about why "EU" was originally established or the significance of EU's existence at present.

At present, 28 countries joined EU including UK and it has the third largest population with 510 million people in the world following China and India. Considering that 24 official languages are used in EU, needless to say, the immense scale must be the symbol of diversity. EU who is Supranational institution or main institutions who transfer a certain authority to a subject who transcends nations include Central Bank, European Court of Justice, and other institutions that are well known in addition to European Parliament, European Commission, European Council, and Council of the European Union. I can say that EU is established upon three basic ideas for "European". The first one is to address common issues or problems not by "conflicting" but by "cooperating". The second one is to work on "life without national borders or boundaries" and the third one is to "always solve problems together". At the end of the Second World War, The whole of Europe was seriously devastated therefore six countries who are the core of EU (France, Belgium, Luxembourg, Netherlands, Germany, and Italy) firstly established the European Coal and Steel Community under the Paris Convention in 1951 after deciding to never have wars. These six countries further established EU (European Economic Community and European Atomic Energy Community) under the Treaty of Rome in 1957/1958. The European integration started from here has been developed only in Western Europe in the Cold War era.

EU had more influence successively by the dissolution of the Soviet Union started from the fall of the Berlin Wall in 1989, German reunification afterward, and demolishing the Iron Curtain and ten countries decided to newly join EU at once by the eastward expansion of EU in 2004. Previous to the matter, EU already decided to aim at political



integration and currency integration under the Maastricht Treaty in 1992. This Treaty on EU especially comprises three pillars; single currency/Euro, European communities, common foreign/security policy, and cooperation in justice and home affairs. A compromise required for the way to political integration was suggested under the Lisbon Treaty in 2007/2009 while EU implemented further reformation of basic treaties and enhanced the involvement of citizens in each EU country. In this way, EU has been expanded from the first stage with six countries to 28 countries after several stages until 2013.

As one of the person who was born after the war, I believe it was an important and valuable result that EU could realize an idea "not by conflicting but by cooperating". Also, I would like to highly evaluate that they could realize an excellent idea, freedom of movement as "life without national borders or boundaries". Furthermore, I ensure that currency integration into Euro must be a correct step.

Of course, I cannot say that the expansion of EU or EU integration at all levels always brings about good results. Even though there are many issues such as bloated EU institution/organization, policy under EU government officials' initiative, intention

of democratic party in each country not directly reflected, and complex decision-making process, I will not say that EU is not necessary. Each institution in EU has accomplished significant results in the European currency crisis after the bankruptcy of Lehman Brothers, European economy finally got on the right track for growth, and the unemployment rate has been considerably recovered in Southern Europe. Especially, German economy takes a lead in economy of other European countries and France implements a bold reform under President Macron while the politics in Germany are confusing.

For the next several years, I think that the refugee problem or EU Brexit in UK will directly hit continuously each institutions such as EU countries and EU commissions however I believe that EU can definitely overcome this challenge. In order to survive in the world and contribute to the world in a good way, EU will be more important. Furthermore, EU and Japan who are mutually big trading partner and sharing democratic values, through a strategic partnership agreement or free trade agreement, will enhance the mutual relationship and expand/increase trade to make more profits for both parties and have a deeper relationship.

## 第57回総会開催にあたりまして多大なご寄付を賜りました。 ご関係各位に改めてお礼申し上げます。

法人 (36 社)

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| エー・エム・プロダクツ株式会社     | あすか製薬株式会社        |
| アステラス製薬株式会社         | バイエル薬品株式会社       |
| 中央内科クリニック           | 第一三共株式会社         |
| 大日本住友製薬株式会社         | 獨協医科大学           |
| ファイザー株式会社           | 学校法人 京華学園        |
| 医療法人社団 健隆会 石橋医院     | 伊藤病院             |
| 一般財団法人ザブラフクリニック     | 一般財団法人日本医薬情報センター |
| 一般社団法人世田谷区医師会       | 薬樹 SMO 株式会社      |
| 株式会社スズケン            | 株式会社東京公衆衛生研究所    |
| 公益社団法人日本薬剤師会        | 公益社団法人日本歯科医師会    |
| 公益社団法人東京都医師会        | 興和株式会社           |
| MSD 株式会社            | 日本光電工業株式会社       |
| 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | 日本イーライリリー株式会社    |
| 日本新薬株式会社            | ノバルティスファーマ株式会社   |
| ノボノルディスクファーマ株式会社    | サノフィ株式会社         |
| 塩野義製薬株式会社           | 武田薬品株式会社         |
| 東京慈恵会医科大学           | 大正富山医薬品株式会社      |
| 宝酒造株式会社             | ヤクルト本社中央研究所      |

(ABC 順)

## 賛助会員一覧

|                  |                    |                     |
|------------------|--------------------|---------------------|
| アークレイマーケティング株式会社 | あすか製薬株式会社          | アストラゼネカ株式会社         |
| 中外製薬株式会社         | 第一三共株式会社           | 大日本住友製薬株式会社         |
| 獨協医科大学           | エーザイ株式会社           | フジカ株式会社             |
| 藤永製薬株式会社         | 株式会社じほう            |                     |
| グラクソ・スミスクライン株式会社 | 株式会社診断と治療社         | 株式会社スズケン            |
| 株式会社ツムラ          | 公益財団法人日本医師会        | 公益財団法人日独協会          |
| 興和株式会社           | 協和発酵キリン株式会社        | MeijiSeika ファルマ株式会社 |
| MSD 株式会社         | 日本新薬株式会社           | ニプロ株式会社             |
| 小野薬品工業株式会社       | ロシュダイアグノスティックス株式会社 |                     |
| サノフィ株式会社         | 株式会社三和化学研究所        |                     |
| 大鵬薬品工業株式会社       | 大正富山医薬品株式会社        | 宝酒造株式会社             |
| 武田薬品工業株式会社       | 帝人ファーマ株式会社         | 鳥居薬品株式会社            |
| ヤクルト本社中央研究所      |                    |                     |

(ABC 順)