ISSN 2189-1141

現代醫學

Vol. 69　No. 1

—座談会—

1　少子化対策と生殖医療：栃　木　充　明ほか

—特集：痛み—

16　特集序文：牛　田　享　宏
19　慢性疼痛の種類と疫学：川　口　善　治
25　慢性疼痛診療ガイドライン：丸　山　一　男ほか
30　頭痛の分類と新しい診断治療戦略：古　川　宗　磨ほか
36　慢性疼痛に対する集学的治療“ペインキャンプ”：井　上　真　輔
40　痛み診療ネットワークと医療スタッフの養成・連携の必要性：東海・北陸ブロックにおける取り組み：杉　浦　健　之ほか
44　線維筋痛症の臨床：痛覚変調性疼痛とその治療：松　本　美　富　士

—臨床トピックス—

51　新時代を迎えた乳癌術前薬物療法：増　田　慎　三
57　最先端の分子病理解析法を日常病理診断へ導入：加　留　部　謙　之　輔
61　運動負荷心エコーによる労作時息切れの原因診断と治療戦略への活用：瀬　尾　由　広
66　ロボット手術の現状と将来展望　－上部消化管外科医の立場から－：須　田　康　一ほか
74　終末期がん患者の栄養管理の重要性：臼　井　正　信
79　最近の呼吸器低侵襲手術：福　井　高　幸
83　進行期パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法：斎　木　英　資
89　脳卒中患者のリハビリテーションにおけるロボット活用：大　高　洋　平

—病理の現場から—

93　羊水塞栓症の一剖検例：小　村　理　行ほか

—グラフ—

97　ECG の読み方 (3)　期外収縮と心房細動：渡　邉　英　一

“パンデミックの終わり”の始まりとなるのか
身体症状症の患者への対応
次世代シークエンス解析で見つかる二次所見
新型コロナウイルス感染症と日本の医療
赤ちゃんの頭のかたちに思う

June　2022

公益社団法人 愛知県医師会

ISSN 2189-1141

GENDAI-IGAKU

(*The Current Medicine*)

Vol. 69 No. 1 June 2022

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

1 Countermeasures against Declining Birthrate and Assisted Reproductive Technology : M. Maseki et al.

—SPECIAL FEATURES : PAIN—

16 Introduction : T. Ushida
19 Classification and Epidemiology of Chronic Pain : Y. Kawaguchi
25 Clinical Practice Guidelines for the Management of Chronic Pain : K. Maruyama et al.
30 Overview of Headache Disorders - Classification, Diagnosis, and New Treatment Strategies : S. Furukawa et al.
36 Multidisciplinary Pain Management Program for Patients with Refractory Chronic Pain "PAIN CAMP" : S. Inoue
40 Pain Management Clinical Networks and Necessity of Medical Staff Training and Interdisciplinary Collaboration : Initiatives for Chronic Pain Management at Tokai-Hokuriku Region : T. Sugiura et al.
44 Clinical Practice of Fibromyalgia : Y. Matsumoto

—CLINICAL TOPICS—

51 A New Era of Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer : N. Masuda
57 Progress of Modern Pathology Using State-of-Art Technigue : K. Karube
61 Exercise Stress Echocardiography for Diagnosing the Cause of Shortness of Breath on Exertion and Its Application to Therapeutic Strategies : Y. Seo
66 Current Status and Future Perspective of Robotic Surgery from the Upper GI Surgeon's Standpoint : K. Suda et al.
74 Importance of Nutritional Management for Terminal Cancer Patient : M. Usui
79 Recent Trends in Minimally Invasive Thoracic Surgery in Japan : T. Fukui
83 Subthalamic Deep Stimulation for Advanced Parkinson's Disease : H. Saiki
89 Application of Robotics on Stroke Rehabilitation : Y. Otaka

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

93 An Autopsy Case of Amniotic Fluid Embolism : M. Komura et al.

—GRAPHS—

97 How to Read ECG (3) Atrial Fibrillation and Premature Complex : E. Watanabe

THE AICHI MEDICAL ASSOCIATION
NAGOYA, JAPAN

座談会（2022 年 3 月開催）

少子化対策と生殖医療

【司　会】柵木充明*
【出席者】澤田富夫**　菅沼信彦#　安藤明夫##
里見隆治†　川合光久††　（発言順）

柵木　本日は，「現代医学」誌座談会にご参加いただき，誠にありがとうございます。

さて，本邦における出生数は現在も減少を続けており，令和 2 年（2020 年）の出生数は 84 万人です。女性が一生のうちに産む赤ちゃんの数を表す「合計特殊出生率」も 1.33 と，極めて低下している状況にあります[1]。

安倍政権時には「出生率を 1.8 にまで高めないと，人口減少が続いて日本が沈下してしまう」とも言われていました。この 4 月からの不妊治療への保険適用は，政府の少子化対策として人口が増えることを期しているものであると考えられます。

このような状況を踏まえ，今回の座談会では，生殖医療が少子化対策へどのように貢献できるかについて，ご参加の皆さまそれぞれご専門の立場から自由にご発言をいただきたく思います。本日はよろしくお願いいたします。

日本の生殖医療の現状

澤田　最新のデータ（2019 年）によると，不妊治療の治療周期数は 458,101 回にのぼり，その内訳は，凍結胚移植（FET 周期※）が 215,203 回，顕微受精（ICSI 周期 ※）が 154,824 回，体外受精（IVF 周期※）が 88,074 回となっています[2]。

※FET：Frozen-Embryo transfer
ICSI：Intracytoplasmic sperm injection
IVF：*in vitro* fertilization

現在では出生児数も凍結胚移植（FET 周期）によるものが最多になっています（**図 1**）。

顕微受精や体外受精（IVF 周期）のように，採卵した周期内（2～3 日後，もしくは 5～6 日後）に卵をすぐに戻す新鮮胚移植に対して，採卵した卵を一旦凍結し，別の周期に融解して戻すというのが凍結胚移植です。妊娠成績を見ると，新鮮胚移植に比較して凍結胚移植の方が成績が良いという結果が得られています（**図 2**）。

* Mitsuaki Maseki：公益社団法人愛知県医師会 会長
** Tomio Sawada：愛知県産婦人科医会 会長
# Nobuhiko Suganuma：
名古屋学芸大学看護学部 教授／京都大学 名誉教授
Akio Ando：中日新聞社 編集委員
† Ryuji Satomi：参議院議員
†† Mitsuhisa Kawai：愛知県福祉局 子ども家庭推進監

柵木 充明 氏

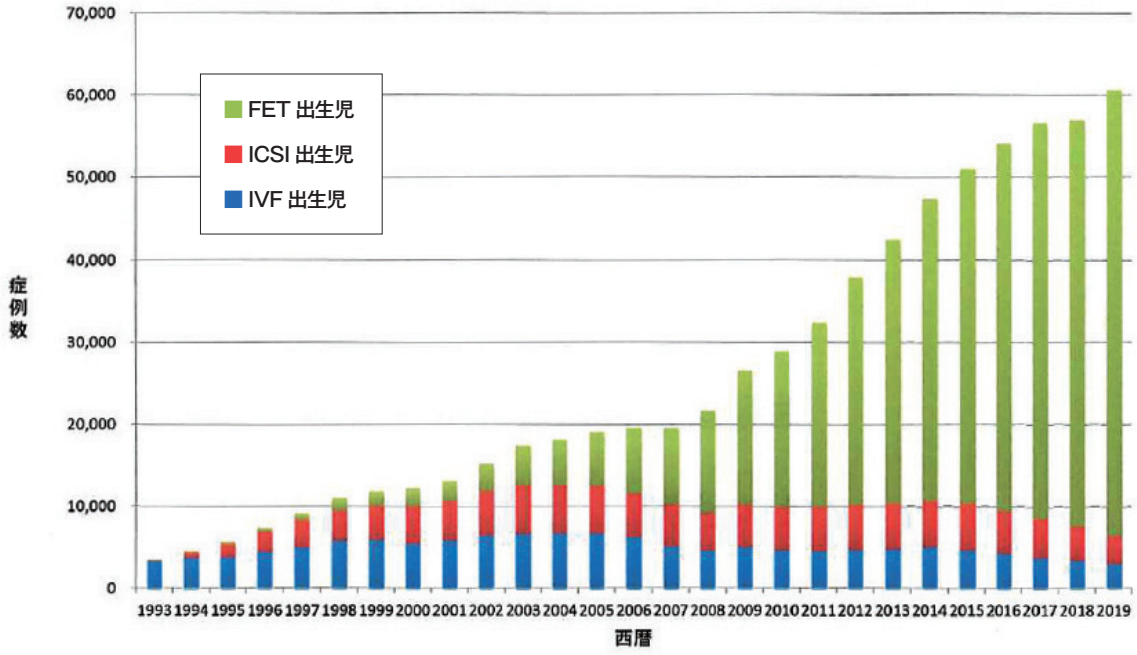


図 1　不妊治療による出生児数（年別）

不妊治療の結果，2019 年には 60,598 人が生まれている。近年では凍結胚移植（FET 周期）による出生児数が増加し，2019 年では 54,188 人となった。顕微受精（ICSI 周期）は 3,433 人，体外受精（IVF 周期）は 2,974 人であった。

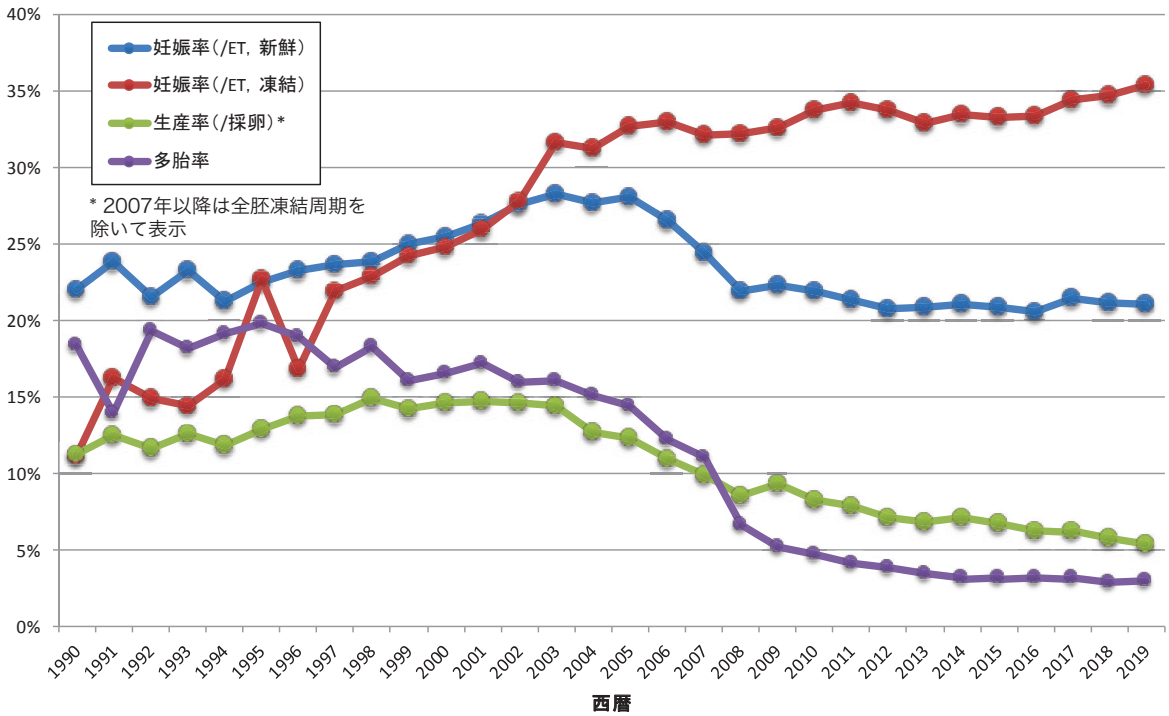


図 2　生殖補助医療による妊娠率・生産率・多胎率の推移

凍結胚移植は約 35%であるのに対し，新鮮胚移植は 20%前後となっている。新鮮胚移植によって採卵した卵をすぐに戻すと，ホルモンバランスが悪く，子宮の中の受入体制が整っていないために，上手く着床しない。そこで上手く着床する凍結胚移植が主流になっている。

本邦で生殖補助医療を受診されている年齢のピークは 39～40 歳と，比較的高齢の方が多いです。しかし年齢が高くなるほど妊娠をしても良い卵ではないために育たず，流産率は上がってしまいます。治療のピークが 39～40 歳という日本の現状では，妊娠成績を上げるのは難しいでしょう。

その一方，諸外国では 40 歳以上になると卵の状態が悪いことが分かっているため，第三者からの卵子提供による体外受精を行うことで，若い世代と同様に妊娠できるという成果が得られています。翻って日本を見ると，関係する法律の整備が進んでいないために卵子提供が行われず，治療周期数が増えても妊娠・出産に至る人が減っているという状況にあります。

また本邦の特徴は，多胎妊娠率が 2007 年を境に急に減少している点です。これは，2008 年に日本産婦人科学会が単一胚移植を原則とする勧告を発表したことによります。妊娠率を上げるために複数の胚を移植する多胎妊娠から，より元気な赤ちゃんを無事に出産する単胎妊娠を推奨したことで，多胎妊娠率は著しく減少しました。現在では 2～3%程度にまで低下しています。

生殖医療のトピックス

澤田　トピックスとしては，着床前診断（PGT-A/SR※）の実施があげられます。これは，従前から行われてきた妊娠後に染色体異常を検査する出生前診断に対し，妊娠前の受精卵の段階で染色体異常を検査するものですが，自由に実施することはできません。本年 12 月までは臨床研究に参加している施設においてのみ実施されることになっています。

※ PGT-A：Preimplatiton Genetic Testing for aneuploidy
PGT-SR：Preimplatiton Genetic Testing for Structural Rearrangement

しかも今回，着床前診断の PGT-A と PGT-SR については保険適用が見送られた上に，先進医療としての申請においても，より厳格な先進医療 B として申請することになったため，認可されるまでには一定の期間を要するものと推察します。

澤田 富夫 氏

これにより，体外受精と合わせて PGT-A/SR を行う場合は自由診療になるため，患者の負担増が懸念されます。

着床前診断については，2021 年 9 月に日本産婦人科学会が発表した臨床研究の中間報告にまとめられています。これによると，3 個のうち 1 個しか良い卵はないということになります。また，妊娠にたどりつくまでに，卵以外のファクターも大きく関与することが分かっています。

採卵数が合計 8,883 件に対して流産率は 9.9%であり，流産の予防はできるが，妊娠成績はあまり上がらないという結論を得ています。厚生労働省の先進医療 B としてさらに研究するようにという指示は，これを踏まえた結果ではないかと考えられます。

次に，本年 4 月から新たに実施されることになった生殖医療の保険適用については，「一般不妊治療」（タイミング法と人工授精）及び「生殖補助医療」が対象となり，「生殖補助医療」には，年齢と移植回数に制限が設けられました。

初めての治療開始時点での女性の年齢が 40 歳未満では通算移植 6 回まで（1 子ごとに），40 歳以上 43 歳未満では通算移植 3 回まで（1 子ごとに）となっており，これを超えた場合は，すべて自由診療となります。なお，保険を適用するための管理料が新設されました。

また，生殖補助医療のスタートとなる「採卵」については 3,200 点のベース点数が設定されたほか，採取卵子の個数に応じて加算されるシステムのた

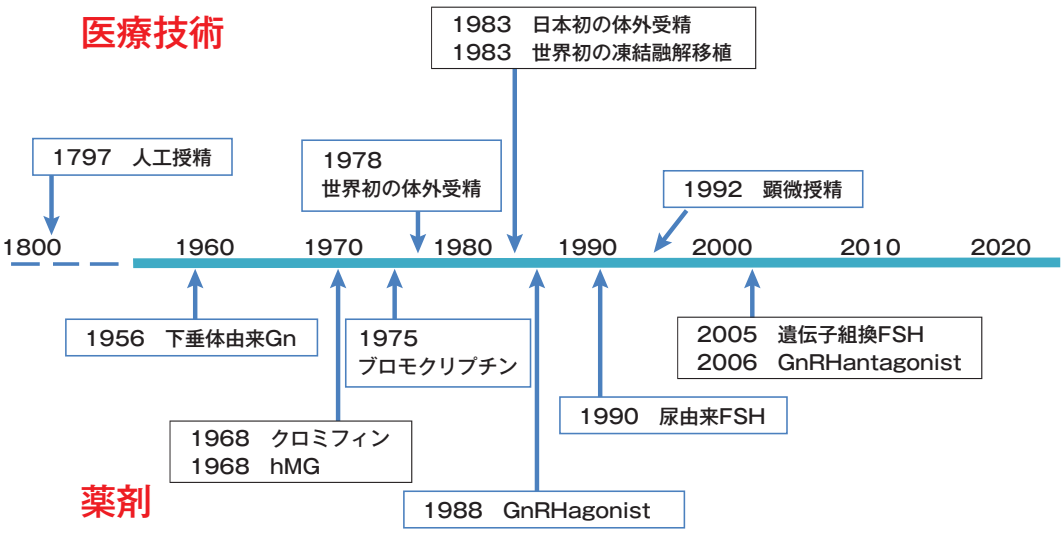


図３　生殖医療技術と薬剤の発展

め，その都度個数を細かく管理しなければならず，事務手続きの負担が大きくなっています。患者への治療費請求の時期等も複雑でしばらくは混乱が予想されますが，現状は「後でまとめて支払うことも可」とする厚生労働省の指導に従って対応しています。

医学教育現場における生殖医療の変遷

菅沼　世界で初めて体外受精による赤ちゃんがイギリスで生まれたのは 1978 年です。その後，卵子の凍結保存技術などの様々な技術が生まれ，1992 年には顕微授精法である ICSI 法（卵細胞質内精子注入法）が開発されました。名古屋大学でも，1994 年に精巣精子を用いた ICSI による日本初の妊娠例を報告しています（**図３**）。

何より大きく変わったのは，現場です。特殊な技術であった生殖補助技術は，最初は大学を中心に取り組んでいましたが，やがて一般病院で，さらに今ではクリニックが主流となっています。これは「教育」の視点で見ると，学生の学ぶ機会が少なくなっているということです。

今回，不妊治療が保険適用されたことで，経済的な負担が軽減し，一般の医療として認められたというのは，非常に大事なことです。

つまり，産婦人科を目指す学生や研修医にとって，これまでは参考程度に見ていた生殖補助技術が，今では当たり前の医療としてやっていかなければならないことになったのです。そのため，教育体制もしっかりと整備しなければなりません。教育で重要なことは，実地レベルのことを教えるだけでなく，生殖医療に絡む問題点などについても教える必要があると考えています。

現在の不妊治療の現状と内容

菅沼　2019 年の 1 年間に生まれた赤ちゃんは 86 万 5,234 人です。そして 14.3 人に 1 人の赤ちゃんが体外受精などの生殖補助技術によって生まれているとされるので，これを一般診療・医療として認められるのはある意味当然です。ただ「少子化対策として，体外受精で生まれる赤ちゃんがさら

菅沼 信彦 氏

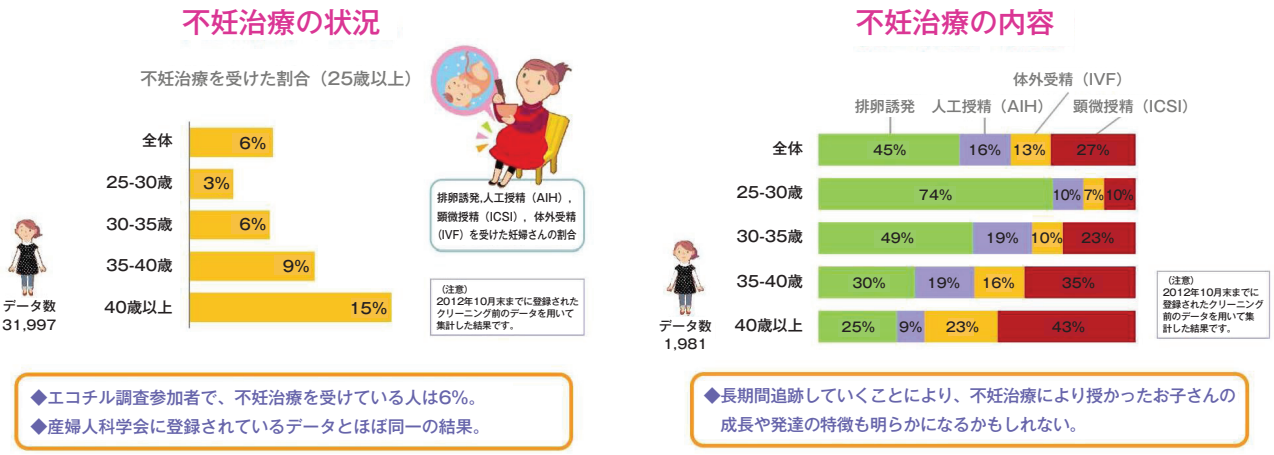


図４　推定される現在の不妊治療の現状と内容
全体の 6%が不妊治療を受けて子供ができた，と回答している。

（文献 3 より抜粋）

に 10 人に 1 人という割合になるとどうなるのか」ということも含めて，これが果たして，分母の方の 86 万人を増やしていけるのか，というところに関わってくると思います。

しかし，体外受精については，保険適用によって，体外受精に対する様々なハードルが下がり，受けやすくなる点もあると思います。

現在，体外受精を受ける方の年齢は高いようですが，保険適用によってより若い経済的に余裕がない時期からでも受けられることで，成功率は上がっていくのではないかと考えます。

次に，不妊症の定義について言うと，今では 5.5 組に 1 組くらいが不妊症とされ，その患者数は増えています（**図４**）[3]。

また，女性が社会に出るなど，そのライフスタイルが大きく変わってきたことに伴い，晩産化・少産化という傾向が顕著となっています。

“適齢”という，一番赤ちゃんができやすい年齢は 20 代前半と言われています。そのため，適齢で赤ちゃんを産めるかどうかということは社会の問題であり，これらも含めた上での少子化対策だと思います。そのため，生殖医療とともに赤ちゃんを産める環境を作る必要があると感じています。

高齢出産の希望者が増えているという話題に関連して，第三者が関わる生殖補助医療について触れたいと思います。これは本人たちだけでは解決できないことから，第三者から精子や卵子の提供を受けるというものです。これまで精子提供に関する法制化は進んでいませんでしたが，つい先日，民法で特例的に定める法律が成立し，夫を父親とすることが定められました。さらに，第三者の卵子提供についても，2 年を目処に結論を出すという話もあります。

世界を見ると，すでに 80% 内外の国が卵子提供を認めており，日本もその流れに乗るか否かということになると思います。また，後天的・先天的に子宮がないが，赤ちゃんが欲しいという人に関しては代理懐胎が行われています。しかしこれはトラブルが多く，また倫理的にも問題が多いので，これを認めている国は 1/3 程度です。卵子提供や精子提供とは相当かけ離れているという状況にあります。

そこで出てきたのが，子宮移植です。日本においても基礎的研究は 2008 年頃から，子宮移植プロジェクトチームが慶應義塾大学，東京大学，京都大学により作られ，日本子宮移植研究会も 2014 年には発足しましたが，倫理的な問題があり，なかなか「すっとやりましょう！」というところまではいかないというのが現状です。しかし昨年，日本医学会が子宮移植を認める方針を発表したの

で，少し前に進んだところです。

現在，慶應義塾大学が進めていますが，日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院がチームを組んで検討を始めているので，愛知県でも行われる時代が来るかもしれません。

代理懐胎ができないことから始まった子宮移植ですが，今は，自分のお腹で赤ちゃんを産みたいという人に対して，一つのオプションとして取り上げるべきだと思います。アメリカやフランスなど，元来代理懐胎を認めている国でも子宮移植が増えています。昨今ではコロナ禍で不要不急の手術が延期されるようになったことも影響して，世界で 100 例弱しか進んでいないものの，40 人以上の赤ちゃんが生まれてきたという実績もあり，一定程度の安全性も確立されてきたところだと思います。

ただし生殖に関する最大の問題は，少子化が続いてきたことによって，お産をする 20 代，30 代の女性たちの数が減っていることです。一人の女性が 2 人，3 人と産まないことには，状況を改善することは厳しいと思います。逆に言えば，生殖医療が進展して赤ちゃんがたくさん生まれることで，20 年後，30 年後にある程度の少子化対策になるのかもしれないと期待しています。

報道の立場から

安藤　年間出生数が 84 万～85 万人の赤ちゃんのうち，約 6 万人の赤ちゃんが生殖医療から生まれてきているというのは，決して小さな数字ではありません。

ただし，生殖医療がどのような医療機関でどのように行われてきたか，どのような課題があるのかについて，報道機関があまり報道してこなかったという事実があると思っています。

理由の一つに，特定のクリニックの PR につながりやすいということがあります。個々のクリニックによって手法も色々あって，なにがスタンダードであるかが見えにくく，ときに，独自サプリの販売などがあると，新聞としては広告のようになってしまい，取り上げづらい状況もあったと思います。また，不妊を病気として扱って良いのかという判断基準に微妙なところがあり，この問題に継続的に取材する記者が少なかったということも言えます。

安藤 明夫 氏

生殖医療の新しい技術や法制度など，生命倫理の問題については大きく報道されることもありますが，不妊の問題を抱える読者が実際に求めている情報を，十分に提供してこなかった事実があります。

こういう問題をじっくりと取り上げるのは，紙面で言えば「生活面・家庭面」になりますが，そこで医療関係の記事を書くのは，子育てをしながら働く女性記者が多いのです。しかし，子育て中の女性記者たちは，教育や育児など様々な問題を抱え，不妊の問題は自分たちにとっては過去のものとなり，一生懸命には取り組んでいるとは言えない側面があるのではないかと思います。

逆に，不妊治療に高い関心を持っている記者は，男女を問わず，どこか引け目を感じて，自分の抱えている問題について堂々と取材を進めることにためらいを感じているという雰囲気がまだまだあります。これは「子供を産めないことは良くないことである」という，パターナリズムの時代の影響によるものだとつくづく感じております。

このように，生殖医療，不妊治療を巡る問題について報道機関の扱いは手薄でした。現在はしっかりとした当事者団体が幾つも結成され，不妊に対して働きかけをするようになったことをきっかけに「現場に近い感覚で取材しても良い」とする環境が少しずつ増えてきていると思います。

図 5 はわが社の生活部の記者が，保険適用拡大について患者側からの期待と不安についてまとめ

た記事です。これは患者本意の医療が進んできたことの表れであって，患者団体と報道機関の共同作業であると思います。

当事者へ必要な情報を提供することを信条としておりますが，若い世代の情報収集はインターネットや SNS が中心になっているため，どうしても新聞の位置付けが低下してきているのは事実です。私たち新聞が果たすべき役割は，最低限，スタンダードな情報を提供することです。そのためには，できるだけ若い年代へ「これは自分たちの問題なのだ」と関心を持ってもらう雰囲気づくりが必要だと考えています。

保険適用の拡大が社会にもたらす変化

安藤　そこで，今回の保険適用の拡大が社会にどのくらいの変化をもたらすかということです。少子化対策に関しては，コロナ禍における少子化の加速があまりにも大きいために，保険適用の拡大だけでは，すぐには目に見える効果は表れないと感じています。経済的な側面だけではなく，仕事との両立も大きな問題となるため，不妊治療に対する職場の配慮がどの程度得られるのかが懸念されます。

逆に保険が使えるようになることで，周囲からの圧力，例えば，夫の母親などが「保険が使えるのにどうして不妊治療をやらないの？」という押し付け等が出てくることを危惧しております。

最近，わが社の生活部の女性記者が，「私の出生前診断～NIPT は今～」というタイトルで 3 回の連載を書きました。この中で，検査で陽性が確定した人の 9 割以上が中絶を選んでいたという重い現実を紹介していました。妊娠・出産を巡る不安や迷いというのは，産む子供の数が減るのに反比例して大きくなっていくという現象があると思います。乳幼児の虐待問題や，待機児童，保育士の離職といった保育業界の抱える難しい問題，また，家庭内の女性の家事・育児負担の軽減といった夫婦間の役割分担の問題など，様々な要因の一つひとつを改善していかないと，なかなか少子化対策につながっていかないだろうと思います。楽しく子育てができて「もうひとり欲しい」と思える

4月から保険適用拡大

不妊治療 費用軽減に期待

適用外治療や回数制限 不安も

4月から保険適用となる主な不妊治療
・人工授精
・体外受精
・顕微授精
・胚の培養
・胚移植
・胚の凍結保存
・採卵
・精巣から精子を取り出す手術
など

ガイドラインで推奨度Cの治療 保険適用外

保険適用の範囲　体外受精と顕微授精は治療開始時に女性が43歳未満であることが条件。40歳未満は1子につき6回まで、40～42歳は3回まで。人工授精は年齢制限を設けない。男性の治療に年齢制限はない。日本産科婦人科学会によると、2019年に生まれた赤ちゃんの14人に1人は顕微授精を含む体外受精。

図５　不妊治療が保険適用されたことについての記事
（中日新聞 2022 年 2 月 22 日）

夫婦を増やすことが大事であると思いますし，そのために私たち報道機関が様々な角度から考え続けていかなくてはならないと思います。

一つ，とても印象に残っているエピソードがあります。ある小児科医の話ですが，この人は子供時代に小児がんを経験されて生殖能力を失いました。その後，学生時代に知り合った看護学生と仲良くなり結婚という話が出た時に「実は治療で生殖能力を失くしており，結婚するのは申し訳ないので別れたい」と告げたそうです。それに対して看護学生は「そんな理由で私と別れるというの？」と怒り，一緒になることを宣言し，子供のことはきっと何とかなるということで結ばれたそうです。その後，夫婦で話し合い，特別養子縁組により 2 人の子の親になったとのこと。取材時に小児科医は「血の繋がりなんて言うのは本当に関係のないことだ。子供はかけがえのない宝である。特別養

子縁組の制度をもっともっと活用して欲しい」と言っていました。不妊の悩みを乗り越え，妊娠・出産につながる医療技術はもちろん重要ですが，それ以前に，自分で考えて行動し，その結果を共有して夫婦で人生を歩んでいくということが何より大事であると思います。

医療の世界がそういった夫婦を支えるために取り組んでいくことは，これからもたくさんあるでしょう。私たち報道機関としても，様々な情報を提供していきたいと考えています。

柵木　先ほどから話題になっている不妊治療の保険適用は，菅前首相が就任時に掲げた重要政策課題の一つであり，それが今度の岸田内閣で実現したということになると思います。医療政策の目玉とされる保険適用について，政治家・行政の立場からのご見解を伺いたいと思います。

不妊治療の保険適用に係る政府方針

里見　今の少子化対策は，不妊治療の保険適用だけではありません。「結婚を支援する」，「子育てを支援する」，「経済的な支援をする」，「様々なカウンセリングをする」という全体のパッケージの中で，この不妊治療の保険適用があることをまず確認しておきたいと思います。

これは，今の少子化へ総合的な対策によって対応していくということです。その中でも保険適用が大きな画期的な点であるということは，世間的にも評価をいただいているのではないかと思います。

柵木会長からお話があったように，令和 2 年（2020 年）9 月に菅政権において，不妊治療の保険適用を実現することが表明され「全世代型社会保障改革の方針」にあるように，その年末 12 月 15 日に，「令和 4 年度より保険適用を実現する」と宣言をして以来，ちょうどこの 1 年半で取り組みを加速させてきたものと思います（**図6**）[4]。

私も公明党の不妊治療等支援推進 PT で活動してきました。党としても 1998 年に保険適用を謳っており，このたび 20 年かけて実現し，非常に嬉しく思っています。しかし，これまで何もしていなかったわけではありません。2004 年に作った助成金制度が橋渡し役となり，今の保険制度にうまくつながったと思います。

全体の対策としては，総合的な少子化対策の推進を意味しています。これは先程申し上げたとおり，「結婚支援」，「妊娠・出産への支援」，「仕事と子育ての両立支援」，「地域・社会による子育て支援」，そして「経済的支援」を総合的に推進する。結婚から妊娠・出産，子育て，そして独り立ちするまでの各々のライフステージに応じて一貫した支援策が大切であるということであり，その中の「妊娠・出産への支援」の中に，不妊治療への支援が位置づけられているのです。

その背景として「なぜ今お子さんを持つことができないのか」ということに関する調査（第 15 回出生動向基本調査　2015 年）によると，理想の子供数を持たない理由として，「欲しいけれどもできない」が 74.0％，「高齢で産むのが嫌だから」が 39.0％となっており，ここが大きな障害となっていることは間違いないという現実があります。まさにこの障害・課題を取り除いていくために，不妊治療の効果が望まれているのではないかと思います。

私たちは，党の不妊治療等支援推進 PT の中では，保険適用したからといって全てが解決するのか，むしろ保険適用したからこそ，これから医療の質を維持・向上していく必要があるのではないかと議論しております。

また，今回保険適用されていなかった部分については，先ほど澤田先生から「着床前診断は生殖医療として位置づけられるのは難しい」というお話がありました。保険適用する部分をどのように

里見 隆治 氏

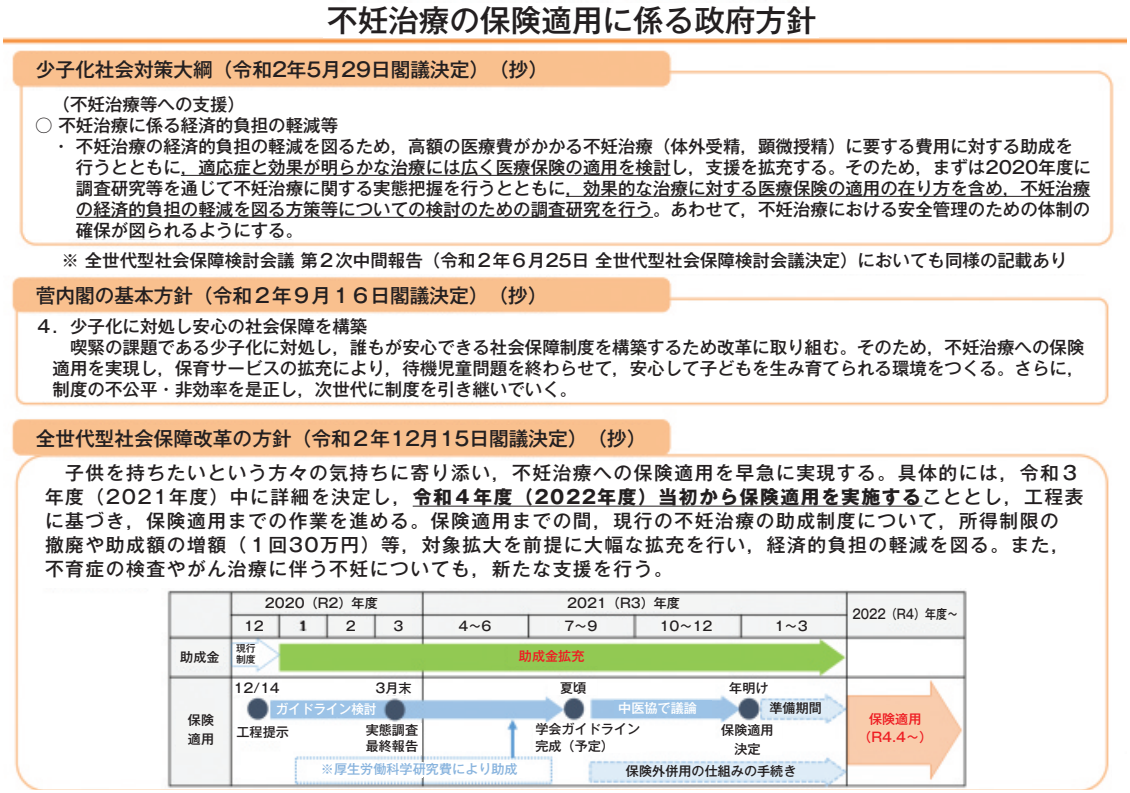


図６　不妊治療の保険適用に係る政府方針

（文献 4 より抜粋）

拡げていくかは今後の研究開発にもつながっていきます。これはまさに入り口であり，周辺部分をどのように進めていくかが，さらなる政策的課題となっていくと思います。

今後は医療分野に加え，周辺のソフト事業である相談支援が非常に大事になると思います。すでに不妊専門相談センターという事業が，国が 1/2，都道府県が 1/2 負担で実施されています。これは，医師等の専門職だけではなく，同じような苦労をされたピアサポーターという先輩たちの相談支援が共感を呼んでいるということが特徴となっています。さらに，このようなピアサポーターの育成研修を実施していくことや，医療従事者の先生方にも研修を受けていただくための外縁部分の支援策の拡充も必要です。

不妊専門相談センター事業は行政ばかりにお願いするものではなく，不妊症・不育症支援ネットワーク事業という，不妊専門相談センターと自治体，医療に関係する先生方がネットワークを構築し，相談等に先生方の専門的な知見を生かしていただきたいという狙いがあります。

このように，地域，行政，医師等がタッグを組んで，ぜひとも盛り立てていただきたいと思います。その中で，はじめて不妊治療も活きてくるのではないかと思っています。

それ以外に何が足りないのかということについて，党のプロジェクトチームでは様々な議論を行っています。これから取り組むべき課題としては，仕事と治療の両立に必要な金銭的な問題があります。「不妊治療に関するお金は心配いりません」と言われても，実際には仕事と治療が両立できなければ，これは絵に描いた餅になりますから，しっかりと取り組んでいかなければなりません。

また，職場の配慮が必要であるという声もあることから，企業や職場の理解も必要となります。また，周りの理解に加えて，ご本人の不妊・不育に関する知識として，preconception care，つまり加齢とともに卵子が減っていくという客観的な

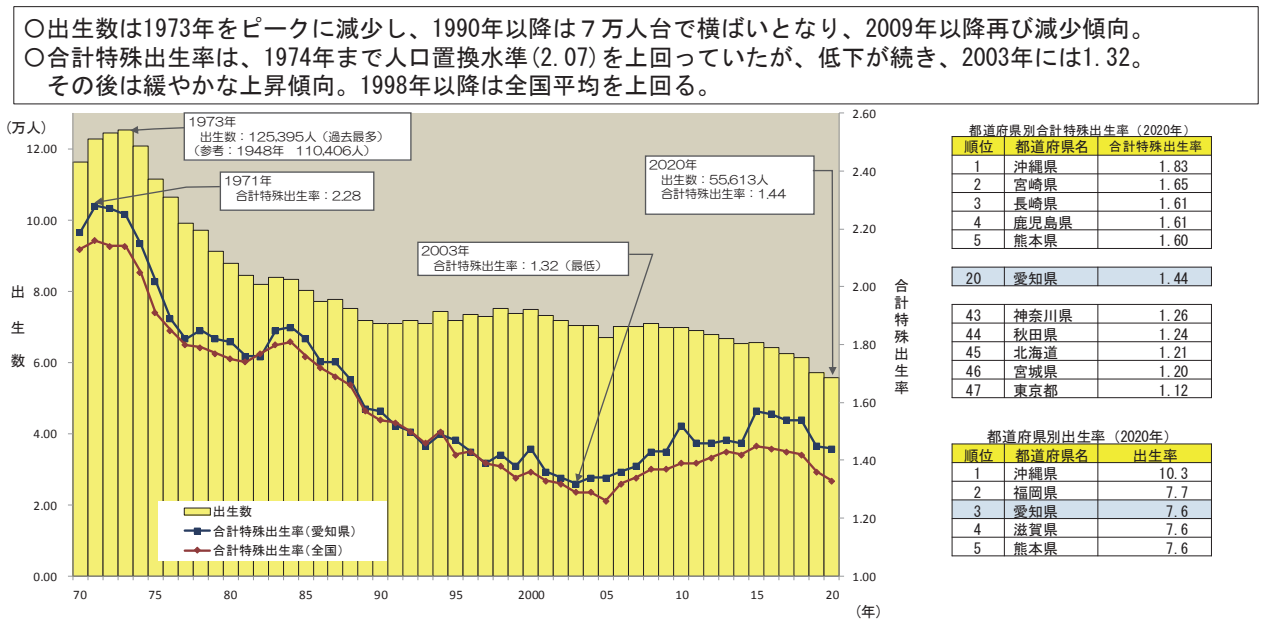


図７　愛知県における出生数及び合計特殊出生率の推移

1990 年以降，出生数は横ばいが続いていたが，2009 年からは減少傾向となっている。合計特殊出生率(2020 年)も全国平均は上回っているものの，都道府県別では中位の 20 位という状況である。

（出典：厚生労働省「人口動態統計」）

事実を当事者が若いうちから知っておく必要があると思います。その上で，ご自身の結婚，妊娠・出産に至るまでのデザインをしていただくために，そうした教育をしっかりと学校教育の時代からやっておく必要があるのではないかと思います。これらを総合的に進めることによって，今回の生殖医療，不妊治療の保険適用の拡大ということもさらに活かされていくものと思っています。

政治的，政策的な取り組みとしては，保険適用を起点とした，ソフト面の相談支援，経済支援，ネットワーク構築を総合的に進めていくことです。まだまだ課題が多いものと思いますので，引き続き先生方にはご指導の程，よろしくお願い致します。

愛知県における少子化対策の取り組み

川合　まずは愛知県の出生数，合計特殊出生率について報告します。2020 年の出生数は 55,613 人であり，ピーク時の 1973 年の 125,395 人の約 44％にまで減少しています。全国で生殖医療により生まれた赤ちゃんが約 6 万人と，愛知県の出生数よりも多いということは，驚くべき数です(**図７**)。

こうした状況を踏まえ，県としては，未婚率の上昇，晩婚化，晩産化，夫婦の出生力の低下などを原因とする少子化の流れを変えるための対策が必要であると考えています。少子化は「静かな有事」とも言われ，「特効薬」や「即効薬」はなかなか存在しないため，息の長い幅広い対策が求められていると思っています。そこで本県では「ライフステージに応じた切れ目のない支援」に取り組んでいます(**図８**)。

川合 光久 氏

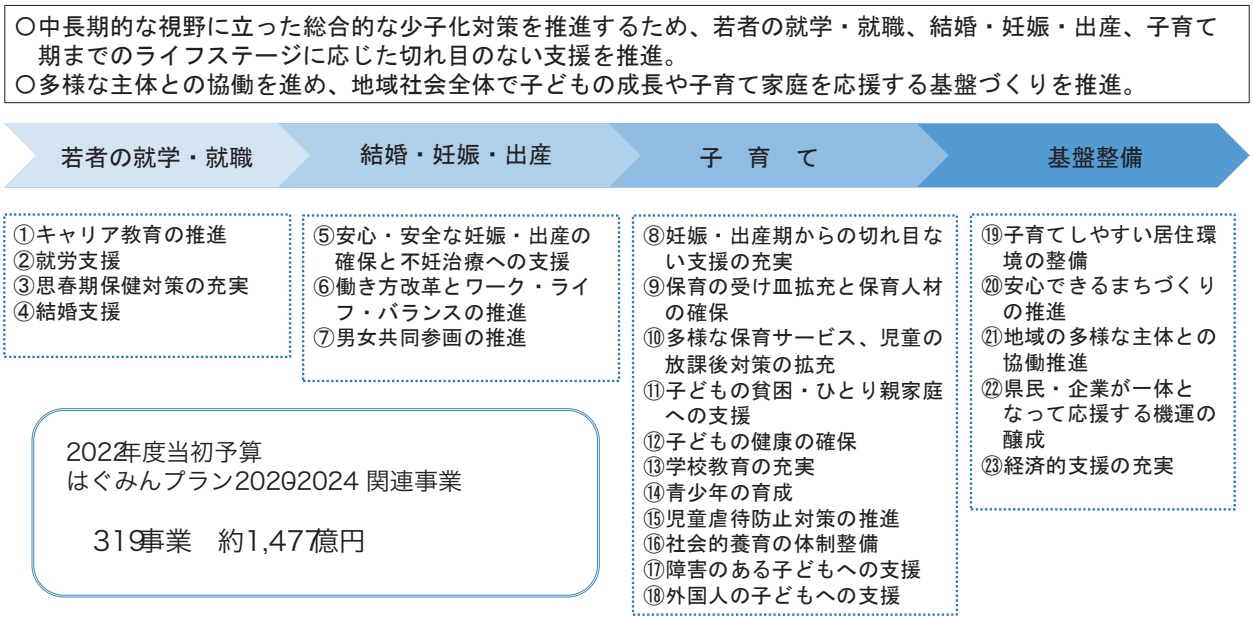


図８　愛知県におけるライフステージに応じた切れ目のない支援
特に，若者の就学･就職に関する支援として，職業観を養い，自分に相応しい職業を見つけるための①や②，③に取り組んでいる。

先ほど，里見先生から国が進める結婚を起点とした各ライフステージに応じた総合的な少子化対策についてのご紹介がありましたが，本県では，若者の「就学・就職」時点からスタートし，「結婚・妊娠・出産」から「子育て」期までのライフステージに応じた支援を推進しております。特に，若者の就学・就職に関する支援として，職業観を養い，自分に相応しい職業を見つけためのキャリア教育の推進や就労支援，思春期保健対策の充実などに取り組んでいます。その他のライフステージにおいても，多様な支援策を実施しており，2022 年度当初予算として，319 事業に約 1,477 億円を計上しています。

そのうち，本県独自の取り組みの一つである「結婚支援」について紹介します（**図９**）。

愛知県の平均初婚年齢（2020 年）は，男性が 30.7 歳，女性が 29.0 歳で，30 年前の 1990 年と比較すると，男性は 2.8 歳，女性は 4.6 歳上昇しており，晩婚化傾向が強くなっていることが分かります。ただし，29 歳までに男性の約 6 割，女性の約 7 割が結婚しているということも事実です。

こうした現状を踏まえ，行政として支援できる取り組みとして，希望する人が希望する時期に結婚できるような出会いの機会の情報提供や，企業等と連携した出会いのサポートを実施しています。

また本県では，母子保健対策として，安心・安全に妊娠・出産ができるよう，妊婦が抱える不安，不妊・不育への支援の充実を図っています。特に，必要な人へ必要な情報や支援が届くよう，訪問支援の充実など個々の家庭に寄り添った活動をしています（**図 10**）。

具体的には，３つの相談支援に取り組んでいます。第一は，妊娠・出産に関する不安を解消するための「女性の健康なんでも相談」という電話相談です。毎週月曜日から土曜日まで，愛知県助産師会に委託して開設しており，2020 年度は 1,000 人弱が利用しました。

第二は，訪問支援の充実です。支援が必要と思われる妊産婦に対する産前・産後サポート事業のほか，妊婦訪問支援事業や乳児家庭全戸訪問事業，養育支援訪問事業など，様々な訪問支援等を行っています。特に，産後ケア事業については，母子

○平均初婚年齢（2020）は、男性が30.7歳、女性が29.0歳で、1990年と比較すると、男性は2.8歳、女性は4.6歳上昇。また、29歳までに男性の56%、女性の68%が結婚。
○希望する人が希望する時期に結婚できるよう、出会いの機会の情報提供を行うとともに、企業等と連携した出会いのサポートを実施。

結婚支援推進事業

○従業員の結婚支援を応援する企業を「婚活協力団体」、婚活イベント等を主催する団体を「出会い応援団（プラチナ・一般）」として登録する制度を設け、本県の婚活ポータルサイト「あいこんナビ」を利用して、結婚を希望する婚活協力団体の従業員に出会いの場を提供。

	イベント企画数	参加者数	カップル数
2015～2021年度 累計	3,963企画	59,983人	7,262組

注）2021年度は12月末まで

AiconNavi（あいこんナビ）
https://www.aiconnavi.jp/

	登録数
出会い応援団	93団体
婚活協力団体	122団体

注）2022年2月末時点

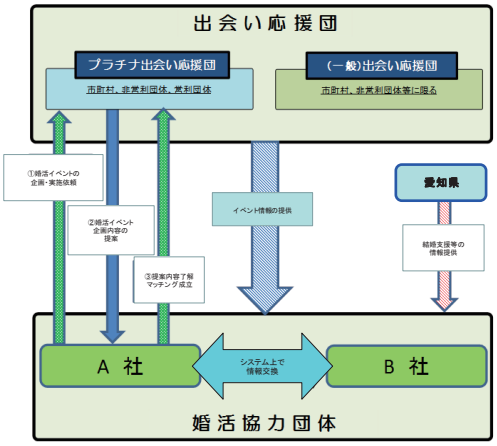


図９　愛知県における結婚支援
行政として支援できる取り組みとして，出会いの機会の情報提供や，企業等と連携した出会いのサポートを実施している。

○安心・安全に妊娠・出産ができるよう、妊婦が抱える不安、不妊・不育への支援を充実。
○必要な人に必要な情報や支援が届くよう、訪問支援の充実など個々の家庭に寄り添った支援を推進。

妊娠・出産に関する不安の解消

◎女性の健康なんでも相談（女性健康支援センター）
委託先：（公社）愛知県助産師会

区分	開設日	2020年度実績
電話相談	毎週月～土	972人

◎子育て世代包括支援センター事業：54市町村で実施

訪問支援の充実

※2020年度実績

◎妊婦訪問支援事業：（--）

◎産前・産後サポート事業：16市町村で実施

◎産後ケア事業：50市町村で実施

◎乳児家庭全戸訪問事業：54市町村で実施

◎養育支援訪問事業：49市町村で実施

不妊治療対策の推進

◎不妊・不育専門相談センター事業
委託先：名古屋大学医学部附属病院

区分	開設日	2020年度実績
電話相談	ｶｳﾝｾﾗｰ　毎週月・木、第３水	219人（延369件）
面接相談	医師　毎週火 ｶｳﾝｾﾗｰ　第1・3月、第2・4木	23人（延 50件）
メール相談	随時	40件

※グリーフケア相談（電話 2回/月等） 2022年4月～

◎不妊治療の保険適用の円滑な移行に向けた支援
経過措置として、年度をまたぐ１連の治療をした場合に１回のみ助成

◎不育症検査費の助成
助成額：５万円/回（上限）

図 10　愛知県における母子保健対策の推進
母子保健対策として，３つの相談支援に取り組んでいる。

保健法が改正され，市町村に実施の努力義務を規定したこともあり，現在，50 市町村で取り組まれています。

第三は，不妊治療対策の推進です。不妊治療対策については，不妊や不育症に悩む夫婦等を対象として，健康相談や治療に関する情報提供等を専

門に行う不妊・不育相談センターを名古屋大学医学部附属病院に委託し，実施しています。電話相談や面接相談で行っており，2020 年度は，電話相談が 219 人，面接相談が 23 人の実績を上げています。また，本年 4 月から新たにグリーフケアに関する電話相談を月 2 回予定しています。

なお，4 月からの不妊治療の保険適用の円滑な実施に向け，経過措置として，年度をまたぐ一連の治療をした場合に 1 回のみ助成することとしています。

現在，国では，こども政策の新たな司令塔として，「こども家庭庁」の創設に向けた検討が進められています。今後，様々な政策が打ち出されるものと思われますので，県としてもしっかりと対応していきたいと思います。

■質疑応答

柵木　不妊治療が保険適用となり，比較的安価に治療ができることとなりました。医療の現場から見て，患者の増加は期待できるとお考えですか。

澤田　経済的な観点から見ると，これまで高額と感じていた方々や若い世代にとっては，保険適用によって受診しやすくなり，患者の数は一定程度増えます。しかし，医療機関の治療方針によっても違いが生じることになると思います。当院では，年間約 350 人の妊娠例のうち約 200 人は一般的な不妊治療で，人工授精等を用いて妊娠してもらい，残りの約 150 人は生殖補助医療で妊娠しています。一方，生殖補助医療を中心とする医療機関もあります。患者の希望もあるし，クリニック側の医療方針もあることを考慮しなければならないと思います。

柵木　生殖医療の総数が 6 万人という絶対数は大きく，それが増えてくることになると考えられますが，いかがでしょうか。

菅沼　対象となる年齢層が頭打ちとなっており，今後は減少してくることを考慮する必要があるのではないでしょうか。例えば，一気に 1 万人増えるということは難しいと思います。

今の日本の対象者の年齢層は非常に高いため，若い世代に比べると成功率は当然低くなります。しかし，今回の保険適用により若い層の患者が増えれば，赤ちゃんの絶対数は増えてくると思います。生殖医療により赤ちゃんが増えることが良いかどうかは別として，成功率だけを見ると，年齢が若いほど高くなります。成功率が上がれば，さらに患者も増えてくると思います。

柵木　通常の不妊治療と比較した場合，生殖医療はどのように評価できるのでしょうか。

菅沼　かつては特殊で危険な医療として見られ，パンフレットなどに「体外受精」と書けないという状況にありました。今では体外受精により赤ちゃんができたと言えるようになり，それが当たり前のことになっています。さらに今回の保険適用によって，特殊な医療ではなく，普通に受けられるという意識が醸成されていくと思います。そして母集団が拡大することで，若いうちから受診してみようという人たちも増えていくものと期待しています。その意味では，保険適用になったことは重要だと思います。

里見　不妊治療の保険適用は，不妊治療という狭い範囲に留まらず，広く医療そのものや教育など，様々な分野に影響を及ぼすと感じています。保険適用によって不妊治療がどこでも受けられるようになると，情報公開に関する議論が進み，情報へのアクセスが重要となります。また妊娠・出産に関する教育について，ライフステージを広く長く見た場合の知識の習得のあり方も変わってきます。私たちはあまりに自分たちの体のことを知らないまま，結婚，妊娠・出産していることが多いと思います。その意味では，不妊治療の保険適用および拡大をきっかけに，国民一人ひとりが治療のことを知り，自らの体のことを知り，あるいは結婚にあたりカップルが不妊治療等について話し合うことになれば良いと思っています。これを国民的な運動に盛り上げていきたいと考えています。愛知県で取り組んでいるような様々な相談窓口やネットワークの構築を通して，一人ひとりの知見のレベルを上げて行くことは，専門家が対応する

ための医療技術を向上させることにつながります。このような好循環が生まれてくることを期待しています。

菅沼　確かに「生殖教育」は，話題に上りません。これが契機になることは有り難いことだと思います。

柵木　報道の現場から見て，保険適用を契機とする社会的なムーブメントに対して，メディアの関心が移っていくことは考えられますか。

安藤　あり得ると思いますが，少子化対策は，突き詰めれば，20 代などの若い世代が先輩世代の姿を見て，「子育ては楽しそうだ」とか，「結婚はいいな」と思えるような社会を作ることだと思います。そして，社会全体が子育てを応援する社会を作ることが重要になると思います。

菅沼　社会の後押しがあれば，不妊治療はやりやすくなります。「それでも赤ちゃんができない人」に対して，どのような医療を提供できるのかということになるからです。こうした流れが，大きなムーブメントになれば良いと思います。

里見　保険適用は「産めよ，増やせよ」といった発想ではないということです。「希望する人が産めるように障害を取り除いてあげたい」というのが，そもそもの発想です。また，少子化対策は不妊治療だけではなく，様々な方策を取り入れながら総合的に取り組むものでもあります。

澤田　少子化対策は，産める環境を整えることが最も大事なことだと思います。生殖医療だけではなかなか難しい部分がありますから，若いうちに行うことが一つの方法だと思います。

柵木　本日は活発なご討論をいただき，誠にありがとうございました。少子化対策と生殖医療をテーマとして，大変詳しいご発表をいただくとともに，質疑応答ではその内容をさらに深堀することができ，大変充実した座談会となりました。澤田先生，菅沼先生，安藤様，里見先生，川合様，本日はお忙しい中ご参加いただき，心より御礼申し上げます。

文　献

1) 厚生労働省「令和 2 年 (2020) 人口動態統計（確定数）の概況」から「第 1 表人口動態総覧」（令和 4 年 2 月 25 日公表）. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/03_h1.pdf
2) 公益社団法人 日本産科婦人科学会 「ART データブック」（2019年版）. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf
3) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査　エコチル調査 2 周年記念シンポジウム」資料. https://ecochil-kanagawa.jp/news/simpojium2.pdf
4) 厚生労働省「不妊治療に関する支援について」から「不妊治療の保険適用に係る政府方針」（令和 4 年 5 月 13 日版）. https://www.mhlw.go.jp/content/000901932.pdf

特集

序
－慢性疼痛への取り組みの現状と課題－

牛田享宏*

はじめに

古代から現代に至るまで，痛みは人を悩ませ苦しめている問題である。医療の未発達な時代における痛みは症状の一つと捉えられてきた。ケガや感染症や内科・外科疾患の際に現れ，それが治療によって改善すると痛みも改善するからである。その為，医学・医療は様々な角度から原疾患を治療する方法を研究・実践してきた経緯がある。しかし，痛みはそれで減ったのであろうか？答えは否である，長らく痛みで苦しんでいる国民が多いのが現実である。実際に慢性疼痛が存在する背景はいくつか考えられるが，一番のポイントは原因とされる器質的な病態を治せば単純に痛みが治るというスキームに沿わないということであり，持続する痛みに多彩な要因が関与しているためである。例えば，器質的な病態が完全に治し得ないタイプ，痛みを伝達し認知する神経系の障害，様々なストレスにより痛覚系が過敏化しているもの，或いはこれらのいくつかが併存しているものなどが考えられる。更に，オピオイドや神経障害性疼痛治療薬を含めた薬剤が神経系に直接の作用を及ぼし，依存やふらつきめまいをきたす副作用的な問題をおこすなど，課題は多い。

厚生労働省は，このような複雑な慢性疼痛が国民を苦しめ，医療経済的にもネガティブなインパクトを与えている現状を踏まえ，2010 年に“今後の慢性の痛み対策について（提言）”[1] を発出し，慢性の痛み対策事業を推し進めてきた，愛知県を含めた東海北陸地区においても取り組みが進められている。（**図 1**）

Ⅰ．厚生労働研究班としての取り組み

慢性の痛みは，我が国で行われてきた医療システムの中でも対応出来ていない領域であり，調査研究やそれに基づく慢性疼痛の分類，ガイドラインの作成，中核となる医療体制の構築および均てん化などの課題がある。

本邦で最初に行われた全国調査で明らかになってきたことは，6 カ月以上にわたって中等度以上の身体の痛みを有している人の割合が総人口の 15％程度であること，これらの治療満足度は非常に低いこと，その結果として半数の患者がドクターショッピング等を行うことである[2]。また，海外の取り組みの調査で見えてきたことは，50 年以上前から慢性疼痛に対して診療科を超えた集学的な医療体制構築の取り組みが進められ，非常に良好な成績を上げていることである（**図 2**）。

厚生労働省研究班では，調査の結果を受けて，現在の医療体制の中で実現可能な“集学的痛みセンター”の構築を推進し，共通問診システムなどを用いた評価，満足度調査などを行い，現在全国で 35 施設にまで増やしている。

また，2017 年度からは“集学的痛みセンター”

* Takahiro Ushida：愛知医科大学医学部疼痛医学講座
愛知医科大学病院疼痛緩和外科・いたみセンター

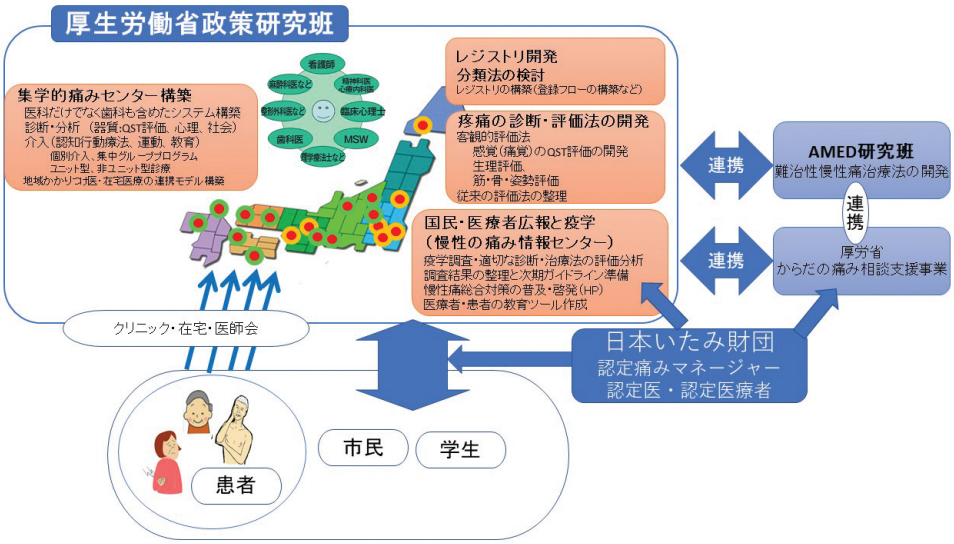


図1　厚生労働省政策研究班の取り組み

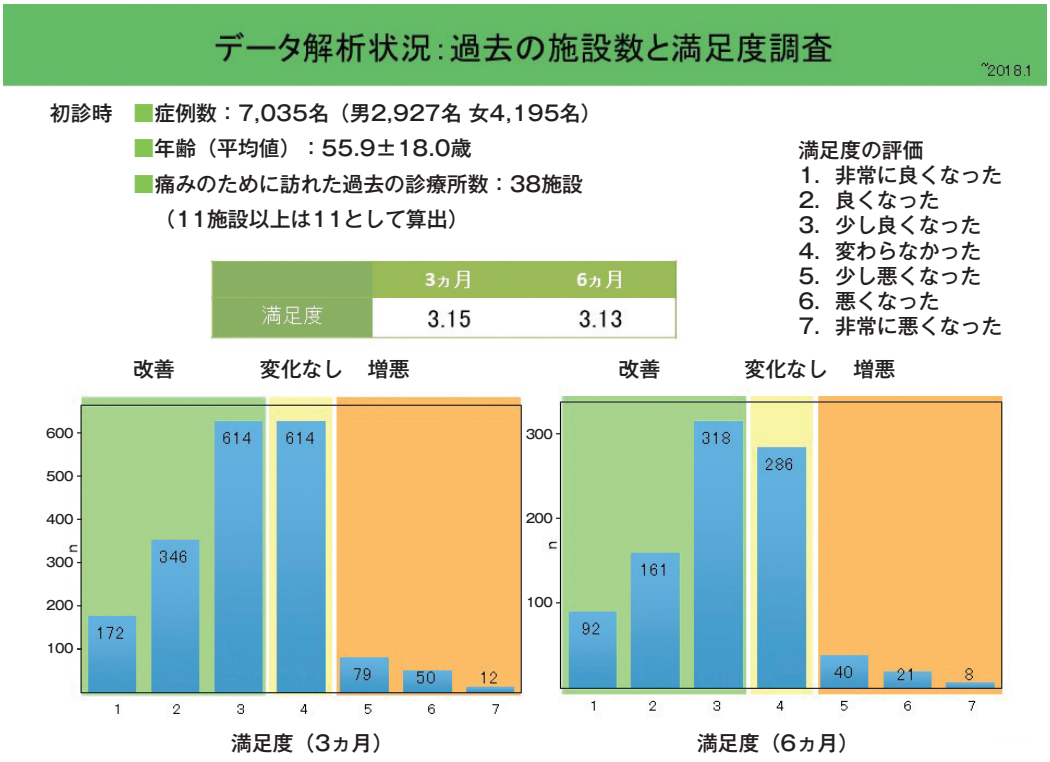


図2　治療満足度に対する全国調査

を地域医療体制の中で根付かせ，不適切な医療を抑止し適切な痛み医療を患者・市民に提供してもらうための取り組みとして“地域ネットワーク事業”を進めている。厚生労働省研究“日本いたみ財団（https://nippon-itami.org/）”と協力して研修会を行い，慢性の痛み患者をサポートする“いたみマネージャー”や診療に当たる“いたみ専門医・専門医療者”の育成を行うなどの取り組みを行って

いる。また，正しい情報を医療者・患者に届けるという観点から“慢性の痛み情報センター（https://itami-net.or.jp/）”を構築した。ここではなかなか治らない患者の電話相談などを行う取り組みも行っている。

治療薬を含めた新たな治療法の開発は，当該病態の大きな改善に直結する可能性があり，慢性疼痛領域においても今後の医療を進める上で重要な課題である。まずは，多彩な症状を示す慢性疼痛に対応するために，根拠に基づいた分類を構築する必要があり，AMED 研究や政策研究の中における新たな診断手法の取り組みとして，集学的カンファレンスで用いる評価表だけでなく，日本版 Quantitative Sensory Testing（QST）（https://painsensitization.com/）や脳波による評価法の開発に取り組んできた。これは 3 年前から開始された慢性疼痛のレジストリシステムの中で活用することで適切な慢性疼痛治療の提供につながる成果が期待される。また，遺伝子を含めたターゲットを絞った研究手法については AMED 慢性疼痛の開発事業の中で取り組んでおり，今後の成果が望まれるところである。

Ⅱ．新たな課題と今後

慢性疼痛あるいは神経障害性疼痛という用語は，2010 年の厚生労働省の「慢性の痛み研究対策事業」の開始，同時期から進められた非がん性疼痛に対するオピオイドの使用，当時の新規神経障害性疼痛治療薬などの広がりと同時に大きく進んだ。その結果，多くの内科医，整形外科医がこれらの薬剤を使用し，多くの患者が享受を受けたことが推察される。一方で，がんサバイバーが有する膝・腰の慢性疼痛や薬剤性の神経障害性疼痛などにおいて，不適切な薬物治療が行われていることも散見される。更に，痛みセンターという診療施設の状況も変わってきており，現在は通常の神経障害性疼痛治療薬やオピオイドで治療が奏効しなかった患者が訪れる状況になっている。Failed Back Surgery Syndrome（FBSS）あるいは線維筋痛症，視床出血後の痛み，重度精神疾患合併，パーソナリティ障害，発達障害なども多く，それと同時に社会（職場，家庭）との不適合などを抱えている患者も多くみられる。これまで病院，診療所，介護などとのネットワークを進めてきたが，今後は職場や社会と更なる連携を構築しつつ患者が慢性疼痛に対峙して暮らせるシステムの構築が望まれると考えている。

今回の特集では①慢性疼痛の種類と疫学，②慢性疼痛診療ガイドライン，③頭痛の分類と新しい治療戦略，④慢性疼痛に対する集学的治療・ペインキャンプ，⑤痛み診療ネットワークと医療スタッフの養成や連携の必要性：東海北陸地区における取り組み，⑥線維筋痛症の臨床（痛覚変調性疼痛とその治療）について愛知県および東海北陸地区において慢性疼痛の対応にあたって来られた先生方にご執筆いただき，最新の慢性疼痛の状況をまとめることが出来た。ぜひともご活用いただければ幸いである。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1）厚生労働省　「慢性の痛みに対する検討会」今後の慢性の痛み対策について（提言）https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000ro8f-att/2r9852000000roas.pdf 2022 年 6 月 12 日閲覧
2）Nakamura M, et al：Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. J Orthop Sci 2011；16：424-432.

特集

慢性疼痛の種類と疫学

川口善治*

はじめに

2020年，IASP（国際疼痛会議）は痛みを「An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage」と定義した[1]。これは「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こり得る状態に付随する，あるいはそれに似た，感覚かつ情動の不快な体験」と日本語に訳されているが，1979年のものを改訂したこの新しい定義では，非言語的な人間や動物が経験する痛みにも等しく適応されるようになったと解釈されている。

2020年に『疼痛医学』という本が医学書院から上梓された[2]。これは疼痛の基礎研究から臨床治療法までを網羅的かつ系統的に学習できる，わが国初の痛みの教科書である。ここには，「慢性疼痛は，明確な定義はない。以前は発症からおおむね6か月を超えて症状が持続している病態を指していることもあったが，現在は，薬物療法の充実などにより3か月以上とすることが多い」と記載されていて，急性疼痛と慢性疼痛の概念を**表1**のように区別して説明している。さらにWHOの国際疾病分類に記載されている診断コードICD-11のうち，慢性疼痛の分類が詳細に記載されている[3]。

—Key words—
慢性疼痛，侵害受容性疼痛，神経障害性疼痛，痛覚変調性疼痛，疫学

* Yoshiharu Kawaguchi：富山大学医学部整形外科

一方，2021年3月には慢性疼痛診療ガイドラインが，2019年5月には腰痛診療ガイドライン改訂第2版が発刊されている。これらの他，疼痛に関するガイドラインについては，神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版（2016年6月），非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第2版（2017年7月）が発刊された。これらの疼痛に関する教科書およびガイドラインを紐解きながら，本稿では，慢性疼痛の定義，その種類と疫学について解説し，将来解決すべき問題点についての私見を述べたい。

Ⅰ．慢性疼痛の定義とその機序

慢性疼痛診療ガイドラインにおいて，慢性疼痛は「典型的には3カ月以上持続する，または通常の治癒期間を超えて持続する痛みである」と定義されている[4]。解説の中には，「慢性疼痛を急性疾患の通常の経過あるいは組織の治癒に要する妥当な期間を超えて持続する痛みとする」として，特に期間を区切らないという考えもあるとしている。腰痛診療ガイドラインにおいても，「3か月以上続く腰痛を慢性腰痛」と定義している[5]。

慢性疼痛がどのような機序によって起こっているのかを明確に表現することは困難である。すなわち，さまざまな要因が複雑に関わり合って慢性疼痛を引き起こしているものと考えられている。例えば，局所の侵害刺激が慢性炎症を引き起こし慢性的な痛みを生じさせている場合や，神経に生じた器質的変化が痛みを惹起している場合がある。また，これらの長期に続く痛みが脳内の変化を引き起こすことによって，上記に記載した侵害刺激

表 1　急性疼痛と慢性疼痛の概念

	急性疼痛	慢性疼痛	
		急性疼痛を繰り返す慢性疼痛，急性疼痛が遷延化した慢性疼痛	難治性慢性疼痛
痛みの原因	侵害受容器の興奮	末梢にある痛みを感知する侵害受容器が興奮	中枢神経系の機能変化，心理社会的要因による修飾
持続時間	組織の修復期間を超えない	組織の修復期間をやや超える	組織の修復期間を超える（3 か月以上）
主な随伴症状	交感神経機能亢進（超急性期）	睡眠障害，食欲不振，便秘，生活活動の抑制	睡眠障害，食欲不振，便秘，生活活動の抑制
主な精神症状	不安	抑うつ，不安，破局的思考	抑うつ，不安，破局的思考

（文献 2 より抜粋）

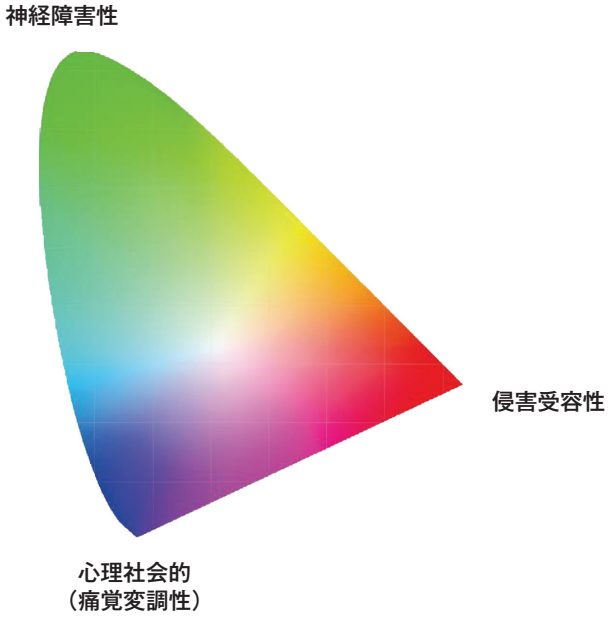


図 1　痛みのモデル図

（文献 4 より抜粋）

や神経障害による痛みの原因が消失した後も患者は痛みを感じている場合も考えられる。さらに，痛みを説明できるような局所の原因がなくても，脳内で勝手に痛みを自覚しているような場合も想定される。

以上のことを踏まえて，慢性疼痛診療ガイドラインでは「慢性疼痛の病態には疼痛感作（末梢感作および中枢感作）が関与しており，その機序として繰り返しの刺激で変化する神経の可塑性が起こっているためと考えられている。なお，長く持続する痛みは，心理社会的な問題にも関連して，病態をより複雑なものにしている」と記載されている[4]。

Ⅱ．慢性疼痛の種類と分類

慢性疼痛の要因別分類としては，侵害受容性疼痛，神経障害性疼痛，痛覚変調性疼痛がある。これらは時に分類が困難な場合があり，密接に関わっているということから慢性疼痛診療ガイドラインでは，色分けの境界をファジーなものとした図が示されている（**図 1**）[4]。なお，痛覚変調性疼痛とは，以前は心理社会的要因（psychosocial

表2　ICD-11 に掲載された慢性疼痛の分類

1）慢性一次性疼痛 MG30.0（例：過敏性腸症候群，非特異的慢性腰痛，線維筋痛）
2）慢性がん関連疼痛 MG30.1（例：慢性がん疼痛，慢性化学療法後疼痛）
3）慢性術後および外傷後疼痛 MG30.2（例：切断後の慢性疼痛，火傷後の慢性疼痛）
4）慢性二次性筋骨格痛 MG30.3（例：持続性炎症による慢性筋骨格痛，変形性関節症に関連する慢性筋骨格痛）
5）慢性二次性内臓痛 MG30.4（例：持続性炎症または血管機構からの慢性内臓痛）
6）慢性神経障害性疼痛 MG30.5（例：有痛性ポリニューロパシー，脳卒中後疼痛）
7）慢性二次性頭痛または口腔顔面痛 MG30.6（例：慢性口顔面筋肉痛）
8）その他の特異性のある慢性疼痛 MG30.Y
9）慢性疼痛（分類不能）MG30.Z

factor）と呼ばれていたものである。この表現は不適切であったため，英語で nociplastic pain とされたものを痛覚変調性疼痛と日本語に訳した。改めて痛覚変調性疼痛とは，侵害受容の変化によって生じる痛みであり，末梢の侵害受容器の活性化を引き起こす組織損傷またはそのおそれがある明白な証拠，あるいは，痛みを引き起こす体性感覚系の疾患や神経障害の証拠などがないにも関わらず生じる痛みのことと理解されている。

この他にも ICD-11 に記載されている分類がある（**表2**）。ICD-11 の注意点としては，ここにはがん性疼痛が含まれているが，慢性疼痛診療ガイドラインではがん性疼痛の解説は含まれていないことである。また ICD-11 では multiple parenting と称して，1つの診断名が2つの別の親カテゴリーを持つことが可能となっている。

Ⅲ．慢性疼痛の疫学

2018 年の Lancet 誌には，1990～2017 年の GBD（Global burden of disease：疾病負荷）として YLD（Years lived with disability：障害とともに生活する年数，または疾病や症状により支障をきたす年数）の論文が掲載されている[6]。この論文では，354 疾患の中から 195 の国々で，YLD として何が最も大きい疾患であったかが世界地図を色分けする形で図示されている。これによると，年齢を標準化した YLD では Level 3 のカテゴリーの中で 126 カ国で腰痛が最も頻度の高い疾患となっている。世界中で腰痛の頻度が高く，かつ腰痛による社会的損失が大きいことを物語るデータと考えられる。

慢性疼痛に関する最新のレビューでは[7]，その頻度は 11～40％であり，米国の Centers for Disease Control（CDC）が出したある時点での有病率は 20.4% であった。また英国では，生活に支障をきたす中等度から重度の慢性痛の頻度は 10.4～14.3％であり，4 年間の縦断研究では，年発生率が 8.3% であったと報告されている。人種では，非ヒスパニックの白人における慢性痛の頻度が高いという報告や，一方，アフリカ系アメリカ人に慢性痛の頻度が高いという報告がある。国別の経済状況では，高収入の国よりも低収入の国に慢性痛の頻度が高いとされている。

65 歳以上の高齢者を対象とした検討では，コミュニティにおける慢性疼痛を有する頻度は 25～76％，長期療養施設居住者の 83～93％が慢性疼痛を有しているという英国からの報告がある[8]。

日本における慢性痛の頻度の統計データとして有名なのは，服部ら（2004 年）[9]，Nakamura ら（2011 年）[10]，松平ら（2011 年）[11]，矢吹ら（2012 年）[12]，小川ら（2012 年）[13]の報告である（**表3**）。いずれもインターネットを用いた1万例を超える大規模

表３　日本における慢性疼痛の頻度を示した過去の論文

報告者（報告年）	調査方法	対象	調査人数	痛みの強さ	痛みの期間	痛みを有する頻度	頻度の高い部位と％	雑誌
服部政治ほか（2004 年）	インターネット	18 歳以上	18,300 名	5 以上	6 カ月以上	13.4%	腰痛，58.6%	ペインクリニック
Nakamura M, et al（2011 年）	インターネット	18 歳以上	11,507 名	5 以上	6 カ月以上	15.4%	腰痛，65%	J Orthop Sci
松平　浩ほか（2011 年）	インターネット	20 歳以上 80 歳未満	20,063 名	5 以上	3 カ月以上	22.9%	腰痛，26.6%	ペインクリニック
矢吹省司ほか（2012 年）	インターネット	20 歳以上	41,597 名	5 以上	3 カ月以上	22.5%	腰痛，55.7%	臨床整形外科
小川節郎ほか（2012 年）	インターネット	20～69 歳	20,000 名	4 以上	3 カ月以上	26.4%	記載なし	臨床整形外科

なアンケート調査を実施している。報告によって対象，痛みの期間は異なるが，慢性疼痛を有する患者の頻度は 13.4～26.4% であった。解析方法が異なるため単純な比較はできないが，その頻度は近年増加傾向にあるかもしれないことが**表３**から見て取れる。部位別では，詳細な記載のない 1 報告を除き，すべてで腰痛が最も高い頻度であった。慢性痛の中でも腰痛が多いという事実は，厚生労働省が 3 年に一度まとめている国民生活基礎調査の有訴者率の上位 5 症状の中で，毎回男性の第 1 位，女性の第 2 位が腰痛であることからも裏付けられる。

一方，神経障害性疼痛の頻度については，Yamashita らが 1,857 名の脊椎疾患患者を対象としてその有病率は 53.3% であったと報告している[14]。また，先の小川らの論文では，3,365 名中神経障害性疼痛の診断基準を満たしているものは 24.9% であったと報告している[13]。

Ⅳ．慢性疼痛をめぐる問題点

日本に限らず世界の多くの国々で，慢性疼痛は社会的問題となっている。その理由として指摘されている事実は，疼痛による身体的・精神的 QOL（quality of life）の低下のために仕事の生産性が上がらない実態があること，疼痛治療による医療費の高騰があることである。疼痛医学の教科書にも，藤野らが「痛みの医療経済」という章で疼痛による労働生産性の損失，疼痛が労働生産性に与える影響を詳細に記載している。労働生産性の損失については，アブセンティーズム（欠勤・休職）とプレゼンティーズム（仕事をしていても生産性が上がらないこと）の 2 面があることを指摘している[15]。Nagata らの論文によると[16]，アブセンティーズムとプレゼンティーズムを合わせた筋骨格系疾患による労働生産性の低下は，精神および行動の障害に次いで第 2 位で労働者 1,000 人年当たり約 900,000 米ドルと推定されている。また，在日米国商工会議所（ACCJ）の報道資料でも，日本全国 5,000 人（回答者数）を対象としたオンライン調査による大規模な疫学スタディでは，慢性痛による年間の経済的損失は約 3,700 億円と試算されている。よって慢性疼痛への対策はわが国の喫緊の課題であると言える。

慢性疼痛に対しては，以下の 4 つの対策が望まれると考える。①慢性疼痛のメカニズムの解明，②慢性疼痛に対する治療法の見直しと検討，③慢性疼痛患者への啓発，教育，④慢性疼痛に対する社会インフラの充実である。

具体的には，以下に述べるとおりである。

①慢性疼痛のメカニズムの解明

最近の研究では，慢性疼痛をきたす局所の要因

として，侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛メカニズムが明らかになってきた。侵害受容性疼痛は，主に慢性炎症による侵害受容器への刺激が原因となっている。神経障害性疼痛は，末梢および中枢での神経感作，神経の脱髄によるエファプシス（電気的混線），下降性疼痛抑制機能の低下によって引き起こされる。またこれらとは別に，慢性疼痛患者では脳内における感覚系の回路網から認知情動系の回路網への移行が起こっていることも，最近の研究で明らかにされつつある。これらの知見に基づき，効果のある治療法の開発が望まれる。

②慢性疼痛に対する治療法の見直しと検討

慢性疼痛に対してはさまざまな治療法があり，ガイドライン上も文献に基づいたエビデンスが示されている。しかし，慢性疼痛の機序は多様であり，これらの病態に応じた治療法が考えられるべきである。

③慢性疼痛患者への啓発，教育

慢性疼痛患者は，痛みのために破局的思考を代表とした負の情動に支配されていることが多い。すなわち「この痛みはだんだん悪くなる，絶対に治らない」と考える患者が多い。これを医療者の言葉，行動をもって「この痛みは辛いが，きっとよくなる，乗り越えられる」といった希望を持つように啓発し，教育することが必要である。

④慢性疼痛に対する社会システム，インフラの充実

どうしても抜け出せない慢性疼痛を有する患者については，医療機関での教育が効果的である。欧米では back school などの教育システムがある。一方，日本ではこれらのシステムは一部の限られた施設で行われているにすぎず，保険診療における診療報酬も認められていない。この社会システム，インフラを充実させる必要がある。

これらの具体的対策を施すことによって，慢性疼痛患者数を減少させること，また数を減少させなくとも社会的生産性の減少を抑制することは可能ではないかと考えている。

おわりに

慢性疼痛への対策は，全世界規模で喫緊の課題である。国を挙げての具体的な対策が望まれる。現状においては，慢性疼痛への診療報酬は極めて乏しいと言わざるを得ない。慢性疼痛に対する診療をより意義あるものとすべく，適切な診療報酬の設定が望まれる。

利益相反

筆者は第一三共株式会社，日本イーライリリー株式会社において利益相反を有している。

文　献

1) Raja SN, et al：The revised international association for the study of pain definition of pain：concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020；161：1976-1982.
2) 田口敏彦ほか監修：疼痛医学．医学書院，東京. 2020.
3) 牛田享宏ほか：3．慢性疼痛の分類と ICD-11，1．痛みの定義，第Ⅰ編総論：痛みの多元性．疼痛医学. 医学書院，東京 . 2020；p.11-17
4) 厚生労働行政推進調査事業費補助金（慢性の痛み政策研究事業）「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンターデータベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班（監修）：慢性疼痛診療ガイドライン　A. 総論，真興交易（株）医書出版部，東京．2021；p.21-28.
5) 日本整形外科学会，日本腰痛学会 監修：腰痛診療ガイドライン 2019　改訂第2版. Background Question 1, 腰痛はどのように定義されるか．南江堂，東京. 2019；p.7-8.
6) GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators：Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017. Lancet 2018；392：1789-1858.
7) Cohen SP, et al：Chronic pain：an update on burden, best practices, and new advances. Lancet 2021；397：2082-2097.
8) Abdulla A, et al：British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013；42（Suppl 1）：i1-57.
9) 服部政治ほか：日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査．ペインクリニック 2004；25：1541-1551.
10) Nakamura M, et al：Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. J Orthop Sci 2011；16：424-432.

11) 松平 浩ほか：日本における慢性疼痛の実態―Pain Associated Cross-sectional Epidemiological(PACE) survey 2009.JP―ペインクリニック 2011；32：1345-1356.
12) 矢吹省司ほか：日本における慢性疼痛保有者の実態調査 Pain in Japan 2010 より．臨整外 2012；47：127-134.
13) 小川節郎ほか：わが国における慢性疼痛および神経障害性疼痛に関する大規模実態調査．臨整外 2012；47：565-574.
14) Yamashita T, et al：Prevalence of neuropathic pain in cases with chronic pain related to spinal disorders. J Orthop Sci 2014；19：15-21.
15) 藤野善久ほか：２．痛みの医療経済，１．痛みの定義，第Ⅰ編総論：痛みの多元性．疼痛医学．医学書院，東京．2020；p.24-28.
16) Nagata T, et al：Total health-related costs due to absenteeism, presenteeism, and medical and pharmaceutical expenses in Japanese employers. J Occup Environ Med 2018；60：e273-e280.

特集

慢性疼痛診療ガイドライン

丸山一男*　横地　歩**

はじめに

2021年に発行された「慢性疼痛診療ガイドライン」（**図1**）[1]は，日本運動器疼痛学会，日本口腔顔面痛学会，日本疼痛学会，日本ペインクリニック学会，日本ペインリハビリテーション学会，日本慢性疼痛学会，日本腰痛学会，全日本鍼灸学会，日本頭痛学会，日本線維筋痛症学会の10学会が関与し，さらに患者会の代表や看護師の代表の参加も得て作成された。本ガイドラインは，2018年に発行された「慢性疼痛治療ガイドライン」（上述の最初の7学会で作成）[2]の改訂版（新たに3学会が参加）という位置づけである[1]。

今回の改訂版は，厚生労働行政推進調査事業費補助金（慢性の痛み政策研究事業）の中の厚生労働省政策研究班「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班[3]と各学会の代表者からなる慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ（委員）と協力者によって，作成・編集された。上述10学会の理事・評議員・学会員からのパブリックコメントを募集し，日本神経治療学会，日本心身医学会，日本整形医学会，日本脳神経外科学会，日本麻酔科学会に対してもパブリックコメントを募集し，寄せられたコメントを考慮している。つまり，本ガイドラインは，多領域・多学会の人々が関与したものであり，各学会や個人・団体などが独自に単独で作成したガイドラインとは異なる点が特徴である。現時点での慢性疼痛診療の道標としての役割が期待できる。

本稿では，「慢性疼痛診療ガイドライン」の構成について解説し，治療や処置に関するクリニカルクエスチョン（CQ）のうち，「することを強く推奨された」CQについて紹介する。ただ，これは“必ず施行しなければいけない”という意味ではない，ことに留意されたい。本稿が，本ガイドラインに目を通すきっかけとなれば幸いである。

図1　「慢性疼痛診療ガイドライン」の表紙
2021年に発刊されたもの。このガイドラインの前身は，2018年に発刊された慢性疼痛治療ガイドラインである。

Key words
慢性疼痛，ガイドライン，Minds

* Kazuo Maruyama：鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 特任教授 / 三重大学名誉教授
** Ayumu Yokochi：三重大学医学部附属病院麻酔科講師 / 同 痛みセンター副センター長

Ⅰ．質の高いガイドラインの構成：CQ・Ans・推奨度・エビデンスの総体・解説

質の高いガイドラインは，「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に沿って作成され，かつ Minds による審査をクリアしている必要がある――というのが，医学会および社会の現状である。そこで，最近のガイドラインは，まず，クリニカルクエスチョン（CQ）と名付けられた，多くの人々が答えを知りたいと思うであろう問題を設定し，その問いに答えるという形をとることが多い。慢性疼痛診療ガイドラインでは，慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ全体会議で CQ 案が作成された。各 CQ に対しての回答形式は統一されていて，基本的に Ans（回答），推奨度，エビデンスの総体，解説という 4 項目の順になっている。なお，知識・定義・分類などに関する CQ で，推奨度やエビデンスの総体の記載がそぐわない CQ については，推奨度やエビデンスの総体は省略されている。例えば，本ガイドラインの最初の問い（CQ　A-1）は，「慢性疼痛はどのような病態（定義）か？」である。これに対して，Ans（回答）が数行で簡潔に記載され，続いて詳しい解説が記載され，推奨度やエビデンスの総体の部分は省略されている。

一方，診療に直結する CQ については，推奨度やエビデンスの総体の記載が重要となる。例えば，CQ C-1 は，「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は慢性疼痛に有用か？」であるが，これに対して，Ans（数行の答えの記載），推奨度，エビデンス総体の総括，解説が順に記載されている。その治療をした方がよいのか，よくないのか，どちらでもよいのか――が現実問題となり，そこで知りたいのは，一般論としてどうかという点と，その患者にそれが当てはまるか？ である。そこで，推奨度に目がいってしまうのだが，この NSAIDs に関する問いについては，推奨度：2（弱）：使用することを弱く推奨する（提案する）；エビデンスの総体の総括：B（中）となっている。これを踏まえて，個々の患者への適応を決めるのだが，あくまで担当医療者たちとその患者間での話し合いで決めるという点を忘れてはならない。ガイドライン本文では，「本ガイドラインの使用にあたっては，医療者は推奨度のレベルのみを一読するのではなく，CQ の本文，要約，解説を十分に読み込んだ上での施行・処方などを検討するようにお願いしたい。また関連する学会が発行するガイドラインも参考にしていただきたい」と強調している。ガイドラインの読者は，本ガイドラインを参考にして，その患者を診ている医療者が，その患者にとって何が一番よいのかを考え，最も適していると考えられる方法を選択することが大切である[1]。とはいえ，現実問題として推奨度が気になると思われるので，本稿では，「することを強く推奨する」の項目を列挙し，先生方への参考としたい。

メモ：Minds とは

「Minds（マインズ）は，Medical Information Distribution Service の略で，公益財団法人日本医療機能評価機構が行っている EBM 普及推進事業（Minds）であり，質の高い診療ガイドラインの普及を通じて，患者と医療者の意思決定を支援し，医療の質の向上を図ることを目的としていて，患者と医療者の合意の上で，最善の診療方法を選択できるように，診療ガイドラインおよびその関連情報を提供することで情報面からの支援をしている。

Minds は，①診療ガイドライン作成支援，②診療ガイドライン評価選定・公開，③診療ガイドライン活用促進，④患者・市民支援を事業の 4 つの柱とし，診療ガイドラインデータベース「Minds ガイドラインライブラリ（https://minds.jcqhc.or.jp/）」を運営し，インターネットを通じて，誰もが無料で診療ガイドラインや一般向けの解説等を閲覧できる環境を用意している」[4]。

現在，ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に沿って作成することが標準となっているとはいえ，Minds の基準を満たさないガイドラインは，Minds のデータベースに登録されない。現在，「慢性疼痛診療ガイドライン」は，Minds のデータベースに，その存在（慢性疼痛診療ガイドライン（1））が登録されている。本文のインターネットでの公開は，本文公開交渉中になっていて（2022 年 5 月現在），「慢性疼痛診療ガイドライン」は Minds の公開基準を満たしていることがわかる。

（文献 4 より引用改変）

表1　することを強く推奨するCQ

CQ番号	CQの内容	推奨・エビデンスレベル
CQ C-4	Ca^{2+}チャネルα2δリガンドは慢性疼痛に有用か？	1B
CQ C-6	デュロキセチンは慢性疼痛に有効か？	1A
CQ D-7	高周波熱凝固(RF)を用いた神経ブロックは慢性疼痛に有効か？	
	椎間関節・仙腸関節由来の慢性腰痛	1A
CQ G-1-1	一般的な運動療法は慢性疼痛に有用か？	1B
CQ G-1-4	認知行動療法，患者教育，作業療法を組み合わせた運動療法は慢性疼痛に有用か？	
	認知行動療法および患者教育を組み合わせた運動療法	1B
CQ I-4	集学的治療は慢性疼痛に有用か？	
	慢性腰痛	1A
CQ J-8	運動療法は慢性腰痛に有用か？	1B
CQ K-4	人工膝関節置換術は保存療法が無効で病期が進行した変形性膝関節症に有用か？	1C
CQ M-2-3	薬物療法は三叉神経痛に有用か？	
	カルバマゼピン	1A
CQ M-2-4	薬物療法以外の治療法は三叉神経痛に有用か？	
	微小血管減圧術(MVD)	1B
	高周波熱凝固	1C
CQ N-4-1	抗CGRP抗体薬，抗CGRP受容体抗体薬は慢性片頭痛の予防に有用か？	1B
CQ O-5-1	プレガバリンは帯状疱疹後神経痛に有用か？	1A
CQ O-2-1	ガバペンチンは帯状疱疹後神経痛に有用か？	1A
CQ P-5-1	Ca^{2+}チャネルα2δリガンドは有痛性糖尿病性末梢神経障害に有用か？	
	ガバペンチン	1A
	プレガバリン	1A
CQ P-5-2	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は有痛性糖尿病性末梢神経障害に有用か？	
	デュロキセチン	1A
CQ Q-5	運動療法は線維筋痛症に有用か？	1B

「強く推奨する」と判断された場合，エビデンスはAかBである場合が多いと言える。一方，本表にはないが「弱く推奨する」と判断された場合はCが多く，一部はBである。

（文献1より引用）

Ⅱ．慢性疼痛診療ガイドラインにおけるCQの大項目：17領域のCQを設定(A～Q)

本ガイドラインにおいて，A. 総論，B. 診断・評価の章では，慢性の痛みの総論的知識を得ることができ，通読することにより，慢性の痛みに関する現状をup dateでき，大変役立つ。続いて，C. 薬物療法，D. インターベンショナル治療(神経ブロック)，E. インターベンショナル治療(低侵襲手術・整形外科的治療)，F. 心理的アプローチ，G. リハビリテーション，H. 総合医療，I. 集学的治療と進み，その後は，個々の症状や疾患に対しての解説や治療が登場してくる。具体的には，J. 慢性腰痛，K. 変形性膝関節症，L. 肩こり，M. 口腔顔面痛，N. 頭痛，O. 帯状疱疹関連痛，P. 有痛性糖尿病性末梢神経障害，Q. 線維筋痛症である。I. 集学的治療からの各章は，どのような定義か？，疾患か？，病態か？，分類か？についての解説から始まり，検査・治療・予防などについてのCQに対して，推奨度とエビデンス総体の総括が記載され，各章の最後には参考文献が列挙されている。

【推奨の強さ】

推奨の強さの記載は，「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」[5]に沿って，

1. する(しない)ことを強く推奨する

2. する(しない)ことを弱く推奨する(提案する)

で記載されている。推奨度の決定は，ワーキンググループ全体会議で投票を行い，80%以上の同意が得られない場合，議論し再投票を行い，投票を3回繰り返しても80%を超えない場合は「推奨な

表2　しないことを弱く推奨する CQ

CQ 番号	CQ の内容	推奨度・エビデンスレベル
CQ C-8	抗不安薬（ベンゾジアゼピン系薬物）は慢性疼痛に有用か？	2 C
CQ E-4	脊椎固定術は脊椎疾患に伴う慢性腰痛に有用か？	2 C
CQ G-5-1	頸椎カラーは慢性疼痛に有効か？	2 C

「しないことを弱く推奨する」とされた場合，エビデンスは C である場合が多い。

表3　推奨決定のための，アウトカム全般のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C（弱）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

し」としている。また，質の高い論文がないため，推奨の強さを決められない場合も「推奨なし」としている。

強い推奨は，ガイドラインワーキンググループの投票で 80％以上が「強い推奨」で一致した治療や処置であるため，選択肢として，把握しておいた方がよいと思われる。専門家への紹介やコンサルトが必要になるかもしれないからである。なお，「強い・弱い」の基準は，投票した人の判断の結果であり，80％以上の人がそのように判断したということである。

【強い推奨・弱い推奨】

強く推奨する場合は 1，弱く推奨する場合は 2 と番号付けされている。推奨するには，「することを推奨する」場合と，「しないことを推奨する」場合がある。本ガイドラインでは，「することを強く推奨する」CQ（**表 1**）はあるが，「しないことを強く推奨する」CQ はないようである。多くの CQ は，「することを弱く推奨する」，「推奨なし」である場合が多く，「しないことを強く推奨する CQ」はなく，「しないことを弱く推奨する CQ」（**表 2**）がいくつかある。さらにエビデンスの確実性について A，B，C，D で示している（**表 3**）。本稿では，「することを強く推奨する」（**表 1**）と「しないことを弱く推奨する」（**表 2**）の具体的 CQ を抜粋した。「することが強く推奨されている」なら，する動機になりやすいと考えるからであり，「しないことが弱いけれども推奨されている」なら，心理的に「止めておこう」となりがちだからである。従来から行われてきた治療や処置が，「しないことが弱いけれども推奨されている」ことを知れば，今後の治療や処置が変わるかもしれない。

運動療法，認知行動療法，集学的治療が強く推奨されている事実を，医療者および全ての人々が認識しているようには思われないので，是非とも，慢性疼痛診療ガイドラインの本文をお読みいただきたい。本ガイドラインをきっかけとして，慢性疼痛診療の推進が期待されている。なお集学的治療については，厚生労働行政事業の一環で，全国に痛みセンターが設置されつつあるのが現状である[3]。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者らが開示すべき利益相反はない。

文　献

1）慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ編集，厚生労働行政推進事業費補助金（慢性の痛み政策研究事業）「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班監修：慢性疼痛診療ガイドライン．真興交易（株）医書出版部，東京．2021.

2) 慢性疼痛治療ガイドライン . https://www.mhlw.go.jp/content/000350363 2022 年 5 月 22 日閲覧
3) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 慢性の痛み政策ホームページ . https://paincenter.jp 2022 年 5 月 22 日閲覧
4) 厚生労働省委託事業 公益財団法人日本医療機能評価機構：Minds ガイドラインライブラリ 事業概要 | Minds ガイドラインライブラリ (jcqhc.or.jp). https://minds.jcqhc.or.jp/s/about_us_overview# 2022 年 5 月 22 日閲覧
5) 小島原典子ほか：Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構，東京 . https://minds.jcqhc.or.jp/docs/various/manual_2017/pdf (jcqhc.or.jp) 2022 年 5 月 22 日閲覧

特集

頭痛の分類と新しい診断治療戦略

古川宗磨*　小池春樹*　勝野雅央*

内容紹介

近年，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）を標的とした新規薬剤が，片頭痛予防薬として承認された。2018 年の「国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）」の発表に引き続き，わが国でも「頭痛の診療ガイドライン 2021」が 2021 年 10 月に刊行され，頭痛診療は大きな転換期を迎えている。つまり前者に則って診断し，後者から効率的な診断と治療のエビデンスをつかむ。また，頭痛の経過観察には「頭痛ダイアリー」を用いることが有効で，この 3 つは頭痛診療における「三種の神器」とされる。この 3 者を上手く使うことで，頭痛診療の技は飛躍的に高まる。ここでは頭痛分類と診断のポイント，ガイドラインに則し，片頭痛を中心に新規治療戦略に関して述べる。

はじめに

近年，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）を標的とした新規薬剤が，片頭痛予防薬として承認された。2018 年の「国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）」の発表に引き続き，わが国でも「頭痛の診療ガイドライン 2021」が 2021 年 10 月に刊行され，頭痛診療は大きな転換期を迎えている。ここでは，頭痛分類と診断のポイントに加え，ガイドラインに則し，片頭痛を中心に新規治療戦略に関して述べる。

—Key words—
片頭痛，トリプタン，calcitonin gene-related peptide（CGRP），二次性頭痛，頭痛ダイアリー

* Souma Furukawa, Haruki Koike, Masahisa Katsuno：名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

Ⅰ．頭痛の分類

ICHD-3 では頭痛を「第 1 部：一次性頭痛」，「第 2 部：二次性頭痛」，「第 3 部：有痛性脳神経ニューロパチー，他の顔面痛およびその他の頭痛」に分類している。わが国の頭痛の有病率は 40％と高く，専門科を問わず医師・医療者は頭痛診療にある程度習熟しておくべきである。頭痛診療にあたっては，上記の「国際頭痛分類（ICHD-3）」，「頭痛の診療ガイドライン 2021」の両者は必携の資料である[1, 2]。前者に則って診断し，後者から効率的な診断と治療のエビデンスをつかむ。また頭痛の経過観察には「頭痛ダイアリー」を用いることが有効で，この 3 つは頭痛診療における「三種の神器」とされる。プライマリケア医でもこの 3 者を上手く使うことで，頭痛診療の技は飛躍的に高まる。

Ⅱ．診断のポイント

1．二次性頭痛の除外

まずは「二次性頭痛の除外」を念頭に置く。目の前の患者が，「突発性の」，「今まで経験したことがない」，「いつもと様子の違う」，「悪化傾向のある」頭痛を訴えたならば，二次性頭痛を最初に疑って診断を進める。まずは「これまでに同じような頭痛はありましたか？」と問診することがポイントである。「Yes」であればあまり心配はない。「No」であれば頭痛の原因を速やかに特定すべく，診察

や検査を実施する。特に突然出現し，1分未満で痛みの強さがピークに至り，5分以上持続する雷鳴頭痛(thunderclap headache：TCH)は，緊急で治療介入すべき疾患が潜んでいることが多い。受診時にはすでに症状が改善・消失していることもあるため，「痛み始めてから最大になるまでどのくらいでしたか」，「痛みの程度はどのくらいでしたか」と問診する。TCHと診断すれば，器質的疾患を徹底的に洗い出すよう検査すべきである。TCHを生じる代表的な疾患としては，くも膜下出血，未破裂脳動脈瘤，脳内出血，中枢神経系血管炎，頸動脈・椎骨動脈解離，脳静脈洞血栓症，可逆性脳血管攣縮症候群，下垂体卒中(非血管性)第3脳室コロイド嚢胞，低髄液圧性頭痛，急性副鼻腔炎，脳斜台部血腫などがある。

頭痛の診断は，まず問診である。「いつもと違う」と訴える場合には，二次性頭痛の可能性を考える。普段は正常な血圧が，180～200mmHg以上に上昇している場合は，頭蓋内の異変が疑われる。さらに眼底で乳頭浮腫が認められれば頭蓋内圧亢進のサインで，画像検査を進める。高齢者の頭痛では，側頭動脈炎の可能性も念頭に置き，虚血症状に伴う視力低下や食思不振，特に咀嚼時の顎の疲労感(顎跛行)などについても聴取する。触診で浅側頭動脈の圧痛や肥厚をチェックすることに加えて，リウマチ性多発筋痛症に合併することが多いので，倦怠感などの全身症状，筋痛・関節痛があるかどうかも確認する。体位で変化する頭痛については，起立で誘発され悪化するならば髄液量減少症や頸椎捻挫，臥位で悪化するならば脳静脈洞血栓症が示唆される。顔面局所の叩打痛・鼻声・鼻閉，鼻汁分泌を認めれば，副鼻腔炎性頭痛も考慮する。帯状疱疹を疑う頭部水疱も，忘れずに確認する。

また「眼」の診察は，頭痛の診断において重要な位置を占める。瞳孔散大・複視・眼球の外方偏位・眼瞼下垂といった動眼神経麻痺があれば未破裂動脈瘤を疑い，早急に頭部MRI・MRA検査を行う。ホルネル症候群は内頸動脈解離の30～40％に，椎骨動脈解離の15％程度に見られる。椎骨動脈解離では延髄外側症候群が生じることがあり，運動失調や温痛覚障害が確認される。また，眼底に乳頭浮腫があり，外転神経麻痺による複視が見られる際には脳静脈血栓症による頭蓋内圧亢進の可能性がある。眼球突出は，海綿静脈洞疾患を鑑別に挙げる。下垂体卒中では動眼・滑車・外転神経麻痺に加え，視野障害も生じ得るため，視野検査を考慮する。流涙，結膜充血では三叉神経・自律神経性頭痛を，また結膜充血や視力低下が認められれば急性緑内障発作も考慮する。

2. 一次性頭痛の鑑別

患者が以前からある頭痛に不安を抱き受診した場合，まずは二次性頭痛を除外する。その上で一次性頭痛を鑑別する。片頭痛と緊張型頭痛が双璧で，有病率はそれぞれ8.4％，22.4％で，合わせて頭痛患者の半数以上を占める。国際頭痛分類(ICHD-3)に沿って片頭痛と緊張型頭痛の診断基準と，ポイントをあげる(**図1**)。

両者を鑑別するコツの一つに「入浴，運動，飲酒」で片頭痛は悪化し，緊張型頭痛では改善する。一般的に血管拡張に作用する行動では，片頭痛は増悪し，緊張型頭痛は改善する。ただし，時に片頭痛か緊張型頭痛か鑑別に迷う場合がある。その際は，患者に「頭痛ダイアリー」を記載してもらい，まず片頭痛の特徴を持つ頭痛がどの程度であるかを評価する。片頭痛では発作時，日常生活に支障をきたすことが多い。頭痛により，どのくらいの生活支障度をきたしているかで評価し，治療的アプローチを考えることが実際的である。

また女性では，片頭痛が月経周期に関係して生じることが少なくない。生理痛によるものと思い込み，片頭痛と認識していない女性は意外と多い。従って，まずは月経と頭痛の時期を確認することがポイントである。「頭痛ダイアリー」には頭痛のほかに月経の時期を記載する欄があり，1～2カ月の両者の傾向が可視化されることで，患者自身も驚くほど頭痛と月経周期の関係が明らかになることがある。ICHD-3でも，月経との関連の中で片頭痛を分類している。片頭痛の発作が月経開始2日前から3日目までにのみ生じ，そのほかの時期には頭痛発作のないものを純粋月経時片頭痛，

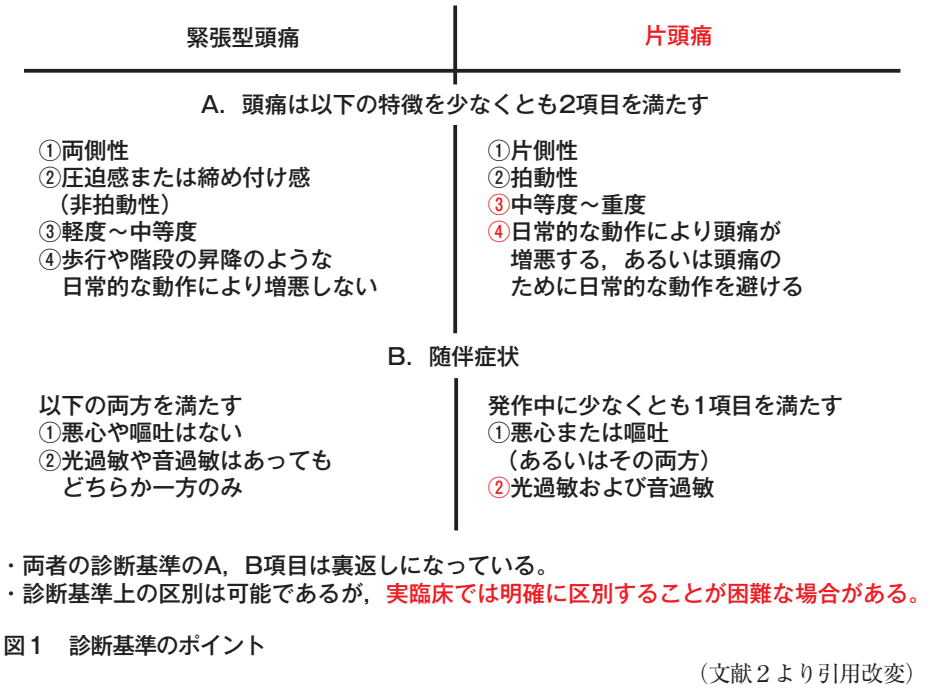


図 1　診断基準のポイント

（文献 2 より引用改変）

そのほかの時期にも生じるものを月経関連片頭痛とする。大部分は月経関連片頭痛である。ちなみに月経周期が関与する片頭痛は，ほとんどが前兆のない片頭痛である。月経中の片頭痛発作は，片頭痛治療薬で効果が期待できる場合も少なくないが，時に重度で再燃しやすい特徴がある。片頭痛で頭痛の回数が多い，あるいは程度が強い場合（具体的には鎮痛薬を含む頓挫薬の使用頻度が月 10 日を超える，月に何度も寝込むなど生活の支障度が高い場合）は，専門科へのコンサルトも考慮する。

片頭痛，緊張型頭痛以外の一次性頭痛には，三叉神経・自律神経性頭痛がある。主に一側の眼窩部の極めて重度の頭痛発作で，同側の眼充血，流涙，鼻漏などの自律神経症状を伴うことが特徴である。疼痛発作の持続時間と回数により 4 つに分類されるが，群発頭痛の頻度が圧倒的に高い。患者は激しい痛みで救急外来を受診することも少なくないため，プライマリケア医による正しい診断と治療が求められる。三叉神経・自律神経性頭痛の注意点は，発作の治まった間歇期に患者が受診しても，問診だけから診断するのは困難な場合がある。まずは問診で頭痛時の自律神経症状の有無を確認すること，できれば発作時の写真や動画撮影を（本人は発作時の自撮りは困難なので家族に）依頼し，診療の際に確認することが効果的である。

Ⅲ．片頭痛の治療戦略

片頭痛と筋緊張型頭痛の双方に罹患している場合も多く，同じ患者でも個々の頭痛発作について片頭痛と筋緊張型頭痛を厳密に分類することは困難であることが少なくない。まずは，片頭痛があるかどうかを判断し，片頭痛があれば片頭痛から治療を開始してみるというスタンスが望ましい。緊張型頭痛より片頭痛の方が QOL 阻害，生活への支障が大きいので，片頭痛から対策をスタートさせる方が患者のメリットが大きい[3]。

片頭痛急性期は薬物療法が中心となる。一般的には，①アセトアミノフェン，②非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs），③トリプタン，④エルゴタミン，⑤制吐薬があり，片頭痛の重症度に応じた stratified care（層別治療）が推奨される。ガイドラインでは，軽度～中等度の頭痛にはアスピリン，ナプロキセンなどの NSAIDs を使用し，日常生活に支障を

きたすような中等度～重度の頭痛，または軽度～中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合には，トリプタンが推奨される。

トリプタンの服用のタイミングは，発作発症から1時間くらいまでの早期，軽症時が効果的である。前兆期や予兆期に使用しても支障はないが，無効となる可能性がある。特に重度な発作で，社会生活に多大な支障をきたしている場合や，経口薬内服が困難な際には注射薬，点鼻薬といった，効果発現の速い，非経口トリプタンを併用する。外来では「頭痛ダイアリー」を使用し，必ず使用感を確認することが重要である。トリプタンが無効，または効果不十分な場合には，①前述したタイミングが正しいかを確認する，②1日の使用上限の範囲内で高用量を検討する，③トリプタンブランドを変更する，④NSAIDs等の鎮痛薬を併用する，といった工夫が望ましい。さらに，⑤片頭痛以外の頭痛を合併していないか，二次性頭痛を生じていないか，診断の見直しを常に念頭に置く。トリプタンは主にセロトニン5-HT_{1B}受容体，5-HT_{1D}受容体の作動薬であり，血管収縮作用があるため，心筋梗塞，虚血性心疾患，脳血管障害，一過性脳虚血発作のある患者，コントロールされていない高血圧症の患者へは使用できない。2022年にわが国でも発売された，血管収縮作用を持たない選択的5-HT_{1F}受容体作動薬（Ditan系薬剤）であるラスミジタンには，これまでのトリプタンへ効果が乏しい症例や血管収縮作用のため使用できない症例への効果が期待されている。

慢性連日性頭痛の25～30％には薬物乱用頭痛（Medication-overuse headache：MOH）が併存している。単純鎮痛薬の使用頻度が月15日以上，複合鎮痛薬が月10日以上服用されている場合には，MOHも合わせて診断し，急性期治療薬の過剰使用と頭痛の進行との関係について指導することが重要である。MOHへの治療原則は，①原因薬剤の中止，②薬物中止後に起こる頭痛への対処，③予防薬投与の3つが重要である。急性期治療に処方したトリプタン製剤でもMOHは生じ得るため，「頭痛ダイアリー」を用いて患者の使用頻度を常にモニターする。

急性期治療のみでは頭痛による生活の支障が取り除けない場合に予防療法を実施する。急性期治療薬が禁忌，あるいは副作用で使用できない場合，または片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴い片頭痛など永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な頭痛の場合にも，予防療法が適応となる。ガイドラインでは片頭痛発作が月に2回以上，あるいは生活に支障をきたす頭痛が月に3回以上ある患者で，予防療法の実施について検討することが勧められている。予防薬の選択において，gold standardは存在しないため，患者の共存症や既往歴，嗜好を考慮する。片頭痛に適用があるバルプロ酸やロメリジン，プロプラノロールが選択しやすい。妊娠を希望する若年女性の場合には，妊娠中でも使用できるプロプラノロールが選択しやすい。抑うつ傾向がある例，筋緊張が強い例，筋緊張型頭痛の合併例では，アミトリプチリンが望ましい。そのほかに抗てんかん薬（トピラマート），アンジオテンシン受容体拮抗薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリル，カンデサルタン）等が選択肢となる。単剤治療で開始することを原則とし，2カ月程度使用した後に「頭痛ダイアリー」をモニターして，有効性を判定する。効果は，発作頻度または日数の50％以上の減少で判断されることが一般的である。

治療効果に関して，頭痛頻度だけでなく，患者の生活への支障度をしっかり確認することが重要である。頭痛頻度は少ないが，仕事やレジャー活動を含むライフスタイルへの支障が大きい患者は数多く存在する。ガイドラインではMIDAS（Migraine Disability Assessment）とHIT-6（Headache Impact test-6）などの，信頼性，妥当性の高い質問票が複数紹介されている。MIDASは日常生活を仕事・学校，家事，余暇の3つの領域に分類して，過去3カ月のその不能状態を点数化して合計したものを評価する。HIT-6は最近4週間の痛みの強度，日常生活への影響，社会生活への影響，頭痛による精神的負担などの質問に対して，各々5つの選択肢が設けられており，1分以内に回答が可能で簡便に使用できる。受診時に頭痛ダイアリーを確認すると共に，こうした質問

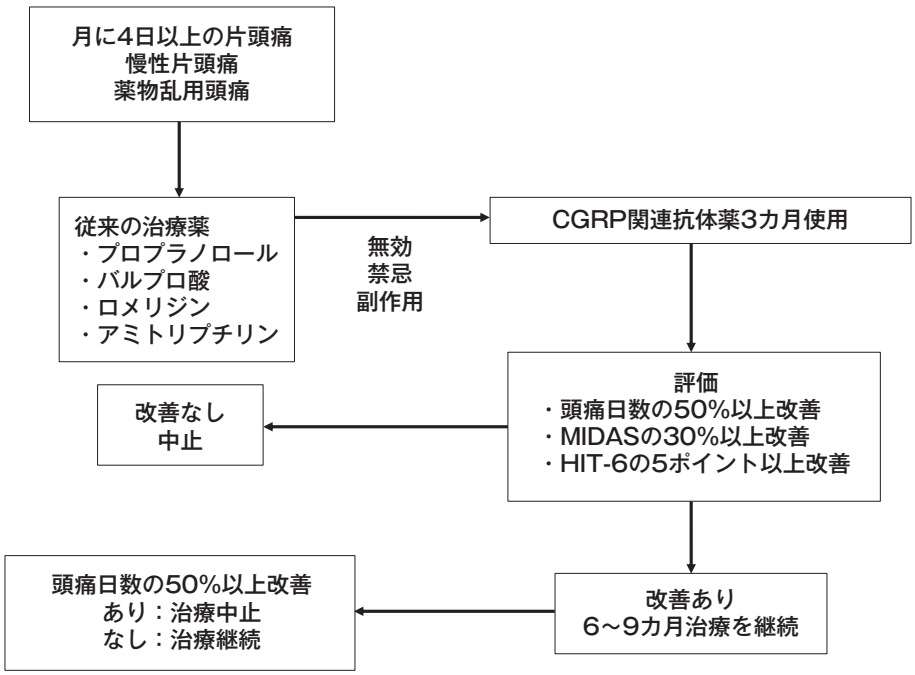


図2　CGRP 関連抗体薬を用いた，片頭痛の予防治療戦略

（文献 5 より引用改変）

票を有効活用し，予防薬を調整する。

Calcitonin gene-related peptide（CGRP）抗体のガルカネズマブ，フレマネズマブ，および CGRP 受容体抗体のエレヌマブは，反復性および慢性片頭痛に対する予防薬として，2021 年にわが国で承認された。安全性と有効性が複数の大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験によって実証されている。既存の片頭痛予防治療薬では効果不十分，あるいは忍容性，副作用，禁忌のため継続不可な症例に適応を有する。3 剤の効果はほぼ同等と言えるが，初回本数によるコストの違い，フレマネズマブは 12 週間隔を選択できることによる間隔の違いなどがある。従来の片頭痛予防療法は効果発現に数カ月と時間を要することや，有害事象のために十分に増量できないことが多い点に比べ，本薬剤は 1 週間程度で早期に効果を認める例が多く，また比較的安全性が高く，副作用が少ない点が特徴的である。さらに MOH に対して有効であることも報告され，症例によっては，MOH の原因薬剤の中止にも寄与する可能性がある[4]。今後，予防療法の早期段階で CGRP 関連抗体薬へシフトしていく可能性がある。CGRP 関連抗体薬の使用方法に関して既報告を**図2**に示す[5]。しかしながら，CGRP 関連抗体薬の使い分けについて，その継続期間や中止時期，前兆症状への効果といった未解明な課題は多く，今後の報告が注目される。

おわりに

薬物療法を中心に述べたが，片頭痛をはじめ一次性頭痛には，様々な誘発因子，増悪因子が知られている。各々の患者の状況を見極め，関連のありそうな誘因を探り，誘因がなるべく重ならないようにする生活指導を行うことも重要である。そもそも患者が何を心配し，何を求めて来院したのかを理解する。精査希望なのか，治療希望なのかといった患者が求めているものを提供することを大切にする。戦略的かつ適切な治療選択によって，多くの患者が頭痛医療の進展の恩恵を受けることが期待できる。

利益相反

本論文に関して，筆者らが開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会：頭痛の診療ガイドライン 2021. 医学書院 , 東京 . 2021.
2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第 3 版 . 医学書院 , 東京 . 2018.
3) 竹島多賀夫 : 頭痛外来専門医が教える！頭痛の診かた . 金芳堂 , 京都 . 2017.
4) Sacco S, et al：European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain 2019；20：6.
5) Diener HC, et al：Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor：addition to the S1 guideline：Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. Neurol Res Pract 2020；2：11. eCollection 2020.

特集

慢性疼痛に対する集学的治療“ペインキャンプ”

井 上 真 輔 *

はじめに

疼痛の対処方法は，急性疼痛と慢性疼痛で大きく異なる。急性疼痛では，痛みの原因となっている身体的組織的問題を推察し，それに対して生物学的に対処する治療アプローチが有効であることは言を俟たない。一方，慢性疼痛は単に痛みだけではなく，それが長引くことによって生じる様々な身体的･心理的･社会的問題が加わるため，病態がより複雑になる。具体的には，痛みの慢性化に伴って，安静臥床等による筋力や筋持久力の低下，関節の拘縮，不良姿勢，肥満などの“身体的問題”，痛みに対する過度な恐怖や不安，気分の落ち込みや意欲の低下，怒りや苛立ちなどの“感情や心理の問題”，そして欠勤や休業など就業への悪影響，趣味や娯楽の制限，社会的孤立，疾病利得などの“社会的な障害”など，様々な問題が生じるようになる。慢性疼痛を持つ全ての患者が，少なからずこういった問題を持ち得るが，特に，元来の性格傾向や発達の問題，患者を取り巻く環境やストレッサーなどと相まって，さらにこじれて苦悩に満ちた痛みとなるケースも散見される。

そのような苦悩に満ちた慢性疼痛患者は，痛みに執着し，頭の中が痛みに囚われてしまう。その結果，医療者に除痛を強く要求したり，医学的に説明のつかない痛みや症状を訴えたり，期待通りに改善しない状況に苛立ち家族や医療機関と衝突したり，原因を求めてドクターショッピングを繰り返したり，と疼痛にまつわる行動(疼痛行動)が激化する。

国際疼痛学会は，こういった「心理社会的問題が絡みついた複雑な慢性疼痛には，痛む局所に起こった身体的な異常や傷害，疾病に着目して対処するという“従来の生物学的アプローチ”では，十分に対処することは難しい。心理社会的要素の絡んだ難しい慢性疼痛には，集学的治療が必要である。」と提言している。集学的治療とは，身体･心理の専門科が多職種で協働して，共有された治療方針と治療ゴールに向かって患者を支援する治療体制である。集学的治療の目的は，痛みを取り去ることではなく，患者自身が痛みをマネジメントして，コーピング(対処)できる能力を育み，痛みがあっても生活や人生を楽しめるようになることである。

集学的痛み治療を行う諸外国のペインセンターでは，集学的ペインマネジメントプログラムが広く行われている。集学的ペインマネジメントプログラムとは，1970 年代に北米を中心に始まった，運動療法と心理療法を組み合わせた数週間のグループリハビリテーションプログラムである。現在では欧州，カナダ，オーストラリアなど世界各国のペインセンターで広く行われている。わが国の慢性疼痛治療ガイドラインにおいても，集学的ペインマネジメントプログラムは慢性疼痛に対する治療手段として「強く推奨」されている [1]。

愛知医科大学学際的痛みセンターでは，2017 年から運動療育センターと協同して，対処の難し

Key words
慢性疼痛，就労制限，運動療法，認知行動療法，
リラクセーション

* Shinsuke Inoue：愛知医科大学医学部学際的痛みセンター

図1　PAIN CAMP プログラムのスケジュール

い慢性痛患者に向けた，運動療法と心理療法を組み合わせた短期入院型の集学的慢性痛マネジメントプログラム「PAIN CAMP」を行っている。本稿では，これまで良好な成績を得ているこの PAIN CAMP の詳細について紹介したい。

Ⅰ．対象・期間

1．対象

PAIN CAMP プログラムの対象者は，就労や生活に支障をきたした若中年の慢性疼痛患者である。特に，器質的問題が乏しいにも関わらず，痛みの訴えや悩みが強く，日常生活や仕事に制限をきたしている慢性疼痛患者をよい適応としている。プログラムでは，マシントレーニングなど比較的負荷の高い運動療法を行うため，対象年齢は 15～65 歳とし，運動器の変性が強くなる後期高齢者(75 歳～)以降の慢性痛患者は適応から除外している。プログラムはグループ制とし，1 グループ 3 人で行っている。グループ制をとることで，同じような悩みを抱える患者同士で連帯感が育まれ，互いに励まし合ってより良い成果が得られる(ピアサポート)。

2．期間

プログラムの施行期間は合計 11 日間である。最初に土日を含む 3 泊 4 日入院でプログラムを受け，2 週間後にもう一度入院(3 泊 4 日)する。その間に外来フォロー（1 日)があり，2 回目の退院後は週末に外来フォローを 2 日受ける。2 回の入院の間に自宅での生活・訓練を挟むことで，入院で学んだ内容を実生活で実践・活用し，問題点や課題を発見することができる。一日のスケジュールは 9 時から 17 時までとし，昼の約 1 時間の休憩を除いてトレーニングと講義で埋まっている(**図 1**)。

Ⅱ．コンテンツ

PAIN CAMP での治療介入の柱となるのは，運動療法と心理療法である。

1．運動療法

運動療法では，慢性疼痛治療ガイドラインでも推奨度の高いストレッチング，筋力増強運動，有酸素運動を主としている。その他にも，脊椎の安定性向上を目的としたモーターコントロールエクササイズ，ヨガ，太極拳，瞑想などのマインド-ボディエクササイズ，不良姿勢や不良動作に伴う

痛みの持続を改善するために正しい姿勢と作業動作のチェックと指導なども行っている。

筋力増強運動では，ダンベルとバーベル，スミスマシンなどを用いて比較的高い強度の筋力訓練を実施している。その際には，各患者に応じた適切な負荷量を設定し，正しいフォームで行えるように，必ず医師もしくは理学療法士がサポートしている。慢性疼痛患者に対する運動療法では，低負荷から段階的に増強するペーシングした運動療法が推奨されている。運動恐怖（kinesiophobia）の強い患者や，「はじめからできない」と決めつけている自己効力感の乏しい患者には，安全なフォームで適切な負荷量を見定めて行えば，高めの運動強度でも成功体験につなげることができている。

一方，日常生活における運動量や活動量は，適量で開始して段階的に増加する（ペーシング）ことがとても重要である。運動の効果を実感すると，「もっとやればもっと良くなる」と思い，痛みが増悪するまで負荷を上げ続けてしまうミスがしばしば起こり得る。そのため，プログラム期間中は，ホームエクササイズの実施状況を必ず記載して，適切な運動量が守られているか管理している。PAIN CAMP では，参加前から腕時計型の活動量計（Fitbit™）を貸し出し，歩数や身体活動量をセルフ・モニタリングして運動量の管理と日常生活での運動が習慣化するように支援している。

PAIN CAMP では，プールや屋外でのスポーツ活動，自然の中で実施するネイチャーオリエンテッドプログラムを導入している。これらは身体機能の向上のみならず，心理面でのリラクセーション効果などに大いに役立っている。プールでのアクアエクササイズは，浮力を利用して荷重時痛や軸圧痛などを軽減できる上に，力の入れ具合によって水の抵抗負荷を増減できるので，痛みや疲労度に応じて負荷量を容易に調節することができる。ネイチャーオリエンテッドプログラムは，自然環境下で行う身体活動（ハイキング，ノルディックウォーキング，写真撮影，ヨガ，森林浴）を取り入れたペインマネジメントプログラムで，近年，その有用性が北欧を中心に盛んに報告されている。Serrat らは，ランダム化比較試験で慢性痛への有用性を示しており[2]，我々も PAIN CAMP の最終日に，低山での登山・ハイキングプログラムを導入し，体力向上のみならず，達成感の獲得，「やればできる」という自己効力感の向上，復職への自信など，その効果を実感している。

2. 心理療法

心理療法では，慢性疼痛患者に多くみられる「痛みに対する悲観的消極的な認知・行動パターン，や過度な恐怖や不安」といった“認知（物事のとらえかた）”の改善・解消に焦点を当てて行っている。痛みに対する恐怖や不安で不活動に陥っていることが多い慢性痛の患者には，“行動の活性化”は非常に重要であり，患者自身が前向きにやってみたいと考えている活動ができるように，活動記録表や個人実験シートなどでトライアルを促し，できなくとも試み自体を賞賛する。さらに，短期，中期，長期のゴール設定を行い，目標を痛みの軽減から，「～ができる」といった実現可能な患者の望む活動へと視点を変えるようにしている。また，認知再構成法などの取り組みを通じて，適切な痛みの捉え方やストレスに上手に対処するコーピング方法などを学ぶ。

緊張感の高い慢性痛患者では，心も身体も緊張してうまく力を抜くのが苦手なことも多い。過度な緊張は痛みの増悪にも関わるため，全身の緊張を解くリラクセーション法は重要なスキルである。我々は，呼吸法，バイオフィードバック，漸進的筋弛緩法，自律訓練法，マインドフルネス瞑想，アロマセラピーなど多岐にわたるリラクセーションを採用し，それぞれ自分に合ったリラクセーション法を体験し，習慣化することを目指している。特に第三世代の認知行動療法とされるマインドフルネスストレス低減法は，Google，Microsoft，Intel，Yahoo，NIKE，McKinsey，アメリカ海軍・国防総省など，世界の名だたる企業で採用されているストレスに対処するためのリラクセーション法であり，人間関係や仕事のストレスに悩む患者に有効である。マインドフルネスとは，意図的に，『今ここ』の一瞬に，判断を加えず，注意を向けることから生まれる気づきを指すと定義されている。

痛みに限らず，人は過去のつらい記憶や失敗を繰り返し考えたり，未来に起こりそうな悪い出来事に不安になる。そして，頭の中が過去や未来の出来事でいっぱいになり，なかなか抜け出せなくなる。マインドフルネス瞑想で，いま現在の身体感覚にフォーカスすることで，過去や未来の創造の世界に心を囚われなくなる。その結果，ストレスは軽減され，脳が活性化して心が整った健全な状態になる[3]とされている。

おわりに

このようにPAIN CAMPでは，病院という安心できる環境において，医療者が管理した運動を正しい方法で適切な量をこなすことにより，“実際に体験して成功体験を積み重ねること”ができる。この成功体験は，患者の痛みに対する強い恐怖や不安，誤った思い込みや決めつけ思考を修正する。そして心理療法を通じ，どのように痛みや運動をポジティブに捉えるかを学ぶことで，運動・活動への自信が強化される。医療者は，患者が行った運動と思考の変容を惜しみなく賞賛し，新たなチャレンジを促す。その結果，参加者は恐怖 - 回避思考からの脱却と身体に対する自信・信頼感が高まり，意欲や活動性が向上する。

このような集学的プログラムを実施することで，運動・身体活動・痛みに対する意識や捉え方が変わり，筋力・持久力の増強と成功体験を得て，復活への自信が醸成されている。実際にPAIN CAMPでは，就労に問題のあった慢性痛患者54名のうち37名(69%)が，プログラム修了後3カ月で復職 / 再就職でき，修了1年後はさらに増えて41名(76%)が就労復帰に成功している。

集学的ペインマネジメントプログラムは非常に有効な治療手段であるが，日本の保険医療システムで行うには設備や人的コストの問題があり，わが国では慢性痛の集学的プログラムを行っている施設は極めて少ない。今後は，プログラムの有効性を保ちつつ，医療リソースの軽減化を図り，全国のペインセンターへ広げていきたい。

利益相反

本論文に関して，筆者らが開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 慢性疼痛治療ガイドライン作成ワーキンググループ編：慢性疼痛治療ガイドライン．真興交易(株)医書出版部，東京．2018
2) Serrat M, et al：Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM)：a pragmatic randomized controlled trial. J Clin Med 2020；9：3348.
3) Cherkin DC,et al：Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain：a randomized clinical trial. JAMA 2016；315：1240-1249.

特集

痛み診療ネットワークと医療スタッフの養成・連携の必要性：東海・北陸ブロックにおける取り組み

杉浦健之*　牛田享宏**　川口善治†　丸山一男††

はじめに

身体の痛みを訴える患者は，各々の症状に対して，まずはかかりつけ医（家庭医，内科，整形外科など）に相談することが多い。そうした中で，血液検査や画像検査などを行っても，痛みを引き起こす原因らしき身体所見が指摘できなかったり，検査結果と乖離した著しい痛みを訴える患者にしばしば遭遇する。

患者は，日常生活の様々な場面で苦しみや困難を感じており，このような状況が 3 カ月以上経過すると，“慢性疼痛”と診断（ICD-11; MG30）される[1]。慢性疼痛患者は，その病態の複雑さ故に，多面的な評価と介入を行うことが必要とされる場合が多く，それによる生活の質（quality of life：QOL）の改善，さらには痛みの緩和も期待される[2]。そのためには，慢性疼痛診療における“多職種連携”や“病院連携”が鍵となる。

Ⅰ．疾患としての「慢性疼痛」

外傷，炎症，筋骨格系の変形など，様々な疾患の初発症状として痛みが出現する。そして適切な診断の下に鎮痛薬，治療薬の投薬や外科処置が行われると，症状としての痛みは一般に緩和される。一方で，器質的な病態が診断されない，あるいは，診断がついても有効な治療法が確立されていない病態では，長期間にわたる痛みが原因となって，身体的な機能障害が生じ得る。さらには，不安や抑うつといった精神的苦悩が生じ，患者の生活に著しい影響を与えることもある。したがって，コントロールできずに持続する痛みは，“それ自体が慢性疾患のひとつ”として考えられる[1]。これまで，慢性疼痛・難治性疼痛の診療は，一部の内科，精神科，整形外科，ペインクリニックの医師らによって粘り強く行われてきた。しかしながら，疼痛緩和の有効な治療法が見つからないとして，治療に満足できない患者は，多くの医療機関を渡り歩く，いわゆるドクターショッピングにはまっていく場合もある。

Ⅱ．米国における慢性疼痛診療のはじまり

慢性疼痛が，患者の身体面のみならず，生活の様々な側面に影響を及ぼす点に最初に注目したのは，J.J. Bonica である[3]。彼らは，1960 年代後半から，慢性疼痛患者の QOL 向上を治療目標に掲げた取り組みに着手している。

認知行動療法を含む治療プログラムでは，自立した生活に必要な対処能力を患者自身が身につけ，リハビリテーションに積極的に参加することが重視されるため，慢性疼痛診療に相応な治療と考えられる。実際，1970～1980 年代には，多職種での慢性疼痛診療プログラムを行う施設が増え，こ

—Key words—
慢性疼痛，多職種診療，診療連携

* Takeshi Sugiura：名古屋市立大学病院いたみセンター
** Takahiro Ushida：愛知医科大学病院いたみセンター
† Yoshiharu Kawaguchi：富山大学附属病院痛みセンター
†† Kazuo Maruyama：三重大学医学部附属病院痛みセンター

れらのプログラムは保険会社に大いに認められていた。しかしながら，多職種診療の連携が不十分であったためか，あるいは麻薬性鎮痛薬を後押しする社会的な流れのためか，一旦は広く認められていたプログラムは激減し，退役軍人施設のみを対象に継続されていったという経緯がある。

Ⅲ．国内における痛み対策

多くの国民が慢性の痛みを抱え，その痛みがQOL低下をきたす一因となっていることが，国民生活基礎調査などからも明らかになっている。2009年，厚生労働省健康局は，慢性の痛みが直接的な医療費を含め，就労困難を招く等，経済的・社会的損失につながっていることや，慢性疼痛に対する適正な医療が受けられる環境が整っていない問題点を取り上げている。そして，「今後の慢性の痛み対策についての提言(2010年)」を踏まえ，慢性の痛みに対する研究推進や医療体制の整備を通じて，慢性疼痛に対する対策を進めることが決定された。それには，チーム医療の核となる“痛み診療部門”を整備し，診療のみならず，情報収集や情報発信，人材育成等，慢性痛を取り巻く多様な課題について，広く社会に啓発する役割も付帯することが必要とされた。

愛知医科大学病院では，2007年より，国内初の“学際的痛みセンター”として慢性疼痛診療に着手し，厚生労働省「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」を行うなど，政策研究でも中心的な役割を果たしてきた。

Ⅳ．愛知県痛み診療ネットワーク

国内の取り組みを受け，全国各地でも，積極的に多職種による診療プログラムを行う施設が現れ始めた。名古屋市立大学病院では，50年以上の痛み診療の歴史を持つ麻酔科・ペインクリニックを中心に，2017年に多職種スタッフが関わる「いたみセンター」を開設した。そして同年，愛知医科大学・名古屋市立大学の２つの痛みセンターと，名古屋大学医学部附属病院，藤田医科大学ばんたね病院を診療連携拠点病院とし，さらには慢性疼痛診療に携わる県内のペインクリニックや整形外科などの医療施設を結ぶ，「痛み診療ネットワーク」を構築した[4]。これまでに，県内40施設以上の医療機関に連携施設として登録していただいているが，精神科，心療内科の連携を増やすことも，課題の一つとなっている。愛知県痛み診療ネットワークでは，この“実臨床としての連携”と“医療従事者の教育”の２つを柱として，プライマリケア医と慢性疼痛の専門機関との緊密な連携を築き，難治化した痛みに苦しむ患者のさらなるQOL向上を目指し，活動を続けている。

Ⅴ．東海･北陸ブロックにおける取り組み

厚生労働省「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班では，2022年４月現在，全国で30施設を超える“集学的痛みセンター”を登録している。我々“東海・北陸ブロック”は，2018年から厚生労働省の補助を受け，東海・北陸ブロックにおける「慢性疼痛診療体制構築モデル事業」[5]として，愛知県(愛知医科大学病院，名古屋市立大学病院)と富山県(富山大学附属病院)の痛みセンターを中心に情報共有を行い，協力しながら取り組んできた。その後，三重県(三重大学医学部附属病院)も加わり，“各地区での特徴”を活かした診療体制を構築し，連携施設を増やしてきた(**図１**)。他方で，“慢性疼痛診療研修会”等を開催し，医療スタッフの知識向上や多職種連携を図るだけでなく，市民講座を開催し社会への周知活動も行ってきた。さらに，2020年からは，愛知・富山・三重県でのこれまでの取り組みをもとに，「慢性疼痛診療システム普及・人材養成モデル事業」へ事業展開し，東海・北陸ブロックの各県に，痛みセンターを中心とした診療システムを広げる活動や，医療スタッフ研修や症例検討など，実践的な人材育成へも活動を広げている。

Ⅵ．医療スタッフの養成

“慢性疼痛診療研修会”では，日本語による“痛みの教科書”としては初めての「疼痛医学」[6]，ペインコンソーシアムを構成する疼痛関連学会編集による「慢性疼痛診療ガイドライン」[7]などを参考

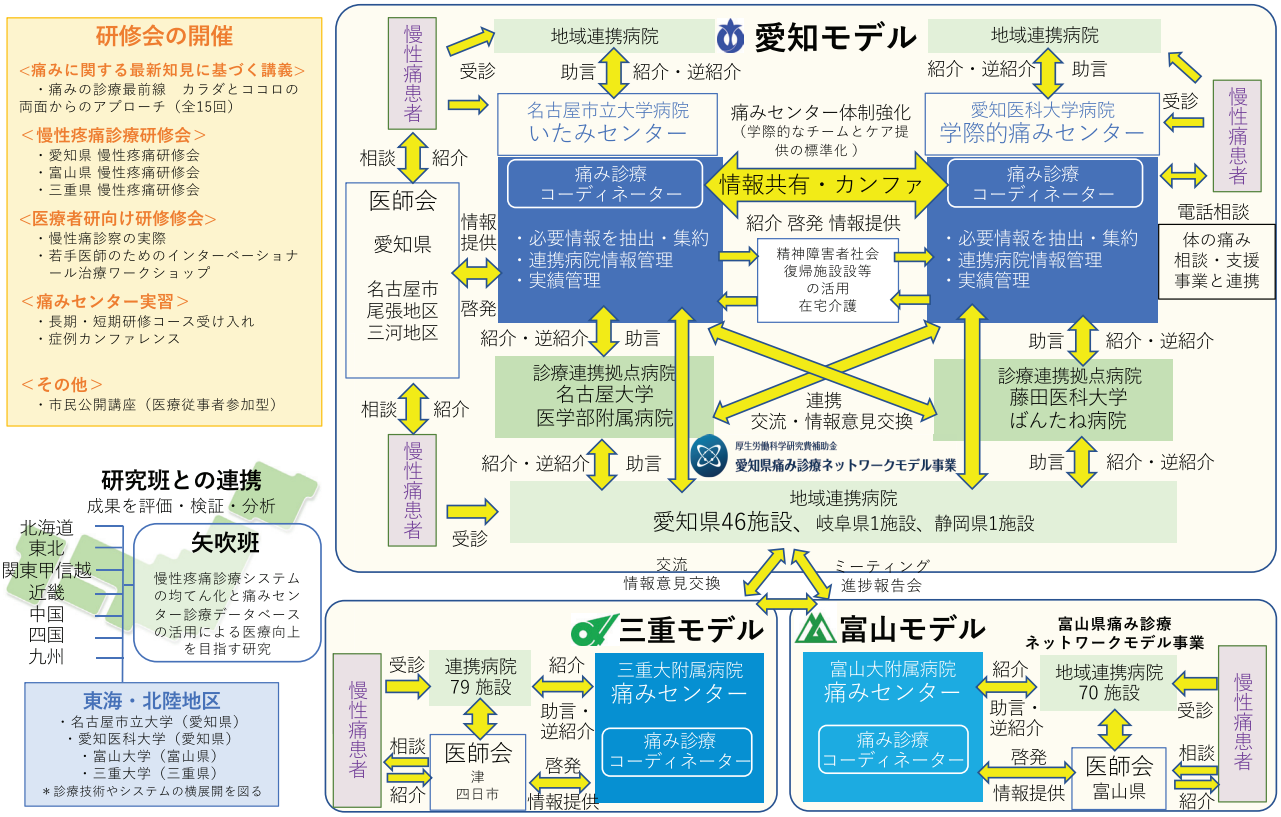


図 1　東海･北陸ブロック慢性疼痛診療システム普及･人材養成モデル事業の概略

（文献 5 より引用）

に，痛み診療に関わるあらゆる職種の医療スタッフを対象とした講義や症例検討を定期的に開催している。慢性疼痛は，個別性の高い疾患であり，伝統的な生物医学アプローチだけでは効果が期待できず，生物学的，心理学的，社会的要因の，ダイナミックで複雑な関係性に重点を置く，“生物－心理－社会アプローチ”に基づく治療が有用となる[8]。すなわち，治療を効果のあるものにするためには，運動療法などの身体要因への治療に加え，認知行動療法などの心理的アプローチにも重点を置かなければならない。さらに，患者に関わる医療スタッフ全員の間における，“慢性疼痛患者ケアにおける基本理念の共有”，“治療に関する密なコミュニケーション”，“多職種間での治療方針の一貫性”が，診療プログラム成功の鍵となる。そして，治療のゴールは“患者の QOL 改善”であり，自己効力感を高め，自立した生活を取り戻すことに重点を置いた“痛みの管理”を，患者本人に達成してもらうことが重要であり，それらのことを研修会を通じ，多職種で互いに理解を深めている。

おわりに

ペインクリニックが痛み診療に携わってから，すでに 60 年近い歴史がある。痛み診療に関しては，ここ 10 年で大きく変わった。それには，神経障害性，侵害受容性，痛覚変調性の 3 つの痛みの病態概念の導入，リハビリテーションや心理療法を組み込んだ多職種診療の有用性と学際的チーム医療などの関与が大きい。

しかしながら，我々の行っている医療に対しては，未だに診療報酬が認められていない状況にある。診療報酬算定の実現化に向けては，多職種診療の診療実績における“科学的裏づけ”が必要とされている。また同時に，いかに慢性疼痛診療を普

及させ，“持続可能”な形で構築していくかが問われている。そこで重要なことは，患者にとって質の高い医療サービスが提供される診療体制を構築，発展させることであり，医療スタッフの養成，診療技術の革新・効率化に取り組み続けていくことであろう。そのために，県医師会や地域行政のお力をお借りし，慢性疼痛診療の更なる充実に向けて，連携を深めていきたいと考えている。

謝　辞

本研究の一部は，厚生労働行政推進調査事業補助金（慢性の痛み政策研究事業）課題番号 19FG2001，厚生労働省慢性疼痛診療システム普及・人材養成モデル事業補助金の支援を受けた。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者らが開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Treede RD, et al：Chronic pain as a symptom or a disease：the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). Pain 2019；160：19-27.
2) Scascighini L, et al：Multidisciplinary treatment for chronic pain：a systematic review of interventions and outcomes. Rheumatology (Oxford) 2008；47：670-678.
3) Ballantyne JC, et al：Bonica's management of pain, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2018；p1709-1716
4) 愛知県痛み診療ネットワークモデル事業ホームページ . https://aichi.paincenter.jp 2022 年 5 月 10 日閲覧
5) 慢性疼痛診療システム普及・人材養成モデル事業（東海・北陸ブロック）ホームページ . https://t-h-home.paincenter.jp 2022 年 5 月 10 日閲覧 ,
6) 田口敏彦ほか：疼痛医学 . 医学書院 , 東京 . 2020；p2-371.
7) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ：慢性疼痛診療ガイドライン . 真興交易（株）医書出版部 , 東京 . 2021；p22-276.
8) 杉浦健之ほか：慢性疼痛診療における多職種連携の必要性と利点 . ペインクリニック 2019；40：1029-1041.

特集

線維筋痛症の臨床：痛覚変調性疼痛とその治療

松 本 美 富 士*

はじめに

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は比較的頻度の高い慢性疼痛性疾患であるにもかかわらず，本邦では馴染みがない疾患・病態である。その結果，プライマリケアレベルで診断されることがなく，適切な医療が提供されずに，患者は長期に病み，その日常生活動作（ADL）・生活の質（QOL）は著しく悪い状況にある。

そこで，ここでは FM の現在までに明らかにされている臨床的事項について，本邦の状況を考慮しながら網羅的に解説する。

Ⅰ．疾患概念と歴史

FM は身体の広範な部位の筋骨格系の慢性の疼痛（慢性広範囲痛：chronic widespread pain：CWP）とこわばりを主症状とし，解剖学的に明確な部位に圧痛（圧痛点の存在）を認める以外，他覚的ならびに一般的臨床検査所見に異常はない。治療抵抗性であり，疲労感，睡眠障害，認知症状や抑うつ気分など多彩な身体および精神・神経症状を伴い，中年以降の女性に好発する原因不明のリウマチ性疾患である[1]。FM の疼痛は，痛みの国際分類では慢性一次性疼痛である。病態分類では，侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛ではなく，第三の痛みである痛覚変調性疼痛（nociplastic pain）[注)]の代表的疾患に分類される。

一方，FM は明らかな器質的原因によって説明できない身体的訴えがあり，それを苦痛と感じて日常生活に支障をきたす病態である機能性身体症候群（functional somatic syndrome：FSS），また辛い症状が長期間続いているにもかかわらず，いくら調べても医学的な異常を認めない症状であるとして，医学的に説明困難な身体症状群（medically unexplained symptoms：MUS）などにも分類される。

FM は新興疾患ではなく，古くから同様の病態が知られていた。結合織炎（fibrositis）など様々な名称でよばれていたものを 1990 年米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）による疾患概念の定義，分類基準が提案され，FM あるいは線維筋痛症候群（fibromyalgia syndrome：FMS）が一般的となった[2]。

注)痛覚変調性疼痛（nociplastica pain）：「末梢侵害受容器の活性化を引き起こす実質的または切迫した組織障害の明確な証拠がないにもかかわらず，あるいは痛みを引き起こす体性感覚系に疾患や病変の証拠がないにもかかわらず，侵害受容が変化することによって生じる痛み」と定義されてる。

Ⅱ．疫　学

FM の海外における有病率[3]は，米国の一般人口の 2%（女性 3.4%，男性 0.5%），プライマリケアでは 1.9～3.7%，リウマチ外来では 20%

Key words
線維筋痛症，広範囲慢性疼痛

* Yoshifuji Matsumoto：地方独立行政法人 桑名市総合医療センター膠原病リウマチ内科 / 藤田医科大学七栗記念病院内科

(3～20%)をFMが占めると言われている。一方，本邦の有病率は厚生労働省研究班(2005)住民調査では人口比1.7%と推計されている。インターネット調査(2011)でも20歳以上の有病率は2.1%と，欧米とほぼ同様である[4]。このように，FMは同じリウマチ性疾患代表である関節リウマチが0.7～1.0%に比して，比較的頻度の高い疾患である。この認識が，FMの診療にあたって重要である。

性差は女性優位であり，本邦の症例では男：女＝1：4.8(欧米1：7～8)である。若年発症例(全体の4.1%)もあるが，推定発症年齢は43.8 ± 16.3(11～77)歳である[4]。FMにも家族集積性があるが，遺伝的要因については明らかでない。

Ⅲ．病型分類

FMは各種膠原病，リウマチ性疾患，その他の疾患と，しばしば併存することがある。一次性と二次性とに分類されるが，本邦の症例では3：1と一次性FMが優位である。二次性の基礎疾患として，関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)，変形性関節症(osteoarthritis：OA)，脊椎関節炎(spondyloarthritis：SpA)，その他の全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus：SLE)やシェーグレン症候群(Sjögren's syndrome：SS)などの膠原病，また整形外科的疾患である筋・筋膜性腰殿部痛，頸肩腕症候群などとの頻度が高く，その他に甲状腺疾患などがある。逆に，既存の膠原病・リウマチ性疾患の経過中にFMを併発する頻度は，一次性SSで約1/3，SpAで17.1%，SLEで9.5%，RAは12%，OAで7%との報告がある[4]。

Ⅳ．病因，病態生理

FMの病因・病態については，これまで各種領域からの検討が行われてきたが，未だ不明である。しかし，その病態として痛みの慢性化により，痛みの中枢性感作が成立していることから，FMは中枢性感作症候群(central sensitivity syndrome：CSS)[3]として捉えられている。すなわち，痛みの上行性伝達系の過剰興奮と下行性疼痛抑制系の機能低下などの疼痛伝達経路の機能障害によって，疼痛過敏やアロディニア(異痛症)が発生するとの考え方である。さらに最近，活性化ミクログリアに特異的に結合するリガンドによる分子イメージング法(PET-CT画像)の検討が行われた。その結果，線維筋痛症，慢性疼痛や種々の精神・神経疾患において，脳内ミクログリアの集簇・活性化が確認されている。すなわち，脳内ミクログリア活性化症候群の一つとして，FMを脳内神経炎症(neuroinflammation)による病態であるとの報告[5]が注目されている。また，脳内の神経回路の接続性(connectivity)の異常やdefault mode network異常，シナプス領域の受容体の遺伝子発現異常，自己免疫等が示され，今後の研究が期待される。

Ⅴ．臨床症状と症候

FMの中心症状は，全身の広範な慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛(圧痛点)の存在である。疼痛は体軸に集中する傾向があり，びまん性のこわばりをしばしば伴い，一般に朝に悪化する。また慢性痛であっても，日差・日内変動があり，しかも激しい運動や不活動，睡眠不足，天候，心身ストレスなどによって悪化することが多い。さらに，二次性FMでは原病の悪化・再燃によりFMも悪化するとされている。

一方，痛み以外の随伴症状として，身体症状には激しい疲労・倦怠感，微熱，不定愁訴的各種臓器症状があり，神経症状には頭痛・頭重感，四肢の感覚障害，手指のふるえ，めまい，浮遊感などがあり，精神症状には睡眠障害(睡眠時無呼吸を含む)，抑うつ，認知症状，不安感，焦燥感，集中力低下，意識障害などがある(**表1**)[4]。痛み以外の症状は，いわゆる不定愁訴的なものが多い。

Ⅵ．検査異常

検査所見では，通常の一般的検査で明らかな異常を認めず，検査異常を認める場合は，FMの診断そのものに再考が必要である。リウマトイド因子や抗核抗体は健常者と差はないが，一部のFMで抗電位依存性K^+チャネル複合体[voltage-gated potassium channel (VGKC) complex]抗体の存在が確認されるが，有痛性のミオパチーとの鑑別が重要である[6]。二次性FMでは，基礎疾患による

表 1　線維筋痛症の臨床徴候

1．主要症状
• 全身の慢性疼痛と解剖学的に明確な部位の圧痛 • びまん性のこわばり
2．随伴症状
• 身体症状：微熱，疲労感・倦怠感*，手指のこわばり，手指の腫脹**，関節痛，レイノー現象，盗汗，過敏性腸症候群，動悸，乾燥症状*，呼吸苦，嚥下障害，間質性膀胱炎，生理不順月経困難症，体重の変動，寒暖不耐症，顎関節症，低血圧，各種アレルギー症状，僧帽弁逸脱症，恥骨部痛など • 神経症状：頭痛・頭重感*，四肢のしびれ，手指のふるえ，眩暈，耳鳴，難聴，羞明，視力障害，筋力低下，筋脱力感，restless leg syndrome など • 精神症状：抑うつ症状*，不安感*，焦燥感，睡眠障害（不眠，過眠），集中力低下，注力低下，健忘，記銘力障害，起床時の不快感など

* 欧米症例に比して本邦例で出現頻度が高い。
** 欧米症例に比して本邦例で出現頻度が低い。

（文献 6 より引用）

表 2　米国リウマチ学会（ACR）の線維筋痛症分類基準

1．「広範囲の疼痛」の既往がある。
定義：疼痛は以下のすべてが存在するときに「広範囲の疼痛」とされる。身体左側の疼痛，身体右側の疼痛，腰から上の疼痛，腰から下の疼痛，さらに体幹中心部（頸椎，前胸部，胸椎，腰椎のいずれかの痛み）が存在する。
2．手指による触診で 18 カ所の圧痛点部の 11 カ所に圧痛を認める。
定義：約 4Kg の強さの手指による触診で，図 1 に示した合計 18 カ所の圧痛点のうち 11 カ所以上に疼痛を訴える。

判定：上記の 2 項目を認める場合に線維筋痛症と診断（分類）される。「広範囲の疼痛」は少なくとも 3 カ月以上持続する必要がある。

（文献 2 より引用）

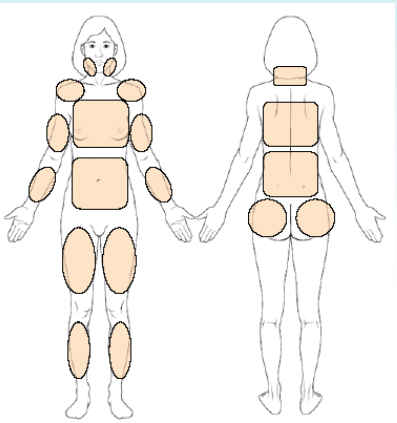
検査異常所見がみられるのは当然である。最近，痛みのバイオマーカー（臨床生理検査）として，痛みの off-set 現象が FM 診断に有用であることが示唆されている[7]。さらに，FM の一部（約 40%）に，皮膚生検（punch biopsy）で表皮の神経線維（A δ，c 神経線維）の密度の低下が確認されているが，small fiber neuropathy との異同が問題であり，FM と異なった疾患の可能性がある[8]。

Ⅶ. 診　断

FM の分類基準（**表 2**）[2] として ACR（1990）が一般的であり，広範囲の慢性（3 カ月以上）疼痛に加えて，解剖学的に定義された身体の部位 18 カ所のうち 11 カ所以上に圧痛点を確認することからなる。この基準は簡便であるが，感度（88.4%），特異度（81.1%）とも優れており，日本人を対象にした検討でもその有用性が検証されている[6]。一方，診断基準として 2010 年に ACR から診断予備基準が提案された（**図 1**）[9]。2010 年基準で重要なことは，FM に特徴的な疼痛以外の随伴徴候を積極的に取り入れ，プライマリケア医をも対象として作成された。さらに，米国疼痛学会（American Pain Society：APS）が関連学会や FDA と共同で，FM 診断基準（2019）を提案した[10]。これら基準のうち ACR1990，2010 年基準は日本人での有用性は検証されているが，APS 基準は不明である。

本邦では FM の馴染みがないことから，FM の最終診断がなされるまでに FM 以外の多彩な疑い病名や臨床診断がなされ（**表 3**）[6]，一部の症例では FM 以外の病名で実際に治療が行われ，効果がみられず紹介されることがしばしばある。

WPI：19か所 過去1週間の疼痛範囲数		
顎	右	左
肩	右	左
上腕	右	左
前腕	右	左
胸部		
腹部		
大腿	右	左
下腿	右	左
頸部		
背部	上	下
臀部	右	左
WPI 合計：		点



SS症候	問題なし	軽度	中等度	重度
疲労感	0	1	2	3
起床時不快感	0	1	2	3
認知症状（思考・記銘力障害）	0	1	2	3
合計：　　点				

SS一般的な身体症候	0：なし		1：少数	2：中等度	3：多数
筋肉痛	過敏性腸症候群	疲労感・疲れ	思考・記憶障害	筋力低下	頭　痛
腹痛 腹部痙攣	しびれ・刺痛	めまい	睡眠障害	うつ症状	便秘
上部腹痛	嘔気	神経痛	胸　痛	視力障害	発熱
下　痢	ドライマウス	かゆみ	喘　鳴	レイノー現象	じん麻疹
耳鳴り	嘔　吐	胸やけ	口腔内潰瘍	味覚障害	痙　攣
ドライアイ	息切れ	食欲低下	発　疹	光線過敏	難　聴
あざが出来やすい	抜け毛	頻　尿	排尿痛	膀胱痙攣	
合計：　症候　　点 ＋ 身体症候　　点＝　　点					

以下の3項目を満たすものを線維筋痛症と診断する

WPI 7以上＋SS 5以上 またはWPI 3～6＋SS 9以上

少なくとも3カ月症候が続く

他の疼痛を示す疾患ではない

＊本邦では身体症候：1：少数（1～5）、2：中等度（6～20）、3：多数（21～41）とする

図1　線維筋痛症の診断予備基準（米国リウマチ学会 2010）

（文献9より引用）

表3　線維筋痛症診断までの臨床診断，疑診名（厚生労働省研究班 2004）

リウマチ性疾患	76.4%	慢性疼痛性疾患	15.0%
関節リウマチ	41.0%	頸椎症	25.7%
シェーグレン症候群	14.6	頸肩腕症候群	20.0
多発性筋炎	12.9	腰痛症	11.4
膠原病	10.7	その他	42.9
全身性エリテマトーデス	4.5	精神疾患	15.9
変形性関節症	3.4	うつ病	40.5
リウマチ性多発筋痛症	2.8	自律神経失調症	18.9
線維筋痛症	2.8	神経症	13.5
その他	7.3	心身症	13.5
診断不明	15.9	神経疾患	3.9
異常なし	5.6		

（N=233）

（文献4より引用）

Ⅷ. 治　療

FM は原因不明のため特異的治療法はないが，これまで数多くの薬物療法，非薬物療法が試みられてきた。治療原則は不必要な治療をできるだけ排除し，患者・家族に FM を認識・受容し，睡眠の調整，適正な有酸素運動を行い，支援することである。薬物療法は抗うつ薬，抗けいれん薬（抗てんかん薬），弱麻薬性鎮痛薬が主体であり，非ステロイド抗炎症薬，グルココルチコイドは一般に無効である。その他に生薬，漢方製剤を含む実に様々な薬物療法，ならびに鍼灸療法などを含めた統合医療が行われてきた。本邦の公的保険では，プレガバリン，抗うつ薬（デュロキセチン，アミトリプチリン），非麻薬性鎮痛薬であるトラマドール，トラマドール＋アセトアミノフェン配合剤などが線維筋痛症・慢性疼痛に保険適用である。

本邦でも「線維筋痛症診療ガイドライン 2017 改定第 4 版」[6]，「慢性疼痛診療ガイドライン」（2021）[11] がエビデンスレベルと推奨度を明確にして刊行されている。これら診療ガイドラインでは，第一選択はプレガバリン（漸増法で 300～450mg/ 日），デュロキセチン（漸増法で 60mg/ 日）である。実臨床では，その他にプレガバリン以外のガバペンチノイド（gabapentinoid）であるガバペンチン，ガバペンチンエナカビル，さらに最近のミロガバリンなどは現時点では保険適用がなく，推奨されない。抗うつ薬は海外ではアミトリプチリン，ミルナシプランなども使用されることが多いが，その他の抗うつ薬を含め本邦では推奨度は低く，保険適用もない。さらに，一定の条件下では弱オピオイド（非麻薬性オピオイド）鎮痛薬を使用されることがあり，トラマドール単独よりアセトアミノフェンと併用されることがあるが，推奨度は低く，基本的には控えるとされる。

その他の薬剤として，本邦では各種生薬・漢方製剤，ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出物（ノイロトロピン®），トリガー治療，ブロック治療などが使用されるがエビデンスレベルは低く，推奨なしか一部が弱い推奨程度である。

非薬物療法に関しては，海外でエビデンスの高い有酸素運動療法，認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）は日本人を対象としたエビデンスがない。鍼灸治療，温熱療法（特に WAON 療法）や全身麻酔下の電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT），経頭蓋時期刺激療法（transcranial magnetic stimulation：TMS），瞑想など様々の統合医療が報告されている[6]が，いずれもエビデンスレベルが低く，推奨は弱いか推奨なしである。しかし，集学的治療は薬物療法より改善が確認されていることから，弱く推奨されている。

Ⅸ. 臨床経過，予後

FM は，基本的に生命予後に全く問題はないが，根治療法はない。長期に経過し，日常生活動作（activities of daily living：ADL），QOL の低下が著しいことより，機能的予後が問題となる。特に痛みの破局的思考に陥った症例は重症例で治療困難例であり，その結果，FM 患者の自殺率は経過とともに高くなることが知られており，自殺回避はケアにあたって重要目標である。一方，若年性（小児例）は比較的経過良好で大部分は 1～2 年以内に回復するとされている[3]。

おわりに

FM は日常的疾患でありながら，本邦で適正な医療提供が行われているとは言い難い状況にある。FM は医療経済的，社会資本的に持続可能な社会（SDGs）を目指すために，重要な医療対策が必要な疾患である。この解説がプラマリケアレベルで本邦の FM 医療が適正に行われるきっかけとなることを願いたい。

利益相反

筆者は，ファイザー株式会社，日本臓器製薬株式会社，において利益相反を有している。

文　献

1) 松本美富士：線維筋痛症．日内会誌 2005；94：2154-2160.
2) Wolfe F, et al：The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990；33：160-172.
3) McBeth J：Fibromyalgia and central pain syndromes. ed by Wallace DJ, et al. Lippincott W&W, Philadelphia. 2005.
4) 松本美富士：線維筋痛症：病因・病態の進歩と治療の現状．臨床リウマチ 2015；25：239-252.
5) Nakatomi I, et al：Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis：An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med 2014；55：945-950.
6) 日本線維筋痛症学会・日本医療研究開発機構研究班編：線維筋痛症診療ガイドライン 2017．日本医事新報社，東京．2017.
7) Oudejans LC, et al：The influence of off-set analgesia on the onset and offset of pain in patients with fibromyalgia. Pain 2015；156：2521-2527.
8) de Tommaso M, et al：The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy：a narrative review on neurophysiological and morphological evidence. Neurol Sci 2022；43：1667-1684.
9) Wolfe F, et al：The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010；62：600-610.
10) Arnold LM, et al：AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain 2019；20：611-628.
11) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ：慢性疼痛診療ガイドライン(2021)．真興交易 株式会社 医書出版部，東京．2021.

臨床トピックス

新時代を迎えた乳癌術前薬物療法

増田慎三*

内容紹介

乳癌は女性がんの中で罹患率は第１位であるが，手術，放射線治療の局所療法に加え，バイオロジーに応じた薬物療法を最適化することで，５年生存率は優に 90％を超え，治療成績の向上が得られてきた。さらなる個別化，治療強度を上げることで 100% の根治を目指すと同時に，一方で，毒性軽減の視点から不要な治療を省略する工夫も大事である。

この escalation と de-escalation が現在の乳癌研究の key word であるが，前者の工夫として，術前薬物療法による治療反応性に応じた治療戦略の開発を目的とした臨床試験が行われてきた。術前薬物療法後の手術標本で，浸潤癌遺残を認める non-pCR 例では，浸潤癌消失を得た pCR 例に比べ，再発リスクが高く予後不良である。術後標準治療に新規の薬剤を追加するアイデアで，HER2 陰性乳癌ではカペシタビン，HER2 陽性乳癌ではトラスツズマブエムタンシン（T-DM1）の予後改善効果が証明されている。

かつては，手術と周術期化学療法の順序は生存予後には影響しないことから深く議論はされなかった。しかし，このようにresidual disease-guided approach による個別化治療が注目され，少なくとも周術期に化学療法を基盤とした治療を必須とする場合には，術前薬物療法として，全身治療を手術よりも先行することが必須であり，乳癌初期治療は新たな時代を迎えた。

—Key words—
乳癌，術前薬物療法，個別化治療，residual disease-guided approach

* Norikazu Masuda：名古屋大学大学院医学系研究科 病態外科学講座乳腺・内分泌外科学

はじめに

乳癌は，女性が罹患する癌の中では約 21% を占め，最も多く，近年増加傾向にある。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」や日本乳癌学会 NCD（National Clinical Database）登録情報によると，年間 10 万人弱の新規発症を認める。40～60 歳代の壮年期，また AYA（Adolescent and Young Adult：思春期・若年成人）世代の発症も多い年齢分布が特徴であるが，一方，5 年生存率は 90% を超え，過去 15 年間に約 7 ポイントの改善が見られる。その背景には，マンモグラフィ検診や自己検診啓発による早期発見の効果もあるが，乳癌のバイオロジーの理解と全身治療である薬物療法の進歩が大きいと考えられる。

手術や放射線治療で，局所のコントロールを図ることはもちろん重要であるが，浸潤癌の場合，比較的早期の段階から全身転移を生じやすい，いわゆる全身病の性格を有し[1]，エストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプター発現状況，つまりホルモン感受性と HER2 発現の有無によるバイオロジーに応じた薬物療法の適応が重要となる（**図 1**）。

図 1 に示す乳癌診断から，初期治療，follow-up と長く続く患者との付き合いの中で，本稿では周術期薬物療法として，術前薬物療法の意義について，これまでの研究成果と最新知見を紹介する。

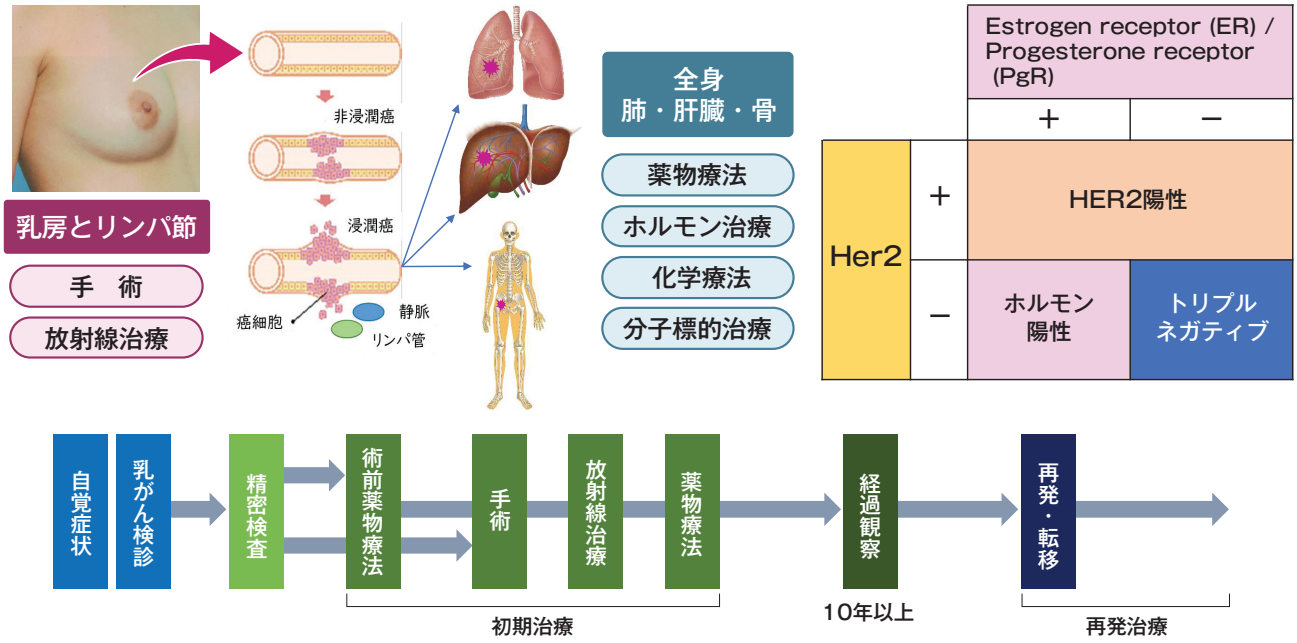


図 1　乳癌の分類：非浸潤癌と浸潤癌，バイオロジー，乳癌診療の流れ
乳癌は原則乳管内に存在する非浸潤癌の状態であれば，全身転移の可能性はほぼゼロであるが，浸潤癌に進展すると比較的全身転移をきたしやすい全身病の性格を有する。女性ホルモン受容体（ER/PgR）と HER2 の発現状況により，バイオロジーが分類され，それぞれに最適な全身療法が適応される。乳癌診療の流れを示す。

Ⅰ．術前薬物療法の導入

従来は，局所進行乳癌（cT3-4，N2 など）に対し，根治切除を確実に目指す down staging 目的で行われてきた術前化学療法であるが（T：原発腫瘍の大きさ，N：所属リンパ節転移），まず，NSABP-B18，B27 試験から，術後化学療法と同等の生存率が得られることが示された[2]。2000 年前後から，手術不能乳癌だけではなく，術後に化学療法が必須と考えられる進行度（T2 以上，もしくは N1 以上）の場合には術前化学療法の適応が広まってきた。術前化学療法と術後化学療法を比較したランダム化比較試験のメタアナリシスが EBCTCG（Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group）から報告され，乳房温存率の向上の意義が示された[3]。同様に，腋窩リンパ節転移が消失すれば，腋窩郭清術の軽減により，術後上肢浮腫などの後遺障害を避け得ることも術前治療の意義と期待される。

また，NSABP-B-18，B-27 試験など術前化学療法の予後解析から，原発巣および腋窩リンパ節で病理学的完全奏効（pathological complete response：pCR）が得られた場合，予後良好である。一方，浸潤癌遺残を認める non-pCR 群では，術後の再発リスクが高いことも示された[4]。

術後再発抑制という周術期薬物療法の本来の目的を鑑みると，術後化学療法で推奨されるレジメンと同じものを術前化学療法に使用するのが原則である。周術期化学療法として，CMF（シクロホスファミド＋メトトレキサート＋フルオロウラシル）療法からアントラサイクリン系，そしてアントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤の逐次療法（A-T 療法）と開発が進められたが，EBCTCG メタアナリシスから，２系統を用いる A-T 療法が標準とされる[5]。

Ⅱ．日本における術前薬物療法の進歩

JBCRG（Japan Breast Cancer Research Group）では，海外標準治療である A-T 療法の導入と術前薬物療法概念の浸透を目指し，2001 年から，JBCRG-01（術前 FEC100－ドセタキセル 75 療法の計 8 サイクル）の前向き臨床研究を実施した（図

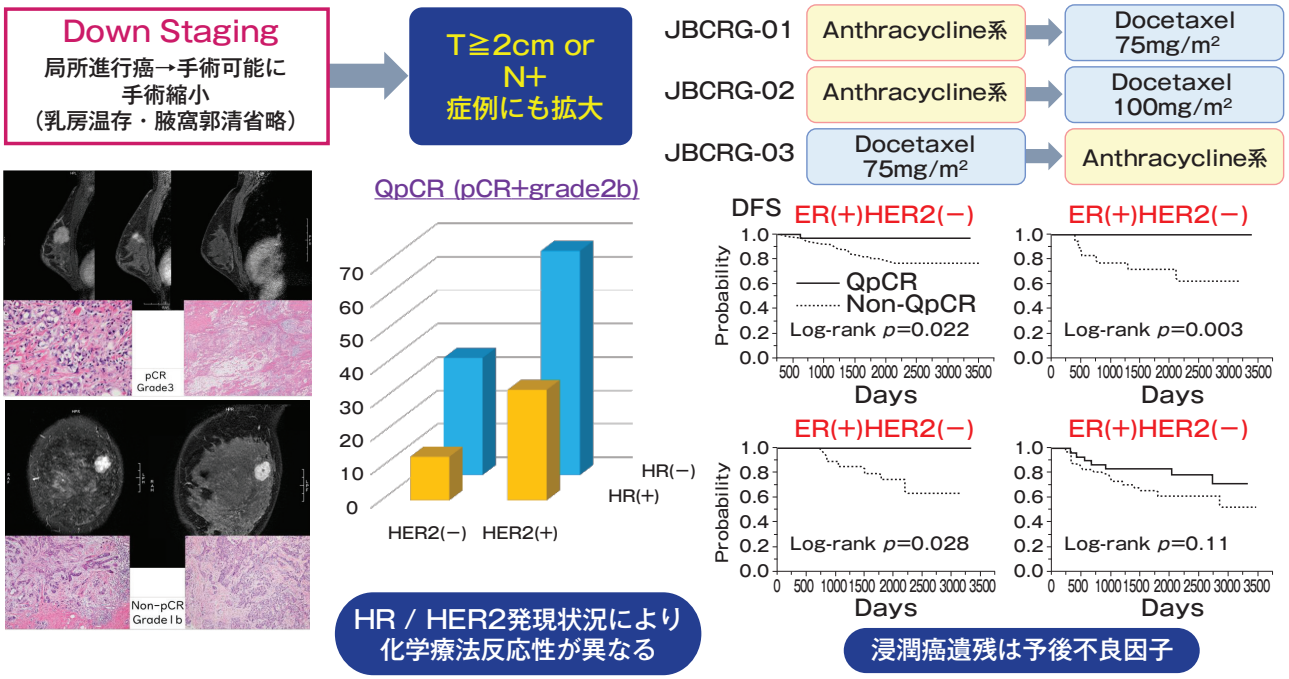


図2　JBCRG による術前化学療法の黎明期

局所進行乳癌の down staging を目的とした術前化学療法は，2cm 以上もしくは腋窩リンパ節転移を有する手術可能乳癌にも適応拡大され，そのレジメンは 2 つの key drug であるアントラサイクリン系とタキサン系の逐次療法を基本とする。バイオロジーにより，化学療法反応性が異なること，浸潤癌遺残は予後不良因子であることが確認された。

2）。従来の局所進行乳癌に対する術前治療ではなく，根治切除可能な早期がん，T ≧ 2cm もしくは N+ にも対象を拡大することで，ホルモン感受性や HER2 発現により個々の患者の薬剤感受性が異なることを把握，また同時に，pCR の指標が術後予後予測に役立つことを確認した[6]。**図 2** に示す QpCR（quasi-pCR）の指標は JBCRG オリジナルであるが，浸潤癌完全消失に加え，高度な変化を伴うわずかな癌巣の散在性遺残（Grade2b の治療効果：乳癌取り扱い規約 18 版）を含めたものである。

ホルモン感受性や HER2 発現により薬剤感受性が異なることから，そのサブタイプ別に術前治療レジメンの開発が必然と考えられた。エストロゲン受容体（ER）陽性 HER2 陰性乳癌を対象とした JBCRG-09 試験では，タキサン系治療を TC 療法（ドセタキセル＋シクロホスファミド）に置き換えることにより，アントラサイクリン系―TC 療法と同じ 6 サイクルの TC 療法とでは pCR 率が同等であること，また 5 年長期予後も同等であることから，アントラサイクリン系省略の可能性を示した[7]。アントラサイクリン系は，頻度は少ないものの長期晩期毒性として心不全のリスクを有し，可能な限り避けたい薬剤である。

HER2 陽性乳癌には，わが国では 2008 年に周術期療法としてトラスツズマブが承認され，その治療成績は大きく改善した。タキサン系抗がん剤と抗 HER2 療法（トラスツズマブ，ペルツズマブ）の同時併用とそれに続く抗 HER2 療法の 1 年間投与が標準である。本稿では詳細は省略するが，抗 HER2 療法の導入により，高確率で pCR が得られること，良好な予後が得られることは，JBCRG でも 10，16，20 試験を通してエビデンスを発信している。

Ⅲ．浸潤癌遺残を認める non-pCR に対する工夫

術前薬物療法を施行しても，浸潤癌遺残（non-

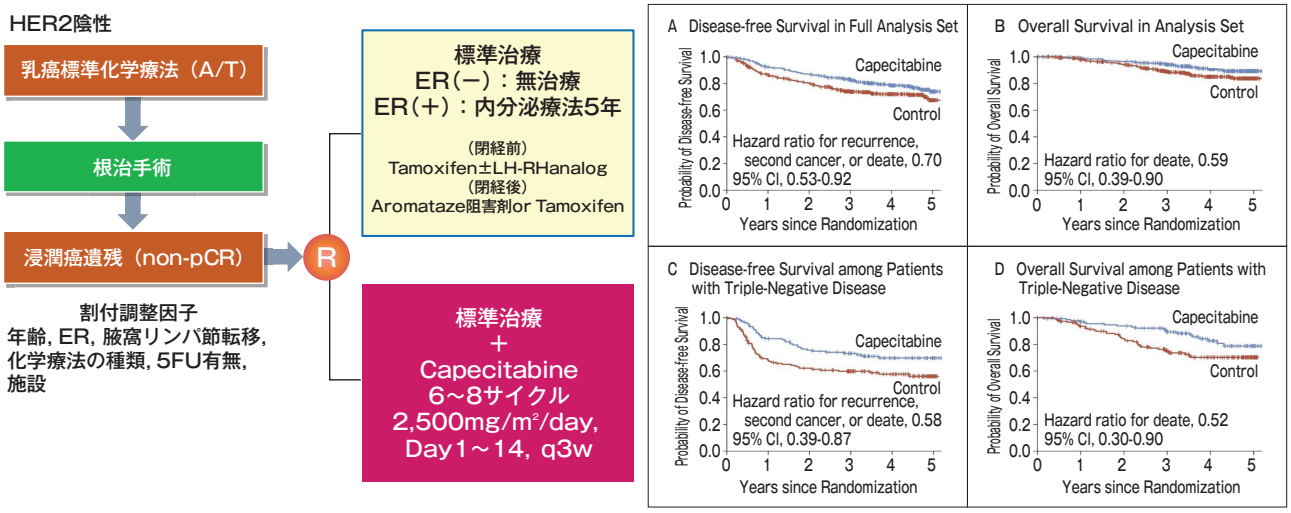


図３　術前化学療法で浸潤癌遺残(non-pCR)例に対するカペシタビン追加効果を検証した
JBCRG-04（CREATE-X）試験。試験デザインと DFS/OS を示す。特にトリプルネガティブ乳癌(C，D)において，カペシタビンの追加により再発抑制と全生存率の改善が得られた。

pCR)を認めた場合，高い再発リスクを有するため，それを軽減し，より根治を目指す工夫として２つのアプローチが考慮される。一つは，術前治療に新規薬剤を追加併用して，より高い pCR を求める方法であり，もう一つは，術後に標準治療に加え，新規の薬剤を追加する方法である。乳癌では，アントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤が key drug であるが，それらと作用機序の異なる薬剤として，経口 FU 系抗がん剤であるカペシタビン(ゼローダ®)が着目された。進行再発乳癌治療で，タキサン系抗がん剤であるドセタキセルにカペシタビンを併用することで奏効率や病状安定期間が延長したことから，前者の検証試験として，アントラサイクリン系で術前治療４サイクル後，ドセタキセル単独群とドセタキセル＋カペシタビン併用群を比較するランダム化試験(OOTR-N003 試験)が実施された。しかし，術前治療のセッティングでは，pCR 率および予後の有意な改善は得られなかった[8]。術前治療において pCR を得るには早期レスポンスが重要との経験と報告から，治療レジメの順序が逆(評価したいレジメンを先行)であれば，また違った結果が得られた可能性もあろう。

一方，術後に，non-pCR の患者に限定して，カペシタビンを追加する工夫として，JBCRG-04（CREATE-X）試験が遂行された(**図３**)。HER2 陰性乳癌を対象とし，術前にすでにアントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤を使用済であるので，術後標準治療は，HR（ホルモン受容体）陽性の場合は内分泌療法５年間，HR 陰性の場合は無治療で経過観察であるが，試験治療として，その標準治療にカペシタビンを６カ月間追加する効果を検証した[9]。**図３**に示すように，カペシタビン追加群で無病生存率(DFS)を有意に改善すること，５年 DFS では，ハザード 0.70 で 6.5% の改善，また，生存期間も有意に延長することが証明された。特に殺細胞性抗がん剤のみに治療法が限定されるトリプルネガティブ乳癌でカペシタビンの追加効果は顕著であった。この成果は，NCCN ガイドラインに標準治療として速やかに掲載され，その後の Global 臨床研究の試験デザインでも標準アームにカペシタビンが採択されるインパクトを与えた。

Ⅳ．術前薬物療法の遺残癌細胞の有無に応じた治療戦略

上述の CREATE-X 試験は，術前治療の薬剤反応性をベースとして，その後の治療を個別化する工夫の第１報としても注目された。治療の強度を上げる必要のある患者群を，“術前薬物療法”を用

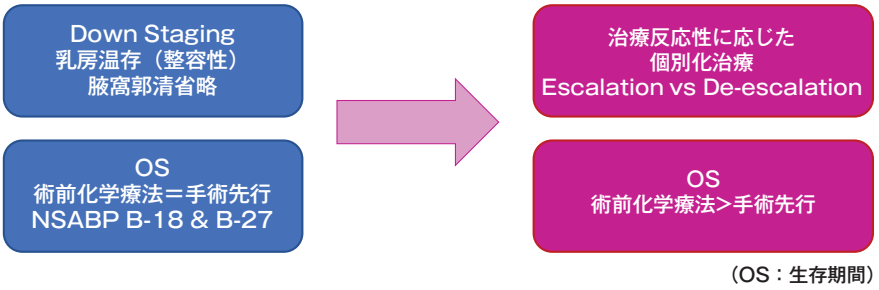


図4　術前薬物療法のパラダイムシフト
NSABP-B18 試験や B27 試験では，術前化学療法と，手術先行で術後化学療法を施行する場合とで生存予後に影響しないことから，Down staging を主目的として術前化学療法が適応されてきた。その治療反応性に応じた個別化治療を適応する工夫により，予後改善が証明されたことから，術前化学療法の意義が高まり，乳癌診療に大きなパラダイムシフトが生じている。

いて抽出(enrich)すること，従来の down staging という目的に加えて，新たな臨床的意義が見出された。

HER2 陽性乳癌では，標準的な周術期治療は，タキサン系抗がん剤＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ，もしくはそれにアントラサイクリン系レジメンを逐次追加する方法であり，約半数の症例で pCR を得ることができる。HER2 陽性乳癌で non-pCR の症例には，トラスツズマブの代わりに「T-DM1（カドサイラ®）」を 14 回(約 1 年)適用することで，再発リスクを半減でき(HR=0.50)，2020 年にわが国でも保険適用になった(KATHERINE 試験)[10]。BRCA 陽性乳癌においても，アントラサイクリン系およびタキサン系抗がん剤で術前治療を施行し，non-pCR 患者に PARP 阻害剤であるオラパリブ(リムパーザ®)の追加効果が証明され[11]，2022 年中にはわが国でも保険適用拡大される見込みである。

予後不良群には，上述のようにカペシタビン，T-DM1（カドサイラ®），オラパリブなどの新規薬剤を追加する工夫が成功したが，一方，術前治療で pCR が得られた場合には，再発リスクが非常に少なく予後良好であることから，術後治療を軽減する de-escalation の工夫も考案される。究極の de-escalation として，HER2 陽性乳癌で薬物療法抗感受性例には，手術を回避するアイデアも前向き試験(JCOG1806)で臨床研究が進行中である。

おわりに

長年，術前薬物療法により予後は変わらず，乳房温存手術など局所療法の軽減による QOL 改善が主目的とされてきた。しかし，術前薬物療法の治療反応性に応じた治療戦略の工夫，つまり，Residual disease-guided approach の適応により，予後不良群の改善が得られることから，周術期薬物療法は，”術後から術前”への大きなパラダイムシフトが生じた(**図4**)。つまり，術前薬物療法が乳癌個別化治療の実践の礎として標準化されたと言える。術前薬物療法を適切に適応するためには，最初の病理診断や画像診断によるバイオロジー評価，進行度や癌巣の広がり評価など多角面の協働も必須であり，その精度管理も高いレベルで求められていることは言うまでもない。

利益相反

筆者は中外製薬，アストラゼネカ，ファイザー，イーライリリーから講演料などの謝金を受領している。また，中外製薬，アストラゼネカ，ファイザー製薬，イーライリリー，第一三共，MSD，サノフィ，エーザイ，協和キリン，ノバルティスから研究費(施設)を得ている。

文　献

1) Fisher B, et al：Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total

mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985；312：674-681.
2) Wolmark N, et al：Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer：nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001；30：96-102.
3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group（EBCTCG）：Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer：meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018；19：27-39.
4) Rastogi P, et al：Preoperative chemotherapy：updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008；26：778-785.
5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group（EBCTCG）：Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer：meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012；379：432-444.
6) Kuroi K, et al：Comparison of different definitions of pathologic complete response in operable breast cancer：a pooled analysis of three prospective neoadjuvant studies of JBCRG. Breast Cancer 2015；22：586-595.
7) Ishiguro H, et al：A randomized study comparing docetaxel/cyclophosphamide（TC）, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide（FEC）followed by TC, and TC followed by FEC for patients with hormone receptor-positive HER2-negative primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2020；180：715-724.
8) Ohno S, et al：Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil– epirubicin–cyclophosphamide（FEC）in early-stage breast cancer：exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2013；142：69-80.
9) Masuda N, et al：Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017；376：2147-2159.
10) von Minckwitz G, et al：Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019；380：617-628.
11) Tutt ANJ, et al；Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021；384：2394-2405.

臨床トピックス

最先端の分子病理解析法を日常病理診断へ導入

加留部 謙之輔*

内容紹介

悪性リンパ腫はリンパ球由来の腫瘍で，かつてはやや稀な腫瘍であったが，一貫して増加傾向にあり，報告によってはここ30年で罹患率が2倍近くに増えている[1)]。他の腫瘍と同じく，リンパ腫もその分類がますます複雑になってきているが，それだけ病態メカニズムが明らかになってきたとも言える。

本稿では，これまで筆者が関わってきた研究を振り返りながら，これからの人体病理学研究の方向性について考えていきたい。

Ⅰ．形態診断から遺伝子を組み込んだ複合診断へ

悪性腫瘍の病理診断は，手術や生検で摘出された病変部検体の肉眼像および組織像を基本に成されている。また，40年ほど前から病理学研究に導入されてきた免疫染色は，特定のタンパク質を標的とする抗体を用いて組織内(*in situ*)における発現局在を目で見ることができる画期的な技術であり，現在では日常病理診断に完全に定着している。さらに，遺伝子の染色体上での転座を狙い撃ちで同定できるfluorescent *in situ* hybridization (FISH)法，一塩基置換を検出できるサンガーシークエンス法などの分子病理的解析法も診断に導入されつつある。

近年では，保険診療として多数の遺伝子を網羅的に解析できるがんゲノム検査が導入され，名古屋大学医学部附属病院もがんゲノム医療中核拠点病院として多くの症例の解析に関与している。以上のように，現在の病理診断はHE染色から始まり，タンパク発現パターン，遺伝子異常パターンを組み込んだ包括的なものになってきていると言える。

Ⅱ．最新の分子病理技術を日常診断に応用する―成人T細胞白血病/リンパ腫

上述したように現代の病理診断は，病変を隅々まで解析してから成されているように思える。しかし，まだまだ病変組織において「目に見えない」所見というのは数多く存在する。これらを可視化することは，現代の人体病理学，病理診断学の大きなテーマとなっている。筆者がこれまで主に取り組んだ疾患のひとつ，成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma：ATLL)の研究を例に挙げて述べていきたい。

これはヒトT細胞白血病ウイルス-I型(HTLV-1)によるウイルス関連腫瘍で，同ウイルスは世界的に見ても本邦に有意に高頻度に存在しており，それに伴いATLLの発生頻度も本邦，特に南方の九州，沖縄地区で高くなっている。ATLL以外のウイルス関連腫瘍といえば，Epstein-Barrウイルス(EBV)が関与するリンパ腫，胃がんおよび上

―Key words―
悪性リンパ腫，分子病理，診断病理，成人T細胞白血病/リンパ腫

* Kennosuke Karube：名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学/名古屋大学医学部附属病院病理部

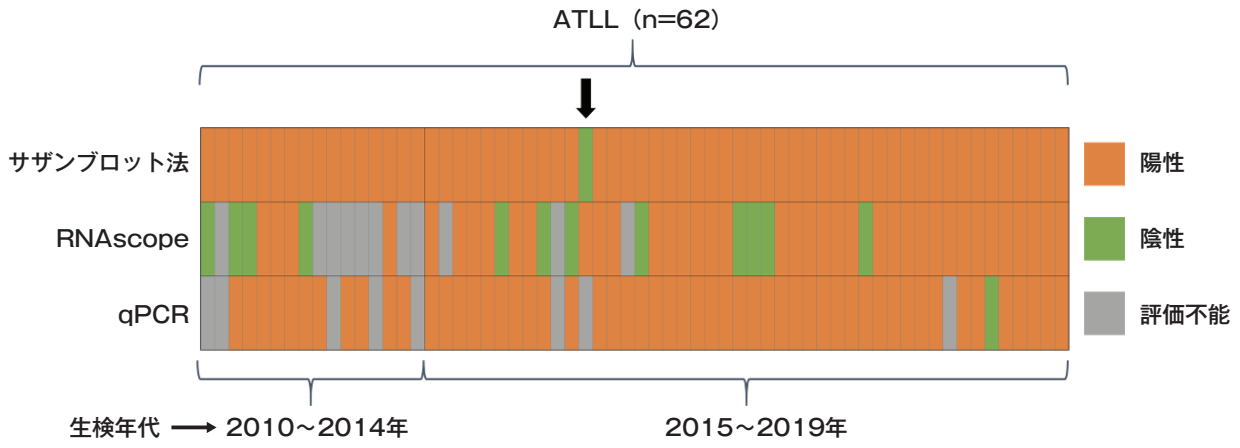


図 1　ATLL の診断における，サザンブロット法，HTLV-1-RNAscope，HTLV-1-qPCR を比較したもの
縦の列は各症例を示し，年代別に左から古い順に並んでいる。HTLV-1-RNAscope 法と HTLV-1-qPCR 法を組み合わせることで SBH 法をほぼ代替できることがわかる。古い年代の標本は RNAscope 法よりも qPCR 法の方が検出感度は高い。矢印の症例は SBH 法で陰性と判断されたが，RNAscope 法でウイルスが検出され，SBH 法における偽陰性が明らかになったものである。
（文献 6 より引用）

咽頭がん，ヒト乳頭腫ウイルス（human papilloma virus：HPV）が関与する子宮頸がんがよく知られている。これらの病理診断においては，原因ウイルスを直接同定する方法が日常診断でも普及している。

EBV に関しては，感染細胞内にはウイルスが産生する特殊な RNA（EBV-encoded small RNA：EBER）が大量に含まれており，通常の *in situ* hybridization 法で容易に検出することができる[2]。HPV に関しては，EBER のように大量に存在する RNA はまだ確認されていないが，HPV が細胞周期に関与する Rb タンパクの働きを抑えるため，代償的にがん抑制遺伝子である p16 タンパクの発現が上昇することを利用して，p16 の免疫染色が HPV 感染を示す指標として用いられている[3]。

一方，HTLV-1 に関しては，これまで診断に使用できる存在量の多い RNA や，ウイルス感染細胞に特異的に発現するタンパクは同定されないままであった。HTLV-1 の腫瘍細胞への感染を証明するためには，サザンブロット法でウイルス DNA を同定することが gold standard であったが，複雑な手技のため通常の院内検査室で行うのは困難なことが多く，外注検査会社か大学の実験室に依頼することが必要であり，結果として検査結果の取得には 1 カ月近くかかっていた。

そこで我々は，2010 年初頭に開発された超高感度の RNA *in situ* hybridization 法（RNAscope®）を用いて，比較的少量でも HTLV-1 感染に特異的な mRNA を検出する試みを始めた[4]。HTLV-1 が感染細胞において発現を誘導する mRNA として代表的なものに tax と HTLV-1 bZIP factor（HBZ）がある。しかし，前者は ATLL の腫瘍細胞において高率に DNA の欠損が認められるため，必ずしも発現していない一方，後者は腫瘍化しても 100% 発現が保たれるとの報告があり[5]，この知見に基づいて HBZ に対する検査系の確立を試みた。この検出法がうまくいかなかった場合を見込んで，HTLV-1 の DNA を直接検出する PCR 法（HTLV-1-qPCR 法）も同時に行い，両者の結果をサザンブロット法と比較した。結果として，HBZ-RNAscope 法は感度約 70% であり，HTLV-1-qPCR 法と組み合わせることでサザンブロット法を代替し得る検査系を確立することができた（**図 1**）[6]。HBZ-RNAscope 法は感度 70% であったが，これは検体の古さによることが大きく，直近 2 年（2018～2019 年）の生検標本ではほぼ 100% 検出可能であった。これは，通常生検直後に行われる日常病理診断では十分使用可能な方法であると言える。

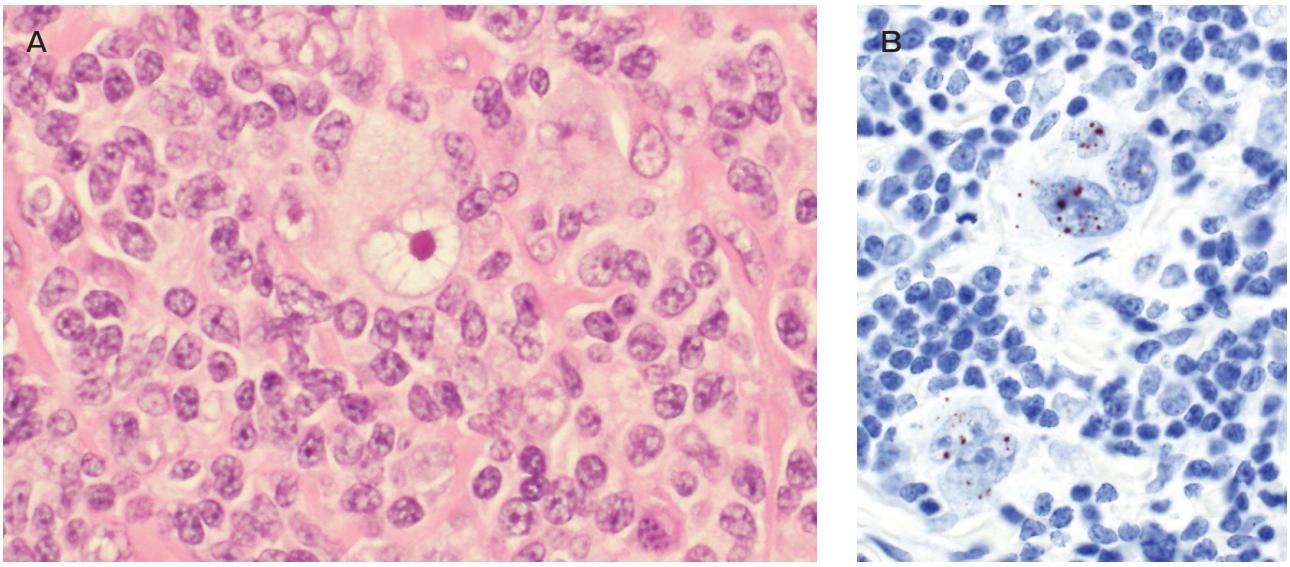


図2　ATLL-HH の組織像
A：大型で核小体明瞭な HRS 細胞が認識できる（HE 染色，× 400）。B：HRS 細胞に HBZ の発現が確認できる（HBZ-RNAscope, × 400）。

（筆者提供）

Ⅲ．HTLV-1 の「見える化」がもたらした新規病態の発見

上記の HBZ-RNAscope 法，HTLV-1-qPCR 法を組み合わせることで，これまでサザンブロットの結果が出るまで約 1 カ月かかっていた ATLL の診断が劇的（数日）に短縮された。さらに，顕微鏡で直接ウイルスを「見る」ことができ，病理診断におけるストレスも大きく軽減した。日常診断においても HTLV-1 キャリアの患者の場合は積極的に HBZ-RNAscope を行っていた。

ここでようやく新規病態の発見の話に進むが，その前にホジキンリンパ腫を紹介したい。これは約 200 年近く前に同定された，人類で最も古くから認識された悪性リンパ腫である。組織学的な特徴として，大型で明瞭な核小体を有する Hodgkin & Reed-Sternberg（HRS）細胞の出現が挙げられる（**図 2A**）。HRS 細胞の由来は長らく正体不明であったが，技術の進歩により B 細胞由来であることがわかり，また約 40% の症例では EBV の感染が確認される[7]。日常病理診断でしばしば遭遇する疾患であり，稀なものではない。

現在でも覚えている第 1 例は，上述の HBZ-RNAscope 法に関する論文発表も終え，技師の手技も安定してきた時期に遭遇した。69 歳，男性でリンパ節腫大を主訴に生検，組織上は典型的なホジキンリンパ腫であった。しかし，EBER-*in situ* hybridization は陰性で，B 細胞マーカーが陰性であるなど通常と異なる特徴を有していた。また，HTLV-1 キャリアであるとのことから，とりあえずHBZ-RNAscope を行った。その結果，HRS 細胞において HTLV-1 感染が世界で初めて証明された（**図 2B**）。この現象を初めて顕微鏡で見た時，すごく興奮したことを覚えている。

その後，HTLV-1 キャリアに発生したホジキンリンパ腫を沖縄県内の病院で集積し，同様の病態（adult T-cell leukemia with HTLV-1 infected HRS-like cells：ATLL-HH）を 8 例同定することができた。これらの症例における HRS 細胞は第 1 例と同様に B 細胞系マーカーが陰性で，CD4 などの T 細胞関連マーカーがしばしば陽性になること，EBV はまったく関与しないこと，予後が通常型ホジキンリンパ腫よりも悪いことが判明した[8]。

以上の所見をもって，ATLL-HH はホジキンリンパ腫に類似する新規疾患概念と考えられる。細胞の性質から，T 細胞系の HRS 細胞を伴う病態

と思われる。これは HRS 細胞が B 細胞由来であるというこれまでの概念を覆すものだが，それだけに，シングルセル解析を含めた詳細な解析が必要であるとの指摘を受けており，今後の研究課題として取り組む予定である。

おわりに

以上，HBZ-RNAscope 法の開発と日常病理診断への導入により，これまでに認識されなかった病態の発見に至った一連の研究について述べた。HBZ-RNAscope 法は新しい検査法だが，そのプローブは市販のものを用いただけで，新技術を開発したのではない。ただ，リンパ腫の診断に応用しただけである。しかし，この方法を日常病理診断に導入したことは世界的にも先駆けたものであり，それにより新規病態を同定するに至った。

筆者は，基礎研究の成果を日常診断にいかに応用するかを常に考え，「使えそう」な技術を感度，特異度を中心に多方面から確認し，病理診断検査としての質を向上させることを主な目的として研究を行ってきた。名古屋大学には世界一流の基礎研究，研究技術が集積している。これらの技術を応用し，この地で次の時代の病理診断分野を開拓していきたいと考えている。

利益相反

筆者は，中外製薬株式会社およびエーザイ株式会社より講演料を受けている。

文　献

1) Ye X, et al：Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada：a population-based study using cancer registry data. BMJ Open 2017；7：e015106.
2) Howe JG, et al：Localization of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs by in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci 1986；83：9006-9010.
3) Sano T, et al：Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. Am J Pathol 1998；153：1741-1748.
4) Wang F, et al：RNAscope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. J Mol Diagn 2012；14：22-29.
5) Satou Y, et al：HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. Proc Natl Acad Sci USA 2006；103：720-725.
6) Takatori M, et al：A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA *in situ* hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. Mod Pathol 2021；34：51-58.
7) Weniger MA, et al：Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Leukemia 2021；35：968-981.
8) Karube K, et al：Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells. Blood Adv 2021；5：198-206.

臨床トピックス

運動負荷心エコーによる労作時息切れの原因診断と治療戦略への活用

瀬 尾 由 広*

内 容 紹 介

循環器疾患は，労作時息切れの原因としての頻度が高い。だが，主に労作時に症状を有する早期の心不全や，労作時にのみ重症な所見を呈する弁膜症では，安静時の検査を行っても労作時息切れの原因となる所見を認めないことが多い。このような症例に有用な検査法が，運動負荷心エコー検査である。臥位エルゴメータやハンドグリップで負荷をかけながら，心エコーで血行動態の変化や弁膜症重症度の変化を観察する検査法である。特に高齢者に多い左室駆出率が保持された心不全（Heart Failure with preserved Ejection fraction：HFpEF）の早期診断，隠れた重症弁膜症の検出，そして肺動脈性肺高血圧症の早期診断に有用である。本検査法での早期診断により適切な治療を早期に開始することで，健康寿命延伸への貢献が期待できる。

は じ め に

息切れ，すなわち呼吸困難は，慢性閉塞性肺疾患や肺炎などの呼吸器疾患，心不全や狭心症などの循環器疾患，貧血，神経疾患，さらには精神的ストレスや過換気症候群などの精神神経系疾患を含め様々な疾患によって生じるが，代表的な症状は労作に伴った息切れである。このような症状を訴える症例は非常に多いものの，原因診断が困難な症例をしばしば経験する。特に，循環器疾患では，労作時呼吸困難が狭心症と等価の症状である可能性があるため，マスター試験やトレッドミル試験などの運動負荷試験によって虚血性心疾患を診断する試みが広く行われている。しかし，負荷時の心電図所見が虚血性変化を示さない偽陰性が少なくない。そこで，最近は冠動脈 CT 検査による精査が普及してきている。冠動脈 CT 検査で冠動脈に有意な狭窄所見がなければ，冠攣縮性狭心症を除いて，臨床的には息切れの原因となる虚血性心疾患の存在は否定的である。しかし，労作時呼吸困難の原因として最も多い疾患は心不全であり，冠動脈 CT 検査により心不全の有無を評価できているわけではない。心不全の診断には心エコー検査が広く行われている。しかし，安静時に行う一般的な心エコーでは，軽症から中等症の弁膜症などを認める程度で，心不全の診断根拠となる所見を検出できないことは珍しくない。また，左室駆出率が正常であることから，心不全が否定されていることも多い。臨床で汎用されている BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値の測定でも同様に限界がある。

そこで今回，運動負荷心エコーについて紹介したい。これは負荷によって浮き彫りにされる病態を心エコーで捉えようとする検査方法である。本稿では，初期心不全や弁膜症に焦点を当て，運動

Key words
心不全，HFpEF，心エコー，負荷試験

* Yoshihiro Seo：名古屋市立大学大学院医学研究科 循環器内科学

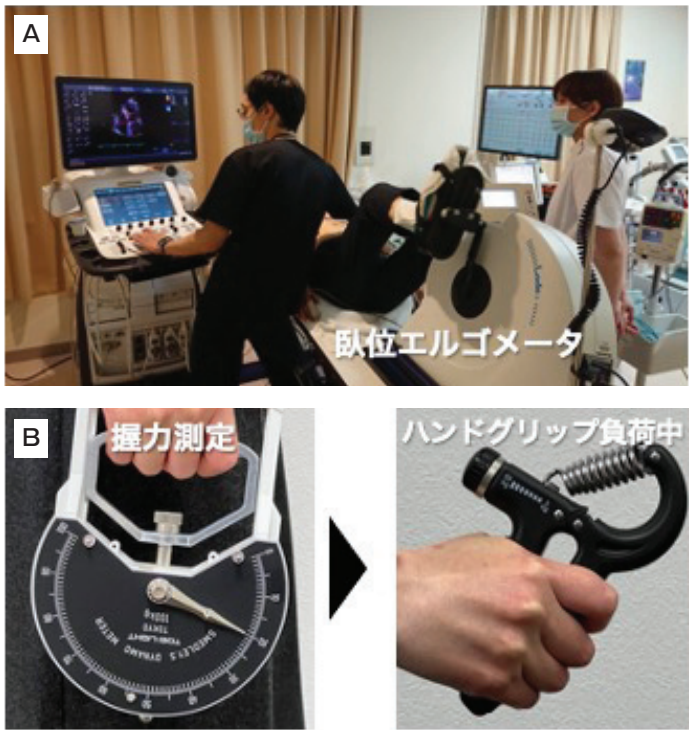


図 1　負荷試験の実際
A：臥位エルゴメータ負荷試験の様子
　心エコーの検者に加え，心電図やバイタルサインを確認する検者が必要である。
B：ハンドグリップ負荷試験
　この被検者の最大握力は 20kg であり（左），負荷を 10kg に設定したグリップを 5 分間握り続ける（右）。

負荷心エコーによる労作時息切れの原因診断と，それを活用した治療戦略について概説する。

Ⅰ．運動負荷心エコーの方法

実際に負荷をかけるには，専用の検査台を使用することが望ましい[1, 2]。**図 1A** に示すように，心エコー画像が綺麗に描出できるよう臥位で，やや左側臥位で行えるよう角度調整が可能である。負荷はエルゴメータを使用し，軽い負荷から数分ごとに負荷（ワット数）を大きくしていく方法が一般的である。臥位で，固定式のエルゴメータを使用するため，下肢に整形疾患を有する症例での検査も比較的可能である。

一方，専用の機器がない施設が多いのが現状であるが，ハンドグリップ負荷試験は簡便で使用しやすい負荷試験である。心エコー検査中に，最大握力の半分程度の強度で 5 分間持続して握り続けることで，動的負荷を与えることなく血圧上昇などの負荷を与えることができる（**図 1B**）。本法はハンドグリップ負荷前，負荷中，そして負荷後での心エコー所見を比較し，異常を検出する。

Ⅱ．労作時の呼吸困難と心不全，特に HFpEF について

運動時にのみ息切れを訴える病態は，安静時でも肺水腫を認め，胸水が貯留しているような進行した病態は少なく，むしろ早期の心不全や，そのハイリスク群といった症例が多く含まれる。特に，左室駆出率が 50％以上に保持された心不全，すなわち HFpEF，通称ヘフペフと呼ばれる心不全の診断に有用である[3, 4]。先述したように左室駆出率が保たれているので，しばしば安静時心エ

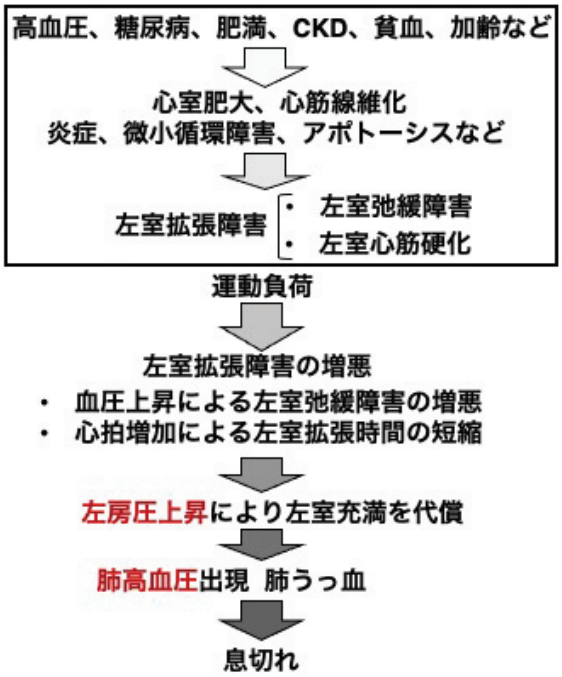


図２　HFpEF で運動負荷により息切れを生じる病態について
　囲み部分は高血圧や糖尿病などによって生じる拡張機能障害の基本的な病態である。運動負荷心エコーでは，運動において惹起される左房圧の上昇や肺高血圧の出現をドプラ法によって捉えることができる。
　CKD：慢性腎臓病

コー検査では心機能が正常と診断され，心不全の存在が見逃されている。HFpEF の特徴を挙げると，高齢者に多く，高血圧をベースとして，肥満や糖尿病などのメタボリック症候群を合併していることが多い。また，心房細動の合併も少なくない。HFpEF には左室拡張障害と呼ばれる病態がベースにあることが広く知られている。左室が硬く拡張し難いため，運動時の血圧上昇や心拍数の増加時には，左房圧を上昇させないと左室が十分に拡張することができない状態となる（**図２**）。この左房圧の上昇は肺高血圧を惹起し，肺うっ血から呼吸困難を生じる一因となっている。運動時に生じる息切れを起こすその他の原因としては，心機能低下による心拍出量の低下である。そして末梢，特に骨格筋障害も原因となる。その中で，運動負荷心エコーで捉えようとするのは運動時の左房圧の上昇と，それによって引き起こされる肺うっ血に伴って生じる肺高血圧の出現である。

Ⅲ．隠れた重症弁膜症を診断する

　労作時呼吸困難を訴えるも，安静時の心エコーを行ってみると中等症程度の弁膜症と診断されることは少なくない。一方，運動負荷による血圧上昇や時間あたりに弁を通過する血流の増加などで，弁の狭窄度や逆流量がダイナミックに変化することがある。**図３**に典型的な症例を示す。負荷前は中等度の僧帽弁逆流であるが，軽い負荷をかけただけで僧帽弁逆流が明らかに増悪し，推定される肺動脈圧の上昇を伴っている。最新の弁膜症のガイドラインでは，このように労作時の症状と安静時心エコー検査所見に乖離を認める場合，大動脈弁逆流を除く弁膜症での運動負荷試験を推奨している[5]。

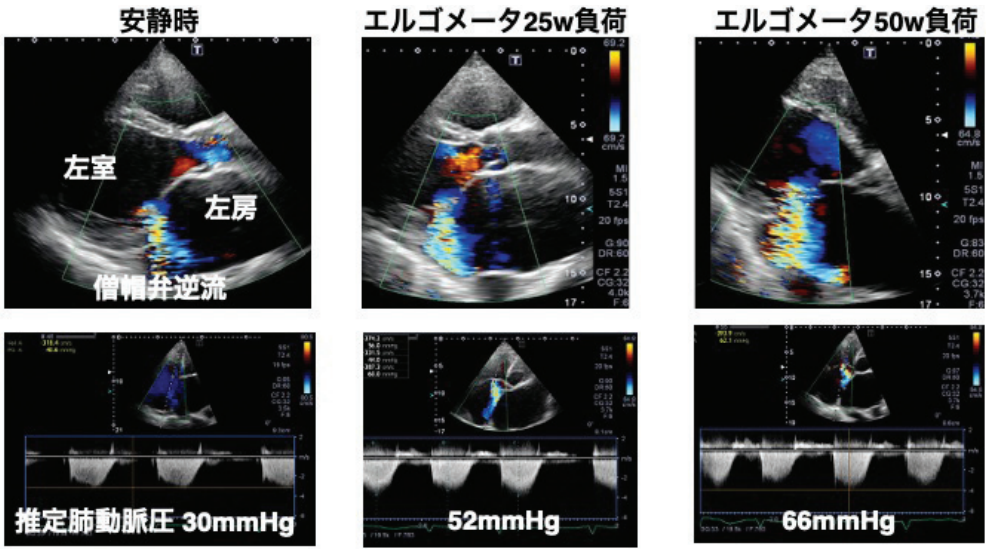


図3　運動負荷により著明な僧帽弁逆流の増悪と肺高血圧を認めた一例
70 歳代，男性。労作時に非常に強い息切れを訴えていた。安静時には中等度の僧帽弁逆流を認めるのみであった。しかし，エルゴメータ負荷では 25 ワット（W）という軽い負荷で僧帽弁逆流が悪化し，肺高血圧を認めるようになった。さらに 50W では増悪し，普段感じる息切れが再現された。その後，この症例では僧帽弁手術が行われ，労作時息切れが著明に改善された。

Ⅳ．運動負荷心エコーの所見を治療に活かす

運動負荷心エコーによって，運動時に出現する心不全や弁膜症重症化の側面を捉えたなら，この結果をどのように治療に活かしていくかが重要である。

1．心不全

HFpEF では，一度心不全を発症した例に対し未だ確立された内服治療薬がないのが現状である。従って，難治性の HFpEF では，その発症の回避と進行の抑制こそが残された手段となる。近年，心不全の臨床ステージは A～D に分類されている[6]。ステージ A とステージ B はリスクステージである。ステージ A は高血圧や糖尿病など危険因子をコントロールする段階，ステージ B は左室肥大や心筋梗塞患者を有する症例が心不全を発症するのを予防する段階である。そして，心不全を発症した段階がステージ C，末期心不全の状態がステージ D である。リスクステージを組み入れたこの考え方は，心不全の難治性を考慮し発症予防の重要性を強く示唆しており，HFpEF の治療戦略に合致する。すなわち，ステージ A またはステージ B のリスクステージにいる症例が息切れを訴える場合，運動負荷心エコー検査により隠れた心不全または非常に心不全に近い病態を診断し，顕性心不全になるリスク因子を積極的に治療することで，難治性の HFpEF の発症を回避できると考えられる。すなわち，生活習慣の改善，積極的な高血圧コントロール，そして高血圧，糖尿病，慢性腎臓病において新たなエビデンスを有する SGLT2（sodium/glucose cotransporter 2）阻害薬やアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）の使用などが推奨される。また，虚血性心疾患の既往を有する症例では残存虚血の評価と治療介入が心不全発症予防に重要である。さらに，近年増加している心房細動に対しては，カテーテル治療による洞調律維持への介入も積極的に行われる必要がある。一方，高齢者でフレイルを有する症例に対しては，包括的な心臓リハビリテーションの積極的な活用が望まれる。

2．弁膜症

症状があり，運動負荷により重症弁膜症であることが確認されれば，外科的介入を推奨する根拠となる。また，外科治療が困難な高齢者などでは，カテーテルによる弁膜症治療を検討する価値がある。弁膜症の外科的介入は，ガイドラインが改訂されるたびに早期介入の重要性が強調されており，弁膜症治療に運動負荷心エコー検査の重要性は益々大きくなると考えられる。

3．肺高血圧症

近年，肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬は著しく進歩し，その予後も大きく改善されてきている。やはり，この疾患でも早期診断，早期治療介入が重要である。労作時息切れがあり，安静時心エコー検査で肺高血圧が疑われる症例では，運動負荷心エコーを行うことで早期の肺動脈性肺高血圧症の診断につながることがある。また運動時に肺高血圧が疑われた境界症例では，慎重な経過観察を行う足掛かりとなる。

おわりに

今回，運動負荷心エコー検査という，循環器検査法を紹介した。「労作時の症状は労作時に診断する」というのが古くからあるコンセプトであるが，運動負荷心エコー検査は被曝もなく造影剤も不要で，簡便にくり返し検査ができる利点がある。そして何よりも，運動により心臓で起きている変化を直に観察できるという点が最大の魅力である。今後運動負荷心エコー検査が，原因判断に苦慮する息切れ症例の診断に広く普及することを期待したい。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 日本心エコー図学会：負荷心エコー図検査実施のための手引き．2017. p.11-19.
2) 日本循環器学会ほか：循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン 2021 年改訂版．2021. p.20-26.
3) 日本循環器学会ほか：急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 年改訂版．2018. p.10-11.
4) Seo Y, et al：Clinical usefulness of the HFA-PEFF diagnostic scoring system in identifying late elderly heart failure with preserved ejection fraction patients. Circ J 2021；85：604-611.
5) 日本循環器学会ほか：弁膜症治療のガイドライン 2020 年改訂版．2020. p.16-17.
6) 井澤英夫：変わる心不全の薬物治療．現代医学 2021；68：70-74.

臨床トピックス

ロボット手術の現状と将来展望
－ 上部消化管外科医の立場から －

須田康一*　柴崎　晋**　田中　毅†
中内雅也††　宇山一朗#

内容紹介

藤田医科大学では，2009 年より内視鏡手術支援ロボット「da Vinci® Surgical System」を導入し，ロボット手術を中心とした低侵襲手術に積極的に取り組んできた。最近では，ロボットを使いこなして悪性腫瘍手術のコンセプトを理想に近い形で体現し続けることで，手術の安全性のみならず長期予後までも改善できる可能性に肉薄している。また，サージカルトレーニングセンターや共同研究講座の開設，運営等を通じて，「hinotori™ サージカルロボットシステム」を核とした遠隔手術プラットフォームの開発を急ピッチで進めている。

本稿では，上部消化管外科医の立場から，本邦におけるロボット手術に関する最新動向について概説する。

—Key words—
胃癌，食道癌，ロボット，合併症，遠隔手術

* Koichi Suda：藤田医科大学医学部総合消化器外科学講座/藤田医科大学高度情報医療外科学共同研究講座
** Susumu Shibasaki：藤田医科大学医学部総合消化器外科学講座
† Tsuyoshi Tanaka：藤田医科大学先端外科治療開発共同研究講座
†† Masaya Nakauchi：藤田医科大学医学部先端ロボット・内視鏡手術学講座
# Ichiro Uyama：藤田医科大学医学部先端ロボット・内視鏡手術学講座/藤田医科大学先端外科治療開発共同研究講座

はじめに

本邦では，2018 年 4 月の診療報酬改定でロボット支援下胃切除，食道切除，直腸切除が保険収載されたのを契機に，消化器外科領域のロボット手術実施件数が増している。一方，その臨床的有用性や腫瘍学的有効性については賛否両論あり，定まった見解は得られていない[1]。

本稿では，消化器外科領域のロボット手術の過去，現在，未来について，我々の経験や文献的考察に基づき概説する。

Ⅰ．本邦におけるロボット手術の始まり

ロボット手術は当初，戦場や無医村における遠隔手術を目的として開発され，臨床応用が始まったのは 1997 年 3 月と，その歴史は浅い[2]。本邦では，2000 年に慶應義塾大学と九州大学が da Vinci® Surgical System（DVSS）-Standard を導入し，同年，慶應義塾大学にてロボット支援胆嚢摘出術が実施された。橋爪らは，2000 年 7 月から 2001 年 1 月に九州大学にて実施した胃癌に対するロボット支援胃切除術（robotic gastrectomy：RG）を含む一般消化器外科領域のロボット手術 22 例の成績を報告した[3]。しかしながら，DVSS は製造販売承認取得に難渋し，その後しばらくの間，本邦のロボット手術は氷河期を迎えることとなった（**図 1**）。

図1　本邦におけるロボット手術に関する milestone（写真提供：Intuitive Surgical, Inc.）
本邦では，2012年のロボット支援前立腺全摘除術の保険収載を契機に da Vinci® Surgical System（DVSS）導入施設が増加し，2018年の胃切除，食道亜全摘を含む12のロボット術式保険収載を契機に消化器系ロボット手術の実施件数が急激に増加した。本学では2009年にDVSSを導入し，自費診療で胃，食道，前立腺，大腸，膵，肺，肝，子宮のロボット手術を順次立ち上げ，術式を標準化した。2012年以降のDVSS導入施設増加とともに、本学所属の指導医（プロクター）を介してその術式が全国に広がった。

Ⅱ．本学におけるロボット手術導入の経緯

我々は，高解像度カメラによる拡大視や水平視を最大限に活用し，剝離可能層と呼ばれる発生学的に規定された組織と組織の境目を正確に見極めて丁寧に手術を行う（outermost layer-oriented approach）ことで，切除郭清範囲の大きな手術を低侵襲化できると考えた。そして1997年より適応を設けず，胃癌に対する腹腔鏡手術（laparoscopic gastrectomy：LG）を開始した（**図2**）[2, 4]。2008年までの進行胃癌に対する腹腔鏡手術では，開腹手術と比べて手術時間は延長したが，出血量や在院日数は有意に軽減した[2, 4]。しかしながら，膵液瘻や縫合不全，腹腔内膿瘍等主要な合併症の発生頻度には差がなかった[2, 4]。DVSSは，自然で解像度の高い鮮やかな三次元画像による拡大視，鉗子の関節機能，手元で大きく動いても鉗子の先端では小さくしか動かないmotion scaling，手振れ防止機能など，従来の腹腔鏡手術の限界点を克服するための複数の優れた機能を有する（**図3**）[2, 5]。ロボットの能力を最大限に活用することで，腹腔鏡手術の合併症を軽減し，真の低侵襲手術を実現できると考え，2009年に全国に先駆けて個人輸入で da Vinci® S HD Surgical System を

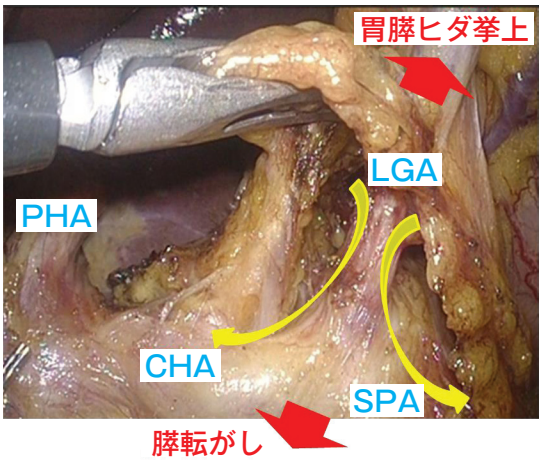


図2　神経外側の剝離可能層（Outermost layer）を指標としたリンパ節郭清
胃癌手術では，左胃動脈（LGA），総肝動脈（CHA），脾動脈（SPA），固有肝動脈（PHA）などの主要動脈に伴走する自律神経線維をすべて温存側に残す剝離可能層，すなわち outermost layer に沿って過不足のない再現性の高い予防的リンパ節郭清を行うことができる。このようなリンパ節郭清手技は outermost layer-oriented approach と呼ばれ，胃癌に対する腹腔鏡手術やロボット手術において郭清限界を定めるための適切な手術コンセプトの一つと考えられている。

図3　da Vinci® Surgical System（写真提供：Intuitive Surgical, Inc.）
da Vinci® Surgical System は，術者が操縦する surgeon console，患者へ手術操作を加える patient cart，これら 2 つのユニットを繋いで画像や動作の情報を制御する vision cart の 3 つのユニットで構成される。

導入し，胃癌，食道癌に対するロボット手術を開始した（**図 1**）[2]。導入当初は，エネルギーデバイスの止血力不足やロボットアーム・鉗子の干渉に悩まされ，しばしば手術が滞ることもあった。だが，double bipolar 法や da Vinci 軸理論，画面四分割理論を考案してこれらの困難を領域横断的に克服し，手技とセットアップの標準化を行った（**図 4**）[2]。

Ⅲ．本邦におけるロボット手術の普及・浸透

2009 年 11 月，ようやく DVSS-S の製造販売が厚生労働省に承認され，徐々にロボット手術を導入する施設が増加し始めた（**図 1**）。ところが 2010 年 9 月，本邦で RG 術中膵損傷により術後 5 日目に患者が死亡する事例が発生した。その反省に基づき 2011 年 7 月，日本内視鏡外科学会から「日本内視鏡外科学会の内視鏡手術支援ロボット手術導入に関する提言」が発出され，厳格な術者基準の遵守や指導医（プロクター）の立ち会いを前提としたロボット手術の導入が求められるようになった[2]。

2012 年 4 月にロボット支援前立腺全摘除術が保険収載されたことで，本邦の DVSS 導入施設数は飛躍的に増加した。消化器外科領域では，プロクター制度を介して我々が編み出したロボット手術が全国に浸透する流れとなった（**図 1**）。

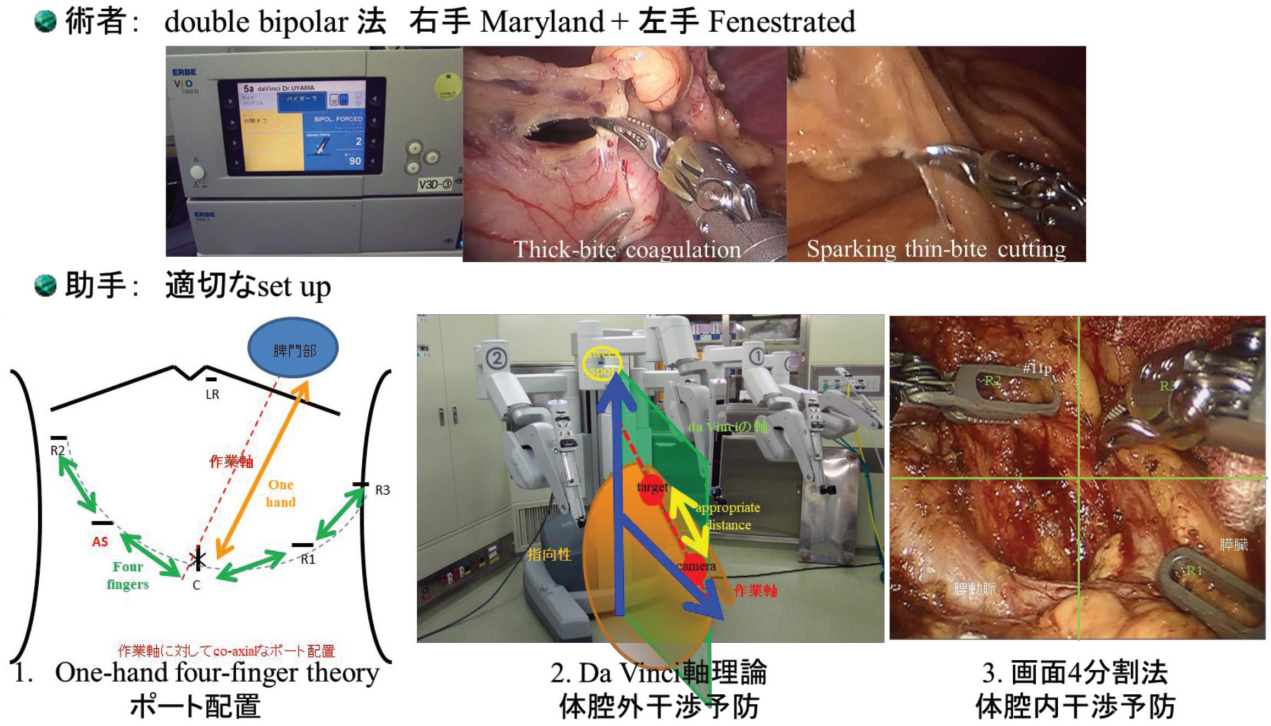


図4 ロボットを使いこなす技術

上段：術者の double bipolar 法。右手の Maryland bipolar forceps と左手の Fenestrated bipolar forceps のそれぞれに bipolar 電気メスのジェネレーターを接続する。特に右手の Maryland bipolar forceps は，組織を厚めに噛んで放電すると組織が凝固され，組織を先端で薄めに挟んで放電すると組織が切開される。Double bipolar 法により関節機能を活用し、鉗子の交換回数を少なく効率の良いロボット手術を行うことが可能となった。

下段：ロボット手術を滞りなく行うには，ロボットアームや鉗子の干渉を予防する適切な set up が肝要である。隣り合うポート間距離を 4 横指以上離す（one-hand four finger theory），patient cart の支柱の矢状面を術野左縁の構造物と臍を結んだ直線に重ねてドッキングする（da Vinci 軸理論），画面を十字に切ってそれぞれの四角に同時に 2 本以上の鉗子が入らないように鉗子を配置する（画面 4 分割法），などの工夫を講じている。

（文献 2, 5 より引用改変）

Ⅳ. 当科におけるロボット手術の成績と消化器外科領域のロボット手術保険収載の経緯

当科で行った単施設後ろ向き研究では，RG は LG に比べて膵液瘻を中心とした術後合併症発生頻度を軽減した[2, 5]。また，食道癌根治術では，ロボットを使用することで従来の胸腔鏡手術に比べて術後反回神経麻痺の発生頻度が軽減した（**図5**）[2, 6]。

そして更なるエビデンスの構築と保険収載を目指し，2014 年 10 月より cStage Ⅰ / Ⅱ 胃癌を対象として多施設共同前向き単群臨床試験（先進医療 B「内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術」，UMIN000015388）を主導した[7]。この試験では，主要評価項目の全合併症発生率が RG で 2.45% と，ヒストリカルコントロール（LG, 6.4%）に比べて有意に軽減した（p=0.0018）[7]。この結果は，中央社会保険医療協議会にて，RG が LG と少なくとも同等の安全性と一定の臨床的有用性（合併症軽減）を有するものの，腫瘍学的有効性（長期成績）については依然として不明であり，優越性を示すまでには至っていないと評価された。2018 年 4 月の診療報酬改定で，RG，食道悪性腫瘍手術，直腸切除・切断術を含む 12 のロボット術式が，対応する従来型低侵襲術式と同等な診療報酬で新たに保険収載された。2020 年 4 月には，さらに膵体尾部切除術や膵頭部腫瘍切除術を含む 7 つのロ

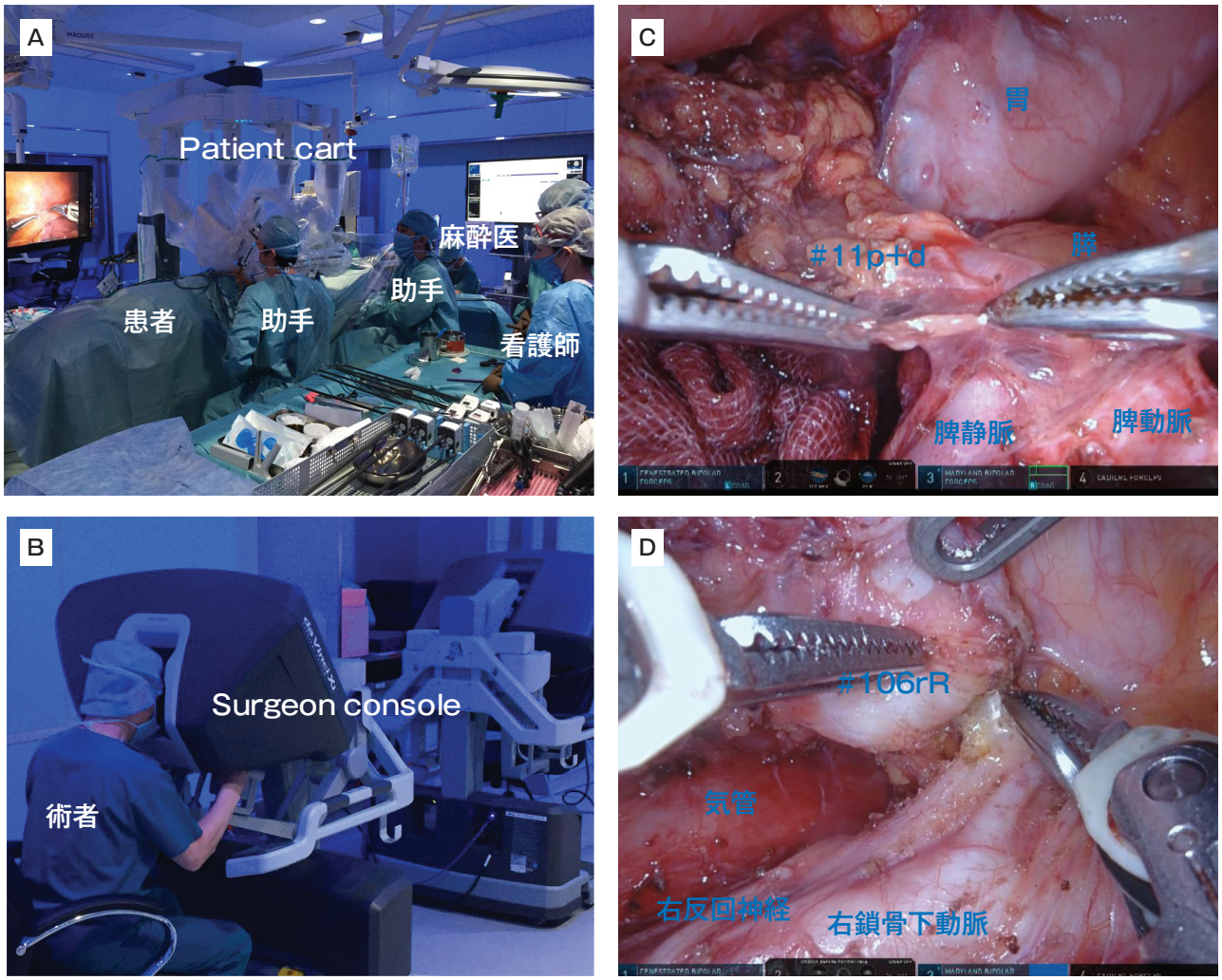


図5　ロボット手術の術中風景
A：患者側，B：術者側，C：胃全摘術における 11p+d リンパ節郭清，D：食道亜全摘術における 106rR リンパ節郭清

ボット術式が同様な形で保険収載された。

最近，UMIN000015388 試験で解析対象となったRGとヒストリカルコントロール(LG)の3年長期成績を後方視的に解析した結果が明らかとなった。ここではRGがLGに比べて長期成績を改善する可能性が示唆され，2022年4月からRGの診療報酬が加算されることが決定された。

Ⅴ．ロボット手術におけるトレーニングの重要性と国産実用型内視鏡手術支援ロボットへの期待

我々が行ったシステマティックレビューでは，海外からの報告は一貫して，手術死亡率は「ロボット＝腹腔鏡＝開腹」，手術時間は「ロボット＞腹腔鏡＞開腹」，術後在院日数・出血量は「ロボット，腹腔鏡＜開腹」であり，術後合併症は「ロボット＝腹腔鏡＝開腹」とするものが大半であった[1]。報告数は少ないものの，長期生存率は「ロボット＝腹腔鏡」，医療費は「ロボット＞腹腔鏡」であった[1]。一方，本邦の high volume center からの報告では，前述のとおり，ロボット使用により合併症発生率や長期予後までも改善できる可能性が示唆されている[2, 6~10]。この相違の原因としては，研究対象集団や介入の違いが考えられる。特に，我々が考

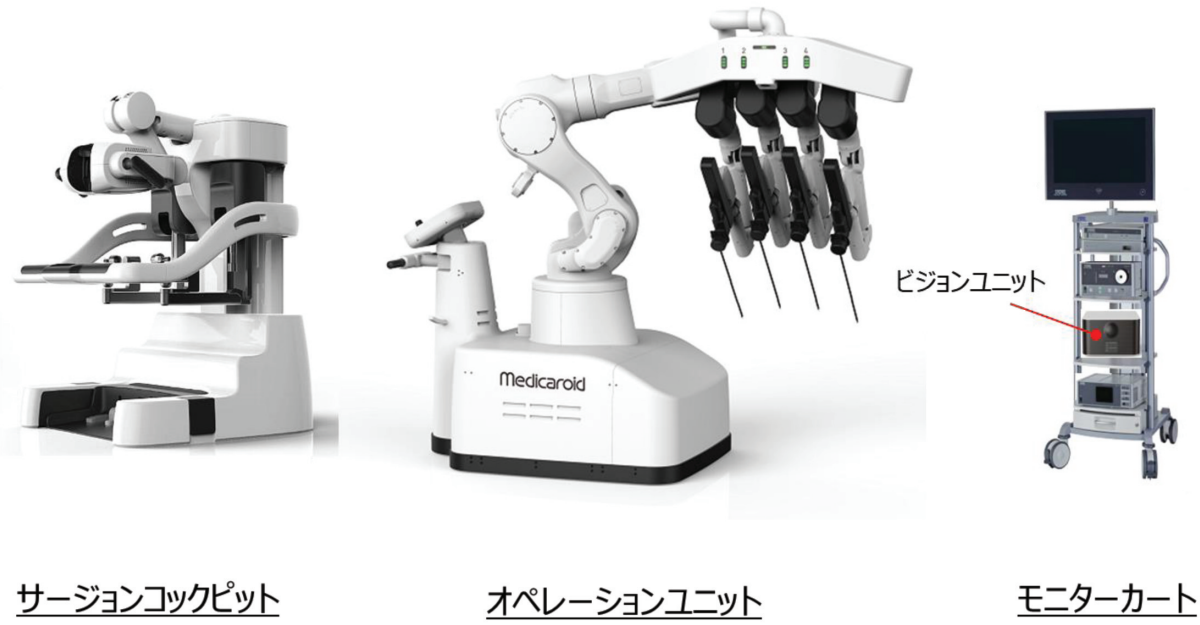


図6　hinotori™ サージカルロボットシステム（写真提供：Medicaroid, Inc.）
術者が操縦するサージョンコックピット，患者へ手術操作を加えるオペレーションユニット，これら2つのユニットを繋いで画像や動作の情報を制御するモニターカートの3つのユニットで構成される。

案したロボット手術の手技とセットアップの原理原則を，ほとんどの新規導入施設にプロクター制度を介して組織横断的に広めてきたことが大きいと考えている[1,7]。我々が実施したNational Clinical Databaseを利用した調査では，2018年10月から2019年12月に保険診療下に日本内視鏡外科学会技術認定取得者が執刀したRGとLGで，合併症発生率は両群ともに十分低いものの，RGで増加する傾向を認めた。特に再手術率はRGで有意に増加したが，在院日数はRGで短縮された[11]。すなわち，real worldではまだRGのadvantageを十分に引き出せていないと言える。プロクター制度に基づく現地指導のみならず，ドライモデル，アニマルモデル，献体等を活用したoff the job trainingに日常的にアクセスできる環境を構築することで，適切な手術コンセプト（**図2**）とロボットを使いこなす技術（**図4**）をより多くの術者，施設間で共有し，国内全体の胃癌手術の成績をより一層改善できる可能性が期待される。

藤田医科大学では，先端外科治療開発共同研究講座（2019年4月，メディカロイド社）および高度情報医療外科学共同研究講座（2021年4月，Sysmex社）を開設し，学内のサージカルトレーニングセンターを活用して国産初の実用型内視鏡手術支援ロボットhinotori™サージカルロボットシステム（**図6**）の産学連携開発を推進してきた。2020年8月，hinotori™は，国産として初めて泌尿器科領域にて製造販売承認を厚生労働省から取得した。2022年2月現在，全国で120例以上のhinotori™によるロボット支援前立腺全摘除術が実施されている。

腫瘍学的に妥当な手術のコンセプトや基本手技，ロボットの安全な使用方法等を効率的に組織横断的に共有するには，遠隔手術指導や遠隔トレーニング，究極的には遠隔手術が安全に行える環境が必須である。2021年5月，本学の本院と岡崎医療センター間を10Gbps専用光回線で接続し，hinotori™によるアニマルモデルを用いた遠隔RGを実施した。通信や画像情報処理に要する総遅延時間は27msecという極めて良好な環境の下，術

図 7　hinotori™ 遠隔手術デモンストレーションの風景（2021 年 5 月 18，19 日）
左：サージョンコックピット側（岡崎医療センター）
右：オペレーションユニット側（本院 Medicaroid Intelligence Laboratory）

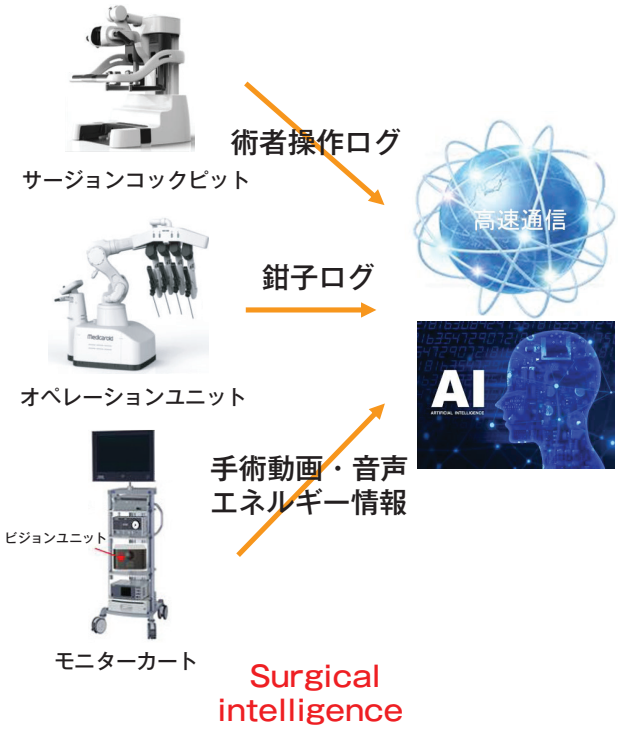


図 8　Surgical intelligence の活用
ロボット手術においてサージョンコックピットから得られる術者操作ログ，オペレーションユニットから得られる鉗子ログ，モニターカートから得られる手術動画や音声，エネルギーの情報など，内視鏡手術支援ロボットを介して得られる様々な外科的医療情報を surgical intelligence と呼ぶ。Surgical intelligence を高速通信を介して集約し，得られたビッグデータを AI を用いて利活用することで，外科医療の質・量の向上や手術室運用の効率化が図られる。

者も助手も 30km の距離を全く感じることなく順調に RG を完遂することができた（**図 7**）。今後，このプラットフォームを介して，アニマルやカダバーを用いたサージカルトレーニング，熟練者による手術指導を，より多くの外科医にとって身近なものとしたい。そして，ロボットを介して得られる術者や患者に関する様々な外科的医療情報（surgical intelligence）を活用した新たな手術支援・手術室運用支援システム，手術教育コンテンツの開発を進め，より多くの患者に根治性が高く合併症が少ない精緻な先端外科手術を提供できるよう，活動を続けていく所存である（**図 8**）。

おわりに

本邦における消化器外科領域のロボット手術の歴史，現状，将来展望について概説した。ロボット手術は，AI，高速通信といった次世代のテクノロジーと相まって，徐々に標準的治療法に位置づけられていく可能性が高い。今後更なるエビデンスの構築が期待される。

利益相反

本論文について，須田康一はメディカロイド，Sysmex，宇山一朗はメディカロイド，Intuitive Surgical，田中毅はメディカロイドに利益相反を有している。

文　献

1) Shibasaki S, et al：Should robotic gastrectomy become a standard surgical treatment option for gastric cancer? Surg Today 2019；50：955-965.
2) Suda K, et al：Robotic surgery for upper GI cancer：current status and future perspectives. Dig Endosc 2016；28：701-713.
3) Hashizume M, et al：Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. Surg Endosc 2002；16：1187-1191.
4) Suda K, et al：Minimally invasive surgery for upper gastrointestinal cancer：Our experience and review of the literature. World J Gastroenterol 2016；22：4626-4637.
5) Suda K, et al：Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach：a single institutional retrospective comparative cohort study. Surg Endosc 2015；29：673-685.
6) Suda K, et al：Robot-assisted thoracoscopic lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve for esophageal squamous cell carcinoma in the prone position：technical report and short-term outcomes. World J Surg 2012；36：1608-1616.
7) Uyama I, et al：Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage Ⅰ/Ⅱ gastric cancer：a multi-institutional prospective single-arm study. Gastric Cancer 2019；22：377-385.
8) Ojima T, et al：Short-term outcomes of robotic gastrectomy vs laparoscopic gastrectomy for patients with gastric cancer：a randomized clinical trial. JAMA Surg 2021；156：954-963.
9) Hikage M, et al：Robotic gastrectomy compared with laparoscopic gastrectomy for clinical stage Ⅰ/Ⅱ gastric cancer patients：a propensity score-matched analysis. World J Surg 2021；45：1483-1494.
10) Nakauchi M, et al：Prognostic factors of minimally invasive surgery for gastric cancer：does robotic gastrectomy bring oncological benefit? World J Gastroenterol 2021；27：6659-6672.
11) Suda K, et al：Safe implementation of robotic gastrectomy for gastric cancer under the requirements for universal health insurance coverage：a retrospective cohort study using a nationwide registry database in Japan. Gastric Cancer 2022；25：438-449.

臨床トピックス

終末期がん患者の栄養管理の重要性

臼 井 正 信*

内 容 紹 介

日本人の２人に１人ががんに罹患し，３人に１人ががんで亡くなる時代となり，進行がんや再発がんの末期がん患者は増加の一途をたどっている。

がんの進展により，患者はしばしば食欲不振，体重減少，全身倦怠感，体力低下など様々な症状を呈することとなる。がん治療において，特に高齢がん患者の延命に寄与する治療として重要なのは，ERAS（Enhanced RecovaryAfter Surgery）を始めとする手術治療の低侵襲化であり，もう一つの重要な柱が栄養療法である。

終末期がん患者における栄養療法やリハビリテーション治療は一見矛盾するように思われるが，患者や家族の意思を尊重して最後まで笑顔で過ごすためには極めて重要な医療行為と言える。フレイルやサルコペニアといった状態の高齢がん患者に対する一連の治療においては，術後経口摂取量の減少に始まり，抗がん剤治療中の食欲不振・体重減少などが重要視されてきたが，再発や転移に至り，がんに対する治療が行えない状態となってからの悪液質と言われる低栄養に陥るまでの栄養管理も非常に重要である。

進行・再発がん患者における悪液質は，栄養管理や治療に抵抗し，がんの進行に伴う著しい筋肉減少と体重減少を主徴とする疾患であり，単純な飢餓状態とは異なる[1)]。

また，がんの種類によっても消化器症状の有無などから栄養状態は異なり，その予後にまで影響するため，それぞれのがん種に沿った栄養療法が重要となる。

本稿では，特に終末期がん患者における栄養管理の重要性に焦点を当て，がん治療中から終末期まで，食事摂取と栄養状態のアセスメントおよびがん種の違いによる栄養療法の重要性について概説する。

Key words
がん終末期，栄養療法，悪液質，がん種別栄養管理

* Masanobu Usui：藤田医科大学医学部 外科・緩和医療学講座

Ⅰ．がん患者に対する栄養管理

がん患者に対する栄養管理には，以下の 4 点が挙げられる。

①がん治療に伴う生体侵襲に対する代謝学的緩和と早期回復をめざした栄養管理

②がん自体の進行に伴う悪液質（cachexia：カヘキシア）などの代謝変動に対する栄養管理

③終末期の病態，患者環境，倫理観を配慮した栄養管理

④食を中心とする生活の質（QOL）を人生の最期まで担保，維持する社会的な栄養管理

がん患者に対する栄養管理は，カヘキシアに伴うエネルギーやタンパクの消費の増大を受けて，十分量のエネルギー補給とサルコペニア（骨格筋量および筋力の減少）の予防を目的としたタンパク・アミノ酸の投与とコエンザイム Q10 やビタミン D をはじめとする各種微量栄養素の補充が有効である。

加えて最近，低分子グレリン様作用薬アナモレ

リン塩酸塩が販売承認され，食欲亢進作用や体重増加促進作用を発揮することが期待されている。しかし，終末期に至り不可逆的カヘキシア(refractory cachexia)をきたした場合には，インスリン抵抗性の増悪，タンパク合成の低下に伴ってサルコペニアが一気に増悪し，ついにはエネルギー消費量が減衰する。

この際にはエネルギーやタンパク・アミノ酸の投与量を減じ，過負荷にならない栄養管理が求められる。

Ⅱ．食事摂取と栄養状態のアセスメントの重要性

1．食事摂取

再発・転移をきたした終末期がん患者は，様々な原因により経口摂取の低下をきたし，栄養障害を併発することが知られている。特に高齢の終末期がん患者においては加齢による身体的機能の低下，具体的には咀嚼・嚥下機能の低下に加えて腸管の機能低下などが加味され，これにがん特有の代謝異常が加わるために若年患者に比べて容易に栄養障害に陥る。

このため，経口摂取不良患者に対して，必要エネルギー確保のために輸液治療を検討する前に，経口摂取低下をきたしている病態を探索し，治療可能な要因に対する治療を行うことが重要である。

食欲低下の原因として，抗がん剤による口内炎や歯の欠損・不具合，味覚障害も食事摂取量の低下につながる。この味覚異常もがん患者に多く見られる症状であり，加齢に伴う口腔内粘膜の味蕾の減少が原因の一つとされている。

その他の原因として抗がん剤や薬剤の副作用による味覚障害もある。がん末期状態の患者では，ビタミン不足や微量元素の低下により味覚障害が引き起こされる可能性もある。特に亜鉛欠乏による味覚障害は重要であるため，当科では入院後亜鉛を測定し，不足の場合は亜鉛製剤の投与や点滴による微量元素の補充，歯科に依頼して口腔内ケアを行っている。

また高齢者は，加齢に伴う咀嚼力の低下はもちろん，嚥下機能の低下は多くの患者にみられ，これが致命傷になりかねないため，可能な限りリハビリテーション科に依頼して嚥下機能も個々に評価し，それぞれの患者の状態に応じて食事の提供や指導を行っている。経口摂取ができるか否かは，終末期がん患者のQOLだけでなく，生命予後にまで影響する。当講座では経口摂取期間の延長とともにそれに比例して生存期間の延長を認めたため，できる限り最後まで経口摂取を行ってもらうことを基本としている。

実際の臨床では終末期がん患者の栄養管理について食事だけで補うことが困難な場合が多く，経腸栄養や中心静脈に加えて，最近では末梢型の中心静脈栄養カテーテルからの栄養管理が重要である。しかし，必要摂取エネルギーの補給は行えても絶食は患者のQOLを損なう原因となる。このため，当科ではできる限り栄養管理目的だけでなく，患者の笑顔のために少しでも食事を提供できるように，それぞれの希望を丁寧に聞いてテーラーメードで食事量や内容を調整している。

直近の1カ月で死亡退院に至った終末期がん患者の欠食から亡くなるまでの期間は平均で3.0日であった。それぞれのテーラーメードの食事内容と欠食日数を**表1**[2)]にまとめた。

2．栄養状態のスクリーニングとアセスメント

栄養評価については，スクリーニングとアセスメントに大別される。スクリーニングは，栄養障害あるいはそのリスクのある患者を拾い上げるプロセスであり，アセスメントは臨床状態，食事，身体組成および血液データなどから総合的に評価し栄養状態で分類することを目的としている。スクリーニングツールとしてこれまで世界的に用いられてきているのは，体重減少と食欲の質問からなるMST (malnutrition screening tool)，BMI (body mass index)や体重減少など5つのstepからなるMUST (malnutrition universal screening tool)，このMUSTの要素を取り入れたNRS-2002 (nutritional risk screening-2002) や高齢者の評価を目的としてデザインされたMNA (mini nutrional assessment)などである。

これらのツールに共通する代表的な質問は，意

表 1　1 カ月の死亡退院例の食事（n=13）

	原発巣	転移・再発	欠食日数	欠食までの食事内容
1	後腹膜脂肪肉腫	なし	12	軟菜 1/2 食（消化管閉塞で欠食）
2	食道胃接合部	再発	0	軟菜 1/4 食
3	直腸	肝・肺	3	付加食のみ（ゼリー等）
4	肝	なし	0	柔らか 1/4 食
5	卵巣	再発	1	アイスクリームのみ
6	口腔	リンパ節	0	付加食のみ
7	大腸	腹膜播種	4	入院時より消化管閉塞で欠食
8	肺	骨	2	柔らか 1/4 食
9	肺	骨	3	柔らか 1/4 食
10	肺	多発	6	呼吸苦があり入院時より欠食
11	十二指腸	なし	5	柔らか 1/4 食
12	膵	腹膜播種	0	軟菜 1/2 食
13	前立腺	骨	3	柔らか 1/4 食
		平均	3.0	

（文献 2 より引用）

図しない体重減少があるか，どの程度か（減少率），経口摂取がどの程度落ちているか，である。また 2018 年 9 月に世界規模での基準の統一化をはかる目的で低栄養の新たな診断基準として GLIM（Global Leadership Initiative on Malnutrition）criteria が提唱された[3, 4]。この新しい診断基準は，すでに各地域で実施されている評価法を基礎として臨床応用が可能なように配慮されている。

しかし，この GLIM 基準は提唱されたばかりで，まだ一般的に浸透しているとは言えず，今後この基準を広く一般臨床現場で活用するようにして，広く世界規模で栄養障害について討論できるようにすることが重要と考えられる。

アセスメントは，その場で入手可能な臨床データを収集して総合的に診断する主観的栄養評価：SGA（subjective global assessment）が現在に至るまで中心となっており，①体重の変化，②食物摂取量の変化，③消化器症状，④身体機能，⑤疾患と栄養必要量との関係，⑥栄養欠乏に注目した身体診察によって評価され，分類として（A）栄養状態良好，（B）中等度の栄養障害，（C）重度の栄養障害がある。また他の客観的栄養指標としては，生化学値として血清アルブミン値，総リンパ球数，トランスフェリン，トランスサイレチン（TTR），総鉄結合能やコレステロールなどが重要である。当科では特に半減期の短い TTR に着目して終末期がん患者の栄養状態の把握と予後予測に用いている[5]。

Ⅲ．がん種別の栄養状態と栄養管理

終末期がん患者は，がんの進行に伴う機能的な障害やがん悪液質など様々な問題から経口摂取が困難になり低栄養を呈する。しかし，そのがん種によっては栄養状態に差があることが知られており，特に消化器がんは付随した消化器症状により

表2　消化器がんと非消化器がんの比較(n=210)

入院時因子	消化器がん (n=94)	非消化器がん (n=116)	P-value
性(male/female)	52/42	58/58	0.443
年齢(years) (mean ± SD)	74.4 ± 12.3	76.9 ± 10.9	0.071
転移(無 / 有)	30/64	41/72	0.510
再発(無 / 有)	28/66	41/74	0.380
腫瘍マーカー上昇(無 / 有)	8/68	23/63	0.009
Albumin (g/dL) (mean ± SD)	2.51 ± 0.52	2.76 ± 0.74	0.0001
TTR (mg/dL) (mean ± SD)	10.2 ± 5.2	13.4 ± 7.9	0.003
早期死亡(14 日以内) (無 / 有)	61/23	69/29	0.709
生存期間(日) (mean ± SD)*	41.4 ± 75.1	33.4 ± 31.2	0.322

*初日入院から死亡までの期間
入院時の ALB 値(g/dL)は，消化器がんで平均 2.51 ± 0.52 に対し，非消化器がんで 2.72 ± 0.74，TTR 値(mg/dL)は消化器がんで平均 10.16 ± 5.23 に対し，非消化器がんで 13.41 ± 7.86 といずれも消化器がんで有意に低値であった。

低栄養を呈していることが多いと報告されているが，栄養状態をがん種別に評価し，予後まで見通した報告は少ない。

2019 年 1 月から 12 月までの 1 年間で藤田医科大学・七栗記念病院・緩和ケア病棟に入院し死亡退院した 210 名を対象とし，消化器がんとそれ以外のがんの 2 群に分類した。年齢，性別，転移の有無，初発・再発，入院時の血清アルブミン(ALB)値・TTR 値および生存期間を栄養状態と予後について検討した調査において，210 名中消化器がんは 94 例(食道 4，胃 15，大腸 24，膵 34，肝 6，胆道 11 例)で，非消化器がんは 116 例(頭頸部 13，肺 49，乳腺 5，子宮・卵巣 14，泌尿器 16，その他 19 例)であった。各群で年齢の中央値は消化器がん 78.0 歳(44～95 歳)で，非消化器がんは 77.0 歳(50～96 歳)で，性差による比較は，消化器は男性 52 名，女性 42 名で，非消化器が男性 58 名，女性 58 名と，年齢・性別に差はなかった。

遠隔転移ありは消化器がん 64 例(68.1%)，非消化器がん 72 例(63.7%)，再発は消化器がん 66 例(70.2%)，非消化器がん 74 例(64.3%)と 2 群間に差はなかった。入院時の ALB 値(g/dL)は消化器がんで平均 2.51 ± 0.52 に対し，非消化器がんで 2.72 ± 0.74，TTR 値(mg/dL)は消化器がんで平均 10.16 ± 5.23 に対し，非消化器がんで 13.41 ± 7.86 といずれも消化器がんで有意に低値であった(p=0.021, 0.001)(**表2**)。このことから，消化器がん患者では消化器症状が多いため，食事摂取が進んでいない可能性が示唆される。一方，生存期間の中央値は消化器がんで 28 日，非消化器がんで 26 日と消化器がんで若干長かったが有意差はなく，14 日以内・30 日以内の早期死亡でも 2 群間で有意差はなかった(p=0.744, 0.882)(**図1**)。

これにより消化器がんの終末期患者では特に入院時より低栄養状態であることが示された。しかし早期死亡や生存期間に差はなく，入院時低栄養と考えられた末期消化器がんでも積極的に栄養管理を行っていくことが必要と考えられる。

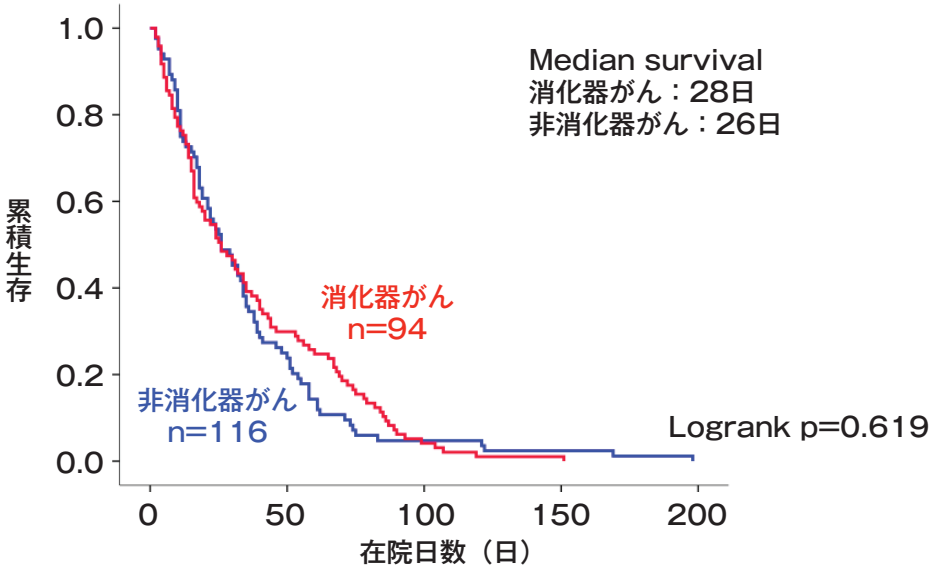


図 1　がん種別の生存率の比較（n=210）
生存期間の中央値は消化器がん 28 日，非消化器がん 26 日で，消化器がんで若干長かったが有意差はなかった（p=0.619）。

おわりに

終末期がん患者の栄養管理について解説した。手術や抗がん剤治療中のような急性期の病態だけでなく，慢性的な担がん状態による低栄養はその後の ADL や QOL の低下のみならず，予後にも影響する。食事摂取量や栄養評価を個々の患者について注意深く評価を行って，がん種にも着目したテーラーメードの治療が必要であると考える。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 伊藤彰博ほか：がん悪液質における栄養管理．日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017；3：841-846.
2) 臼井正信ほか：【がんの食を考える】食事摂取・栄養状態のアセスメント―低栄養の新たな診断基準 GLIM criteria を中心に―．看護技術 2019；65：1008-1013.
3) Jensen GL, et al：GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition：a consensus report from the global clinical nutrition community. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2019；43：32-40.
4) Cederholm T, et al：GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition ― a consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr 2019；38：1-9.
5) 二村昭彦ほか：栄養サポートチーム (NST) における Rapid Turnover Protein (RTP) 測定の有用性．日本静脈経腸栄養学会雑誌 2019；24：941-948.

臨床トピックス

最近の呼吸器低侵襲手術

福井高幸*

内容紹介

肺切除や胸腺，縦隔の手術を行う呼吸器外科の手術は，低侵襲化が急速に進んでいる。そのアプローチ法としては，「胸腔鏡下手術」と「ロボット支援下手術」の２つが主流である。本稿では，両手術アプローチの内容や長所・短所を概説し，新しい手術を習得するためのラーニングカーブについての結果を提示したい。

はじめに

呼吸器外科で行う手術は近年，他領域手術の例にもれず患者の負担を減らすための「低侵襲手術」が増えており，全手術の約80%が後述する胸腔鏡やロボットを用いた手術であるとの結果もある（2017年全国集計による）[1]。つまり，呼吸器低侵襲手術は現在，「胸腔鏡下手術（video-assisted thoracoscopic surgery：VATS，単孔式を含む）」と「ロボット支援下手術（robot-assisted thoracoscopic surgery：RATS）」の２つの流れができつつある。

なお，いずれの方法でも病変の切除範囲やリンパ節郭清に違いはなく，あくまでもアプローチ法の違いであることに注意が必要である。

Ⅰ．胸腔鏡下手術（VATS）

胸腔鏡下の肺切除が本邦で保険収載されたのは1994年のことであり，すでに30年弱にわたって同手術が日本中で行われてきた。そして，ポートの留置位置や数などで若干のバリエーションがありながらも高い技術を示してきた。

最近のトピックスとしては，uniportal VATS lobectomy（U-VATS，単孔式胸腔鏡下肺葉切除術）の登場である。2011年に上海肺科病院のスペイン人医師，Diego Gonzalez-Rivas氏が肺癌に対するユニポートVATS施行を報告したことに始まる[2]。従来のVATSは３～４カ所の穴をあけて行われていたが，ユニポートVATSは文字通り数cmの１つのポートのみで手術を行う方法である。開胸手術，従来のマルチポートVATS，後述するロボット手術と比べ，最も傷が小さい手術であることがメリットとされる（**図１**）。ユニポートVATSでは，カメラ，道具類の軸，これらの干渉を考慮しながら手術を進めるため，専用の鉗子や屈曲した吸引管を用いる。そしてこの手術は近年の医療機器の進歩や低侵襲手術への移行により，アジアから欧州，世界に広まりつつある。

筆者は個人的にユニポートVATSを肺葉切除，区域切除，部分切除含め約100件執刀してきたが，やはり術直後の創部痛が少ない印象を持っている。特に80歳を超える高齢者では，術後の早期離床が順調な回復に欠かせない。そのため，痛みが少ないことは極めて重要な条件であり，ユニポートVATSの利点が生かせると思われる。

一方で，傷が１カ所しかないということは，器具の操作にはかなりの制限がかかる。癌の手術の場合，病変をただ除去すれば良いというわけにはいかず，十分なマージンを確保し，決められた範

Key words
胸腔鏡下手術，VATS，ロボット支援下手術，ユニポート，ラーニングカーブ

* Takayuki Fukui：愛知医科大学外科学講座（呼吸器外科）

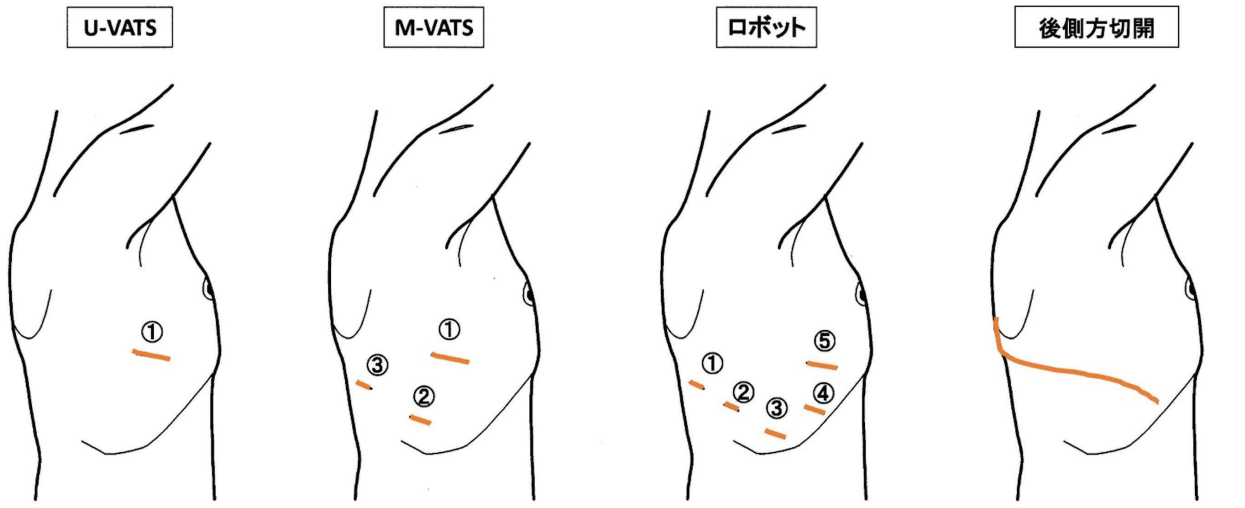


図 1　各アプローチごとの創部略図
それぞれ，術者によって若干の相違はあり得る。
U：Uniport, M：Multiport

囲のリンパ節郭清等が求められる。また，肺動静脈をはじめとした血管は繊細に扱わなくては大きな事故につながりかねない。そのような条件を満たしつつ作業をするためには，高度な技術が求められる。ユニポート VATS に臨む前にはドライラボ，ウェットラボ，アニマルラボなど実際の手術と似た環境を用意し，十分なトレーニングを積むことが望ましい。

Ⅱ．ロボット支援下手術（RATS）

現在，本邦で薬事承認が得られている主な手術用ロボットは「ダビンチサージカルシステム：2009 年認可，Intuitive 社，米国」と「hinotori サージカルロボットシステム：2020 年認可，メディカロイド社，日本」である。このうち，呼吸器手術に用いることができるのは，前者のダビンチのみである。呼吸器手術で保険収載されている術式は，肺悪性腫瘍手術（肺葉切除と区域切除），縦隔腫瘍手術（良悪性とも），重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術であり，比較的多くの症例がカバーされている。本邦にはすでに 300 台以上のダビンチが導入されており，正確なデータはないが，RATS 件数も年々増加している。

では，RATS のメリットは何だろうか？

それは，ロボットにはアームと鉗子に関節があり，3D カメラであることにつきる。VATS が“さい箸”を用いて狭い空間内で作業を行っているとすると，ロボットは外科医の“手”を胸の中に入れて手術を行っている状態に近い。この違いは“手”には手首の関節があり，狭いスペースで手術器具を自由に動かせる点にある（**図 2**）。特に胸腔という限られた空間であったり，胸骨，肺，心臓に囲まれた縦隔という非常に狭くデリケートな場所での作業には適している。しかもこの“手首”は決して手ブレしない。例えば肺区域切除術では切除する血管が細かく，切り取る肺組織が複雑に入り組んでおり，これらを正確に見つけて切除するために，“目”となるロボットの鮮明な 3D スコープと，“手”となる精密なロボットアームが大きな役割を果たす。

図2　ゆで卵を用いた胸腔鏡下手術とロボット手術の操作のイメージ
胸腔鏡(左)は“さい箸”で、ロボット(右)は素手で殻を剝くイメージである。

では，デメリットはどうであろうか？

繊細に動かせる器具であるが，触覚がないことが欠点である。VATS でも，手に比べると感度は落ちるが触覚はある。RATS を始めるにあたっては，この触覚の欠如に慣れる必要がある。さらに何と言ってもロボットはコストがかかる。ダビンチ 1 台の価格は約 2 億 5,000 万円で，年間維持費が約 2,000 万円ほどである。この点が胸腔鏡手術と決定的に異なる。

Ⅲ．低侵襲手術のラーニングカーブ

新しい手技を習得する際には「ラーニングカーブ(習熟曲線)」が存在する。手術で言えば，その術式を何回経験すれば一定の水準で完遂できるのかという目安である。

筆者は，手術時間をアウトカムとし，累積和法(Cumulative SUM：CUSUM 法)を用いてロボット肺葉切除術のラーニングカーブを検討した。累積和法とは，対象となる全例の平均値との差を 1 例目から順に累積した和をプロットすることで得られる曲線から，習熟に必要な数を推測する方法である(**図3**)。

その結果，呼吸器外科専門医がダビンチで肺葉切除を行う際は 4～12 件で習熟が可能であると推測された[3]。文献的には 20～40 件と報告されているが，国や地域により執刀医のバックグラウンドが異なることによると思われる[4, 5]。つまり，本邦のように呼吸器外科専門医が行う RATS では，比較的早く習熟することが可能と思われた。なお，累積和法の問題点は，判定が主観的な見た目によることや，症例数が少ないとその判定がさらに難しくなることが挙げられる。また，「手術の習熟」を「手術時間」で評価して良いのかどうかという根本的な問題も含んでいる。

おわりに

ユニポート VATS と RATS のどちらが今後の主流として残っていくのか，あるいは両方とも引き続き行われるのか，現時点では定まった見解はない。筆者の印象としては，疼痛の程度や回復の速さで多少の違いはあれど，優劣をつけるのは難しいので患者にとってどちらが優れているのかと

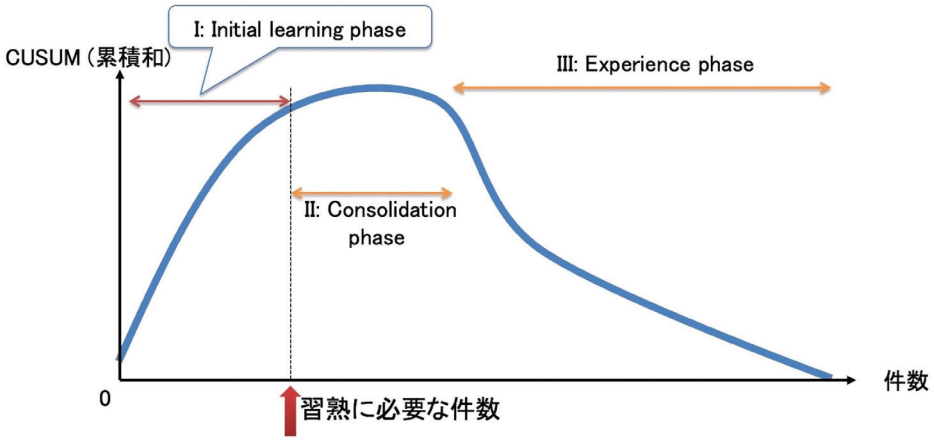


図３　累積和法のイメージ図
全例の平均値との差（＋〇，－〇）を足していくと曲線となる。最初は平均より長い（多い）ので，どんどん累積（増加）し［phase Ⅰ］，ある頃から平均程度でできるようになり［phase Ⅱ］，経験とともに短く（少なく）なっていく［phase Ⅲ］。Phase ⅠとⅡの境目が習熟に必要な件数とされる。

いう議論は意味がないと考えている。ただし，コストには目に見える違いがあり，術者のストレスという目に見えない違いはあるので，それがどう評価されるかである。本邦において，今後５年，10 年と症例が積み重ねられてある程度収束するかもしれない。しかし，その間にさらに新しいテクノロジーが導入される可能性も十分にある。癌に対する薬物療法の急速な進歩ほどではないにせよ，技術的進歩を続ける最新の手術治療に追いつき，より良い手術を提供できるようにしたいと，われわれ呼吸器外科医は考えている。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Shimizu H, et al：Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017：annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2020；68：414-449.
2) Gonzalez D, et al：Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011；12：514-515.
3) Fukui T, et al：Learning curve of robotic lobectomy for lung malignancies by certified thoracic surgeons. Nagoya J Med Sci 2021；83：227-237.
4) Song G, et al：Learning curve for robot-assisted lobectomy of lung cancer. J Thorac Dis 2019；11：2431-2437.
5) Power AD, et al：Defining the learning curve of robotic thoracic surgery: what does it take? Surg Endosc 2019；33：3880-3888.

臨床トピックス

進行期パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法

斎木英資*

はじめに

脳深部刺激療法は，脳の特定の神経核を刺激することによって神経症状を軽減する対症療法であり，定位脳手術の一つである。進行期パーキンソン病(PD)の運動合併症に対して，両側視床下核脳深部刺激療法(deep brain stimulation：DBS)は顕著な運動症状改善効果をもたらす。その機序としては，電気刺激によって異常な神経活動(13～20Hzのβバンド)が抑制されると考えられている[1]。DBSによって日常生活動作(ADL)を改善するためには，効果とリスクの適切な予測が極めて重要であり，脳神経内科医と脳神経外科医の緊密な連携が必須である。

Ⅰ．PDの進行と運動合併症

PDの初期段階ではL-dopaやドパミンアゴニストなどのドパミン補充療法により運動症状が改善して日常生活にそれほど支障なく過ごせる期間が数年間得られ，これはハネムーン期と呼ばれる。その後，ドパミン神経の変性脱落が進むにつれて薬剤の効果は短縮する。L-dopa製剤を1日3回以上十分に服用しても薬効に切れ目が生じることをウェアリング・オフと言い，十分に薬が効いている状態をオン，薬が切れている状態をオフと言う。また，ウェアリング・オフの出現と前後して薬の服用と関連して舞踏様の不随意運動が生じることが増え，これはジスキネジアと呼ばれる。初期にはオン時に出現して，ピークドーズ・ジスキネジアと呼ばれる。さらにPDが進行した状態では，薬の効きかけや切れかけにも出現するようになり，バイフェイジック・ジスキネジアと呼ばれる。オフやジスキネジアは，患者のADLや生活の質(QOL)を大きく低下させる。これに対してL-dopa製剤の回数を増やした服用(頻回投与)やドパミンの代謝を阻害する薬剤の追加，ドパミンアゴニストの増量，非ドパミン系製剤の併用が有用であるが，症例によっては十分改善できない。

Ⅱ．DBSの臨床効果

DBSは，オフ時の運動症状とADLを改善する。オフ時間を短縮してオン時間を延長するが，オン時の運動症状はほぼ変わらないか，改善してもわずかである。理想的な症例では，DBS後にオフがほぼ消失して症状変動がわからなくなる。96例についてDBS前と6カ月後を比較した研究[2]では，オフ時のADLと運動症状の全てが顕著に改善した。オン時のADLは改善せず，運動症状は有意に改善したものの，全般にオフ時よりも乏しく，振戦・固縮・動作緩慢に比べて歩行と姿勢安定性の改善はやや劣っていた。患者日誌による症状変動の評価では，DBS前と比べてジスキネジアのないオン時間が約2.7倍に延長し，オフ時間

Key words
パーキンソン病，運動合併症，DBS

* Hidemoto Saiki：愛知医科大学病院パーキンソン病総合治療センター

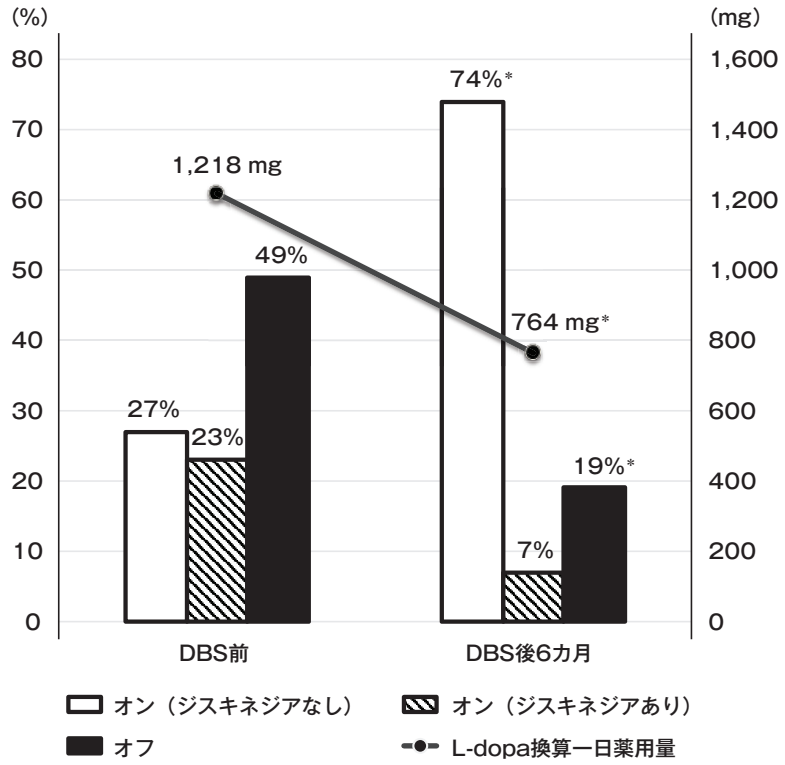


図 1　DBS 前後の症状変動の変化（患者日誌による）
オン時間（ジスキネジアなし）が 2.7 倍に延長，オフ時間が 40% に短縮していた。L-dopa 換算薬用量は 63% に減量され，ジスキネジア改善に寄与していると考えられる。
*p<0.001（DBS 前と DBS 後 6 カ月を比較）
（文献 2 より引用改変）

は約 39％に短縮，L-dopa で換算した薬用量は約 63％に減量された（**図 1**）。ジスキネジアを伴うオン時間は DBS 前の約 30% に短縮し，ジスキネジア抑制効果は主として DBS による薬剤の肩代わり効果によって薬剤が減量されたことによると考えられている。

DBS による運動症状改善効果は術前の L-dopa 反応性と比例し，年齢と反比例した[3]。年齢層別の検討[4]では，60 歳代では DBS によってオフ時の運動症状が 30% 以上改善した。一方，オン時の運動症状は不変であったが，60 歳未満ではオフ時が 60%，オン時が 20% 改善した。これに対して，70 歳以上ではオフ時の改善が 20% で 60 歳未満の 1/3 に留まり，オン時は DBS 導入前よりも 20% 超の悪化となった（**図 2**）。このため，多くの DBS 実施施設で 70 歳程度を DBS 適応検討の際の目安としている。運動合併症が生じてから DBS を導入するまでの期間は，多くの臨床研究で 10 年程度である[5, 6]。十分にオン時の症状を改善させるために，60 歳代の中央値として 65 歳近辺で DBS を導入するならば，55 歳頃から運動合併症をきたした症例が適応と考えられる。ハネムーン期は通常数年のため，DBS の有用性はおおむね 50 歳代前半もしくはそれ以前に発症した患者が高くなると推定できる。この推定は，病理で確認した PD 発症から 15 年以上幻視や頻回転倒がない経過をたどる患者の発症年齢は平均して 53 歳以下であったとする研究[7]とも合致する。

また，若年で発症した PD 患者は高齢で発症した患者に比べて早期から運動合併症が出現し，その重症度も高い[8]ことを考えると，若くして発症した PD 患者では DBS 導入に適してもいるだけ

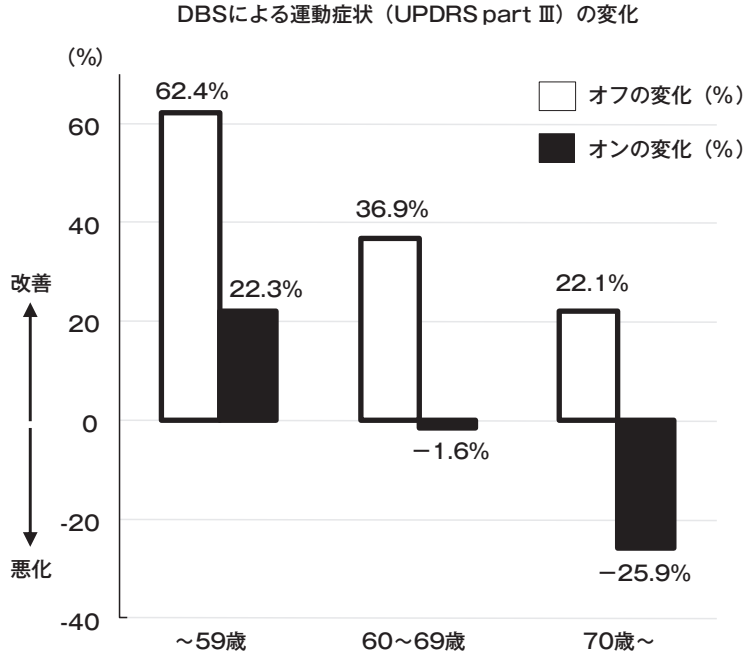


図2　手術時年齢別の STN-DBS による運動症状の変化
60～69 歳では術後にオフ時の UPDRS part Ⅲが 30% 以上改善したが，オン時は変わらなかった。～59 歳ではオフ時が 60% 改善し，オン時も 20%改善した。70 歳～ではオフ時の改善が 20%にとどまり，オン時は 20%以上増悪した。高齢者ではオフ時が若年者の 1/3 しか改善せず，オン時が悪化するため，術前よりも悪化する可能性がある。

（文献 4 より引用改変）

でなく，必要性・有用性も高いことがわかる。実際に，251 例の若くして発症した PD 患者（平均年齢 52 歳，平均罹病期間 7.5 年）を DBS + 薬剤もしくは薬剤治療のみに無作為割付して 2 年間追跡した。その研究[9]では DBS 群で問題のあるジスキネジアを伴わないオン時間の長さ，オフ時の ADL スコア（UPDRS part Ⅱ），オン時の運動症状スコア（UPDRS part Ⅲ），オフ時の UPDRS part Ⅲ，運動合併症評価スコア（UPDRS part Ⅳ），L-dopa で換算した。その結果抗 PD 薬用量が有意に改善しただけでなく，QOL も有意に改善し，24 カ月後までの追跡期間においてその差を保っている。若くして発症した PD 患者は，運動合併症発現時期が社会的・家庭的にも，人生のステージにおいても多忙で重要な役割を果たす時期と重なるため，長期間を見通した戦略的治療の重要性が高い。50 歳代以前に発症した PD 患者に対しては，なるべく早期に DBS 治療の効果と有用性，リスクに関する十分な知識を伝え，十分に考慮検討する時間を与えることが必要である。

Ⅲ．DBS の長期効果

DBS 後の長期効果を 5 年間追跡した研究[10]では，術前のオフ時の UPDRS part Ⅲは平均 55.7 と日常生活全般に介助が必要なレベルであった。1 年後は 19.0 と日常生活が不自由なく過ごせるレベルまで改善し，その後は緩除に増悪したが，5 年後も 25.8 であり，術前に比べて有意な改善を保っていた（**図 3**）。これに対してオン時の UPDRS part Ⅲは術前の 14.3 が 1 年後は 11.4 とほとんど変わらず，以後ゆるやかに増加して 5 年後は 21.1 であった。ADL についても運動症状と同様の経過であった。1 年後以降の緩徐な悪化は PD の進行によるものと考えられることより，

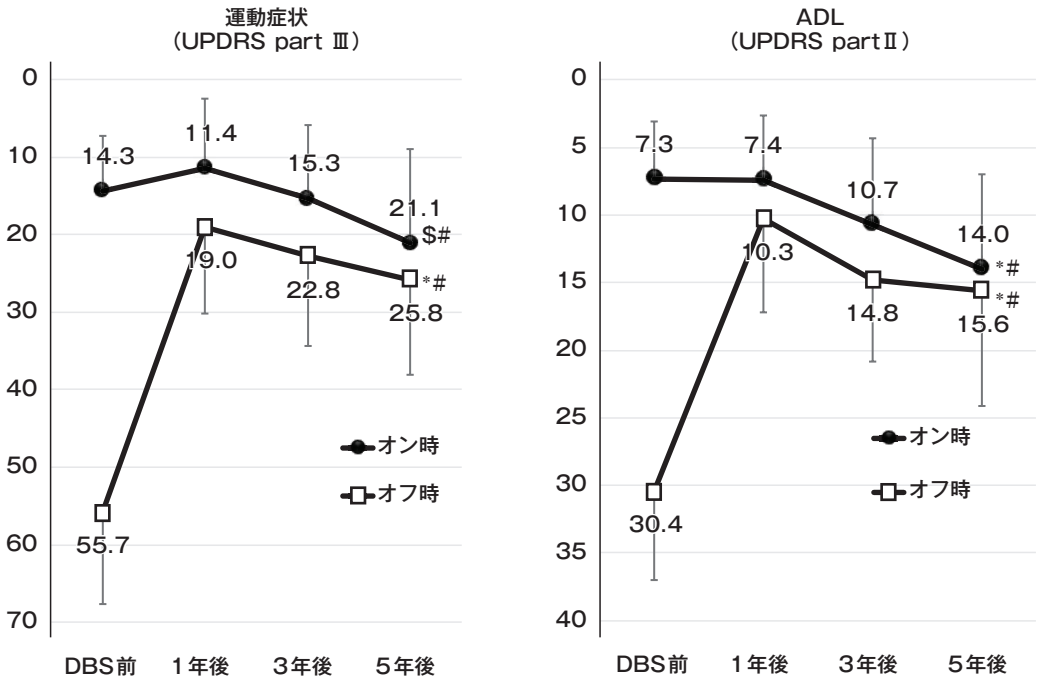


図3　49 例について STN-DBS 後 5 年間の経過を検討した研究よりデータをグラフ化

オン時の UPDRS part Ⅲと part Ⅱは DBS1 年後も術前とほぼ変わらず，その後は PD の進行に伴って緩除に悪化した。オン時の UPDRS part Ⅲと part Ⅱは DBS 1 年後に顕著に改善し，その後は PD の進行に伴って緩除に悪化したが，DBS 前と比較して顕著な改善を保っていた。

$ p=0.003（DBS 前と比較），*p<0.001（DBS 前と比較），#p<0.001（DBS1 年後と比較）

（文献 10 より引用改変）

DBS はオン時の運動症状は変えずにオフを改善し，その効果は 5 年以上にわたって持続することがわかる。DBS を施行した患者を「DBS の適応はある」と判断されたものの，希望撤回などの病態と無関係な理由で施行しなかった患者と比較した研究[11]では，6 年後のオン時の UPDRS part Ⅱ，オン時とオフ時の UPDRS part Ⅲは DBS 施行群と非施行群に有意差なく，オフ時の UPDRS part ⅡとUPDRS Ⅳ，ジスキネジアの時間と程度，オフ時間が DBS 施行群で有意に良好であった。

さらに長期の経過としては 10 年後の報告[12]があり，追跡し得た症例は術前と比べて 10 年後もオフ時の運動症状は良好に保たれている。DBS 後 10 年経過した症例を治療状態にブラインドで評価したところ，薬剤の効果よりも DBS 刺激の効果がより多くの症状に対して有効であった。フォロー中の UPDRS part Ⅲも刺激あり / 薬剤オフでのスコアは術前よりも低くとどまっているのに対して，刺激なし / 薬剤オンでのスコアが DBS1 年後，5 年後，10 年後と次第に悪化していた。10 年後の罹病期間が平均約 23 年であることより，DBS の効果そのものは長期にわたって持続的である一方，進行期の薬剤不応性症状が次第に顕在化していると考えられる。ひとたび DBS を導入すると，その後も病態は進行するものの，運動合併症に対する効果は持続し，術前の顕著なウェアリング・オフやジスキネジアは再発しづらいと考えられる。薬剤治療と薬剤に DBS を併用した患者において，生存を比較した研究では有意差を認めないという報告[13]と DBS 併用群の方が，有意に生存率が高いとする報告[14]がある。DBS の運動合併症に対する効果が長期にわたって継続され臥床状態に陥る時期が先延ばしされることによって 2 次的に生存期間の延長がもたらされていることが推測される。

Ⅳ．DBS のリスク

DBS の主要なリスクは手術合併症と刺激合併症に大別され，臨床的に問題となるのは後者である。そのうち最も問題となるのは，DBS に伴う認知機能への悪影響である。機序としては電極挿入の影響，大脳皮質基底核神経回路の認知機能関連領域への刺激の波及，薬剤減量の影響などの複合的要因が考えられている。DBS 後には抑うつや不安，非運動症状の日内変動は改善[15]するが，言語流暢性や遂行機能の低下が見られる[16]。薬剤治療と DBS 併用療法とのランダム化比較試験でも，DBS 群において遂行機能や前頭葉認知機能の低下が見られ，高齢や体幹症状と関連していた。DBS 後の QOL の変化は術前の認知機能，抑うつ，言語機能と関連があり，これらが低い場合には十分な改善が得られない[15, 17]。認知，精神機能に十分な予備能があることが，DBS 後の長期予後を良好に保つために重要である。ADL に支障がなくても潜在的な認知機能障害があると術後に顕在化する恐れが高く，抑うつや不安は術後の精神症状発現リスクとなるため，運動症状が改善したとしても患者と介護者の満足度を低下させることになる[18]。脳血流単一光子放射型コンピュータ断層撮影(SPECT)や脳波検査で局所的な大脳機能異常の有無をスクリーニングしておくことは，術前評価として必須である。顕著な嗅覚障害は近い将来の認知機能障害のリスクであり[19]，匂い識別覚検査も DBS の適応を検討する上で有用と考えられる。

Ⅴ．DBS の適応検討の実際

DBS の適応検討に当たっては，①臨床的に PD と診断され，他のパーキンソニズムの原因となる疾患が否定でき，② L-dopa による運動症状改善が十分に期待でき，③リスクが十分低いことを確認する必要がある。このうち，②の運動症状改善効果は日常治療下での症状変動の客観的評価だけでなく，L-dopa test によって潜在的な治療の余地も含めて客観的な評価が必要になる。また，患者の主要な問題点が L-dopa 投与により短時間でもよいので十分改善し得るものであることの確認が必要である。症状変動全般が改善しても患者の主訴が改善しないようであれば，アンメットニーズとなるためである。

③のリスク評価が最も重要であり，多岐にわたる検討が必要である。脳血流シンチグラフィや脳波による生理学的な検討はもちろんのこと，詳細な神経心理学的評価を行って潜在的な認知機能障害の存在を推定する。精神症状の把握はリスク評価だけでなく，DBS 後のフォローアップの点からも重要である。衝動制御障害はリスクでもある一方で DBS によって薬剤を減量することで改善もできる[20]が、患者によって自発的に訴えられることは稀である。スクリーニングとして Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)日本語版は有用であるが，衝動制御障害の疑いがある場合にはその詳細の把握のために注意深い問診が必要である。DBS に際して全くリスクのない症例は皆無であり，周術期管理と術後フォローアップ，精神合併症が生じた際の速やかな対処のために本人・家族の意思や協力体制も確認が必要である。筆者の施設ではこれらを網羅的に確認するために DBS のためのチェックリストを用いており，A～D の適合度で判定を行っている。この適合度はあくまで目安であり，実際には D であっても DBS を導入する方が望ましいと判断される場合もあり，B や C であっても導入しない方がよいと考えられる症例も存在する。類似の評価方法は DBS 施行施設によって多少異なっているものの，本質的には同一の概念に基づいて行われている。

これらの評価方法は，思い込みを排して医療者が客観的な判断を行って患者と家族により具体的な説明を行い，冷静に考えてもらうためのツールである。適合度と症例固有の病態を踏まえてターゲットの選択ならびに推奨度を検討して DBS を導入した場合の予想される術後の状態を具体的に説明し，最終的な希望を患者と家族から聴取する。

おわりに

臨床医としては，薬剤で治療できない症状をほ

かの手段で改善したいのが本当のところである。しかしながら，現状では PD における薬剤不応性の症状を DBS で改善させることはできない。また，PD と類似した非典型的パーキンソン症候群に対しては，DBS は効果がない。これらの問題点は今後の課題である。一方，本稿では割愛したが機器の進歩によって脳内のβバンドを検出して刺激強度を調整することも可能となっており，より効果的でリスクの少ない DBS が普及しつつある。他方で，オフ時の運動障害の薬剤コントロールが難しくなり DBS を考えたいところではあるが，時に進行とともに認知予備能が不十分でリスクが高くなってしまう場合もある。最終的に DBS を選択するかどうかは患者と患者家族の意思次第である。十分有用性があるうちに検討できるよう，若くして PD を発症した多くの患者へ正しい情報が届くように願って知識の普及に努めている。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Karas PJ, et al：Deep brain stimulation：a mechanistic and clinical update. Neurosurg Focus 2013；35：E1.
2) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group：Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 2001；345：956-963.
3) Charles PD, et al：Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology 2002；59：932-934.
4) Russmann H, et al：Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. Neurology 2004；63：1952-1954.
5) Follett KA, et al：Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010；362：2077-2091.
6) Odekerken VJ, et al：Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study)：a randomized controlled trial. Lancet Neurol 2013；12：37-44.
7) Kempster PA, et al：Relationships between age and late progression of Parkinson's disease：a clinico-pathological study. Brain 2010；133：1755-1762.
8) Kempster PA ,et al：Patterns of levodopa response in Parkinson's disease：a clinico-pathological study. Brain 2007；130：2123-2128.
9) Schuepbach WM, et al：Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013；368：610-622.
10) Krack P, et al：Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003；349：1925-1934.
11) Merola A, et al：Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease：a different long-term outcome? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014；85：552-559.
12) Castrioto A, et al：Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease：a blinded evaluation. Arch Neurol 2011；68：1550-1556.
13) Lilleeng B, et al：Progression and survival in Parkinson's disease with subthalamic nucleus stimulation. Acta Neurol Scand 2014；130：292-298.
14) Ngoga D, et al：Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014；85：17-22.
15) Witt K, et al：Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease：a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008；7：605-614.
16) Fasano A, et al：Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 2010；133：2664-2676.
17) Floden D, et al：Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 2014；83：1627-1633.
18) Lewis CJ, et al：Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life differently. Parkinsonism Relat Disord 2014；20：514-519.
19) Baba T, et al：Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease：a 3 year longitudinal study. Brain 2012；135：161-169
20) Amami P, et al：Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation：*de novo* cases and 3-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015；86：562-564.

臨床トピックス

脳卒中患者のリハビリテーションにおけるロボット活用

大高洋平*

はじめに

医学・医療分野で工学は，画像診断装置を代表とし，常にその進化を支えている。近年では，ロボット技術の医療応用，なかでも外科やリハビリテーション医学領域においての活用に期待が寄せられている。リハビリテーションで重要なのは，反復練習，適切な介助量・負荷量，課題学習のための難易度調整とフィードバック，そして能動性を引き出す仕組みである。ここで，ロボット機器には，高精度なセンシングと正確なアクチュエータにより介助・負荷量の精緻な設定，定量評価に基づくフィードバック，仮想環境による魅力的課題提供など優れた特徴があり，より良いリハビリテーションを提供できる可能性がある。

脳卒中患者の歩行・バランス機能障害は，患者のADL（日常生活活動）に大きく影響を与えるため，その改善が望まれる。しかし，集中的なリハビリテーションを行った後も移動能力を再獲得できない患者は多く存在する。そこで脳卒中患者の歩行・バランス練習の更なる効果的介入手段が模索されている。

本稿では，リハビリテーション医学におけるロボット活用の中で，実証や実装が進んでいる脳卒中患者の歩行・バランス機能向上のためのロボットについてエビデンスを整理し，更に我々の取り組みについて紹介する。

—Key words—
脳血管障害，リハビリテーション，ロボティクス，歩行，バランス

* Yohei Otaka：藤田医科大学医学部リハビリテーション医学Ⅰ講座

Ⅰ．歩行・バランス訓練へのロボット活用のエビデンス

ロボットの脳卒中リハビリテーション効果に関するエビデンスは，集積が進んでいる。最新の歩行ロボットの効果に対する系統的レビュー（62試験，2,440人）では[1]，通常訓練と組み合わせてロボット練習を行うことで，有意に歩行自立度（High-quality evidence），歩行速度（Low-quality evidence）が改善するとしている。特にロボットの使用は，脳卒中発症後3カ月以内の患者の歩行自立度を，介入開始時に歩行が自立していなかった患者の歩行速度を改善させるとされ，発症早期で比較的重度の患者がよい適応となる。

また，エビデンスをもとに，ロボットの使用は脳卒中リハビリテーションのガイドラインでも取り上げられている。例えばAmerican Heart Association/American Stroke Associationガイドラインでは[2]，通常練習に組み合わせてロボットによる歩行練習を行うことは考慮されてもよい（Class Ⅱb）とされている。一方，バランス機能については，歩行訓練のロボット使用によって副次的にバランスが改善する効果を認めるという報告がある[3]。

Ⅱ．歩行再建のための リハビリテーション支援ロボット

従来の歩行練習では，下肢装具が重要な役割を果たす。重度片麻痺者では，膝関節と足関節の両方の運動を制限する長下肢装具を用い，膝折れのリスクなく麻痺側に体重をかける練習を行いやすくし，立脚に関する運動学習が進むようにする。そして，十分な立脚ができるようになった後に足関節のみ制限する短下肢装具を使用し，遊脚の練習を積極的に進める。しかし，装具による歩行練習の進め方はシームレスではない。長下肢装具は，膝折れを防ぎ，立脚の難易度を下げることができるが，膝を伸ばした状態で麻痺側下肢を振り出す必要があり，遊脚の難易度が高く振り出しが著しく困難となる。一方で，短下肢装具は，振り出しが容易になるが立脚を支持する力が弱い。

この従来の装具を用いた歩行練習で生じる問題解決という発想から，脳卒中患者のリハビリテーションのための歩行練習支援ロボット，ウェルウォークが開発された。ウェルウォークはロボット脚，低床型トレッドミル，安全懸架装置，脚部免荷装置，患者用モニタ，操作パネルから構成され，トレッドミル上で歩行練習を行う（**図 1**）。遊脚期には膝屈曲により足部クリアランスを確保する一方，立脚期には麻痺側下肢支持性を確保することで，前述した長・短下肢装具の問題を解決している。膝伸展および振り出しの補助力は，多段階に調整できる。この調整に加えて，足関節背屈角度設定，膝屈曲開始タイミング，膝屈曲伸展時間，体重免荷量などを患者の歩行能力に合わせて適切に調整できる。前面モニタに，全身・足元・側面像が表示できるほか，姿勢目標，足部接地位置目標，麻痺側荷重量，足圧中心軌跡を重ねて表示することもできる。さらに，膝折れ，目標荷重量についての音声フィードバックが利用可能である。これらの多様なフィードバックにより，運動学習を促進する。

これまでに，いくつかの臨床研究でウェルウォークの効果が検証されている。回復期脳卒中患者において，ウェルウォークのプロトタイプである Gait Exercise Assist Robot：GEAR を用いた練習を行った群と，一般的な訓練のみ行った群の比較において，GEAR 群は歩行自立度の改善を有意に促進した[4]。維持期の脳卒中片麻痺者においても，GEAR 群とトレッドミル群との比較では，歩行速度は GEAR 群においてのみ，介入後と 1 カ月後で向上した。また，介入直後のバランス指標，6 分間歩行距離の改善幅は，GEAR 群で有意に大きかった[5]。また，歩容についても GEAR を用いることで，異常歩行パターンが改善することが報告されている[6,7]。

図 1　ウェルウォーク WW-2000（トヨタ自動車株式会社製）の外観

Ⅲ．バランス機能向上のためのバランス練習アシストロボット

これまで，バランス練習に特化したロボット開発と効果検証の報告は少ない。立ち乗り型パーソナル移動支援ロボット「Winglet」と動的なゲームを組み合わせたバランス練習アシストロボット（Balance Exercise Assist Robot：BEAR）は，バランス練習に特化したロボットである（**図 2**）。倒立二輪技術を活用し，患者の前後・左右の体重移動がゲームの中のキャラクターと連動する。重心移動課題（テニス，スキー）と外乱に対する重心保持課題（ロデオ）があり，課題を通してバランス機能

図2　バランス練習アシストロボット(BEAR)
外観(A)と3つのゲーム課題(B：テニス、C：スキー、D：ロデオ)。楽しみながらバランス機能の向上をはかる。

(文献8より引用)

の向上をはかる。練習者のバランス機能の回復の度合いに合わせて練習難易度は自動的に設定される。

最近の回復期脳卒中患者を対象にした臨床試験において，通常のリハビリテーションに加えて20分のBEAR訓練を週6日間2週間行うことで，有意なバランス向上が得られることが示された。そして，その効果は同時間の療法士による集中的バランストレーニングと同等であることが示唆された[8]。さらに，BEAR訓練での方が集中的バランス訓練よりも有意に楽しい，という主観的評価を得たと報告されている。今後，更なる検証と機器改良が期待されている。

おわりに

本稿では，リハビリテーションの主要な対象疾患である脳卒中の歩行・バランス訓練におけるロボットの活用について解説した。今後は，どのような機序のロボットを，どのような症状・状態の患者に用いれば良いのか，更に検証がなされロボットの改良と普及が進むことが期待される。

利益相反

筆者は，リハビリテーションロボットの開発研究に関連し，トヨタ自動車株式会社より研究費および寄付講座の支援を受けており，利益相反を有する。

文　献

1) Mehrholz J, et al：Electromechanical-assisted training for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2020；10：CD006185.
2) Winstein CJ, et al：Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery：a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2016；47：e98-e169.
3) Wang L, et al：Effects of robot-assisted training on balance function in patients with stroke：a systematic

review and meta-analysis. J Rehabil Med 2021；53：jrm00174.
4) Tomida K, et al：Randomized controlled trial of gait training using gait exercise assist robot (GEAR) in stroke patients with hemiplegia. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019；28：2421-2428.
5) Ogino T, et al：Effects of gait exercise assist robot (GEAR) on subjects with chronic stroke：a randomized controlled pilot trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020；29：104886.
6) Katoh D, et al：The effect of using gait exercise assist robot (GEAR) on gait pattern in stroke patients：a cross-sectional pilot study. Top Stroke Rehabil 2020；27：103-109.
7) Ogino T, et al：Improving abnormal gait patterns by using a gait exercise assist robot (GEAR) in chronic stroke subjects：a randomized, controlled, pilot trial. Gait Posture 2020；82：45-51.
8) Inoue S, et al：Effects of balance exercise assist robot training for patients with hemiparetic stroke：a randomized controlled trial. J Neuroeng Rehabil 2022；19：12.

病理の現場から

羊水塞栓症の一剖検例

小村理行*　加藤寛之*　小林瑞穂**
中尾健寿**　田尻佐和子***　髙橋　智*

内容紹介

症例は20歳代経産婦。出産予定日超過のため分娩誘発目的で入院し，臨床的絨毛膜羊膜炎の診断で帝王切開となった。児娩出直後に心停止となり，蘇生処置に反応せず死亡した。病理解剖で肺血管内に羊水成分が証明され，心肺虚脱型の羊水塞栓症の診断に至った。また，血清学的検索においても羊水塞栓症を示す結果が得られた。

はじめに

羊水塞栓症は約20,000～30,000分娩に1例と稀な疾患であるが，妊産婦死亡の主要な原因の一つである[1~3]。今回我々は，帝王切開で児娩出した直後に心肺停止となり，蘇生処置に反応せず妊産婦死亡となった羊水塞栓症の一例を経験したので報告する。

Ⅰ．症　例

【患者】

20歳代，女性。身長162cm，体重138kg（BMI 52.6）

—Key words—
羊水塞栓症，心肺虚脱型，子宮型，アナフィラクトイド反応

* Masayuki Komura，Hiroyuki Kato，Satoru Takahashi：
名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学
** Mizuho Kobayashi，Kenju Nakao：
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター病理診断科
*** Sawako Tajiri：
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター産婦人科

【既往歴】

気管支喘息（10歳代～），右肺血管破裂（10年前，第一子妊娠中）

【妊娠出産歴】

3妊1産（第一子3,400g，経腟分娩）

【経過】

無月経を主訴に前医を受診し，妊娠26週と診断された。高度肥満，喘息合併妊娠のため西部医療センターに紹介となった。妊娠30週に妊娠糖尿病と診断され，インスリン強化療法が導入された。妊娠37週で巨大児のため分娩誘発するも陣痛に至らず，翌週に退院となった。39週になり妊娠高血圧症候群の徴候を認めた。40週6日，予定日超過のため2回目の分娩誘発目的で入院となった。

【入院後経過】

入院1日目に分娩誘発，破水（羊水混濁なし）後も分娩が遷延した。入院4日目に母体発熱を認め，分娩停止および巨大児の疑い，臨床的絨毛膜羊膜炎として帝王切開となった。

【手術経過】

児娩出（4,700g，Aps3/7）の2分後，子宮筋層縫合中に心電図異常（P波消失）が出現し，4分後に心拍低下，意識消失，呼吸停止となり心肺蘇生（CPR）が開始された。閉腹後に非凝固性の性器出血を認めたため，再開腹し産褥子宮全摘出術が実施された。経皮的心肺補助装置や体外式ペーシングが施行されたが反応はみられなかった。術中出血量は3,580 mLにおよび，RBC10単位，FFP13

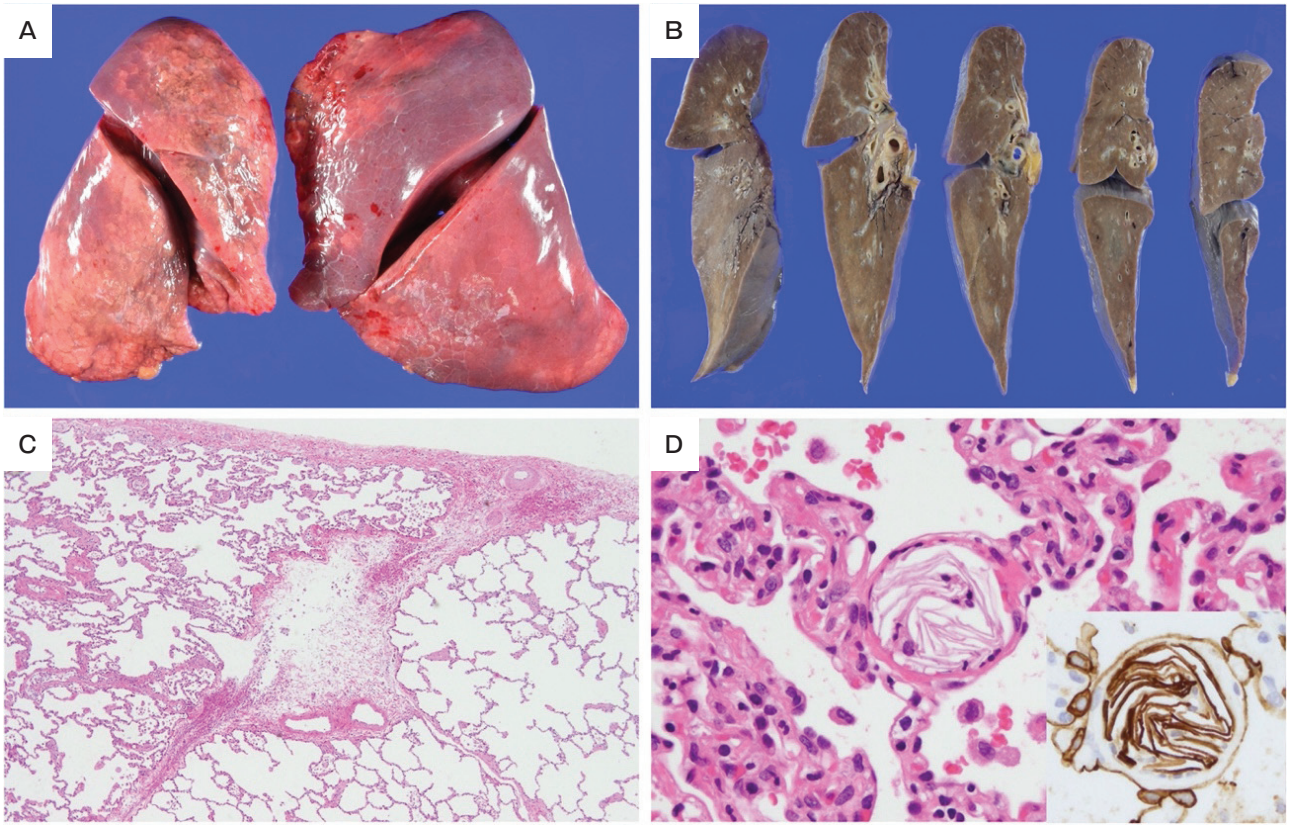


図 1　肺の肉眼および組織像
A：肉眼像。B：右肺の割面。C：葉間隔壁の浮腫（× 20）。D：肺血管内にみられる羊水成分（× 200）。Inset：サイトケラチン（AE1/3）染色。

単位，フィブリノゲン製剤 3g の輸血が行われたが，急変から 5 時間後に死亡が確認され，病理解剖となった。

【剖検所見】

剖検は死後 1 時間 36 分で施行された。開腹時，血性腹水を 500mL 認めたが，消化管の出血や腹膜炎はみられなかった。肺は右 410g，左 610g で含気は比較的保たれており，肉眼的に肺動脈血栓は認めなかった（**図 1 A，B**）。病理組織学的に肺組織は間質がやや浮腫状で（**図 1 C**），末梢の肺小動脈内にフィブリン血栓，骨髄塞栓とともに角質物様成分を認めた（**図 1 D**）。角質物様成分はサイトケラチン染色で陽性を示したことから（**図 1 D**, inset），流入した羊水由来の成分と考えられ，心肺虚脱型羊水塞栓症に矛盾しない所見であった。摘出した子宮は 1,000g で，子宮血管内に明らかな塞栓物は認めなかった。また子宮破裂や癒着胎盤といった出血の原因となる病変はみられなかった。胎盤は 1,250g で，胎児面が白色調に混濁していた。組織学的に絨毛膜羊膜全層性に好中球浸潤を認め，絨毛膜羊膜炎 Stage Ⅲ の所見であった。血腫，梗塞は認めなかった。臍帯は静脈，動脈ともに血管壁を超える好中球浸潤がみられ，臍帯炎 Stage 3 の所見であった。心（570g），肝（3,500g），脾（450g），腎（右 370g，左 390g）など諸臓器はいずれも重量を増しており，肝に軽度脂肪肝と小葉中心性肝細胞壊死を認めた。腎に急性尿細管壊死，尿細管混濁腫脹はみられず，ショック腎を示唆する所見は認めなかったが，輸入細動脈の硝子様変化がみられ，良性腎硬化症と考えられた。播種性血管内凝固症候群（DIC），敗血症を示唆する所見は明らかではなかった。以上より，直接死因は心肺虚脱型羊水塞栓症と考えられた。

表 1　血清学的検査（CPR 中に採取）

項目	測定値	基準値
STN	55.0	< 45 U/mL
ZnCP-1	< 1.6	< 1.6 pmol/mL
C3	47	80～140 mg/dL
C4	8.0	11～34 mg/dL
C1-INH	< 25	> 42.0%
IL-8	46,500	< 20 pg/mL

【病理組織学的診断】

〈主病変〉

1. 心肺虚脱型羊水塞栓症
2. 絨毛膜羊膜炎 Stage Ⅲ，臍帯炎 Stage 3

〈副病変〉

1. 諸臓器の腫大（心 570g，脾 450g，腎：右 370g；左 390g）
2. 脂肪肝，小葉中心性肝細胞壊死（3,500g）
3. 良性腎硬化症

Ⅱ．考　察

羊水塞栓症は肺血管に羊水成分を認める心肺虚脱型と，DIC が先行し子宮血管に羊水成分を認める子宮型の 2 型に分類されるが，いずれも診断の確定には病理解剖による母体血管中の羊水成分の証明が必要である[4]。本症例は短時間で心停止をきたしたことから，臨床的に心肺虚脱型羊水塞栓症が疑われる臨床経過であった。病理解剖により肺血管に羊水成分を認めたことから，心肺虚脱型羊水塞栓症と確認された。

羊水塞栓症は長らく羊水が母体に流入することによる肺塞栓等の物理的塞栓が原因と考えられてきたが，近年，主な発生機序は羊水に対するアナフィラクトイド反応と考えられている[5, 6]。補体系や肥満細胞が活性化されることで，血管透過性の亢進や気管支収縮，冠動脈攣縮，子宮弛緩が惹起され，心肺虚脱型では急激な呼吸不全や心停止に至り，子宮型では DIC や弛緩出血により大量出血をきたす[4, 6]。羊水塞栓症の発症リスクとして帝王切開，産道裂傷，誘発分娩，機械分娩，前置胎盤などが挙げられるが，特にリスクのなかった妊産婦にも発生し得ると考えられている[6]。本症例は帝王切開が発症の要因の一つになった可能性がある。

羊水塞栓症の診断確定には剖検が必要であるが，臨床的な羊水塞栓症の評価法として，母体血清中における胎便由来の亜鉛コプロポルフィリン（ZnCP-1）やシアリル Tn 抗原（STN）の上昇，補体系 C3，4，C1 インヒビター（C1-INH）活性の低下などが血清マーカーとして提唱されている[1]。本症例で CPR 中に採取された母体血の血清学的検査でも，これらの値は羊水塞栓症に矛盾しない結果であった（**表 1**）。臨床的に羊水塞栓症が疑われる場合，死因の究明のために病理解剖を行うことが望ましいが，血清学的な評価も診断に有用である。

2012～2020 年の妊産婦死亡 486 例中剖検が行われたのは 126 例で，臨床診断と剖検診断が非一致であったもの，剖検により除外診断できたもの，剖検により新知見が得られた事例は合計で 49 例（39%）であった[3]。また，非剖検実施例のうち，臨床診断したが剖検すべきであったと結論づけられた事例は 43% にのぼった[3]。妊産婦死亡の原因を病理解剖で詳細に検討していくことは，将来の妊産婦死亡を減らすために重要であると考えられる。

おわりに

高度肥満，妊娠糖尿病，妊娠高血圧を有し，帝王切開による児娩出直後に心停止を呈した心肺虚脱型羊水塞栓症と考えられた妊産婦の一例を経験した。

謝　辞

本症例の血清学的検査を施行していただきました浜松医科大学名誉教授 金山尚裕先生ならびに浜松医科大学産婦人科の先生方に深謝いたします。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 田村直顕ほか：羊水塞栓症．病理と臨床 2014；32：530-534.
2) 若狭朋子ほか：妊産婦死亡の病理解剖．病理と臨床 2019；37：976-981.
3) 妊産婦死亡症例検討評価委員会，日本産婦人科医会：母体安全への提言 2020　Vol.11．https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2021/04/botai_2020.pdf 2022 年 4 月 15 日閲覧
4) 妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成委員会：妊産婦死亡剖検マニュアル 改訂版 平成 28 年．http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/bouken_2016.pdf 2022 年 4 月 15 日閲覧
5) 日本産婦人科医会：羊水塞栓症，産科異常出血への対応．http://www.jaog.or.jp/note/7 羊水塞栓症 /2022 年 3 月 10 日閲覧
6) 小田智昭ほか：羊水塞栓症 (子宮型・心肺虚脱型)．周産期医学 2020；50：1404-1410.

グラフ

ECG の読み方(3)
期外収縮と心房細動

渡 邉 英 一*

内 容 紹 介

上室あるいは心室期外収縮は，健診でよく見られる不整脈で精査のため紹介となることがある。まずホルター心電図で発生頻度や連発の有無を確認するとともに，採血と心エコー検査で基礎となる疾患がないかを確認する。多くの場合は無症候性で基礎疾患もなく，治療を必要とすることは少ない。しかし，症候性で薬物治療を行っても改善が得られない場合はカテーテルアブレーションを考慮する。心房細動は近年注目されている疾患である。人口の高齢化に伴い罹患患者が増えており，また，心原性塞栓症や心不全の合併率が高いため，治療介入が求められる。塞栓症リスクに基づく抗凝固療法と，症候性や心不全を認める場合は，カテーテルアブレーションが勧められる。

はじめに

期外収縮と心房細動は，日常臨床でしばしば遭遇する不整脈である。今回は，注意を要する心電図所見とアブレーション治療について述べる。

Ⅰ．心室期外収縮

心室期外収縮(premature ventricular complex：PVC)は，頻度の高い不整脈である(**図 1**)[1~3]。

Key words
リスク層別化，カテーテルアブレーション，
バルーンアブレーション，心室期外収縮誘発性心筋症

* Eiichi Watanabe：藤田医科大学ばんたね病院循環器内科

PVC の危険因子として，加齢，長身，ストレス，カフェイン摂取，高血圧，甲状腺機能障害，肺疾患，睡眠呼吸障害，身体活動の低下，過度な運動，喫煙などが知られており，この中の修飾可能な因子の修正や治療を行うと軽減が期待できる。12 誘導心電図で PVC を認めた場合は，ホルター心電図検査を行って発生頻度や連発の有無を確認するとともに，採血と心エコー検査で基礎となる疾患がないかを確認する。

基礎疾患がなく無症候性の場合は予後良好で治療は不要だが，動悸，息切れ，めまい，倦怠感などを認める場合は，薬物治療の適応となる。β遮断薬や非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)に比べて Na チャネル遮断薬(I 群薬)の方が効果が高いが[2]，PVC の発生メカニズムは症例により異なるため，薬効が確認されるまで試行錯誤を要する。I 群薬と非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は心機能が保たれている場合にのみ使用でき，また，陳旧性心筋梗塞患者では I 群薬は使用しない。β遮断薬は心機能に関わらず使用できる。

PVC リスク層別化に最も有用なのは，心機能評価である。低下している場合は(左室駆出率 40％未満)突然死の可能性もあるため，専門医受診を勧める。運動負荷試験もリスク層別化に役立つ。運動負荷に伴って増加する PVC は予後不良の兆候であるが[4, 5]，運動負荷終了後の回復期に複雑性 PVC (1 分間に 10 発以上，多源性，R on T など)が発生するものも予後が不良である[6, 7]。

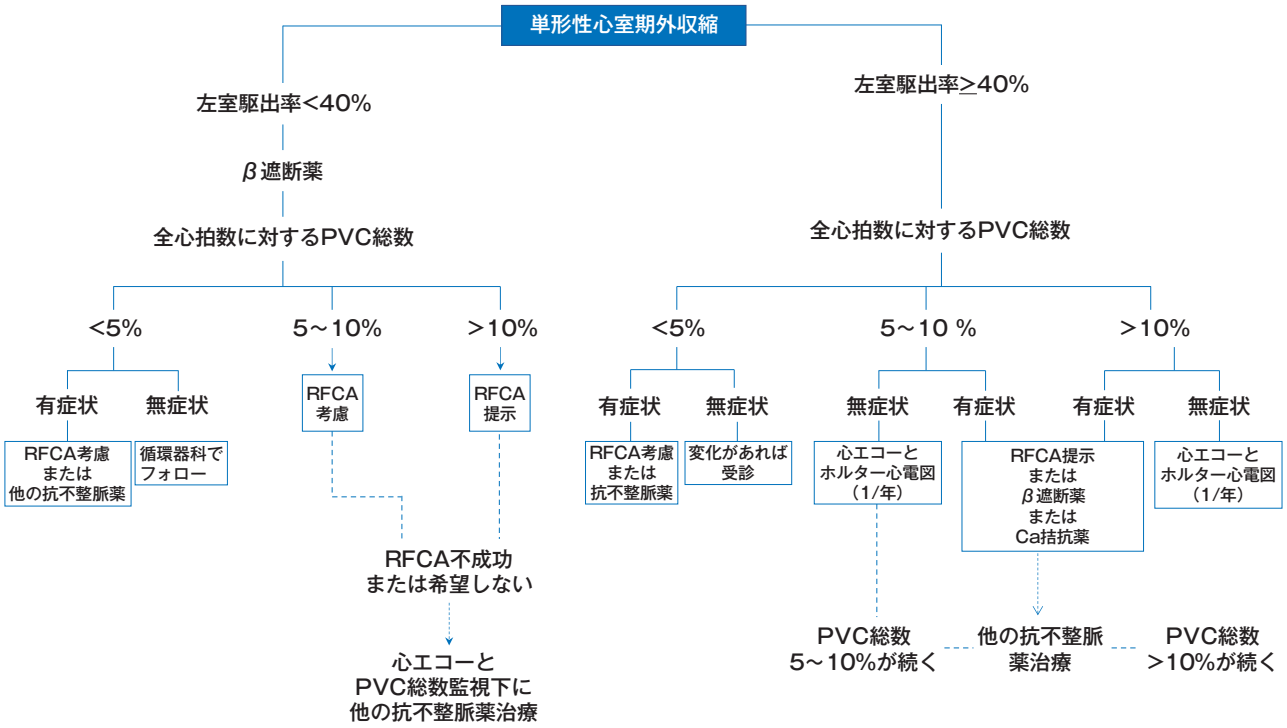


図 1　単形性心室期外収縮の評価と管理法
PVC（Premature ventricular complex：心室期外収縮）
RFCA（Radiofrequency catheter ablation：カテーテルアブレーション）

（文献 1 より引用改変）

これは運動負荷後の迷走神経緊張回復が遅延するためとされる。

PVC が多発する症例で，低心機能のものを認めることがある（PVC 誘発性心筋症）[1]。この場合，PVC が心不全を惹起したのか（PVC 誘発性心筋症），逆に心不全の一症状として PVC が発生しているのかは症例により異なる。カテーテルアブレーションを行うと 65～90%の症例で PVC が減少し，左室駆出率が約 10%改善する[2]。成功率が高いのは右室流出路起源の PVC であり，心外膜や乳頭筋，あるいはヒス束近傍起源の場合は成功率が低い。カテーテルアブレーションを希望しない場合は，アミオダロンを使用する。**表 1** に PVC 誘発性心筋症と関連する PVC の特徴をまとめた。頻度は低いものの，特発性の右室流出路起源の PVC や（**図 2**）[8]，プルキンエ線維起源の PVC を契機として心室細動に至る症例がある[9]。トリガーとなる PVC に対しアブレーションを行うと再発が抑えられる。

わが国では心サルコイドーシスが散見されるが，この場合，多発性あるいは多源性 PVC を認め，また，心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常（心室瘤や心室の局所的肥厚）や左室収縮能の低下を伴うことがある。診断には，アンギオテンシン変換酵素値，心臓磁気共鳴画像（MRI）や ^{67}Ga シンチグラフィまたは ^{18}F-FDG/PET が役立つ。心サルコイドーシスは脚ブロックや房室ブロックを合併することがあるため心電図を注意深く観察する。PVC の波形から発生起源が推定できるが[10]，Q（q）波を伴う PVC の誘導から陳旧性心筋梗塞の部位診断が可能であることはあまり知られていない（**図 3**）[11]。また，頻度は低いが，PVC と鑑別が必要な副調律を示す（**図 4**）。

Ⅱ．上室期外収縮

上室期外収縮は，心房細動の新規発生，死亡，および脳梗塞の指標となる（**図 5**）[13～16]。そしてアブレーションにより上室期外収縮を治療すると

表 1　PVC 誘発性心筋症に関与するとされる心室期外収縮の特徴

臨床特徴	
性別	男性
罹病期間	長期持続（5 年以上）
症状	無症候性が多い
心室期外収縮の特徴	
総数	1 万 / 日以上，または総心拍数の 10%以上
起源	心外膜側，多源性：図（a）に示す
QRS 幅	>150 ms
間入性か代償性か	間入性：図（b）に示す
連結期	長い（400～500 ms）
連結期のばらつき	大きい（>99 ms）
PVC-P’ 間隔（早期心房興奮）	<300 ms：図（c）に示す

（a）多源性心室期外収縮

（b）間入性心室期外収縮

（c）

洞調律と心室期外収縮の連結期が500 ms未満で，逆伝導による早期心房興奮（P’）を認める場合

PVC：心室期外収縮，P’：逆行性の P 波，＊，＃：PVC

心房細動への移行が抑えられることも知られている[17]。精査としてはホルター心電図検査を行って発生頻度，連発，および心房細動や心房粗動の有無を確認する。また，採血と心エコー検査で基礎となる疾患がないか確認する。上室期外収縮は無症候性であることが多いが，治療が必要な場合は I 群薬を使用する。

Ⅲ．心 房 細 動

心房細動はワルファリンに代わる抗凝固薬の開発やカテーテルアブレーションの進歩も相まって，近年，注目を集めている不整脈である。心房細動は心房内にランダムリエントリーが発生し，心拍が不規則になるとともに心室との収縮同期が失われる結果，血圧低下，塞栓形成，心不全の発症が増える。心房細動とその類縁不整脈を示す（**図 6**）。

心房細動の心拍数は，主に，細動波の頻度と房室結節の不応期（通過性）で決定される。完全房室ブロックで興奮波が房室結節を通過できない場合は，心室からの補充収縮が出るので RR 間隔は延長して一定となる（**図 7**）。また，稀ではあるが WPW 症候群に心房細動が合併すると突然死につ

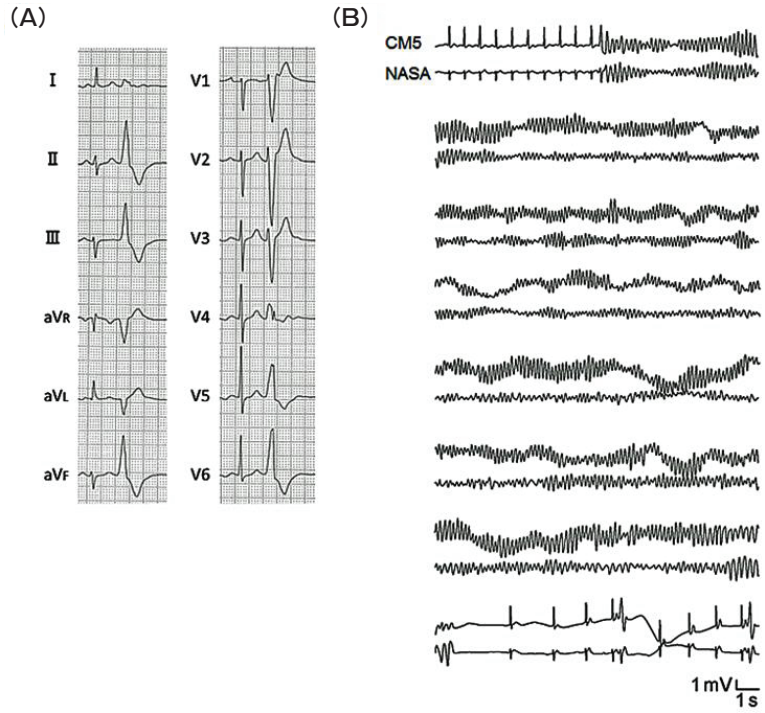


図2　右室流出路起源の心室期外収縮（PVC）から心室細動を起こした症例

（A）12 誘導心電図。63 歳，女性。PVC の起源は，右室中隔からやや自由壁寄りであり，アブレーションで消失した。植込み型除細動器が植込まれているが，アブレーション後には適切作動はない。（B）ホルター心電図。記録中に心室頻拍と心室細動による失神を起こした。

（文献 8 より許可を得て転載）

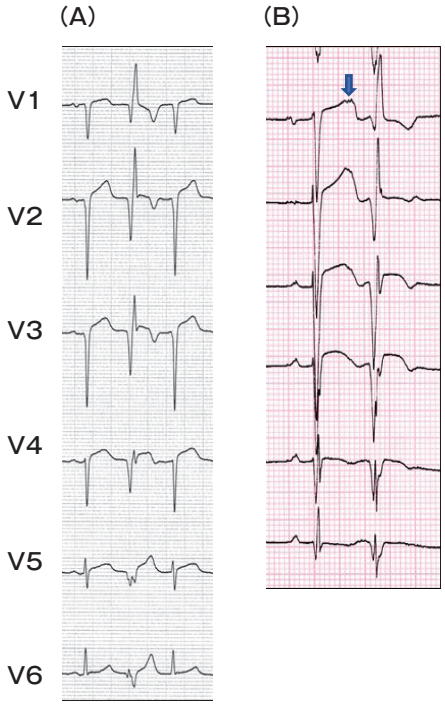


図3　Q 波を伴う期外収縮

（A）図中 2 拍目の PVC には Q 波が見られ，陳旧性前壁梗塞を示唆する。（B）図中 2 拍目の変行伝導を伴う上室期外収縮には Q 波が見られ，陳旧性前壁梗塞を示唆する。

（山科 章先生のご厚意による）

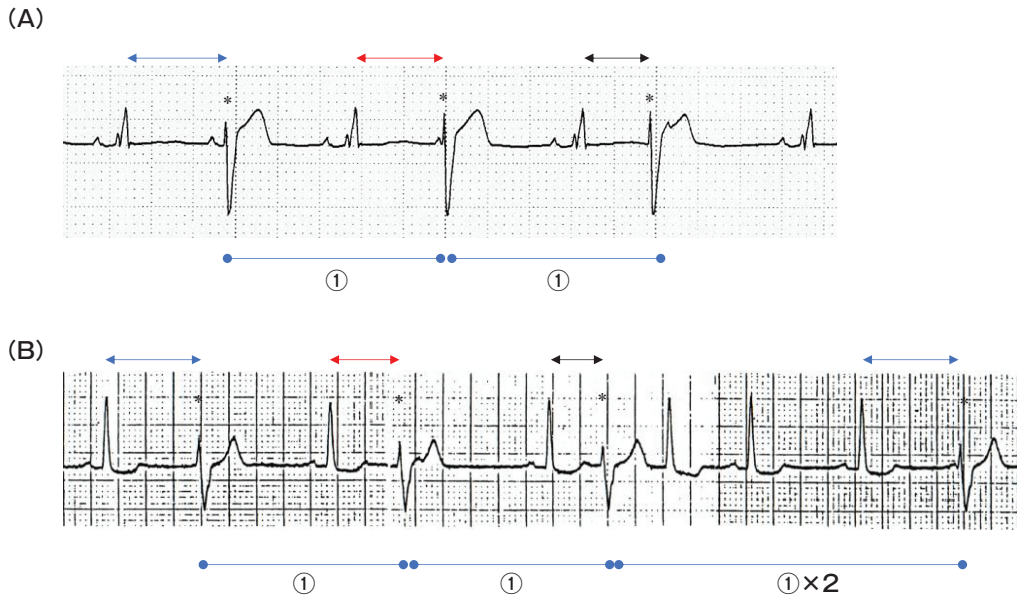


図4　副調律（副収縮）

副調律（図中＊）は洞結節以外の独立したペースメーカ部位（副ペースメーカ）から刺激が生成されている状態をいう。

A：先行洞調律と副調律の連結期はいずれも異なる（青，赤，黒の↔）。副調律の間隔はほぼ一定（図中①）である。

B：先行洞調律と副調律の連結期は異なる（青，赤，黒の↔）。副調律の間隔はほぼ一定（図中①）か，あるいは整数倍である。高齢者や心疾患患者に多い。

（文献 12 より引用）

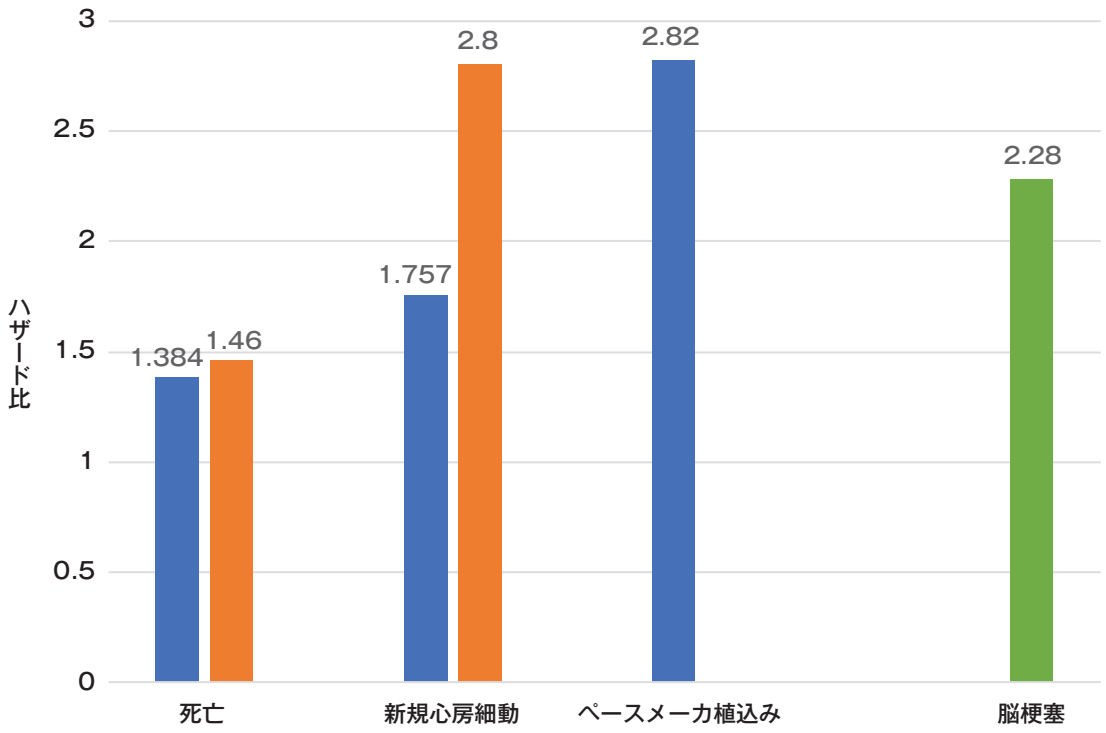


図5　上室期外収縮と予後

上室期外収縮の多発や連発は，予後指標となる。Lin らは（青）76 発 / 日以上の上室期外収縮で，また，Dewland は（橙），60～225 発 / 日の上室期外収縮で死亡，新規心房細動が増加すると報告した。Larsen らは（緑），30 発 / 時間以上，あるいは，20 連発以上の上室期外収縮で脳梗塞が増えると報告した。図中数字はハザード比。

（文献 13～16 より引用改変）

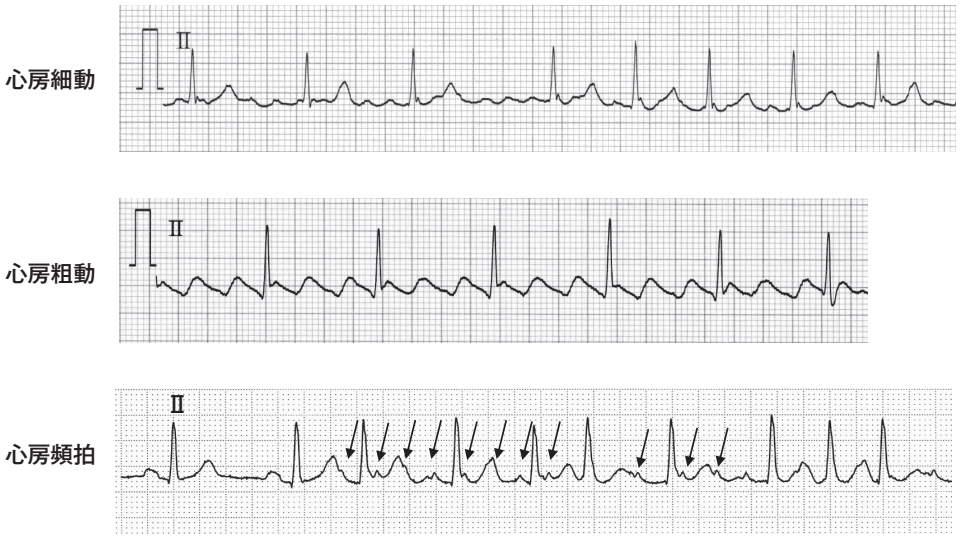


図6　心房細動と類縁心電図
心房粗動では，固定回路を旋回するマクロリエントリーを反映する鋸歯状波が見られる。心房頻拍は洞結節以外からの高頻度興奮（図中→）によって発生する。心房粗動には等電位線はなく，心房頻拍には等電位線が認められる。
（自験例）

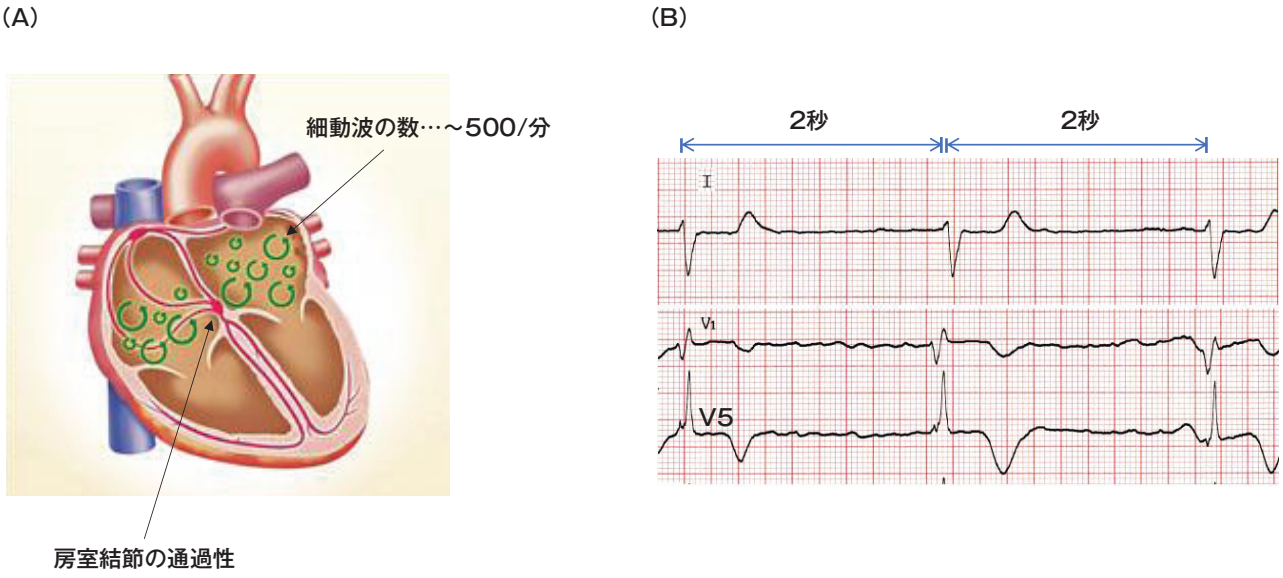


図7　心房細動の心拍数決定要因と完全房室ブロック
A：心房細動の脈拍数は，細動波数，房室結節の不応期，および細動波の潜行伝導が房室結節に残した不応期で決定される。房室結節の不応期が短い場合は，興奮波の通過は良好で頻脈になり，また，不応期が長い場合（通過不良）は徐脈となる。レートコントロール薬である β 遮断薬や Ca 拮抗薬は房室結節の不応期を延長させることが主な薬効機序である。
B：幅の広い QRS が等間隔（2 秒）で発生している。基線には細動波が認められる。
（自験例）

ながることがある（**図8**）。

カテーテルアブレーションは QOL や心不全改善効果があることや，機器の進歩により安全に施行できるようになったことなどにより，実施件数が増えている。その一方で，最近の心房細動のランダム化研究では 65 歳以下の症例と比べて 75 歳

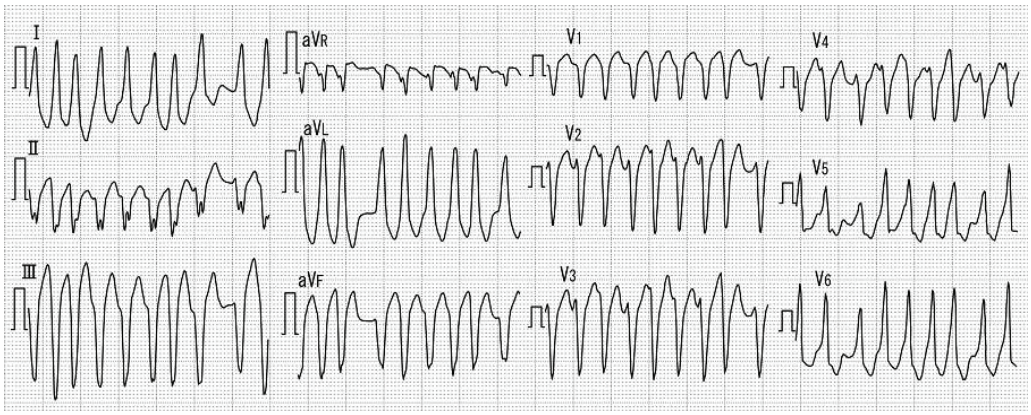


図8　WPW 症候群に発生した心房細動

房室結節を通過した興奮波と副伝導路を通過した興奮波が融合するため，QRS 幅は広くなる。心室頻拍とは異なり RR 間隔は変動する。副伝導路の不応期が短い場合は，高度の頻脈になるので，血行動態が破綻し心室細動に移行することがある。WPW 症候群を有する心房細動のレートコントロール治療にベラパミルやジギタリスが用いられると房室結節の不応期が延長し，興奮波は副伝導路を通過しやすくなるため，頻脈性の心房細動が発生することがある。

（自験例）

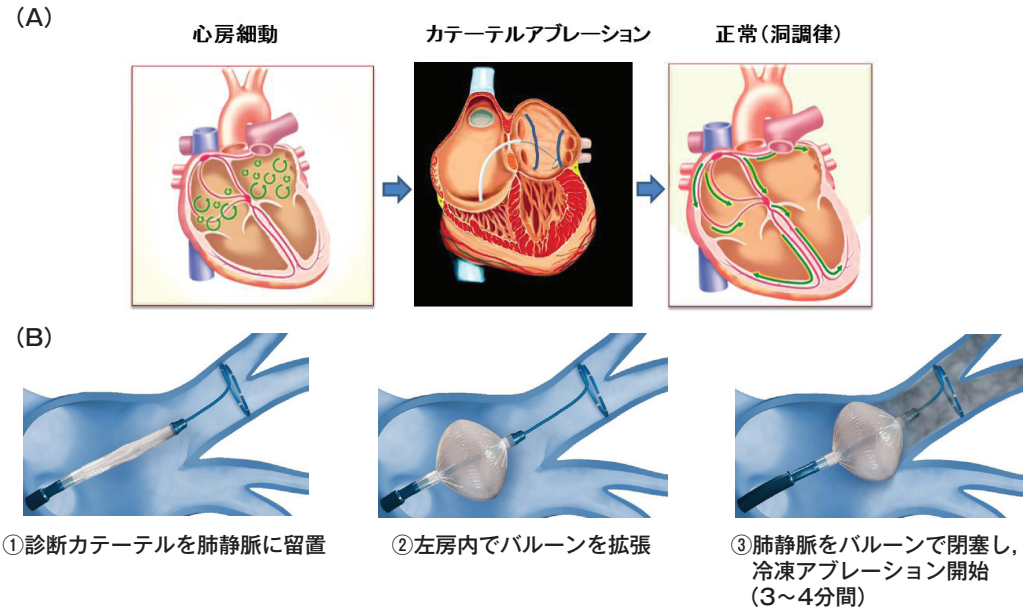


図9　心房細動に対するカテーテルアブレーションの２法

A：高周波カテーテルアブレーション。アブレーションカテーテルの先端金属部分を約 40～45 度にして，左右肺静脈入口部付近（青線）を焼灼する（肺静脈隔離）。これにより肺静脈からの期外収縮が左房に伝播できなくなる。

B：冷凍バルーンアブレーション。折りたたんだバルーン内に冷却剤（亜酸化窒素ガス）を入れ，肺静脈入口部に押し当てて凍傷とすることで肺静脈からの期外収縮が左房に伝播できなくなる。バルーンアブレーションには，高熱水を入れるホットバルーン法や，内視鏡ガイド下にレーザー照射を行うことで肺静脈を隔離する方法がある。

（日本メドトロニック株式会社より許可を得て転載）

以上ではカテーテルアブレーション後の心房細動再発が多いことと，予後（死亡，脳卒中，出血の複合エンドポイント）改善効果はないとする報告がある[18]。現在，高周波を用いて肺静脈を電気的に隔離する方法と，バルーンカテーテルで肺静脈入口部を治療する方法がとられる（**図9**）。

心房細動に関する最近の研究の動向として，洞調律時の 12 誘導心電図に人工知能の技術を応用することで，心房細動の将来の発生を予測する試みがなされている[19]。また，ウェアラブル型心電計を用いて心房細動の早期発見を行い，塞栓症の一次予防治療を行う動きが出ている[20]。今後の研究成果を待ちたい。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 野上昭彦ほか：不整脈非薬物治療ガイドライン 2018 年改訂版．2018. https：//wwwj-circorjp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogamipdf. 2022 年 4 月 15 日閲覧
2) Latchamsetty R, et al：Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol 2019；5：537-550.
3) Marcus GM：Evaluation and management of premature ventricular complexes. Circulation 2020；141：1404-1418.
4) Jouven X, et al：Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. N Engl J Med 2000；343：826-833.
5) Morshedi-Meibodi A, et al：Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community：the Framingham Heart Study. Circulation 2004；109：2417-2422.
6) Refaat MM, et al：Exercise-induced ventricular ectopy and cardiovascular mortality in asymptomatic individuals. J Am Coll Cardiol 2021；78：2267-2277.
7) Frolkis JP, et al：Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. N Engl J Med 2003；348：781-790.
8) Ichikawa T, et al：Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the risk stratification of right ventricular outflow tract-premature ventricular complex patients. Europace 2016；18：138-145.
9) Haissaguerre M, et al：Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Circulation 2002；106：962-967.
10) 孚田　浩：―第 18 回頻拍症カンファランス―12 誘導心電図波形を用いた特発性心室不整脈起源の診断．心電図 2010；30：453-465.
11) Bisteni A, et al：Ventricular premature beats in the diagnosis of myocardial infarction. Br Heart J 1961；23：521-532.
12) 石川恭三：新しい心電図の読み方：初版・中級・上級．興和医報別冊．1990.
13) Dewland TA, et al：Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation：a cohort study. Ann Intern Med 2013；159：721-728.
14) Lin CY, et al：Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. J Am Heart Assoc 2015；4：e002192.
15) Gunda S, et al：Consequences of chronic frequent premature atrial contractions：association with cardiac arrhythmias and cardiac structural changes. J Cardiovasc Electrophysiol 2019；30：1952-1959.
16) Larsen BS, et al：Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2015；66：232-241.
17) Haissaguerre M, et al：Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998；339：659-666.
18) Bahnson TD, et al：Association between age and outcomes of catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation：results from the CABANA trial. Circulation 2022；145：796-804.
19) Khurshid S, et al：ECG-based deep learning and clinical risk factors to predict atrial fibrillation. Circulation 2022；145：122-133.
20) Svennberg E, et al：Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP)：a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. Lancet 2021；398：1498-1506.

オピニオン

“パンデミックの終わり”の始まりとなるのか

直江知樹*

3回目の新型コロナウイルスワクチン（ブースター）を接種した人の割合は，2022年4月時点で日本の人口の半数を超えたという。しかし若年層では，副反応への懸念や低い重症化リスクのため，接種が伸び悩んでいるようである。さて前著[1]で新型コロナウイルスmRNAワクチンについて紹介する機会を得た。あれから2年，ワクチンの普及やオミクロン株の出現によって，COVID-19の様相もかなり変わってきた。EUや米国では「本格的なパンデミック」は終わったとの見方もあり，経済・社会活動が本格的に回復しつつある。一方，中国ではロックダウンが続いている都市もあり，予断を許さない状況にある。本稿では，これまでの罹患状況を振り返り，ブースター接種や今後の予測についても触れてみたい。

Ⅰ．これまでにどのくらいの人々が新型コロナウイルス感染症に罹患したのか

表1に世界各国における新型コロナウイルス感染者・死亡者の数と割合を累計で示した[2]。このデータには未受診や未検査などの感染者は含まれないし，再感染者の取り扱いなどの限界はある。しかし，国別に大きな差があること，特に東南アジアでは感染率・死亡率が少ないことを改めて教えてくれる。

COVID-19感染後では血清中抗N（ヌクレオカプシド蛋白質）抗体が陽性となるが，抗S（スパイク蛋白質）抗体は予防接種でもほぼ100％陽性となることが知られている。これらを指標とした血清疫学調査も行われている。5都府県（東京都，大阪府，愛知県，福岡県，宮城県）では住民台帳をベースとして血清を定期的に調査しており，**図1**に東京都と愛知県のデータを示した[3]。抗N抗体はどの都府県でも陽性率が上昇しており，最も高い陽性率を示したのは直近の東京都における6％弱であった。ちなみに各都府県とも2021年12月の調査以降では抗S抗体は95％以上で陽性であった。これは参加同意者におけるワクチン接種率が高いことを意味するので，対象者に一定の偏りがありそうである。さらに血清検査では再感染を評価できないことや，抗N抗体も時間とともに減少することにも注意が必要だ。いずれにしても，日本では大半の人々は現時点でも未感染と考えて良いであろう。

一方，海外の抗N抗体陽性率はどうであろうか。2020年3～5月に米国，スペイン，イギリス，スイスでは第一波に襲われたが，その直後のデータでは，抗体保有率は5～20％と高く，感染の少なかったアイスランドでは0.4％であった[4]。最近，全米での7万人を超える大規模な調査（**図2**）が報告された[5]。2021年12月以降に抗体保有率が顕著に増加しているのは，オミクロン株流行によるものであろう。若年になるほど保有率が高く，0～17歳では70％を超えている。元来，小児におけるCOVID-19罹患は少ないとされてきたが，米国では若年者における無症候感染者が多いことに

* Tomoki Naoe：『現代医学』編集委員長 / 国立病院機構名古屋医療センター名誉院長

表 1　世界各国における新型コロナウイルス感染者・死亡者（2022 年 4 月 30 日）

	人口（万）	感染者数（万）	感染者数／人口	死者数（万）	死者数／感染者数	死者数／人口 1 万
世界	787,500	51,308	6.5%	623 ＊	1.2%	7.9
インド	138,000	4,307	3.1%	52	1.2%	3.8
米国	33,100	8,132	24.6%	99	1.2%	29.9
ブラジル	21,256	3,043	14.3%	66	2.2%	31.1
ロシア	14,593	1,790	12.3%	37	2.1%	25.4
日本	12,647	784	6.2%	3	0.4%	2.4
ベトナム	9,733	1,064	10.9%	4.3	0.4%	4.4
トルコ	8,433	1,503	17.8%	10	0.7%	11.9
ドイツ	8,378	2,479	29.6%	14	0.6%	16.7
英国	6,788	2,221	32.7%	18	0.8%	26.5
フランス	6,527	2,878	44.1%	15	0.5%	23.0
イタリア	6,046	1,640	27.1%	16	1.0%	26.5
韓国	5,126	1,723	33.6%	2.3	0.1%	4.5
スペイン	4,675	1,183	25.3%	10	0.8%	21.4
アルゼンチン	4,519	907	20.1%	13	1.4%	28.8
台湾	2,340	12	0.5%	0.09	0.8%	0.4
スウェーデン	1,044	250	23.9%	1.9	0.8%	18.2
イスラエル	934	408	43.7%	1.1	0.3%	11.8

＊ 2022 年 5 月 2 日 WHO は，2020～2021 年における超過死亡数（excess deaths associated with the COVID-19 pandemic）は 1,490 万人と発表している（14.9 million excess death associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021）。

（文献 2 より作成）

驚く。米国では感染率の高さによって，集団免疫を形成しつつあるのではなかろうか。日本でも今後の感染対策を考える上で，幼年～若年層のサーベイランスが求められる。

Ⅱ．オミクロン株とブースター接種について

2021 年 11 月に南アフリカ等で見出された オミクロン株はたちまち世界各地に広まった。1 カ月も経ずにデンマークではそれまでの BA.1 系統から BA.2 系統への置き換わりが報告された。日本でも 2022 年 4 月には流行の主体は BA.2 系統に置き換わった。オミクロン株の構造で研究者が驚いたのは，変異の多さである[6]。S タンパク質に限っても，30 カ所以上のアミノ酸変異あるいは欠失を有している。この変異によって従来のほとんどの抗体薬が無効な上に，ワクチン免疫が成立している人々もオミクロン株に感染する。ただ，これまでのワクチンでは重症化予防の効果を有するとも考えられた。

ところがブースター接種（3 回目ワクチン）後の血清からオミクロン株中和活性が検出され[7]，ブースターによるオミクロン株感染への予防効果も相次いで報告されるようになった[8]。2022 年 1 月 21 日，米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention）はこれらの報告に基づい

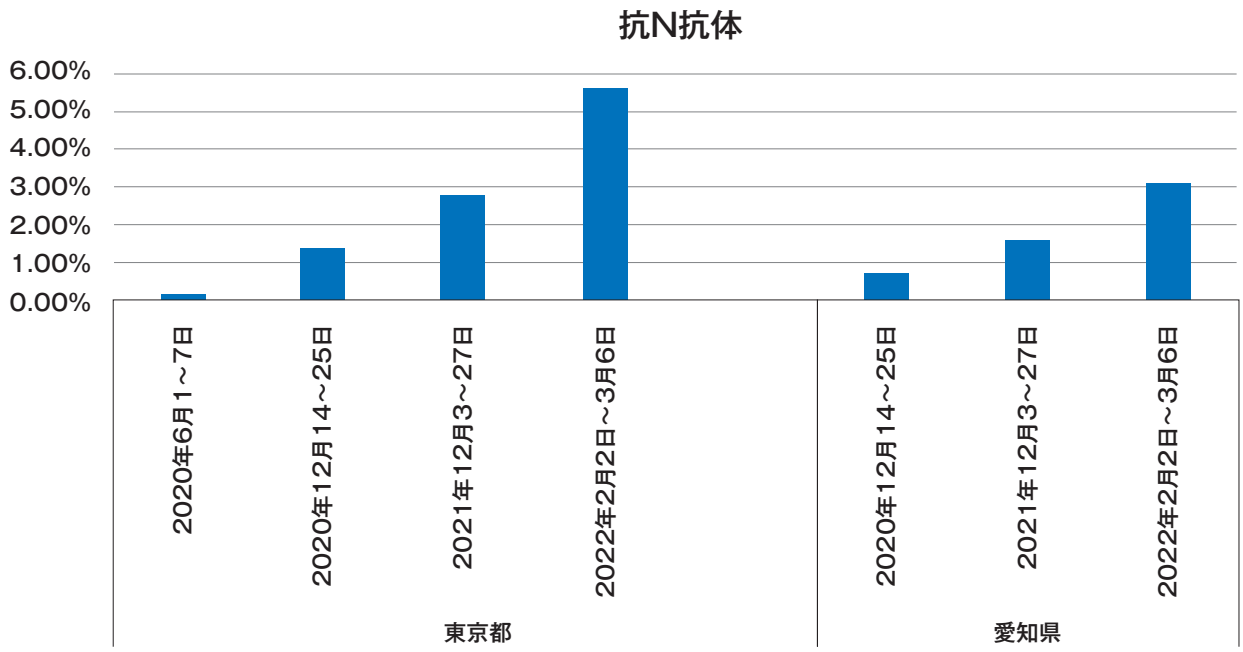


図１　日本の血清疫学調査における抗 N タンパク質抗体陽性率

国立感染症研究所「2021 年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告」（2022 年 4 月 27 日）から作成。対象は各都府県 3,000 名の参加者を目指して参加協力の案内が発送され研究参加に同意をした人。実際には 2,000 人弱の参加があった。

（文献３より引用）

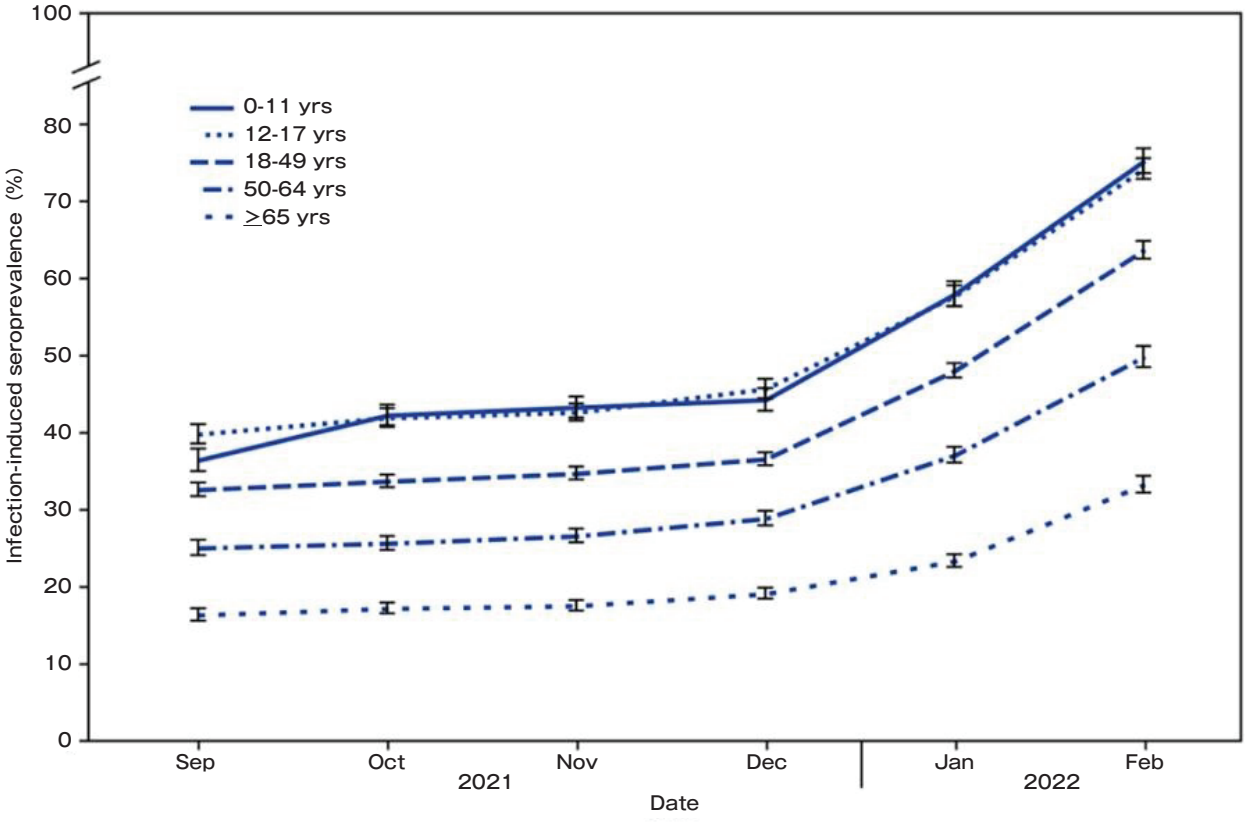


図２　米国の血清疫学調査における抗 N タンパク質抗体陽性率

（文献５より引用）

て，オミクロン株への予防効果を認めブースター接種を推奨するに至った。中和抗体低下を回避するために始まったブースター接種であったが[9]，ブースター接種によってオミクロン株までカバーできることは意外であった。残念ながらオミクロン株に対する予防効果は，2 回目のブースター接種後 3 ～ 4 カ月で低下するという限界も見えている[10]。ブースター接種で抗オミクロン抗体が産生され早期に減衰するというメカニズムについては，今後さらなる研究が必要である。

Ⅲ．今後の展望

日本では 2022 年 1 ～ 2 月の第 6 波がピークアウトしても，感染者数の減少は遅延している。前述のように未感染者も多いので，まずはブースター接種のペースを上げていくべきであるが，ブースター接種をいつまで継続するべきか，どこまでを対象とすべきかが新たな問題となっている。

mRNA ワクチンメーカーは，既にオミクロン株に特化したブースターワクチン開発をスタートしている。動物モデルの段階ではあるものの，オミクロン株に特化したブースターと従来型ブースターでは両者の免疫誘導性に大きな差はなかったと報告された[11]。また，次回の大きな波がオミクロン株あるいはその派生型とも限らない。当分，従来型ワクチンの寿命は伸びるのではないだろうか。

欧米では感染率・ワクチン接種率ともに高いことを考えれば，パンデミックの終焉を迎えつつあるとの見方は頷けるところもある。一方，感染率の低いアジアあるいはアフリカにおいては，その判断は時期尚早ではないだろうか。少なくともエンデミックな感染を繰り返す可能性の方が高そうである。ロンドンにおける感染者フォローアップ観察研究では，感染後にワクチンを 2 回接種した群は，ワクチンのみの群や感染のみの群よりも再感染率が低いことが報告されており，“ハイブリッド免疫”が持続性の点で最強とさえ言われている。ただ今後の新型変異株について，この知見が当てはまらない可能性も高い。京都大学・西浦 博教授の予想によれば，オミクロン級ウイルスの出現リスクは「平均して数年以内に 1 回のペース」だそうだ（2022 年 4 月新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード）。今後ともウイルス監視を続けるとともに，免疫持続性があり免疫エスケープに強い第 2 世代のワクチンが，是非とも日本から，創出されることを期待したい。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 直江知樹：新型コロナウイルスワクチン開発は新しい物語となるか．現代医学 2021；68：143-147.
2) COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). https://coronavirus.jhu.edu/map.html. 2022 年 4 月 30 日閲覧
3) 鈴木　基：2021 年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告　2022 年 4 月 27 日 . https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11118-covid19-79.html. 2022 年 4 月 30 日閲覧
4) Gudbjartsson DF, et al：Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med 2020；383：1724-1734.
5) Kristie EN, et al：Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies — United States, September 2021–February 2022. Morbidity and Mortality Weekly Report 2022；71：606-608.
6) Kumar S, et al：Omicron (BA.1) and sub-variants (BA.1, BA.2 and BA.3) of SARS-CoV-2 spike infectivity and pathogenicity：a comparative sequence and structural-based computational assessment. bioRxiv 2022. https://doi.org/10.1101/2022.02.11.480029
7) Garcia-Beltran WF, et al：mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 omicron variant. medRxiv 2021. DOI: 10.1101/2021.12.14.21267755.
8) Andrews N, et al：Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant. N Engl J Med 2022；386：1532-1546.
9) Bar-On YM, et al：Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israe. N Engl J Med 2021；385：1393-1400.
10) Bar-On YM, et al：Protection by a fourth dose of BNT162b2 against omicron in Israel. N Engl J Med 2022 (in press)
11) Gagne M, et al：mRNA-1273 or mRNA-omicron boost in vaccinated macaques elicits similar B cell expansion, neutralizing responses, and protection from Omicron. Cell 2022；185：1556-1571.

オピニオン

身体症状症の患者への対応

佐藤寿一*

内容紹介

身体症状症は，日常診療において最も対応が難しい病態の一つである。診断には，あらゆる身体疾患の可能性を除外しつつ，症状の原因となり得る患者が抱える不安やストレスを把握することが必要となる。

治療には患者および家族への説明が重要である。患者の辛さに共感する態度を示しながら病態について説明する。治療にあたっては身体症状症との付き合い方を指導する。また本稿では，受診のたびに症状を訴える患者に対する外来診療のストレスを軽減させる方法についても述べたい。

はじめに

心や身体の不調の訴えは大きく以下のように分けられる。

①器質的異常(生体組織自体の異常)が存在し，感覚神経を介して不調を感じている場合。通常のケガや病気による痛みなどが相当する。

②器質的異常はないが，心理的な原因によって自律神経系を介して一時的に機能的異常(生体組織の働き方の異常)を起こし，それによって不調を感じている場合。狭義の自律神経失調症や過敏性腸症候群などが相当する。

③器質的異常も機能的異常もなく，実際には不調もほとんど感じていないが，疾病利得(保険金や訴訟など外的な理由で疾患の認定が自分にとって有利に働くこと)のために不調を訴えている(自分でもウソと自覚しているしなぜウソをつくのかもよく分っている)場合があり，これを詐病と言う。

④器質的異常も機能的異常もなく，実際には不調もほとんど感じていないが，心理的な原因により不調を訴えてしまう(自分でも本当はウソと自覚しているがなぜウソをつくのかは分っていない)場合。虚偽性障害と呼ばれ，通常は病者の役割を演じ，他者の関心や同情を得ることが隠れた動機となっている。

⑤器質的異常も機能的異常も存在しないが，不安やストレスが原因で脳の誤認識が生じて，実際に不調を感じている場合。症状は意図的ではない(本人がわざと症状を作り出しているわけでもなければ，症状があるようなふりをしているわけでもない)。DSM-Ⅳ(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)では身体表現性障害，DSM-5では身体症状症というカテゴリーに属する。

Ⅰ．身体症状症の診断についての説明

身体症状症の患者の診療においては，患者および家族への説明が重要となる。診断に関しては以下のように説明する。「症状を感じる部分は脳であり，その刺激は身体の損傷からくる場合と，ストレスや不安によりこころが病んで生じる場合とがある。どちらの場合も患者にとって辛い状態です。」「今，あなたが抱えている症状は，これまで

* Juichi Sato：名古屋大学医学部附属病院総合診療科

の病歴(症状の部位や程度の不安定さ，種類の不明確さ，症状の経過と心理･社会背景との関係)および検査(血液検査結果，画像検査等で異常がないこと)から，身体要因に伴う症状ではないと診断します。」

Ⅱ．身体症状症の治療方針についての説明

治療方針に関しては以下のように説明する。「症状を手術や薬などで取り除くことはできません。ただし，抱えているストレスや不安が軽減すれば症状は改善するはずです。」「ストレスが高じて不安や抑うつ気分が高まり症状が悪化しているので，抗不安薬や抗うつ薬を服用することで症状をいくらか軽減することができますが，対症療法であり根本的な治療ではなく，また抗不安薬は倦怠感をもたらす可能性があります。」

今後の生活に関する説明も重要であるため，以下に記載する。「しばらくは症状と上手くつきあっていく覚悟が必要です。」「症状に振り回される生活から脱却を図るために，もし症状がなくなれば，何をやりたいのか，何をやらなければならないのかという生活の目標を立てましょう。」「症状の強さを気にするのではなく，症状を抱えた状態でも，目標としていることを少しでも実行し，どれだけ実行できたかに関心を向けるようにすることが大切で，それにより症状に囚われることから徐々に解放され，症状が軽減していく可能性があります。」

Ⅲ．身体症状症の患者に対する外来診療の心構え

なかなか症状が改善しない再診外来診療は気が重くなりがちだが，以下のことを心掛けるとよい。まず，受診のたびに患者が症状を訴えることを許容することである。患者の症状を取り除きたいというのが医師としての心情だが，それを診療の目標に掲げると虚無感が生じる。問題となっている心理･社会背景が簡単には解決しないかぎり症状はなかなか軽減しないという達観も必要である。そして，患者が目標としている生活をどのくらい実践できたかを会話の中心にもってくる。また，患者はたびたび身体要因による症状ではないかと心配するが，その都度医学的見地から安心を担保することが重要である。一回の診察時間を 15～20 分程度というようにあらかじめ設定して，それを患者にも了承していただくことも大切である。

症状が治らないのに患者が通院を続けるのは，そこでの診療を患者が受け入れているからであり，自分が抱えている心理･社会背景の問題を理解してくれて，自分の症状に共感してくれる医師の外来診察後には，多少なりとも症状が軽減していることを自覚しているからである。いつか，心理･社会背景の問題が解決に向かうときや，心理･社会背景の問題に対する耐性ができたとき，患者は症状から解放されるので，それまで気長に付き合っていくという姿勢が外来診療のストレスを軽減するのに有用である。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

オピニオン

次世代シークエンス解析で見つかる二次所見

関戸好孝*

難治がん患者に対し，がんゲノム医療中核拠点病院，がんゲノム医療拠点病院，かんゲノム医療連携病院で遺伝子パネル検査が行われている。FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルやOncoguide™NCC オンコパネルシステムといったキットを用いて，限られた数(それぞれ 324，124 遺伝子)のがん関連遺伝子の検査が行われる。新たな治療薬の適応や治験に紹介できる症例が見つかる場合もあるが，その頻度は低い。一方，がん細胞に生じた後天的な体細胞突然変異ではなく，生殖細胞系列の，すなわち先天性の遺伝子変異(バリアント)が見つかることもある。そこでは，当該患者のがんの原因である場合と，因果関係が認められない(分からない)場合がある。

現在，次世代シークエンスの技術革新と低コスト化により，全エクソーム，全ゲノム解析が研究レベルを超えて実臨床レベルで様々な疾病の診断や治療法の選択のために行われる時代になりつつある。以前の網羅的な遺伝子解析研究では，技術の不確実性等の理由で，患者に対して開示を行わない前提で同意を得ることが主流であった。しかし，検査精度の向上や遺伝子と疾患の因果関係の理解が深まり，患者が受診時に問題とする疾患の原因や治療に関連する遺伝子ばかりでなく，全く別の疾病の原因遺伝子異常の保因者，未発症者であることが確実に分かるようになった。いわゆる二次所見(secondary finding)問題である(＊偶発所見や二次所見と区別されたりすることもあるが，国内外でも定義が異なり，ここでは疾患に関わる遺伝子変異について論じる)。

どの二次所見を被検者にどう開示するかは非常に悩ましい問題である。最近，ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics：米国臨床遺伝・ゲノム学会)が，次世代シークエンスで得られた二次所見に関する遺伝子リスト第 3 版を発表した[1,2]。当学会からの 2013 年，2016 年に続く改訂版であり，第 2 版の 58 遺伝子から 73 遺伝子に増えている。ACMG では今後毎年遺伝子リストを更新して発表するようである。ACMG が遺伝子リストを公表する際に留意した点として，患者の過剰な負担を最小限に抑えつつ，予防法や治療法があるなどの患者に伝える点で意味のある遺伝子の最小リストを推奨すること，そして結果は医療機関・検査機関に伝えられ，そこで最終判断することを求めている。

考慮すべき 73 遺伝子は，4 つの疾患カテゴリーに分かれている。遺伝性腫瘍は 16 疾患で 28 遺伝子，心血管疾患は 9 疾患で 33 遺伝子，先天性代謝異常は 4 疾患で 4 遺伝子，その他 6 疾患で 8 遺伝子である。

筆者はがんゲノムが専門であるので，がんに関するリストの内容は納得のいくものであった。遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)の *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子，リンチ症候群の 4 つの遺伝子は，第 1 版より入っている。HBOC では新たに *PALB2* も加えられた。

* Yoshitaka Sekido：愛知県がんセンター研究所
分子腫瘍学分野

以前から，がん以外の生殖細胞系列変異が二次所見として明らかになった場合，どの遺伝子を開示するべきか疑問を持っていた。極めて難治性の神経筋変性疾患の場合はどうするのか？ 本提言ではハンチントン舞踏病などの Triplet Repeat 病はリスト外とされていた。現在では治療法が望めないこともあり，個人的には納得のいくものであった。

心血管疾患では，致死性不整脈（突然死）を引き起こす先天性 QT 延長症候群（LQTS）やブルガダ症候群などの遺伝子が含まれていた。*LQT1, 2, 3* 遺伝子は既に日本でも保険診療で検査が可能であることを，本論文をきっかけに初めて知った。また，先天性の代謝異常症候群はどうか？ これも，米国の新生児マススクリーニングの現状を踏まえ，慎重に遺伝子の選択が行われている。例えば，遅発性に発症する疾患が存在し，早期診断が困難であることなどが判断の基準となっている。日本におけるマススクリーニングの現状に合わせて，考慮すべき遺伝子もあるのではないかと感じた。第 3 版では，ビオチニダーゼ欠損症の *BTD* 遺伝子が新たに加えられている。

その他の疾患で目を引いたのが，悪性高熱症の原因遺伝子（*RYR1*，*CACNA1S*）である。10 万人の全身麻酔で 1 名が発症し，従来は発症すればほとんど死亡していたが，特効薬の出現により最近の死亡率は 10% である。その保因者を同定して患者に開示することは，極めて重要であると感じた。

現在，わが国における遺伝子解析研究でも，こういった情報を患者・家族に開示する方向での試みが始まっている。しかし残念なことに，全国的ながん研究グループの研究ではがん遺伝子のみの開示に留まっている状況である。本来は，専門外の領域であってもそれを専門とする病院や学会，そして遺伝カウンセラーとの連携で，前向きに開示する方向を模索すべきではないかと考える。少なくとも次世代シークエンスで得られた二次所見の開示に関する，わが国にマッチした指針やガイドラインが欧米に遅れることなく，適宜公表・アップデートされることを期待する。

利 益 相 反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Miller T, et al：ACMG STATEMENT：ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencings：a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine 2021；23：1381-1390.
2) Correction to：Miller T et al：ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Author links open overlay panel. Genetics in Medicine 2021；23：1582-1584.

オピニオン

新型コロナウイルス感染症と日本の医療

齋藤伸治*

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)との戦いは3年目となり，未だ出口が見えない状況にある。ヨーロッパでは共存への動きが加速する一方，中国はゼロコロナ戦略を継続し都市封鎖を行っている。変異するウイルスに翻弄され，答えのない戦いを強いられる医療現場の疲弊は著しい。戦後日本の医療で，これまでにない危機を経験したことにより，わが国の医学・医療の隠れていた課題が浮き彫りになったと感じている。その意味では，変化を嫌う日本の医療にとって，COVID-19は現代の黒船の役割を果たしたのかもしれない。

今回，新しい技術としてmRNAワクチンが短期間で開発され，大きな役割を果たしたことは科学の金字塔として長く記憶されるものと思われる。Nature，ScienceやCellといったトップジャーナルに掲載された論文の中に占めるCOVID-19関連研究は驚くほど多い。世界中の科学者がCOVID-19へ迅速かつ精力的に取り組んだことがよく示されている。また，ワクチンについてはイスラエルに代表されるように国レベルで大規模に取り組まれ，その結果がNEJM誌やLancet誌に掲載されている。医学界が総力を挙げてCOVID-19に取り組んでいるが，残念ながら日本の貢献はとても少ない。かつて，日本は医学研究において指折りの業績を誇っていたが，今回のCOVID-19危機では世界をリードする役割は果たせなかった。もちろん，日本経済の停滞による研究費不足もその理由の一つであろう。しかし，それ以上に，これまでにない状況への柔軟な対応を講じることの難しさがあったのではないかと考える。

医学研究のみではなく，医療現場の対応もよく似ている。平時から緊急事態に対応するために，大胆に病床を再編し，医師の役割を変えることは難しかった。中小の病院では人的にも資源的にも対応ができず，一部の大病院に頼らざるを得なかった。専門分化が進んだ日本の医療システムの柔軟性の欠如が示されたものと思われる。

COVID-19は突然，なんの前兆もなくやってきた。しかし，社会，疾病構造や科学技術の変化はゆっくり，時に急速にやってくる。従って，医学・医療は時代に即して適切に柔軟に変化し続けなければならない。そうしなければ，いつの間にか硬直し，脆弱なシステムとなり，活力を失う。

私が専門とする小児科を考えると，2022年の出生数は70万人台と予想されている。ちなみに1974年は200万人以上であった。私が医学部を卒業した1985年は140万人だったので，約40年で半減することになる。乳児からのワクチン接種の普及により，小児の感染症は激減した。今の研修医が小児の細菌性髄膜炎を診ることは稀である。そして，COVID-19の感染予防対策によりマスク・手洗いが徹底されたためか，この2年間インフルエンザの患者は一人も診ていない。小児医療を取り巻く環境はすっかり様変わりしている。だから，小児医療自体も変わらなければならない。

COVID-19がなくても私たちは過去にとらわれず，変わり続けることでしか活力を維持することはできない。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

* Shinji Saitoh：名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

オピニオン

赤ちゃんの頭のかたちに思う

若 林 俊 彦*

「赤ちゃんの頭のかたち」に変形がある場合，まずは舟状頭蓋に代表される矢状縫合早期癒合症や特徴的な顔貌を呈するクルーゾン病，四肢にも所見を認めるアペルト症候群などの複雑な頭蓋骨縫合早期癒合症を思い浮かべる。しかし，それほど頻度の多い疾患ではないし，外来で遭遇することは滅多にない。だが小児科医からは，乳児健診の際に，お母さんから「この子の頭の形は大丈夫でしょうか」との質問を受けるケースはかなりあると伺った。軽度変形頭蓋（斜頭）の場合，知能発育には特に障害はないので治療の対象にはならない。今でこそ，丸刈り坊主頭の子供はあまり見なくはなったものの，帽子をかぶったり，メガネやマスクをかける時に左右の耳介の高さが異なることが原因で，いろいろとトラブルになる事例が多いと伺った。

報告によると，乳児の 1,000 人に一人の割合で，頭蓋骨縫合早期癒合症の症例が存在すると言われていた。だが近年では，その割合はもっと多いのではないかと言われている。また，手術に至らずとも，早期に頭蓋骨の矯正を試みた方がいいと思われる症例が実に乳児の 3% にも及ぶとの報告がある。しかもその治療のタイミングは生後３～６カ月の間がベストと伺うと，この診断は的確に実施しなくてはならない。しかし，一歩踏み込んで，どのように進めるべきかを思い巡らしてみるに，まず第１に，「どの診療科がこの診断に主に携わっているのか？」から迷ってしまう。脳神経外科，小児科，形成外科，耳鼻咽喉科，口腔外科のいずれか？また，診療科はもとより，その変形頭蓋の診断基準はどのように決定されているのかを示す明確なガイドラインは，本邦には見当たらない。ましてや，欧米人と東洋人の頭蓋骨の形状は自ずと異なるので，人種を考慮に入れた的確な判断基準となると，まだまだ報告もわずかである[1~3]。

まず，頭蓋変形を疑った場合，どのように診断をするのか。ガイドラインではほとんどの場合，画像診断は必要ないとされる。また，小児，特に乳幼児に対しては『no CT policy』と表現される考え方があり，頭のかたちのスクリーニング目的で CT 検査を行うことには賛同できない。しかし一方で，疾患に伴う頭蓋変形を見逃され，診断が遅れる場合があるとも聞く。よって，被ばく線量の比較的少ない頭蓋骨３方向のレントゲン写真を元に診断しているというのが現場の声である。これに対して，現在，頭蓋骨形状を計測する目的では，５方向（前後左右及び上）からの写真撮影を元に３DCG（３次元空間）にて立体的に乳児の頭蓋骨を再現する方法があるのは素晴らしい。この形状から，本来その子のあるべき頭蓋骨の理想的な形を想定して，そのズレを算定し，客観的な算出方法から，その程度を４段階に分類する。第１及び第２段階までは，乳児が自然に寝返りを打つうちに頭部の均整が取れるようになり，自然に形が整う。その一方，第３及び第４段階となると，乳児が自然に寝返りを打てないほどの頭部の歪みがあり，

* Toshihiko Wakabayashi：医療法人ナゴヤガーデンクリニック / 名古屋大学名誉教授

その自然修正が叶わないという。この，「手術をするほどの歪みや縫合不全ではないものの，放置すれば変形頭蓋が改善しない」場合，現時点では矯正ヘルメットの治療がもっとも効果が高いとされる。

この矯正ヘルメットは，外見はボクシングなどのプロテクターと似ているが，外からの衝撃を守るのではなく，ヘルメット内の頭蓋骨の変形を修正しているのである。早い子では，実に装着１カ月で頭蓋骨変形が顕著に改善するのが見られるという。しかし，ほぼ24時間の装着が必要なことと，乳児が自ら脱帽してしまうようになる１歳前後までに治療を終了する必要があり，そのタイミングがとても重要となってくる。本治療法は，医療行為として承認されているものの，まだ保険収載されていないため自費診療となる。高額な医療費を家族に負担させることも大きな課題である。しかし，この治療はタイミングを逸すと，あとから追加できるものではないため，医療現場と家族の悩みは今でも続いている。

この度，中部地区で初めて，某クリニックが「赤ちゃんの頭のかたち外来」を標榜した。診断医の選定と検査方法及びその後の経過観察対応にはまだまだ課題が多く，今後の臨機応変な対応が必須である。だが，その予約枠はすぐに満員となっている現状は見過ごせない。

謝　辞

本原稿作成にあたり，あいち小児保健医療総合センター脳神経外科部長の加藤美穂子先生，長倉正宗先生のご高閲をいただきました。ここに御礼申し上げます。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Aihara Y,et al：Cranial molding helmet therapy and establishment of practical criteria for management in Asian infant positional head deformity. Childs Nerv Syst 2014；30：1499-1509. DOI 10.1007/S00381-104-2471-y.
2) Noto T,et al：Natural-course evaluation of infants with positional severe plagiocephaly using a three-dimensional scanner in Japan：comparison with those who received cranial helmet therapy. J Clin Med 2021；10：3531. DOI 10.3390/jcm10163531
3) 日本頭蓋健診治療研究会監修：小児の頭蓋健診・治療ハンドブック - 赤ちゃんの頭のかたちの診かた . 2022.

「現代医学」誌編集委員会

委員長兼編集責任者
直江知樹

顧問
伊東重光　中川喬市

副委員長兼編集者
稲垣宏　佐藤寿一　杉浦一充
関戸好孝　中村二郎

委員
安藤雄一　稲福繁　齋藤伸治　杉村公也
豊嶋英明　仁田正和　菱田仁士　平野耕治
山内一信　若林俊彦

担当副会長
加藤雅通

担当理事
間瀬光人　浦田士郎

令和4年6月24日　発行
愛知県名古屋市中区栄4丁目14番28号
公益社団法人 愛知県医師会
発行者　柵木充明
東京都千代田区神田神保町2丁目14番地 朝日神保町プラザ
制作　合同会社 クリニコ出版