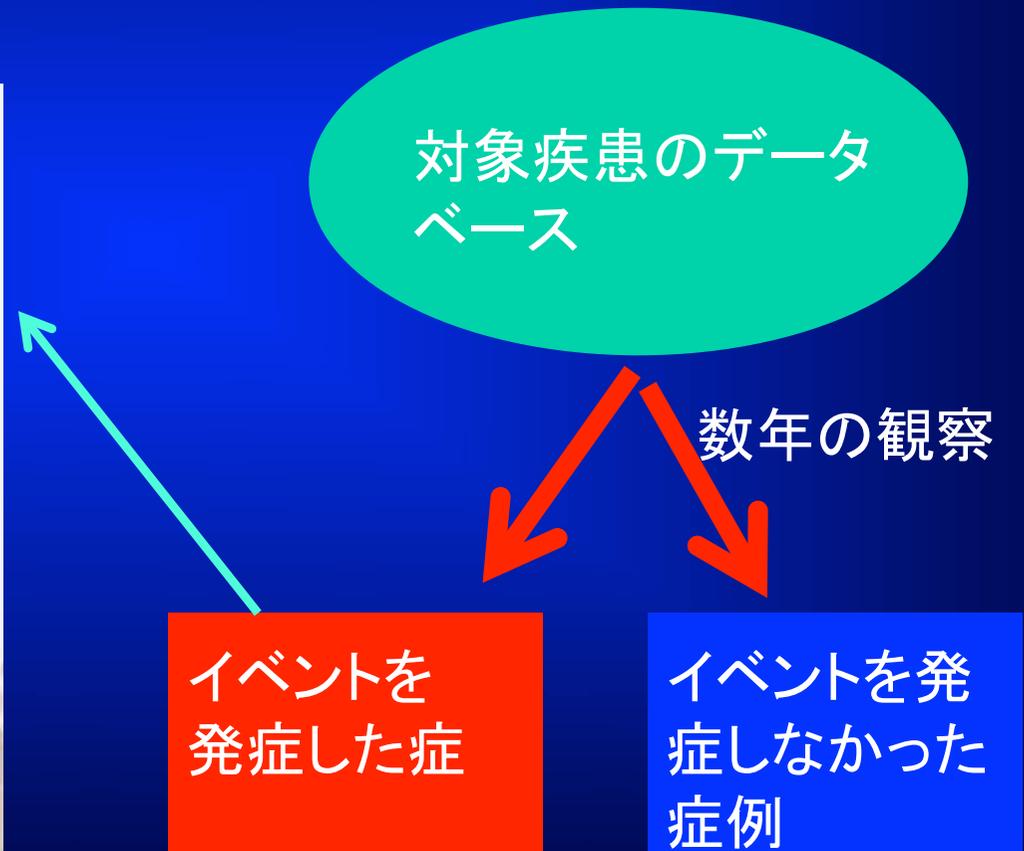


現在の医学には、個別の症例の将来を精緻に予測することも、その予測に応じた個別的介入の根拠の理論もありません

現在の医師の医療介入の根拠は
全て過去の経験です



観察期間内にイベントを発症した症例と非発症症例を比較して発症に関与した因子を見つけるか?、予め薬剤介入、非介入の2群に振り分けて両者の差異を見つけるかとの差はあるますが..

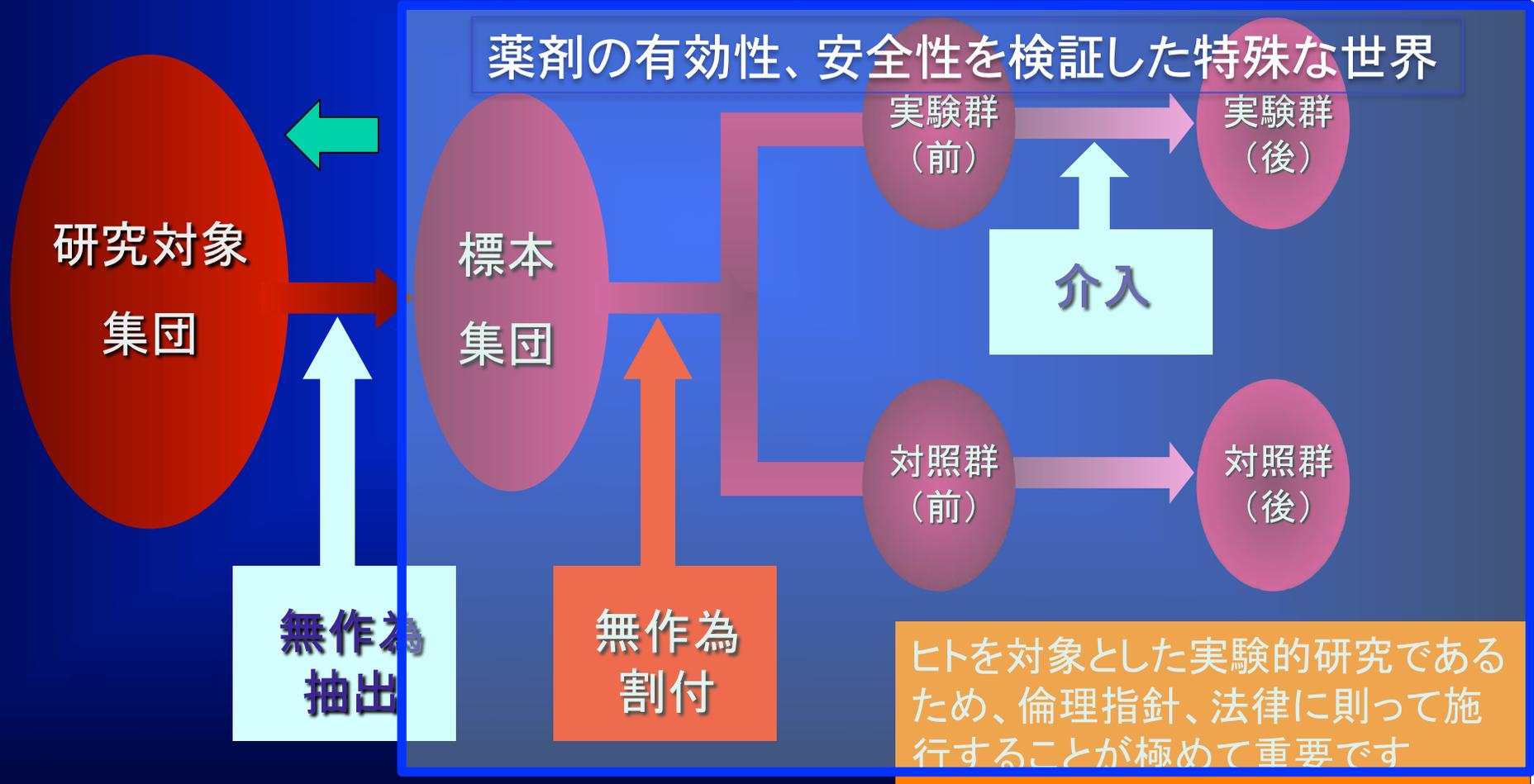


「**実際の経験**」以外に頼れるものがないので、「**新薬、新規治療の開発**」にも「**定型化された経験**」を使うルールとなりました

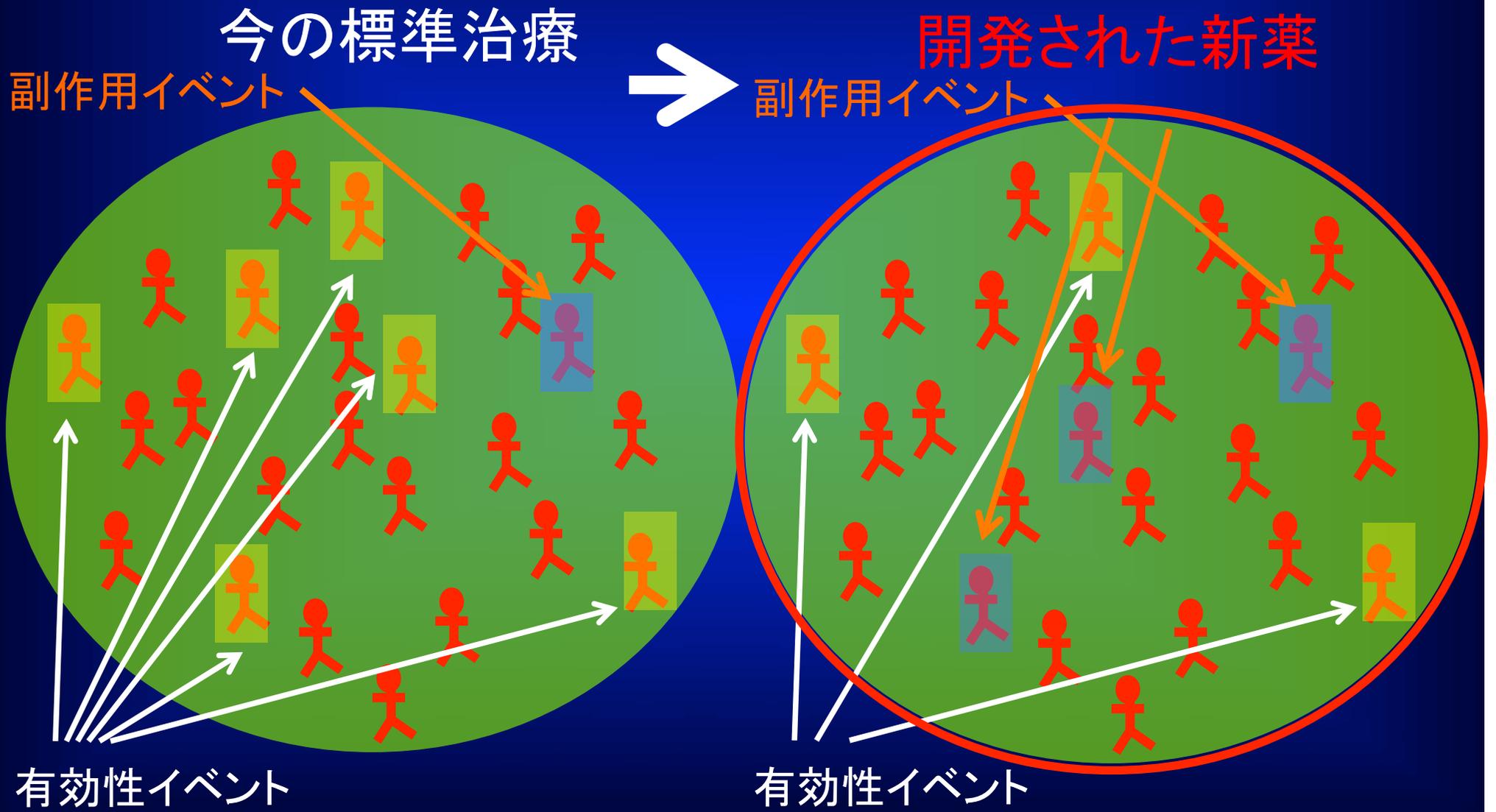
1) 対象を代表できるだけの十分な数の症例を集めて

2) 医師も、患者もどの治療を受けているか分からないように(新しい治療を受けるとよくなるかも、との思いが結果に影響を与えないように)

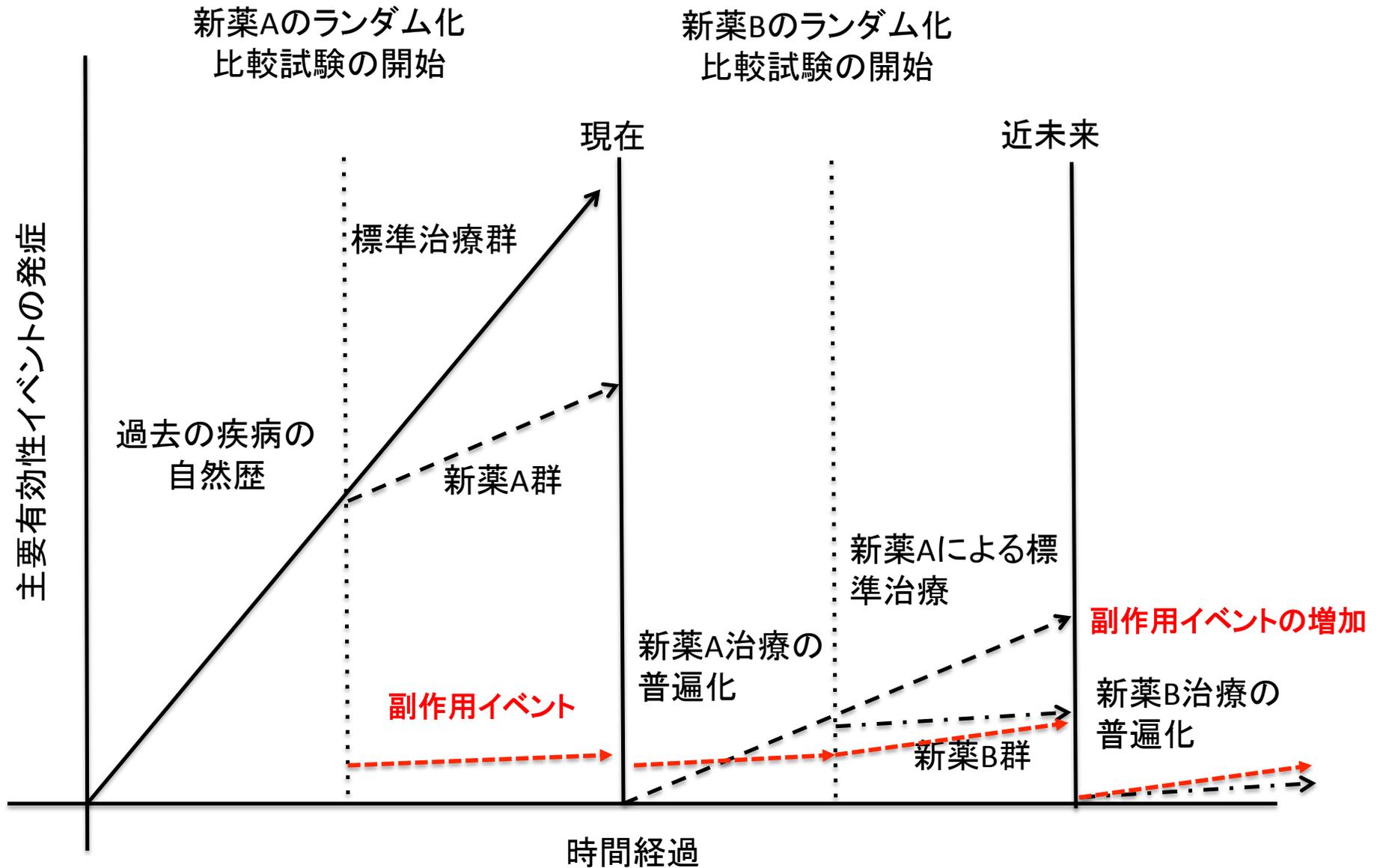
臨床試験の対象とされた一般的な症例と、臨床試験の対象となった特殊な標本集団の差異が大きいことが問題です



世界の対象疾患全体を代表できる十分な症例数をサンプルとして、今の標準治療下より新薬にて有効性イベントが減少し(安全性イベントが増加しなければ)、「開発された新薬」が次世代の標準治療となります

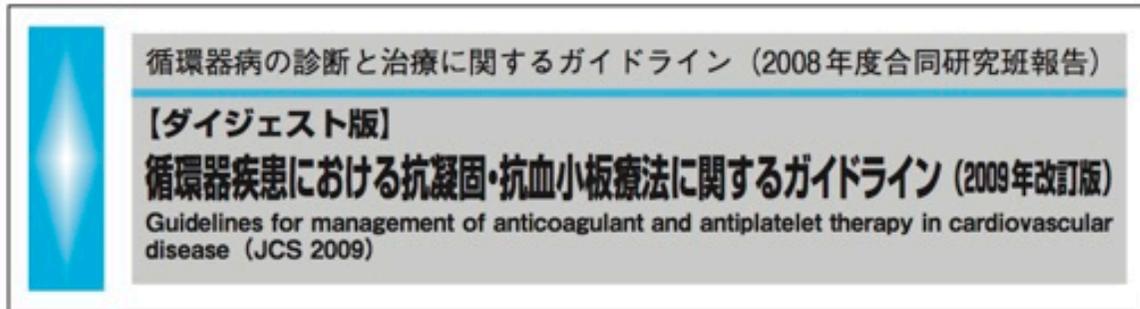


疾病の自然歴の悪い時には、ランダム化比較試験の結果に基づく「標準医療の転換」は容易でした。医療の進歩とともに科学的な「標準医療」がメリットのみでなくなりました



(後藤信哉. 日本血栓止血学会雑誌, 2012)

世界中で施行されたランダム化比較試験の結果を一冊にまとめたものが「診療ガイドライン」と呼ばれます



皆さんが病院を受診すると「診療ガイドライン」に従った「科学的な」医療介入を受けることになります

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本血栓止血学会，日本小児循環器学会，日本神経学会，日本心血管インターベンション学会，日本人工臓器学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本脳卒中学会，日本脈管学会，日本臨床血液学会

班長	堀 正 二	大阪府立成人病センター	協力員	岩 出 和 徳	国立病院機構横浜医療センター循環器科
班員	池 田 康 夫	早稲田大学先進理工学部		上 塚 芳 郎	東京女子医科大学循環器内科
	石 丸 新	戸田中央総合病院血管内治療センター		海 北 幸 一	熊本大学循環器病態学
	井 上 博	富山大学第二内科		後 藤 信 哉	東海大学内科学系（循環器内科）
	内 山 真一郎	東京女子医科大学神経内科		坂 田 泰 彦	大阪大学循環器内科
	小 川 久 雄	熊本大学循環器病態学		坂 本 知 浩	済生会熊本病院循環器科
	川 副 浩 平	聖路加国際病院ハートセンター		佐 藤 直 樹	日本医科大学集中治療室
	米 田 正 始	豊橋ハートセンター		篠 原 徳 子	東京女子医科大学循環器小児科
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		中 居 賢 司	岩手医科大学歯学部歯科内科分野
	中 澤 誠	脳神経疾患研究所付属総合南東北病院小児科		宮 田 茂 樹	国立循環器病研究センター臨床検査科
	中 谷 武 嗣	国立循環器病研究センター移植部		村 崎 かがり	東京女子医科大学循環器内科
	野々木 宏	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門		矢 坂 正 弘	国立病院機構九州医療センター脳血管内科
協力員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科		山 内 孝	大阪大学心臓血管外科

外部評価委員

鳥 田 和 幸	自治医科大学循環器内科	友 池 仁 暢	国立循環器病研究センター
高 本 眞 一	三井記念病院	永 井 良 三	東京大学循環器科

(構成員の所属は2010年7月現在)

11 心血管疾患高リスク症例の一次予防

クラスI

- 1 高リスクの脂質異常症におけるイコサペント酸エチル（EPA）投与の考慮。

クラスII

- 1 複数の冠危険因子を持つ高齢者に対するアスピリン投与。

クラスIII

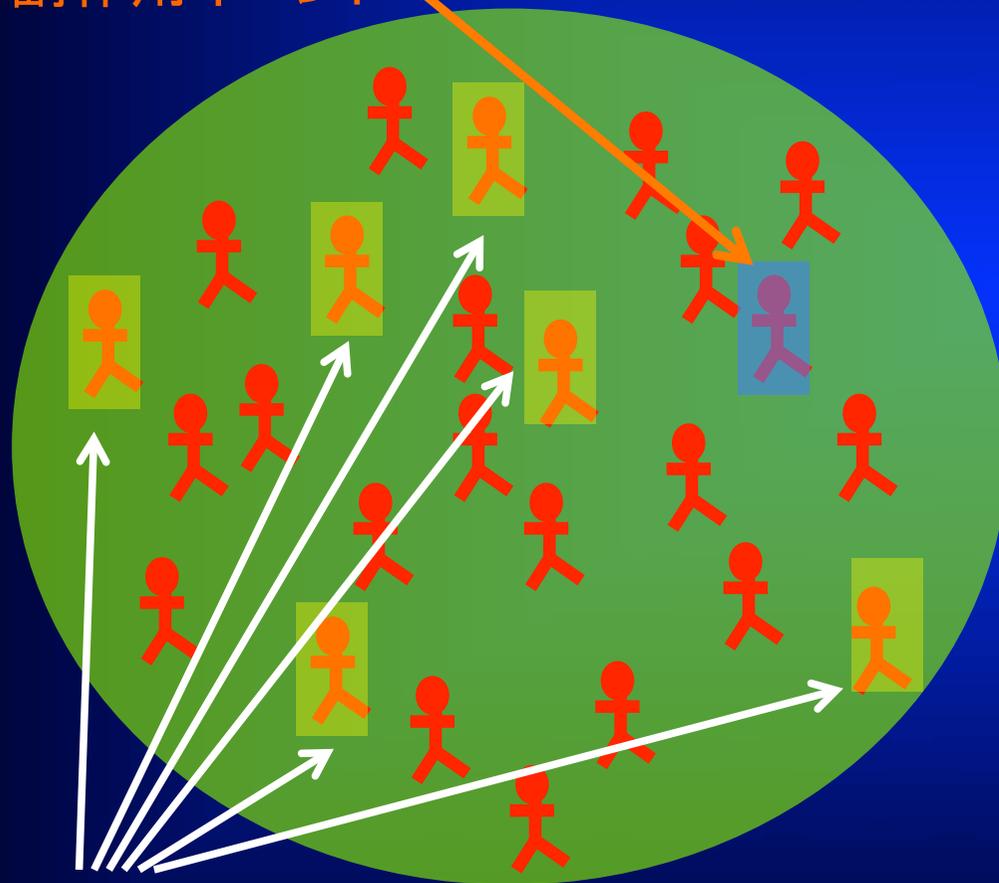
- 1 若年者に対するアスピリン投与。

科学技術の進歩した現在でも「科学的医療」の「科学の質」は低すぎると思いませんか？

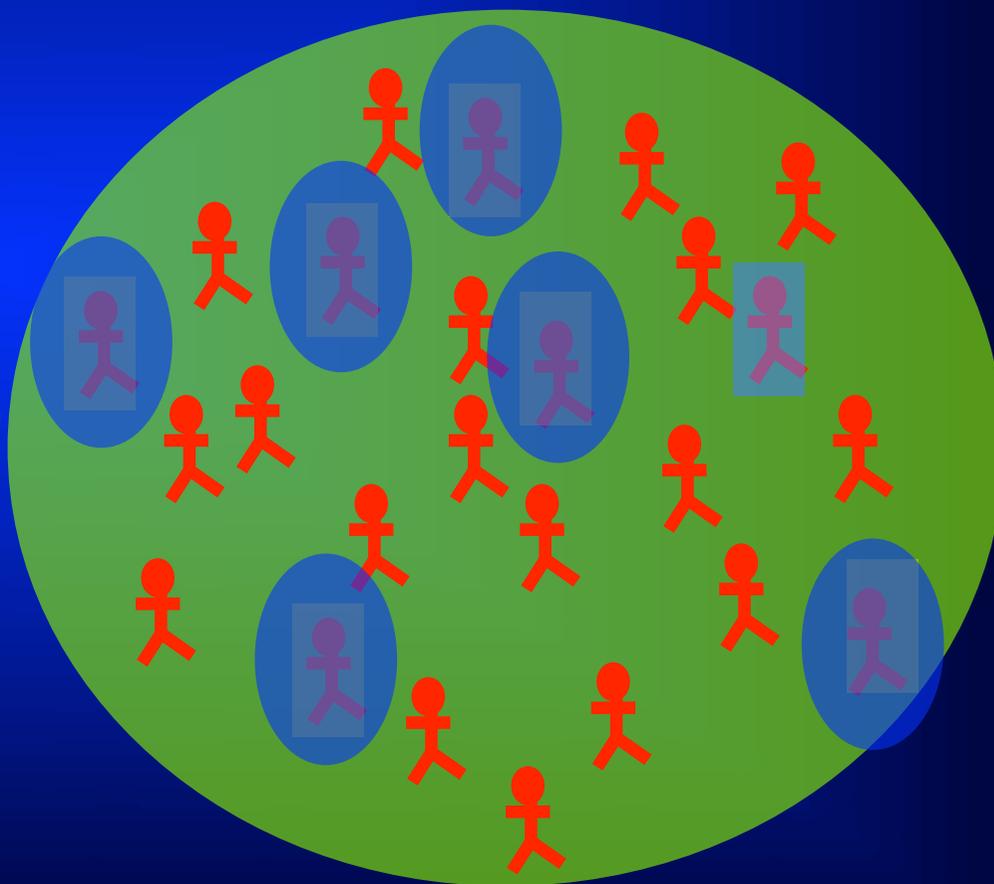
「一般的な患者集団」に一律に「標準的介入」をするよりも、近未来に「がん」、「心筋梗塞」、「死亡」など本当に避けたいイベントを起こす個人を対象とした科学的予測に基づいた「個別化医療」が必要とは思いませんか？

一般的患者集団

副作用イベント



医療介入のメリットの高い個人を標的とした個別化医療



主要イベント

「個別化医療」の実現に「スパコンとIT技術」を応用する 方法は2つあると考えます

- 帰納的アプローチ
- 演繹的アプローチ

選択基準

必須項目

文書同意取得

45歳以上

少なくとも
4つのうち
1つを満たす

除外基準

- ①フォローアップ時の来院が困難な患者
- ②入院患者
- ③他の臨床試験に参加している患者

1. 立証された脳血管疾患
虚血性脳卒中、
一過性脳虚血発作

2. 立証された冠動脈疾患
狭心症、心筋梗塞、
冠血管形成術/ステント

3. ABI 0.9未満の、立証された
間歇性跛行の既往、
現在罹患している患者

4. 少なくとも
3つのアテローム血栓症
の危険因子がある

- 1. 男性 65 歳以上、
女性 70 歳以上
- 2. 喫煙 > 15 本 / 日
- 3. I 型 / II 型糖尿病
- 4. 高コレステロール血症
- 5. 糖尿病性腎症
- 6. 高血圧
- 7. 安静時 ABI < 0.9
- 8. 無症候性頸動脈狭窄
(70%以上)
- 9. 頸動脈プラーク
(1箇所以上)

多くの医師が電子カルテを用いて、診療情報をデジタル化しているにもかかわらず、カルテと別個の症例登録システムを用いている現在は将来のイベント発症と関わる因子の数は限定的です(スパコンが不要なレベルです)

現在の医師の医療介入の根拠は
全て過去の経験です



外来通院中の動脈硬化性疾患の症例の登録(世界中の症例の極一部)

4年の観察

心血管死亡／心筋梗塞／脳卒中を
発症した症例

心血管死亡／心筋梗塞／脳卒中を
発症しなかった
症例

REACH Registry

電子カルテとは別個の症例登録システムに世界から6万8千例程度の症例を登録する程度で今までは「ビックデータ」でした(経験の数値データベース化)

North America 28,330

Canada: 1,998
USA: 26,332

Latin America 1,970

Brazil: 444
Chile: 256
Mexico: 915
Interlatina*: 355

Europe 23,830

Austria: 1,590
Belgium: 391
Bulgaria: 1,000
Denmark: 425
France: 4,653
Finland: 311
Germany: 5,644
Greece: 708
Hungary: 965
Lithuania: 100
Netherlands: 332
Portugal: 221
Romania: 2,017
Russia: 999
Spain: 2,551
Switzerland: 698
Ukraine: 600
United Kingdom: 625

Middle East 863

Israel: 390
Kingdom of Saudi Arabia: 203
Lebanon: 120
United Arab Emirates: 150

Japan: 5,197

Asia 5,987

China: 711
Hong Kong: 195
Indonesia: 504
Malaysia: 527
Philippines: 1,039
Singapore: 894
South Korea: 510
Taiwan: 1,081
Thailand: 526

Australia 2,877

2,877

- Interlatina: Panama, Costa Rica, Cuba, Dominican Rep, Ecuador, Guatemala, Peru
- Up to 15 patients/site (up to 20 in the US)

6万8千例の症例を4年間観察して、心血管死亡／心筋梗塞／脳卒中の発症率を調べる程度でインパクトファクター30の雑誌に掲載されます (Natureが42ですの
で...)

(Bhatt DL, et al. JAMA, 2010)

Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Kim A. Eagle, MD

E. Magnus Ohman, MD

Alan T. Hirsch, MD

Shinya Goto, MD, PhD

Elizabeth M. Mahoney, ScD

Peter W. F. Wilson, MD

Mark J. Alberts, MD

Ralph D'Agostino, PhD

Chiau-Suong Liao, MD, PhD

Jean-Louis Mas, MD

Joachim Röther, MD

Sidney C. Smith Jr, MD

Geneviève Salette, PharmD, MSc

Charles F. Contant, PhD

Joseph M. Massaro, PhD

Ph. Gabriel Steg, MD

for the REACH Registry Investigators

PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOSIS are at elevated risk of ischemic events but, depending on their specific manifestations of atherothrombosis, may have varying degrees of future risk for ischemic events. Accurate knowledge of the major determinants of subsequent ischemic risk

Context Clinicians and trialists have difficulty with identifying which patients are highest risk for cardiovascular events. Prior ischemic events, polyvascular disease, and diabetes mellitus have all been identified as predictors of ischemic events, but their comparative contributions to future risk remain unclear.

Objective To categorize the risk of cardiovascular events in stable outpatients with various initial manifestations of atherothrombosis using simple clinical descriptors.

Design, Setting, and Patients Outpatients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease or with multiple risk factors for atherothrombosis were enrolled in the global Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry and were followed up for as long as 4 years. Patients from 3647 centers in 29 countries were enrolled between 2003 and 2004 and followed up until 2008. Final database lock was in April 2009.

Main Outcome Measures Rates of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke.

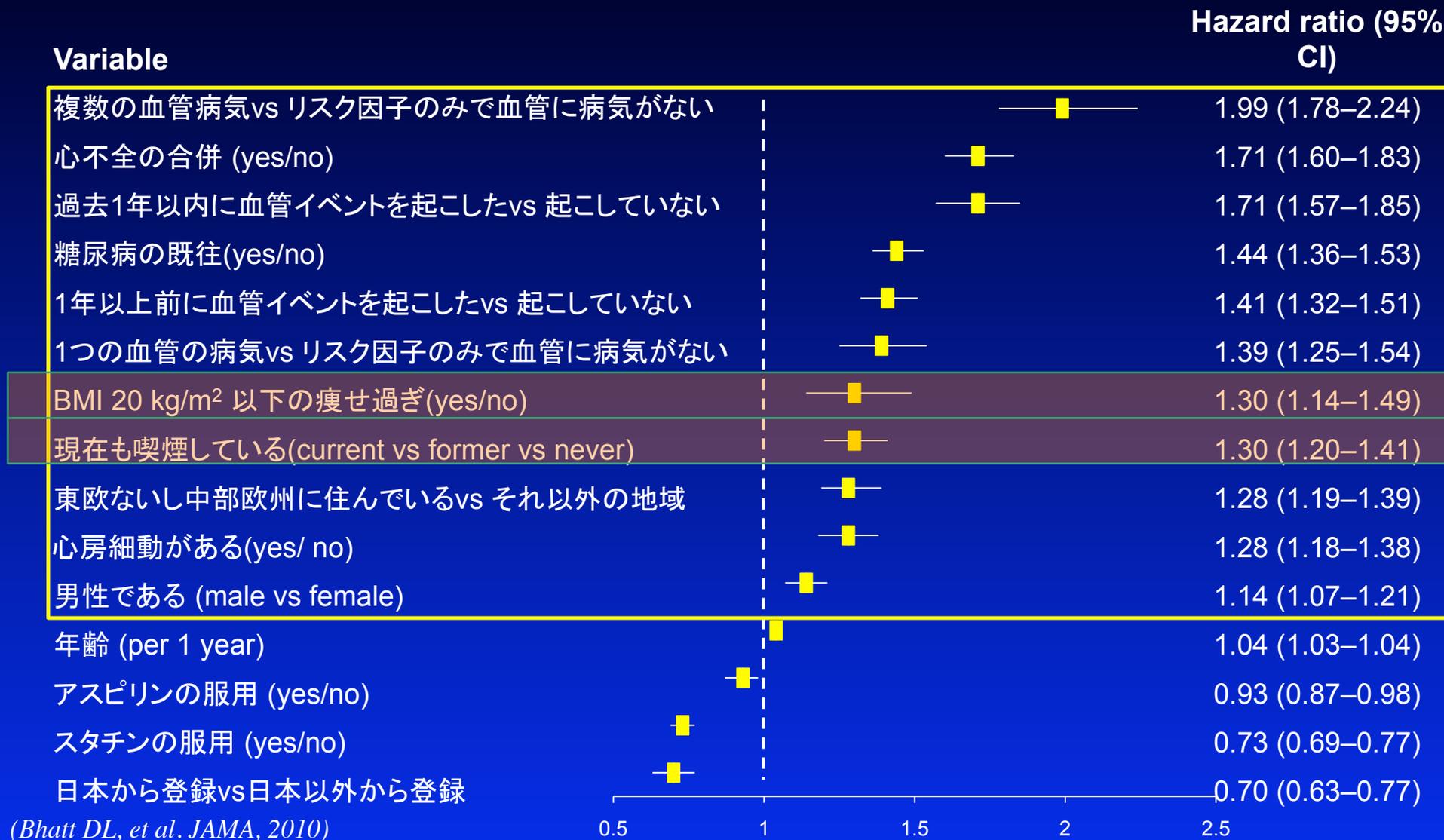
Results A total of 45 227 patients with baseline data were included in this 4-year analysis. During the follow-up period, a total of 5481 patients experienced at least 1 event, including 2315 with cardiovascular death, 1228 with myocardial infarction, 1898 with stroke, and 40 with both a myocardial infarction and stroke on the same day. Among patients with atherothrombosis, those with a prior history of ischemic events at baseline (n = 21 890) had the highest rate of subsequent ischemic events (18.3%; 95% confidence interval [CI], 17.4%-19.1%); patients with stable coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease (n = 15 264) had a lower risk (12.2%; 95% CI, 11.4%-12.9%); and patients without established atherothrombosis but with risk factors only (n = 8073) had the lowest risk (9.1%; 95% CI, 8.3%-9.9%) (P < .001 for all comparisons). In addition, in multivariable modeling, the presence of diabetes (hazard ratio [HR], 1.44; 95% CI, 1.36-1.53; P < .001), an ischemic event in the previous year (HR, 1.71; 95% CI, 1.57-1.85; P < .001), and polyvascular disease (HR, 1.99; 95% CI, 1.78-2.24; P < .001) each were associated with a significantly higher risk of the primary end point.

Conclusion Clinical descriptors can assist clinicians in identifying high-risk patients within the broad range of risk for outpatients with atherothrombosis.

JAMA. 2010;304(12):doi:10.1001/jama.2010.1322

www.jama.com

インパクトファクター30の雑誌で解析したパラメーターの数はこの程度です



(Bhatt DL, et al. JAMA, 2010)

皆さんが本気になれば、医療機関を受診した全ての症例の診療情報をデータベース化して「帰納的科学」としての医療の質を一気に高めることができます

問診、身体所見などの記述的情報のデジタル化

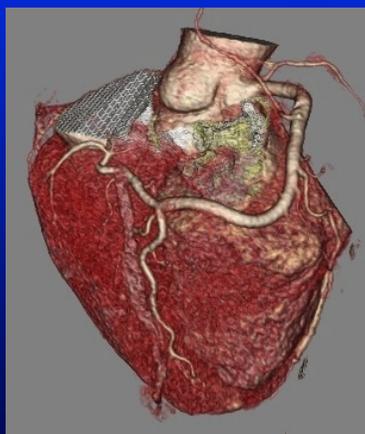
- 主訴：胸痛、動悸、労作時呼吸困難など10程度にパターン化
経過：5W1Hをパターン化
既往歴：糖尿病、高血圧などを有無のデジタル化
家族歴：突然死などのパターン入力（将来はパーソナルゲノム情報に代替）
生活歴：喫煙？本、アルコール、コーヒーなどのパターン
身体所見：血圧、脈拍、呼吸数、体温などのデジタル情報および心音、呼吸音、心雑音などを10程度にパターン化してデジタル化



血液サンプルから得られる情報は既に多くがデジタル化されています

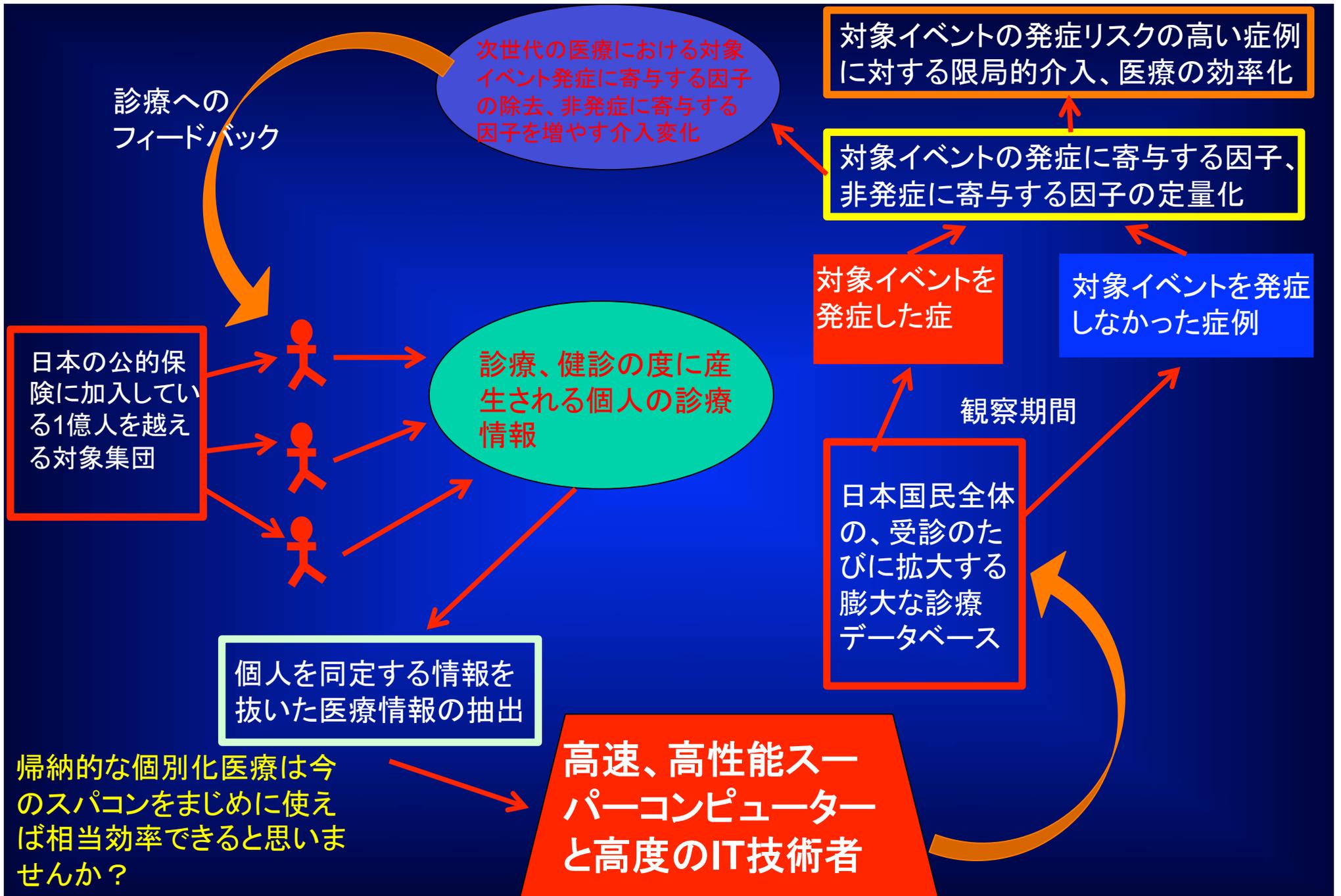
- コレステロール、肝機能、腎機能など既にデジタル化し、かつ一般診療にて取得される情報
- パーソナルゲノム情報
- 新規に開発されたバイオマーカーなど

診療画像情報のデジタル情報化をさらにすすめて



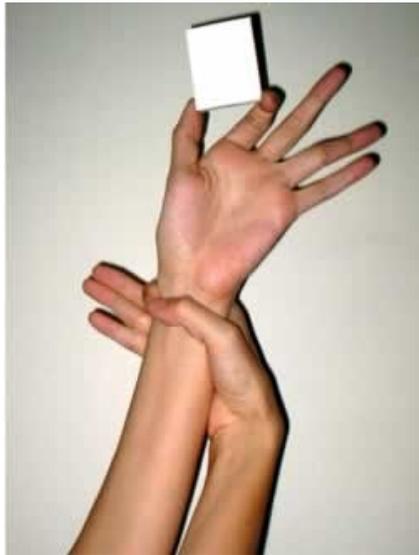
- 心電図、胸部レントゲンなど一般的検査診断のパターン化
- CT, MRI画像診断のパターン化
- 個人の特徴を示す画像情報パターンをデジタル情報として取得

薬剤介入、手術介入などの医療介入のデジタル情報化

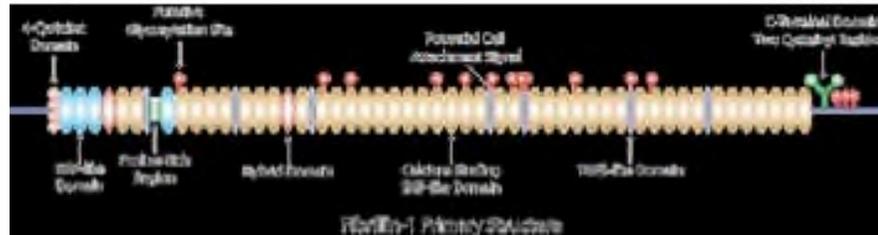


個人の特性に基づいた構成論的医療介入の論理

長い時間の中に、ある個人にほぼ確実に起こるイベントの予防を対象する薬剤であれば「患者集団」でなく、「個人」における評価が可能であることが理解できましょう

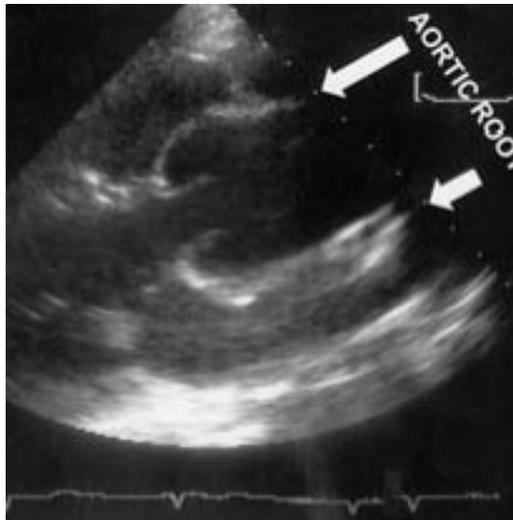


この病気はFibrillinという蛋白の異常で



「パーソナルゲノム」の時代は、「頻度の高い疾病においても」においても「パーソナルゲノム」に基づいた「個別化医療」の時代かも知れません

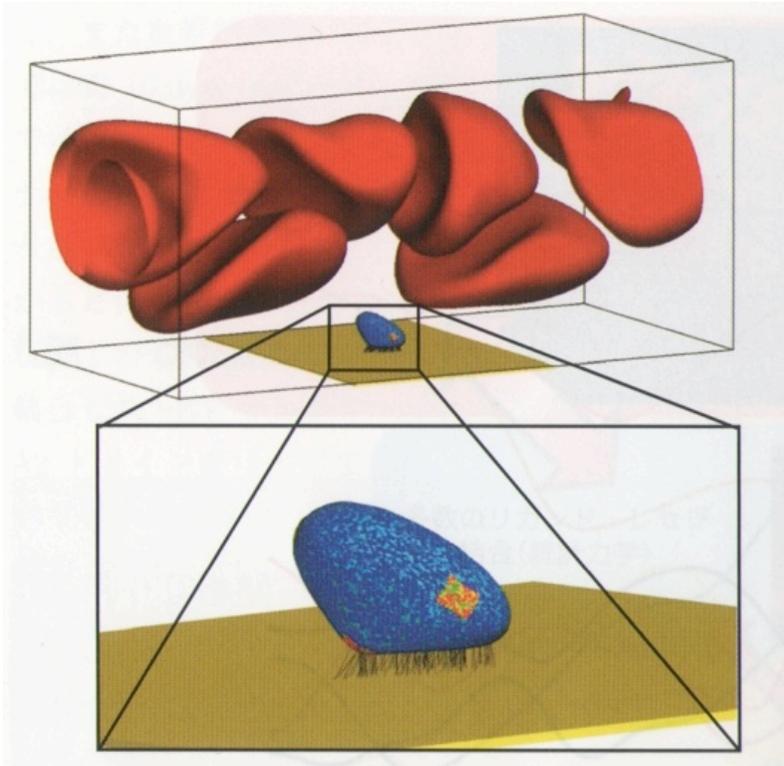
若い時にはバスケットボールの選手になったりしますが..



年齢とともに、大動脈基部が拡大して、大動脈瘤など致命的疾患を発症するリスクが高くなります(70-80%)



(<http://www.advancedecho.co.uk/>)



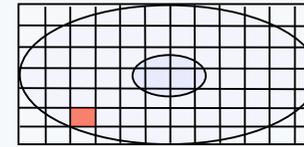
細胞／臓器スケール血栓モデルの精緻化

接触判定球

着した位置
を渡す

生化濃度を
渡す

細胞内代謝、シグナル

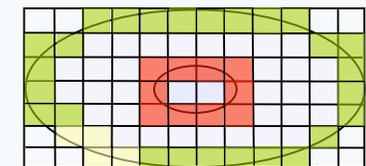


接着によりシ
グナル物質の
一定流束発生

抗血小板薬
の標的



活性化シグナルの細胞
内伝達

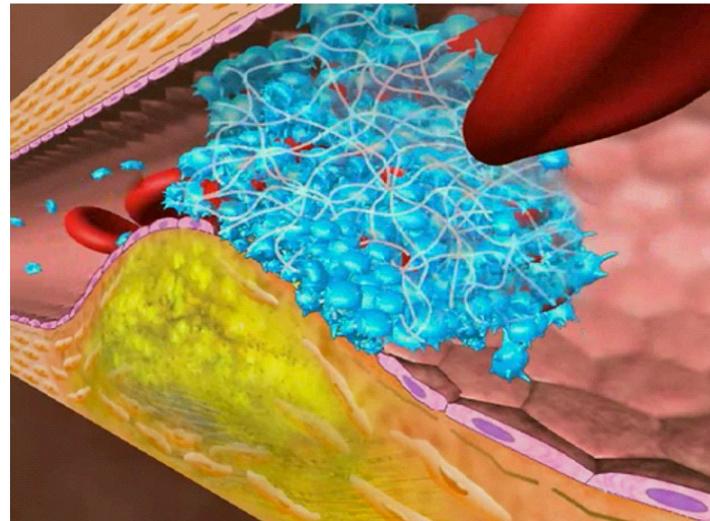


エネルギー源としての
ATPの産生／消費

分子／細胞スケールモデルの精緻化

B. 血小板細胞機能変化時の接着、凝集、血栓形成動態変化の予測

A. Bの連成計算による抗血小板薬の薬効予測システムの開発

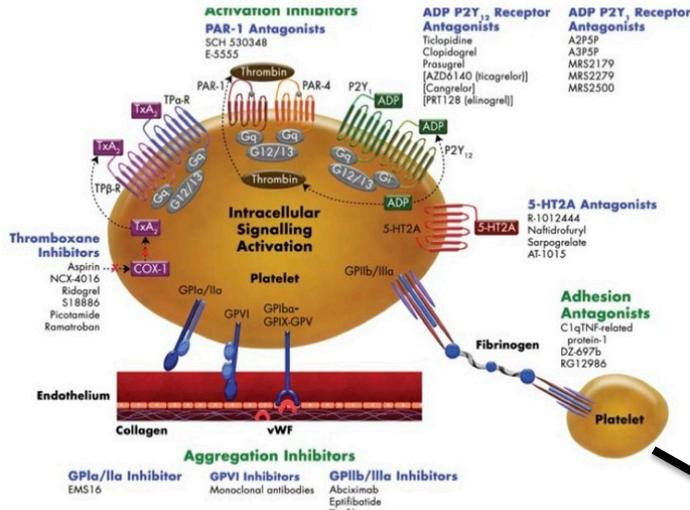


A. 血小板細胞内の機能蛋白阻害分子作用時の血小板細胞機能変化の予測

A. Bの連成計算による抗血小板薬使用時の出血イベントリスク予測システムの開発

次世代スパコンを用いた統合的血栓止血／血小板シミュレーター開発の当面の目的としては..

複雑な代謝、活性化シグナルを有する血小板細胞基盤シミュレーター



血小板細胞の代謝、活性化モデルの精緻化により、細胞スケールにて仮想的介入を可能とする精緻な血小板細胞シミュレーターの開発

各種受容体刺激に対する反応の定量実験

活性化血小板からの生理活性物質放出による周囲環境変化の定量実験

白血球、血管内皮細胞など他種細胞へおよぼす影響の定量実験

複雑な全身循環を経て、冠動脈、脳血管の動脈硬化巣破綻部位、ステント部位に血栓を作る血小板細胞

動脈硬化巣破綻部位、ステント留置部位などにおける血栓形成の定量実験

心筋梗塞などの疾病の発症予防薬の開発基盤の提供

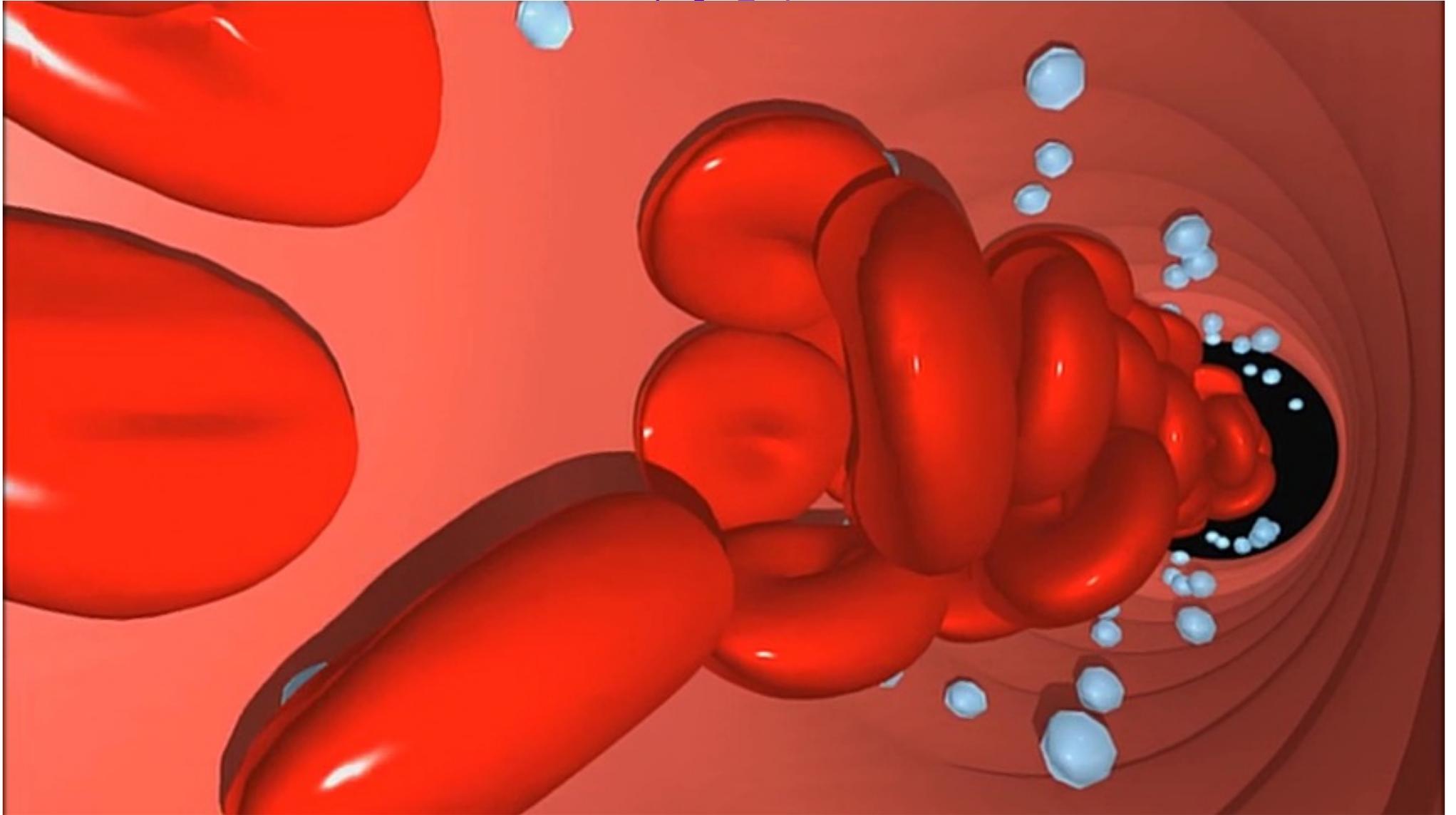
ヒトの全身循環と、動脈硬化巣破綻、ステントなどの局所イベントを連携させる血小板細胞全身循環シミュレーターの開発

微小循環における血管内皮細胞との相互作用、全身循環の実証実験

冠動脈ステント開発基盤技術など国産医療デバイス開発の基盤の提供



生命体の支配原理は未知ですが、既知の情報からスパコンにて疾病シミュレーターを作成し、実証実験による精緻化を経て構成論的個別化医療ができるかも知れません



臨床医学の仲間と情報工学の仲間が連携すれば大きな成果を期待できると思います



100年後を目指して仲間作りをしましょう！

