

現代醫學

Vol. 69 No. 2

—座談会—

- 1 フレイル・サルコペニア対策による健康寿命延伸：荒井秀典^{ほか}

—特集：うつ病・うつ状態—

- 11 うつ病・うつ状態(気分障害)を特集するにあたり
～多診療科・多分野の連携を目指して～：尾崎紀夫
- 13 小児期のうつ病・うつ状態：高橋長秀
- 18 妊産婦のうつ病・抑うつ状態：中野有美
- 23 勤労者のうつ病・うつ状態：一般科の医師に望まれる初期対応：内藤宏
- 26 うつ病・うつ状態の睡眠障害：熊谷怜子^{ほか}
- 30 がん患者のうつ病・うつ状態：明智龍男
- 36 高齢者のうつ病・うつ状態：深津孝英
- 39 双極性障害のうつ状態：徳倉達也

—特集：てんかん—

- 44 序～てんかんを特集するにあたって～：若林俊彦
- 45 てんかん診療の現状と今後の展望：兼本浩祐
- 48 成人のてんかん診療の現状と課題：鈴木将史^{ほか}
- 53 小児及びAYA世代のてんかん診療の現状と展望：夏目淳
- 56 てんかん外科の現状と展望：前澤聡^{ほか}
- 60 てんかんの患者が利用できる社会福祉制度について：後藤紋香^{ほか}

—臨床トピックス—

- 67 肝門部領域胆管癌の内視鏡的診断とドレナージ：川嶋啓揮^{ほか}
- 72 COVID-19 研究～最新の話～：石井誠
- 77 医学教育パラダイム・シフト：最近10年の動向と今後：高桑修^{ほか}
- 81 2型糖尿病治療の進化と深化：神谷英紀
- 85 入院患者の急変に迅速に対応するには：RRSの院内普及への工夫：藤田義人
- 91 サルコペニア嚥下障害に対する口腔外科的対応：吉田光由

—グラフ—

- 96 皮疹の見方：爪の色の変化と疾患：松本義也
- 100 ECGの読み方(4) ST-T：急性心筋梗塞とたこつぼ症候群：渡邊英一

公知申請による未承認薬や薬剤の適応外効能の保険適用

WHO 腫瘍分類：過去，現在，未来

診療における薬理遺伝学検査について

アイフレイルとは何か？

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 69 No. 2

December 2022

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

- 1 Prolonging Healthy Life Expectancy by Management of Frailty and Sarcopenia :
H. Arai et al.

—SPECIAL FEATURES : Depression and Depressive Disorders (Mood Disorders)—

- 11 On the Special Issue of Depression and Depressive Disorders (Mood Disorders) :
Aiming for Cooperation among Multiple Departments and Fields of Medicine :
N. Ozaki
- 13 Pediatric Depression : N. Takahashi
- 18 Depression in Pregnant Women and New Mothers : Y. Nakano
- 23 Depression and Depressive State of Workers : Initial Response in Primary Care :
H. Naitoh
- 26 Sleep Disorders in Depression : R. Kumagai et al.
- 30 Depression in Patients with Cancer : T. Akechi
- 36 Depression and Depressive State in Elderlies : T. Fukatsu
- 39 Depression in Bipolar Disorder : T. Tokura

—SPECIAL FEATURES : Epilepsy—

- 44 In Featuring Epilepsy : T. Wakabayashi
- 45 Status Quo and Prospect of Epilepsy Treatment : K. Kanemoto
- 48 Current Status and Problems in the Treatment of Adult Epilepsy : M. Suzuki et al.
- 53 Epilepsy in Children, Adolescents and Young Adults : J. Natsume
- 56 Current Status and Future Prospective of Epilepsy Surgery : S. Maesawa et al.
- 60 Social Welfare Programs Available to Epileptic Patients : A. Goto et al.

—CLINICAL TOPICS—

- 67 Endoscopic Diagnosis and Drainage for Perihilar Cholangiocarcinoma : H. Kawashima
et al.
- 72 COVID-19 Research ~Latest Topics : M. Ishii
- 77 Paradigm Shift in Medical Education During the Last Ten Years : O. Takakuwa et al.
- 81 Development of the Treatment for Type 2 Diabetes : H. Kamiya
- 85 How to Manage Life-Threatening Antecedents in Hospitalized Patients : the Tips for
Introducing Rapid Response System (RRS) : Y. Fujita
- 91 Dental Procedures for Sarcopenic Dysphagia : M. Yoshida

—GRAPHS—

- 96 Nail Color : Y. Matsumoto
- 100 How to Read ECG (4) ST-T Change : Acute Myocardial Infarction and Takotsubo
Syndrome : E. Watanabe

座談会 (2022年10月開催)

フレイル・サルコペニア対策による健康寿命延伸

【司会】荒井秀典*
【出席者】葛谷雅文**
野村秀樹†

前田圭介# 山田実##
鈴木みずえ†† (発言順)

荒井 健康寿命の延伸についての問題解決には、まだまだ啓発が必要な状況です。

フレイル、サルコペニアの名前の認知度は勿論、今後何をすべきかということが重要です。

まずは、葛谷先生に、その概念と定義、診断についてお話いただきます。

フレイル・サルコペニアの概念、定義、診断

■概念

葛谷 歴史的にみると、フレイルは1980年代に frailty と frail elderly という言葉で使用され始めています。

当時は自立しておらず介護が必要な高齢者、と捉えられていました。しかし、1990年代になり、frailty を種々の介入が可能な状況、すなわち可逆的な状態と捉え、老年医学的な介入により恩恵を受ける対象者を frail elderly として定義づける流れが出始めました。言い換えると frailty を physically independent (自立) と dependent (要介

護状態)の中間に位置する状態として定義する流れです。

その後、1997年にはCampbellとBuchnerはフレイルの評価として、1)骨格筋機能、2)持久力、3)認知機能、4)栄養状態評価、の4つの重要性を提案しています。その後、Friedらが身体的フレイルの定義として、1. 体重減少、2. 疲労感、3. 活動量の低下、4. 緩慢さ(歩行速度の低下)、5. 虚弱(筋力の低下)を診断項目として挙げ、「5項目のうち3つ以上当てはまる場合はフレイルと診断、一つか二つの場合は、フレイル前段階なしと判断する」と提案しました。

Friedらは、フレイル状態の高齢者は、将来において、生命予後、ADLの低下、運動障害、入院ならびに死亡のリスクが上昇する事を示し、さらにサルコペニアや、予備能力の低下、低栄養と関連させる理論を展開していきます。

本邦において「フレイル」という言葉が使われたのは、平成26年(2014年)に日本老年医学会から、

* Hidenori Arai :

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長

** Masafumi Kuzuya : 名鉄病院 病院長

Keisuke Maeda : 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 老年内科医長

Minoru Yamada : 筑波大学人間系 教授

† Hideki Nomura : あいち診療所野並 院長

†† Mizue Suzuki : 浜松医科大学 医学部看護学科 臨床看護学講座 老年看護学 教授



荒井秀典氏

大内尉義先生(当時：日本老年医学会理事長)と荒井秀典先生(当時：フレイルワーキング座長)の連名でフレイルに関するステートメントを表明されたのが最初であったと思います。

一方、サルコペニアは、1989年のローゼンバーグ(Irwin Rosenberg)が提案した言葉が最初であると思います。彼は The American Journal of Clinical Nutrition において、「骨格筋の減少とは、加齢現象という狭義の意味で捉えられ、みんな注目していない」と述べています。

骨粗鬆症がオステオポロシスという名で注目されているのに、この現象が注目されていないのはおかしい、名前が無いからだ。そこで、彼が提案したサルコペニアとサルコマレーシアを、皆さんが使うことになった。しかしこれは現在のサルコペニアの研究とは少し違っており、最初に彼が言い出した筋肉量の低下だけではなく、筋力の低下や、身体機能の低下が筋力に関するものとして重要視されています。

定義・診断法

サルコペニアに対する定義や診断法について、世界的にコンセンサスが得られたのは2010年のサルコペニア・ワーキンググループ(European Working Group on Sarcopenia in Older People: EWGSOP)が発表した論文ではないかとされ、「筋力の低下、身体能力の低下のいずれかが当てはまれば、サルコペニアと診断する」と定義づけています。

また、彼らはその分類として一次性(加齢性)サルコペニア、二次性(活動に関連する)サルコペニアという区別をし、さらにはその段階として、プレサルコペニア、重症サルコペニアという提案をしています。

その後アジアのAWGS(ASIAN working Group FOR SARCOPENIA)より、2014年にアジア版診断基準が、一方、EWGSOPからは、2019年に臨床の現場に則した症例の抽出や、重症度を判定するための改訂版の診断基準を付記したEWGSOP 2が公表されています。

2020年にはAWGSも、それを追うように、ア



葛谷 雅文 氏

ジア人の診断に考慮した、独自の診断基準を定義、ここでは二段階の診断方法を取り、臨床現場で使いやすいものとなっています。

荒井 葛谷先生からも、フレイル・サルコペニアの概念が発生するにあたり、栄養が大事な役割を果たしているというお話がありましたが、前田先生からは、老年栄養学という観点から、どのように予防し、いかにマネジメントするかをお話いただきます。

栄養の観点から、フレイル・サルコペニアへの対策について

前田 筋肉量の減少や筋肉のパフォーマンスの低下は、栄養問題でもあります。栄養アセスメント(評価)をする時には、脂肪量はもちろん、身体組成の筋肉量、筋肉の力、筋機能も必ず一緒に診るわけです。サルコペニアやフレイル、またはフレイルに関係する疲労感なども栄養アセスメントのなかで診ており、広い意味での栄養問題と捉えることができると思います。

高齢者の栄養問題

高齢者の栄養問題は、一般の成人のそれとは少し異なります。

一般の成人の栄養問題は、糖尿病、腎臓病、心臓病、肝臓病など、ほとんど疾病に関連したもので、その殆どが食事の調整によって栄養を良くするのではなく、疾患のアウトカムを良くするという考え方に基づいています。

一方、老年栄養という視点で見ると、サルコペニア、フレイル、低栄養、悪液質などの栄養状態そのものが悪いことから、それを維持、改善、予

防していかなければならないという考え方ができるのです。その意味では、高齢者と非高齢者の栄養問題は明らかに違うものと言えます。

高齢者の栄養問題に関わる要素は多く、例えば、食事摂取量が不足している高齢者が多いものの、その原因が加齢による食欲不振によるものもあれば、単身者世帯であることや、フードアクセスが悪いといった社会的な問題、または高齢者はあまり食べてはいけないという長年の教育などの文化的な問題、ポリファーマシーによる食欲不振などによるものも挙げられます。これらは非高齢の成人とは異なる要素です。

さらに、疾病に関連して栄養状態の悪化が挙げられます。悪液質をベースとする疾病や、入院時に食事制限を受ける疾病もあり、罹患によって栄養状態が悪くなるということを頻回に経験します。例えば、胃ろうの問題や人工栄養を導入する際の意味決定支援、認知症の食の問題や嚥下障害なども含めて、老年栄養という領域で診れると思います。

今後どうすればよいのか。栄養状態を回復させるためには、栄養摂取量を増やす方法と、栄養摂取量が少ない原因を除去する方法があり、このようなプラスとマイナスのアプローチをすることによって、フレイル・サルコペニア対策にも貢献できるものと考えます。

食事の強化

近年の臨床栄養学では、食事量を増やすための取り組みのファーストステップとして、まずは「食事の強化」（“Food Fortification”）＝【栄養価の高い調理】を選択するようにとされています。

例えば、病院によっては、主食のお米の中に脂分を少し混ぜたり、タンパク質のパウダーを料理に使うなど、栄養価の高い給食や料理を工夫して提供しています。それでも叶わないときは、ONS（Oral Nutrition Supplement）という経口栄養補助食を使います。ONSの使用はセカンドステップだと言われ、提供するのみではなく、摂取方法の指導をつけてあげることが重要だと言われています。



前田 圭介氏

ONSのエビデンスとして、シッフフィーディングがあげられます。食事以外のタイミング、つまり、おやつのような飲み方であり、これをしっかりと指導することで、摂取量が増えることがわかっています。また、Med-Pass（薬を飲むときの水の代わりにONSのドリンクを使う方法）でも、栄養摂取量が大きく増えるということがわかっています。

このように、提供するだけでなく、飲み方も指導するということが今後の重要なタスクだと思っています。

バリアを取り除く、つまり栄養状態が悪い、フレイルやサルコペニアの原因になっているようなものを取り除くというの、栄養状態の改善には重要だと思います。そのためには正確な診断と、それに基づいた原因の考察、というステップを必ず踏むこと。

評価、診断をして、患者が持っている個別のバリアについて、なぜそのような状態になっているかを考察する。原因の推論をし、個別に除去できるバリアなのか、除去できないのかを考え、アプローチ方法を考える。さらに、それを繰り返すサイクルをすることで、ネガティブな要素を取り除けるものと思います。

今後我々がなすべきことは、栄養摂取量を増やすためにできることを考え、悪くしている原因を考察、推論して、そこに手を入れていくことだと思います。これは、かかりつけ医だけでなく、看護師やケアマネージャーなどの力を借りながら、多職種プラス家族の協力を得ることによって、フレイル・サルコペニアの治療、予防、改善がなせるものと思います。

荒井 栄養の問題は非常に重要で、老年栄養学の概念も提唱していただきました。

栄養とフレイル・サルコペニアは行ったり来たりの関係にあるとのことですが、栄養摂取量が低下する要因として、年齢は勿論のこと、疾病によって、どうしても栄養が摂れない、間違った栄養指導によって食欲が低下してしまう、ということが、全身的にフレイル・サルコペニアを誘導してしまい、短期的には病気は良くなっても、長期的な予後が改善できない可能性がありますから、栄養を疾病管理の中に位置づけていく習慣を強化すべきというお話だったと思います。

次にフレイル・サルコペニアに対するアプローチとして、栄養と共に両柱となっている運動について、山田先生から教えていただきたい思います。

運動の観点からフレイル・サルコペニアへの対策について

山田 前田先生からお話いただきましたように、フレイル・サルコペニアには栄養と運動が重要です。

高齢者における運動に関するエビデンスとして、多くの研究報告があります。

例えば運動によって、筋力、筋肉量、歩行速度、バランス機能といった運動機能の向上が得られることがわかっていますが、近年ではそれ以外に、認知機能の維持向上への寄与、精神機能の改善への寄与、そういったことまで報告されるようになりました。

しかし、運動がいいということはわかっていますが、継続できないところが課題です。

とりわけ、量をこなさず、継続しなければならないという大きな壁があります。

例えばランニングや、スポーツクラブの入会者が増え、健康志向が強まったとも言われても、これはまだ一部の人たちであり、さほど前向きに運動に取り組んでいない人が多いのが実態です。

運動の重要性を伝える方法として、一緒にする人がいた方が続けやすいということがあります。具体的には、地域にある介護予防活動を行う拠点です。これは全国に10万カ所以上普及する拠点

なので、こういった施設に行けば、継続的に運動を続けられる可能性が増えます。

勿論、こういった場所できちんと行われているのかという議論もあります。確かに運動の専門家が常駐しているわけではないので、「正しい運動」ができているかということ、おそらく100%ではなく、60点、ときには50点程度の運動しかできてないかもしれません。とはいえそこに参加されている方々を追跡し、介護予防の効果が得られていることが解明されています。

これらの経緯から、多くの方々に参加して欲しいのですが、そういった拠点を知っているかを高齢者の方に聞くと、知らなかったり、知っていても参加できないという人が大勢いる現状を鑑みると、多くの人に紹介することは重要であると考えます。

そこで、医師会の先生方をお願いしているのは、多くの高齢患者さんにこういうところがあるから行ってみたいかという声かけをやっていただきたい、ということです。

そのためには、地域包括支援センターと連携をしながら、このような拠点の情報を有していただき、高齢患者に伝えて欲しいと思っています。

私達の調査によると、要介護状態にない高齢者の中でも、前期高齢者であれば70%程度、後期高齢者になると85%以上が何らかの疾病を持っているということがわかっています。

高齢者の大半は何らかの医療機関に受診しており、かかりつけ医がいます。その先生方からの声は特に偉大で絶大なので、お声がけいただき、高齢者の運動を促進していただきたいと思っています。



山田 実氏

また、抵抗感をもつ人も多いので、その場合は、まずはウォーキング。ウォーキングが最高の運動ではないというのもうなずけますが、それすらもできていない高齢者が相当いますから、まずはウォーキングから始めていただきたいと思います。

しかし、ウォーキングによる介護予防効果、フレイル対策効果も期待できることがわかっており、まずはウォーキング、できれば介護予防の拠点への参加を促して、運動を継続する体制を作りたいと思っています。

荒井 実際には、ウォーキングだけやっていたらいい、という考えの高齢者が非常に多く、ウォーキングプラス α 、いわゆるレジスタンス運動のような苦しい体操運動は苦手であると言う高齢者に、フレイル・サルコペニアを予防するためにはそういった運動が必要であると理解してもらうためにどのように指導していますか？

山田 運動というと時間を割いてしっかりやらなければならない、という発想の人が多く、日常の些細なところでの運動を指導しています。

例えば、「電子レンジでご飯を温める間や歯磨きのときにスクワットする」とか、「かかと上げ運動をしてみてもは」など、わずかな時間からでも構わないので、「こういう時に運動する」というマイルールを設けていただきたい。そこから徐々に習慣化されることを期待しています。

もっとやってもらいたいのですが、クリアできない人が多いという印象があり、まずは少し動いてもらうところからと思っています。

荒井 次は実際のプライマリケア、在宅医療現場において、どのように対処しているかをお聞きしたいと思います。

オーラルケア(口腔ケア)・口腔機能は非常に重要で、しっかりと診て、機能を改善することが、栄養状態の改善にもつながり、サルコペニア対策になるということから、プライマリケアの現場で、病気を見ながら同時にフレイル・サルコペニアを診る、たくさんの患者さんを診るのは困難になるかと思いますが、それについてはいかがでしょうか。

プライマリケア、在宅医療現場における、フレイル・サルコペニア、スクリーニング、診断、介入、および課題について

野村 2020年度に後期高齢者の健康診査のチェック項目にフレイルが入りました。通院患者のうち、フレイルのチェック項目に該当する数を調べ、要注意者の占める割合を検討しました。去年の夏から今年の夏までの約1年間、75歳以上の検診受診者が76例でした。平均年齢は80歳くらい、男女比は男性が3割弱、女性が6割強です。

チェック項目が全くなかった方が1/4程度、残りの3/4は何らかのチェック項目がついていました。実際に問診票を持って検診を受けに医師の前に来ても、検診の場では問診表の内容まではチェックができません。

しかし、事後的でもフレイルに気づきやすくなるので、広く普及するとフレイルの段階での介入がしやすくなり、とてもいい仕組みだと思っています。

■どのようなフレイルが多いのか

フレイルのタイプ別の割合について、最も多いのは身体的なフレイルでした。フレイル項目のチェックがあったうちの8割ほど、そしてその次がオーラルフレイルです。

従って、歩くのが遅くなりましたか？とか、硬いものが食べられなくなりましたか？とか、その2つを日常診療で聞いていくだけでも、ある程度よいのかな、と思っています。

チェックリストでチェックの付いた項目にどう



野村 秀樹氏

介入するののかということですが、たとえば外出ならば、1週間のうち何回家を出不すかと聞いて、「1回です」と言われたら「もう1回増やしてください」、「毎日出てます」と言われたら、「歩く時間を10分ではなくて20分にしてください」という指導にとどまっているのが現状です。それについては、医師一人でやるのではなく、多職種の協力が必要です。ただ、それぞれがフレイルに対してどの程度理解しているか不明確なことで、多職種でやるということを前提にした研修や教育の場が無いということもあり、具体化できていません。

生活習慣病の方に対して、運動習慣をつけてもらうために院内の空きスペースで筋力トレーニングやエルゴメーターをやっていただいたことがあります。続けられた要因を観察したのですが、運動に来る患者さん同士でお話し合いをするという目的が大きいなと感じました。

私達は「体のために運動しましょう、これを食べましょう、これはやめましょう」と話をしますが、高齢者に伝えるときは、「ここへ行くと友人がいてお話ができて楽しい、そしてついでに体にいい食べ物があるよ、体に良い体操があるよ」といった言い方が良い、かとも思えます。

今でも、さまざまなそのような拠点がありますが、それが具体的に地域のどこにあるのかという情報が案外入ってこないように思います。どこにそのような情報があるのかといったこともわかりやすく示した方がよいと思います。さらには、高齢の方は移動手段がないと、なかなか参加できないという人が多い。これをどのように解決するのかということも課題だと思います。

荒井 運動の効果については、仲間と一緒にすることで効果が倍増するような印象があります。山田先生は、運動単独の効果に比べて、地域のグループなどで一体となって仲間とコミュニケーションを取りながら運動を行うことが、効果を高めているという印象はありますか？

山田 それは間違いのないと思います。

そこに行くだけでも十分に効果があることはわかっているのに、そこでコミュニケーションを取

ることは大切だと思います。

荒井 地域によっては、買い物に行くにも移動の手段が無く、だんだん栄養状態が悪化し、体の活動性が低下していることも増えています。

1つの方法としてモビリティを充実させるとか、高齢者を強制的に街に集めてしまうような街づくりごとを変えるようなことをしないと、これからの高齢化社会の進行に対応していくのは難しいのではないかと思うようなこともあります。

それでは鈴木先生から、地域の高齢者の社会参加をいかにして進めるかということ、フレイル・サルコペニアを予防し、社会的孤立に陥った高齢者にどのようにアプローチをしていくか、お話しさせていただきます。

老年看護の立場から、フレイル・サルコペニアへの対策について

鈴木 現在、浜松医科大学老年看護学では、通所型介護予防事業に通う高齢者のフレイルのコホート研究を始めています。通所型の介護予防事業とは、要支援の方たちや被介護の基本チェックリストによるチェック対象の高齢者に対して行っている週に1回の介護予防事業です。この方たちはバスでお迎えに行くので、運動能力が低下した方でも参加できるようになっています。

2021年からこの調査を始めたのですが、前年の2020年にコロナ禍で、実は私達は毎年介護予防事業が行われている高齢者福祉センターに行くのですが、緊急事態宣言で一気に高齢者の方が来なくなってしまった。以前は、沢山のクラブ活動もあって、さまざまに高齢者が積極的な活動をしていたのに閑散としてしまい、来なくなってし



鈴木 みずえ 氏

まった方たちはいったいどうなっているのかと思います、高齢者のフレイルのコホート研究を始めました。

2020年の非フレイルとフレイルの方の教室参加状況を比較した結果、緊急事態宣言前はそれほど回数の差はなかったのですが、緊急事態宣言のために開催回数が少なくなり、その後、急にフレイルの高齢者は参加回数が有意に減少した結果が出ています。対象者は80代後半の高齢者ですが、2021年と2022年の比較を見ると、GDS（高齢者抑うつ尺度；Geriatric Depression Scale）スケールの合計点そのものは、大きな差はありません。しかし、それぞれの項目をみていくとコロナ禍で自分たちが役に立っていないと感じる方、生きていても仕方がない、自分は無力だと感じるという方が有意に増えています。

2021年から2022年の調査では、コロナ禍の状況が継続することで、高齢者は社会的な役割を遂行する機会が失われています。また、介護予防事業を使用する高齢者がどんどん減っている、このような状況の中で高齢者が、自分たちの自信、意欲が低下している状況です。コグニティブフレイル、認知機能なども評価して、2022年の調査におけるフレイルタイプ別の特徴、認知的なフレイル群、身体的フレイル群、非フレイル群を分けてみたのですが、Mini-cog（潜在的な認知症を評価するための簡易認知機能スクリーニングテスト）など、有意に認知的フレイルの方が低下しており、GDSに関しても、非フレイルの高齢者と比べると身体的フレイルの方は有意に悪化しています。

特に毎日会話をしていないという高齢者が多く、自分が役に立っていないと感じるとするのが認知的フレイルの方たちで、自分たちは無力だと感じる方が身体的フレイルや認知的フレイルの方たちである。外に行くよりも家にいたいという高齢者は認知的フレイルに多く、生活に満足していない方は身体的フレイルの割合が非常に高いといった状況があります。

今後の検討として大学生と高齢者との交流、児童との交流、あるいはコミュニケーションロボットとの交流強化につとめたいと思っています。高

齢者の気持ちが向上すれば、運動したり食事を召し上がるという身体機能の向上にもつながるので、高齢者のお気持ちをいかに向上していくかということが大切だと思っています。

さらにこのような高齢者は高血圧や骨粗鬆症の治療もしており、クリニックとか地域の診療所との連携によって早期の介入や認知症の予防が必要だと思っています。多剤併用中の方も含まれ、薬剤師との連携も必要であると思っています。

最後に、私たちが取り組んでいる活動ですが、最近では病院でミトンによる身体拘束を行っている状況があり、治療のためとは言え、そのことによってフレイルの高齢者が一気に要介護状態になっています。それをいかに予防していくかということで、ミトンによる身体拘束の代替品で、「認知症マフ」という、編み物の手作りのものなのですが、高齢者にとっては、入院して、点滴を受けている状況の中で、何か物にさわりたい、触れていたいという感覚刺激を求めている方がおられます。そういった方たちの身体拘束が解除できたという方もいます。看護の実践では、このような高齢者の個々の心理的ニーズを満たすことによって、生きる意欲や活動性を高めていく支援を行って、サルコペニアフレイルの予防に努めています。

荒井 コロナ禍における色々な変化や認知的フレイルを代表とした問題についても話していただきましたが、フレイル・サルコペニアの予防という観点から看護の先生にお願いしたいのは、社会参加とともに生きがいをどのようにもっていただくか。先程地域デビューという話がありましたが、我々は通常は勤務しており、地域デビューしている先生はいないというか、ある程度しか地域に貢献していないので、定年になったその翌日から活動するというのは難しいのかなど。いつまでも仕事をするわけにはいかないのです、仕事のペースを緩めて地域デビューをして、そのまま地域での活動にうまくつなげていく、特に男性はそういった形でのトランジションが大事になると思います。その点に関してなにか、どうでしょうか。

鈴木 女性の方は、そこにいってお話して楽しい

ということに価値があるようで、グループのなかで何でもお話するというのがありますが、男性の方は目的がはっきりしているというか、そこで筋力トレーニングをしてよくなりたいたった目的があり、個人的な目標を作ったりとか、なにか役割を持っていただくなど、はっきりとなにかをもっといただくシステムやサポートがあるところでデビューすることで、バックグラウンドをいかして進めていけるのではないかと思います。

荒井 そういったコーディネーターの方が地域におられると、ありがたいかなと思いますね。今後は行政とも連携していかなければいけないなと思います。

栄養について質問があります。だんだん食欲が落ちてくる、おそらく高血圧、糖尿病といった生活習慣病の方が多く、徐々に食欲が落ちているなどと言う方も多いと思いますが、「食べましょう」といってもなかなか食欲が出ないので、食べられなくて栄養状態が改善しないという患者さんに対してどのような形でアプローチしていますか。

前田 私が最初に指導するのは、すでに病気のコントロールのための食事制限が常に正しいと思込んでいることを認知することをまず行います。認知行動療法みたいなものです。

自分が考えている今の食事のあり方が正しくない可能性があるということを知らせるということから始めていただき、今後は体力づくりが必要になってくるというように、栄養の取り方についての考え方を上書きするような話をします。肉や野菜を多く摂るようにするなど反応する方が多いので、もともと持っている考え方を微修正していく作業というのが一番多くの方に効くのかなと思います。

荒井 反応しない場合はどうしますか。

前田 反応しない場合は、ご家族を巻き込みます。やはりもっと栄養価の高い料理を作ってもらったりとか、またはONSをうまく活用する方法を考えていただくようにしています。

荒井 老年医学の分野で Anorexia of aging (加齢による食欲不振) という病態があると思いますが、手を尽くしても食事が進まないというケースもあ

ると思います。そのような場合はどうされていますか。

葛谷 基本的には前田先生がおっしゃっているようなことを試すのですが、栄養に関してはそれに反応する人と、食生活が改善しない人もいます。そういうときはやはり家族を巻き込んだりONSを使用し、何とか栄養を摂ってもらうことをやっています。まずは間違っただけの思い込みを早く無くすということ、薬の副作用や病気の影響を減らすということをしています。

荒井 お薬の副作用というのは常に考えていかなければならないですね。色々な合併症というのもrule outして、それでもだめな場合は老年の専門がいるのでそこに紹介するといったプロセスかと思っています。

野村先生のご自身のクリニックで、言語聴覚士とか管理栄養士だとか完璧な体制をとっておられますが、指導は言語聴覚士や管理栄養士にお願いしているのでしょうか。

野村 訪問診療をしている方の場合は、看護師や言語聴覚士、管理栄養士にお願いするケースが多いです。外来の方は、私の方からお話することが多いです。私の場合は、BMIが25ぐらいの体重を目安にお話することが多いです。ご本人の見積もりよりも多くなることも多いです。

あとは栄養補助食品など栄養価を高める具体的工夫は、デイに行っている人であれば、栄養士に依頼することもあります。また、環境が変わると案外食べられると言う人はいるようです。お家ではどれくらい食べられますか、デイではどのくらい食べられますかと聞いて、家ではあまり食べないけど、デイだとほとんど食べられますという人は、手っ取り早くデイの回数を増やせませんか提案することもあります。

ただ、フレイルの方々は介護認定の対象の一手前の方々なので、そういう方々はどこかにでかけてみんなで食べるような機会は、ボランティアとかそういうもので作るしかないの、なかなか難しいと感じます。

荒井 今日は5人の先生方に、色々とそれぞれの先生方の専門分野の視点から、フレイル・サルコ

ペニアについて課題を中心にお話いただき、できるだけ今見ている患者さんを長くご自分でフォローするという観点から、長く見ていただくというのが最大のインセンティブではないかと考えておりますので、フレイル・サルコペニアの問題点

について先生方にしっかりと捉えていただいて、診療に取り組んでいただきたい思います。

本日は活発なご議論ありがとうございました。

特集

うつ病・うつ状態(気分障害)を特集するにあたり ～多診療科・多分野の連携を目指して～

尾崎 紀夫*

厚生労働省の患者調査によると、我が国では約127万人(2017年時点)がうつ病あるいはうつ状態を呈する(気分障害)患者として治療を受けている。この気分障害患者は小児から高齢者まであらゆる年代に及び、患者本人と周囲の方々に大きな苦しみを引き起こしている。また例えば我が国では自死数の多さが問題になり、その自死減少対策として気分障害への対応が取り上げられ、2019年には年間の自死数が2万人を切った。ところがコロナ禍の中、自死数が増加し、2020年、2021年と2万人を超え、中でも若年者、女性の自死数が増えた。従来、15～34歳の若い世代で死因の第1位が自死であるのは先進国(G7)では日本のみであったが、コロナ禍でより顕著になっている。更に勤労者に生じる疾患の中で企業に与える損失が大きいものとして、気分障害とともに心循環系疾患、耐糖能異常、腰痛が挙げられるが、いずれも気分障害と併発することが多く、気分障害が勤労者に引き起こす職場での機能不全は、気分障害と併発する身体疾患が互いに増幅して悪化させることも報告されている。即ち気分障害は、自死、長期休務・休学、就労・就学能力の低下の誘因になるなど、本疾患が引き起こす社会的損失は甚大である。

この気分障害患者への医療的対応に際して重要な点は、うつ状態を呈し得る疾患の多様性を考慮した鑑別である。例えばうつ病と双極性障害は、ともに主症状が気分の変化であるという共通点を持っているが、両者の治療法は異なるため、両疾患を鑑別した上で、治療方針を立てることが必要である。また、身体疾患や医薬品によって同様の症状を呈する場合があります、特に高齢者に起こるうつ状態はアルツハイマー型もしくはレビー小体型認知症、双極性障害の場合は前頭側頭葉型認知症、といった神経変性疾患との鑑別が重要である。さらに気分障害は不眠や過眠といった睡眠障害を伴うことが一般的であるが、睡眠時無呼吸症候群を合併する頻度が高いことや、レビー小体型認知症との鑑別においてはレム関連行動障害の有無への着目が有用であること、などを踏まえた治療方針の決定が必要である。

筆者は大学病院を含む総合病院の精神科で勤務して来たが、悪性腫瘍をはじめ何らかの身体疾患を持っている患者がうつ病・うつ状態を呈して紹介されることは極めて多い。また受け持ちの気分障害患者を、循環器科や糖尿病・内分泌内科に併診をお願いする場合も稀ではない。これまでの研究でも、心循環系疾患や耐糖能異常といった身体疾患は、うつ病などの精神疾患を伴う頻度が高く、精神疾患の合併が身体疾患の予後(例えば、死亡率や再発率)に悪影響を与えることが実証され、その結果、“No health without mental health”の標語のもと、身体疾患の治療においても精神医学的

—Key words—
うつ病、双極性障害、連携

* Norio Ozaki : 名古屋大学大学院医学系研究科 精神疾患
病態解明学

な介入が重要視されている。同時に、精神疾患は身体疾患発症のリスク因子であることや、身体疾患の合併が精神疾患の予後悪化因子であることも実証されてきた。

特に近年、気分障害診療における他診療科と精神科との連携において着目されているのが妊産婦メンタルヘルス対策である。周産期はうつ病・双極性障害等、気分障害の発症や再発が生じやすいが、東京 23 区で 2005～14 年の 10 年間に自死を遂げた妊産婦の調査が行われ、自死数が計 63 人(妊娠中 20 人、産後 43 人)に上り、周産期の死因として自死が最も多いこと、産後自死中の未治療群の約半数は育児に関する悩みを周囲が確認して精神科医療の対応が必要と判断されていたが、本人は受診に拒否的で、その結果、対応が行われないうちに自死に至った妊産婦も少なくなかったことが報告された。この様な背景のもと、2017 年に改訂された「自殺総合対策大綱」に妊産婦への支援の重要性が明記され、同年から産後うつ病健診事業が開始された。また 2018 年に発表された第 7 次地域医療計画には、「精神疾患を合併した妊婦への対応ができる総合周産期母子医療センター」の整備が明記され、同年の診療報酬改定でも「精神疾患併存の妊産婦加算」が新設された。更に 2021 年、日本産科婦人科学会と日本精神神経学

会は合同で、「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」を発出した。本ガイドを参照することで、産科と精神科、更には関連する行政機関等の関係者が共通認識の上で連携して、妊産婦メンタルヘルス対策に取り組むことが期待される。

一方、うつ病と双極性障害をはじめ気分障害の診断法、治療法、予防策は未だ万全とは言えないのが現状であり、患者本人や周囲の方々の苦痛と社会的損失を軽減するため、解明されていない病因・病態の究明は不可欠で、さらに病因・病態に基づく診断法、治療法、予防法を開発するには、多方面の研究者の参画が必要と考えられる。

以上、うつ病・うつ状態(気分障害)の臨床、研究において、精神科医と多様な診療科、多分野との連携の一助となればと考え、本特集を企画した。

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。

参 考

- ・本文で紹介した「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」は以下の URL から自由にダウンロード可能である。ぜひご活用下さい。
https://www.jspn.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=87

特集

小児期のうつ病・うつ状態

高橋長秀*

はじめに

30年ほど前には、児童思春期では成人と同様の基準で診断できるよううつ病は存在しないと考えられていたが、1970年代後半から、児童思春期においても成人の診断基準を満たすうつ病が存在することが明らかになった。最近の疫学的報告では、うつ病の初発エピソードの頻度が最も多いのは10代であることが示されている¹⁾。また文部科学省による調査では、1998年度から2013年度まで小・中学生の不登校生徒数が約12万人(1,000人当たり11人前後)で横ばいであったのに対し、2020年度には19.6万人(1,000人当たり20.5人)と8年連続で増加し過去最大となっており、その主たる要因の半数近くが本人の無気力、不安となっており、この中にはうつ病・うつ状態が多数含まれていることが推察される²⁾。さらに、COVID-19の流行以降、若年者のうつ病は増加傾向にあり、メタ解析では25.2%がうつ病に罹患しているとの報告もある³⁾。一方で、小児期のうつ病・うつ状態に対して、適切な対応がなされているかという点、我が国では児童青年精神医学会認定医が443名、日本小児精神神経学会認定医が245名、2015年にスタートし2022年より本格的な研修システムが稼働した一般社団法人子ども心療科の専門医は745名であり、

米国の児童精神科専門医数の12,180名と比較すると段違いに少ないのが現状で、圧倒的にリソースが不足していると言える。さらに、我が国では、18歳以下のうつ病・うつ状態に適応を有する薬剤は存在せず、エビデンスが不足している上に、海外で有効性が示されている心理療法についても、これを行える治療者は限られており、またこれに対する診療報酬についても十分なものとは言えない。

以上のような臨床上の制約をふまえた上で、本誌の読者の臨床に有用かつ著者が把握している範囲での最新の知見をご紹介します。

I. 小児期のうつ病の特徴

米国精神医学会による操作的診断基準であるDSM-5⁴⁾では、児童思春期のうつ病に対しては基本的には成人と同一の診断基準が用いられる(表1)。診断基準は「抑うつ気分」もしくは「興味、喜びの著しい減退」のどちらか1つを含む5つ以上の症状(表1)が、2週間以上ほとんど一日中かつ毎日見られ、学校や家庭での機能障害が明らかであることである。但し児童思春期のうつ病においては、「抑うつ気分」ではなく「易怒的な気分」、また「体重減少」ではなく「期待される体重増加が見られないこと」の場合も症状としてカウントしてよい。この「イライラ感」は小児には特徴的であるが、一時期米国で小児の双極性障害と診断される例が過剰になっているという懸念から、重篤気分調節症(Disruptive Mood Dysregulation Disorder; DMDD)という診断が、抑うつ障害群の下位分類として追加された。しかし、この診

—Key words—

うつ病, 小児, 抗うつ薬, 自殺関連行動

* Nagahide Takahashi : 名古屋大学医学部精神科・親と子どもの心療科

表1 うつ病エピソードの診断基準

A. 以下の症状のうち5つ以上が同一の2週間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも一つは1または2である
<ol style="list-style-type: none"> 1. ほとんど一日中、毎日の抑うつ気分(小児や青年ではいらいらした気分もありうる) 2. ほとんど一日中、毎日の活動における興味・喜びの著しい減退 3. 著しい体重減少または体重増加、ほとんど毎日の食欲の減退または増加 4. ほとんど毎日の不眠または睡眠過多 5. ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止 6. ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退 7. ほとんど毎日の無価値観、または過剰・不適切な罪責感 8. ほとんど毎日の思考力や集中力の減退、決断の困難 9. 死についての反復思考
B. 症状は臨床的に著しい苦痛または社会的・職業的機能の障害を引き起こしている
C. エピソードが物質や他の医学的状態による影響ではない

上記の A～C 全てを満たす必要がある。

(文献4より抜粋)

表2 小児期のうつ病エピソードの特徴

・抑うつ気分を訴えることが少なく、焦燥(イライラ感)が前景にたつ
・自然軽快が多い(60～90%)が、再燃も多い(50～70%)
・身体症状(頭痛、腹痛、腰痛、易疲労感、倦怠感)が多い
・自殺企図が多い
・学力低下、引きこもり、不登校、家庭内暴力などを伴うことがある
・精神病症状(幻聴など)が30～50%に見られるという報告もある
・非定形の特徴も伴う(過眠、過食など)
・薬物療法への反応性が低い
・三環系抗うつ薬の有効性が示されていないが、背景に、プラセボ反応率の低さ、忍容性の低さがあると考えられている
・SSRI：セルトラリン、エスシタロプラムが12～18歳で有効(本邦未承認)、フルオキセチン(本邦未発売)：8～18歳で有効
・抗うつ薬の投与初期、増量時に自殺関連事象が起きやすい
・認知行動療法、対人関係療法の有効性が報告されている

断はまだ「研究のための診断基準」であり、実際の診断として有用かどうかは今後の検討が必要である。

また、児童思春期のうつ病では、低年齢では身体化症状を訴えることが多い。30～50%に精神病症状(特に幻聴)を伴うという報告もある⁵⁾。さらに、自殺に関連する行動が多いことを念頭において、自殺行動の有無について必ず評価を行うべきである(表2)。

II. 診断

診断時の評価においては、児童思春期の精神疾患の半構造化面接である Mini-international neuropsychiatric interview for children/adolescents (M.I.N.I.-KID)があり、児童思春期のうつ病に特化したものとしては Depression Self-Rating Scale for Children (DSRS-C)があり、いずれも日本語版が入手可能である⁶⁾が、日常診療で

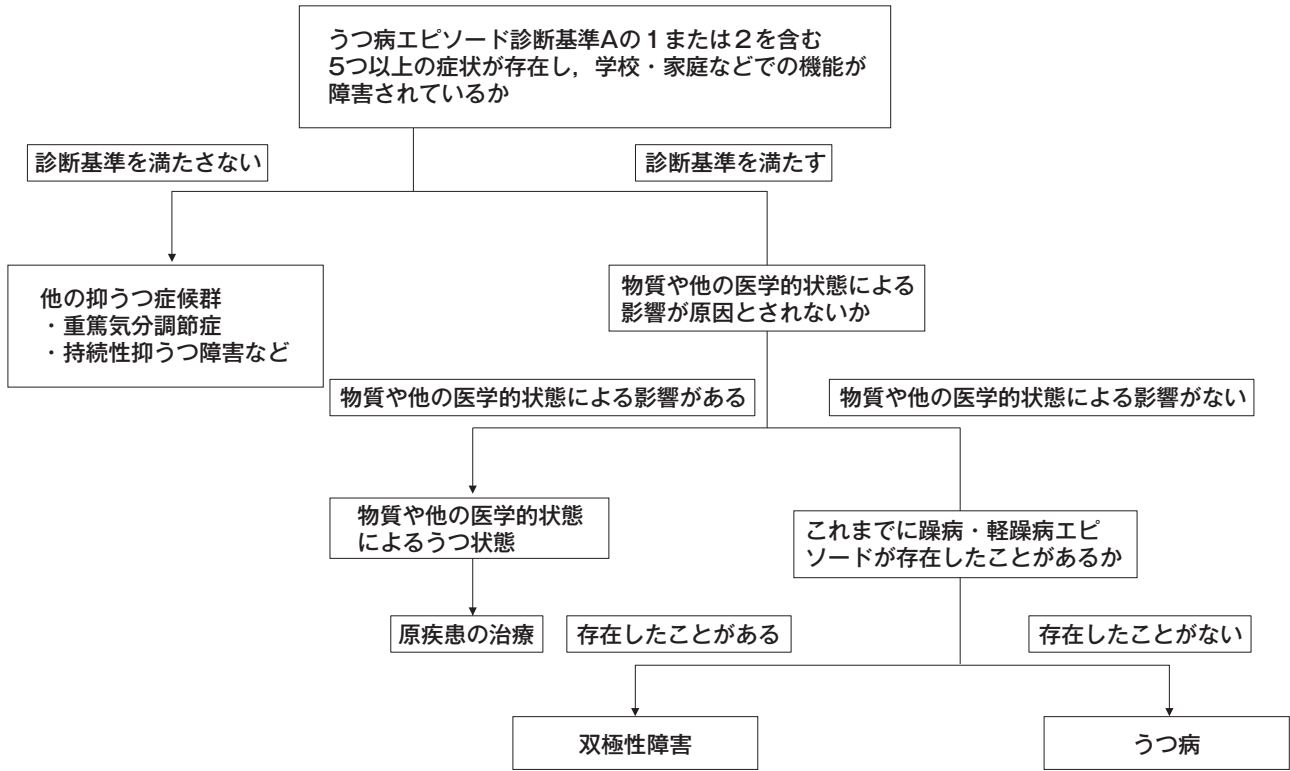


図1 うつ病の鑑別

(高橋長秀：小児科臨床 2021 増刊号：117-121 より)

用いるには時間を要することが問題である。

他の医学的疾患による抑うつ障害との鑑別や、身体合併症の有無を確認するために、血液検査(甲状腺機能を含む)、画像検査(CT, MRI)などを行う。

鑑別診断として重要なのは双極性障害である。双極性障害の発症年齢は低く、抑うつエピソードが最初のエピソードであることも多い。双極性障害の可能性を念頭において、非定型症状(過眠、過食など)、精神病症状、家族歴、過去の躁病エピソードの有無などについても情報を得ておく必要がある⁷⁾。特に過去の躁病エピソードの有無を確認するためには、第三者からの情報の収集が必須であり、客観的な行動の変化についての情報を学校・家族などから得る。

さらに神経発達症の有無の確認も必要である。データによってばらつきがあるが、2020年の42,283人の自閉スペクトラム症(ASD)を対象とした報告では6~11歳のASDの11.7%、12~17歳

の25.03%にうつ病が見られたとされている⁸⁾。注意欠如・多動性障害(attention-deficit hyperactivity disorder: ADHD)については、ADHD患者が双極性障害、うつ病を有するリスクは高く、研究によって大きくばらつくが、メタ解析によって11歳以下のうつ病の30%程度に、12~17歳の20%にADHDが存在し、双極性障害に至っては11歳以下では70%に、12~17歳では50%にADHDが存在するとされている⁹⁾。神経発達症を有する子どもがうつ病を発症した際には、重症度の高いものを優先的に対応する(多くの場合うつ病)べきであるが、その後ADHD治療を行う際には、双極性障害を見逃してADHD治療薬を投与すると、躁転のリスクがあることは念頭においておくべきである。知的発達症については、13~18歳を対象に行われた研究によると、うつ病のリスクは上昇させないが、双極性障害のリスクは8.65倍と高く¹⁰⁾、双極性障害のうつ状態との鑑別が必要である(図1)。神経発達症とうつ

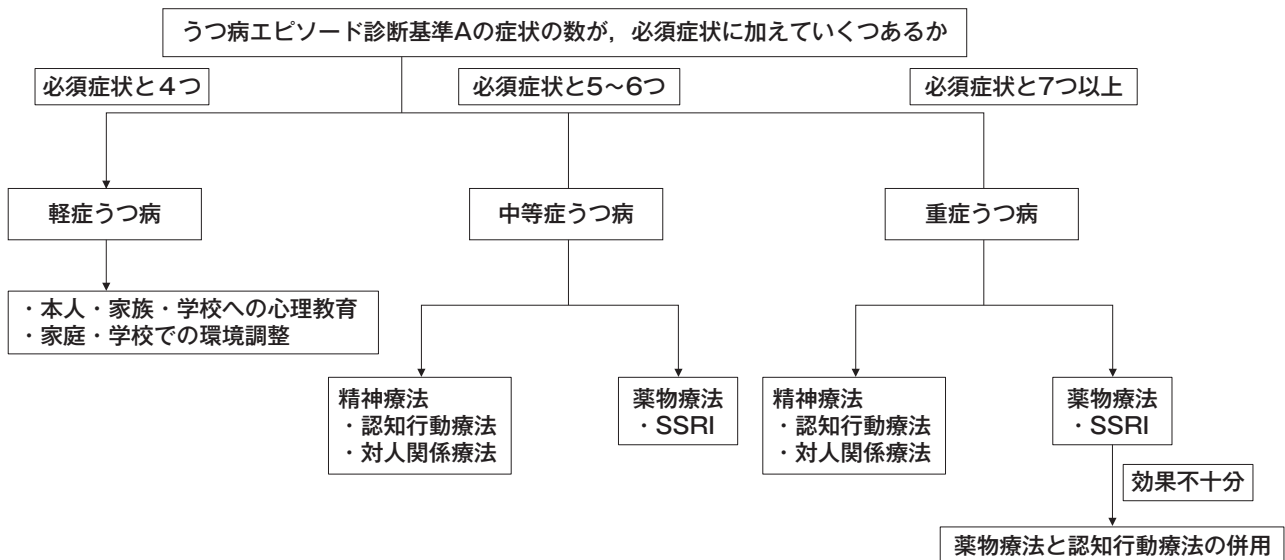


図2 うつ病の治療

(高橋長秀：小児科臨床 2021 増刊号：117-121 より)

病の発症リスクについては、近年個人々の疾患の発症リスクを示す指標としての利用が期待されている Polygenic Risk Score (PRS) を用いた研究において、ADHD の PRS が高いとうつ病の発症リスクが高まるという直接的な影響があるのに対し¹¹⁾、ASD では逆境体験が媒介し、うつ病の発症リスクが上昇するという報告がなされている¹²⁾。

Ⅲ. 治療

軽症のうつ病では、心理教育、家庭・学校での環境調整を行うことが推奨される。

中等症以上であれば、精神療法または薬物療法を行うことが推奨される。特に神経発達症を併存する小児では、環境調整によって驚くほど短期間に状態が改善することもある。また、薬剤に対する過敏性から有害事象が出現することも多く、薬物療法の開始には慎重であるべきである。

精神療法とくに認知行動療法、対人関係療法の有用性が報告されているが、児童思春期においては生物学的・認知的・情緒的発達段階の途上のため、患児のみでなく、家族へのアプローチや非言語的なアプローチなどの工夫が求められる。

薬物療法は、プラセボ対照二重盲検試験で有効性が確認されている薬剤は少なく、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のセルトラリン、エスシタロプラムにエビデンスがあるが、日本ではいずれも児童思春期のうつ病に対する適応を取得していない。また同じく SSRI であり児童思春期のうつ病に関するエビデンスも多い、フルオキセチンはわが国では上市されていない(図2)。

2020年に Lancet 誌に公表されたネットワークメタ解析においては¹³⁾、フルオキセチンが最も有効性が高いと報告されているが、この論文の解析手法に対しては批判が多く、その後出版された Cochrane Database Systematic Review においては SSRI 間には統計学的に有意な差はないとされている¹⁴⁾。FDA (米国食品医薬品局)は2003年に児童思春期の抗うつ薬の使用に関して、自殺関連行動・攻撃性が増加する可能性があるとして、インフォームド Consent を行い、頻回の診察とモニタリングによる慎重な経過観察を求めている。さらに、FDA はパロキセチンを18歳以下への投与を禁忌としたが、その後実際に自殺者数が増加したことが報告されており、現在では抗うつ薬が自殺リスクを減少させること

については、疑いのないものと考えられている¹⁵⁾。さらに、2002年までにニューヨーク州で自殺を既遂した18歳以下の若者では、死後の解析において87.8%で処方されていた抗うつ薬が検出されなかったことも報告されている¹⁶⁾。英国のガイドラインにおいては、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) の投与は推奨されていないが¹⁷⁾、アメリカ小児科学会のガイドラインにおいては、shared-decision-makingの下、SNRIを使用することもあるとしている¹⁴⁾。前述のネットワークメタ解析、および我が国のうつ病ガイドラインにおいても、SNRI、特にベンラファキシンが自殺関連行動を増加させると警告されているが、特にネットワークメタ解析に用いられた試験においては、治療抵抗性うつ病、自殺リスクの高い患者を除いていないため、自殺念慮および自殺関連行動の両者を過剰に評価しているとの批判もあり、解釈には注意が必要である^{18, 19)}。薬物療法で十分な効果が得られない場合には認知行動療法を併用する²⁰⁾。

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) Zisook S, et al : Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1539-1546.
- 2) 文部科学省 : 令和2年度 児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果の概要 2021.
- 3) Racine N, et al : Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19 : a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021 ; 175 : 1142-1150.
- 4) Association AP : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed 2013 ; Washington, DC.
- 5) Carlson GA, et al : Phenomenology of major depression from childhood through adulthood : analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1222-1225.
- 6) 渡邊 衡ほか : 【精神科診療のエビデンス - 国内外の重要ガイドライン解説】 (第3章) うつ病 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016 ; 精神医学 2020 ; 62 : 542-549.
- 7) Angal S, et al : Clinical Conundrum : How do you treat youth with depression and a family history of bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2019 ; 21 : 383-386.
- 8) Kerns CM, et al : Prevalence and correlates of caregiver-reported mental health conditions in youth with autism spectrum disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2020 ; 82 : 20m13242.
- 9) Sandstrom A, et al : Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021 ; 143 : 380-391.
- 10) Platt JM, et al : Intellectual disability and mental disorders in a US population representative sample of adolescents. *Psychol Med* 2019 ; 49 : 952-961.
- 11) Rice F, et al : Characterizing developmental trajectories and the role of neuropsychiatric genetic risk variants in early-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2019 ; 76 : 306-313.
- 12) Rai D, et al : Association of autistic traits with depression from childhood to age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2018 ; 75 : 835-843.
- 13) Zhou X, et al : Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 : 581-601.
- 14) Hetrick SE, et al : New generation antidepressants for depression in children and adolescents : a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 ; 5 : CD013674.
- 15) Emslie G, et al : Treatment for adolescents with depression study (TADS) : safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1440-1455.
- 16) Leon AC, et al : Antidepressants and youth suicide in New York City, 1999-2002. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1054-1058.
- 17) Luxton R, et al : Depression in children and young people : identification and management NICE guidelines. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2022 ; 107 : 36-38.
- 18) Gibbons RD, et al : Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment : reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ; 69 : 580-587.
- 19) Klein DF : The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions : the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 2006 ; 31 : 689-699.
- 20) Davey CG, et al : The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2019 ; 6 : 735-744.

特集

妊産婦のうつ病・抑うつ状態

中野有美*

内容紹介

周産期にいる女性はメンタルヘルスについても多くの負担が強いられていることはすでに自明のこととなっている。本稿では、周産期におけるうつ病・うつ状態に焦点を当て、有病率・リスク因子・母と子への影響・治療について、医療と行政が本格的に支援体制づくりに取り組んでいることを含めて記述した。うつ病・うつ状態を中心に、周産期の女性のメンタルヘルスに目を向けることがいかに重要であるかについて読者に伝われば幸いである。

はじめに

わが国では、それほど遠い昔でないころ、子どもに尽くすことが母親の愛(母性愛)であり、女性にはだれでも、そのような「母性本能」が備わっていると過剰に強調する、いわゆる母性神話¹⁾の発想がコモンセンスであった時代があった。妊娠期は女性にとって安定し幸福に満ちた時期であるはずだとみなされていた。しかし、日本におけるこれらの考え方は、欧米に遅れを取りながらもこの四半世紀の間にゆるやかに、しかし確実に変化していった。妊産婦は、妊娠・出産により役割が大きく変化するなど社会的側面からのストレスを受

け、そして、生物学的観点からも、出産前後(いわゆる周産期)で体内のホルモンバランスが大変動するなど、体内外の環境が急激かつ大きな変化を経験する。それに伴って精神的な不調が現れやすいことは欧米ではすでに 20 世紀後半から注目され始めていた。やがて、1980 年には周産期精神医学の国際学会(Marce Society)が設立されるなど、周産期の精神状態についての様々な調査研究の結果が世界中から集積されるようになり、それらの動向の成果は、例えばアメリカ精神医学会の診断基準(DSM)において、1990 年に発表された第 4 版(DSM-IV)では、うつ病の診断の中で、産後 1 か月以内に発症したのものには“産後の発症”という特定用語を付記する、という形で現れ、2013 年に発表された第 5 版(DSM-5)においては、妊娠期間中に発症するうつ病を含み“周産期の発症”と呼ぶようになるなどの展開がみられた。このように年を追うごとに、周産期を迎えた女性のメンタルヘルスに留意する意義と重要性に関心が寄せられるようになり、今日に至っている。

周産期の問題を精神医学的観点から概観すると、発症時期に注目した場合、妊娠前からすでに精神疾患に罹患している女性が周産期を迎える、いわゆる精神疾患合併妊娠の場合と、妊娠中もしくは出産後に妊産婦が新たに精神疾患を発症する場合の 2 つに大別できる。そして、もちろん彼女らは様々な精神疾患に罹り得る。このような全体像の中で、本稿では、妊娠中もしくは出産後に新たに発生した“うつ病”に主に焦点を当てて筆を進めていきたい。本稿を通じて、うつ病を中心に周産期

— Key words —

周産期のメンタルヘルス、産後うつ、母子への影響、連携体制、薬物療法、心理的支援

* Yumi Nakano : 南山大学 人文学部 心理人間学科

の女性のメンタルヘルスに目を向けることがいかに重要であるかについて読者に伝えれば幸いである。

I. 周産期うつ病，うつ状態の有病率

妊娠中もしくは出産後に新たに発症する精神疾患として、従来から特に注目されるものに産褥精神病とうつ病がある。産褥精神病は、自死の観点から重視されるが、発症率を見ると1,000分娩のうち1~2例と少ない一方で、うつ病の発症率は高い。一般人口中での女性のうつ病の有病率と周産期にいる女性のうつ病の有病率を、観察期間やうつ病の定義を合わせるなどして厳密に比較可能にしたデータを得るのは難しいが、一般人口でのビッグデータ、周産期の女性を対象とした多くの調査それぞれから、周産期にいる女性のうつ病有病率は、一般人口での有病率に比べて明らかに多いことが推察される²⁾。

例えば、インタビューによって産後うつ病であると判断したデータを集めたメタ分析では³⁾、うつ病とうつ病には至らないが抑うつ状態が続いているものを含めた産後3か月間の有病率は19.2% (うつ病のみ：7.2%)であった。日本では徳光らが日本人女性を対象に、産後うつ病のために開発したスクリーニング尺度EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale (日本語版)⁴⁾、妊娠中のうつ病のスクリーニングとしても使用可能)もしくはCES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)⁵⁾のカットオフポイント、それぞれ9点以上、16点以上を“うつ病”と定義した周産期うつ病の調査を集めてメタ解析した⁶⁾。

その結果、108,431人中、1か月時点での産後うつ病の有病率は14.3%であった。さらには、産後うつ病の期間ごとの有病率はそれぞれ、産後1か月以内で15.1%、1~3か月で11.6%、3~6か月、6~12か月では共に11.5%であった。一方で、妊娠中のうつ病有病率は、妊娠第2三半期(14週~27週)で14.0%、妊娠第3三半期(28週以降)で16.3%であった。この結果をみると、出産が近づくにつれてうつ病の有病率は増加傾向を示し、出産後、時間と共に減少していく傾向にあることが

わかる。

このように、周産期にいる女性はうつ病の有病率が高く、次に示すように、うつ病は、妊産婦自身はもちろん、子の体質、産後の育児に影響を及ぼすことが明らかになってきていることから、周産期の精神疾患の対策は、やはりうつ病を中心に練られるべきであり、実際、関連学会や地方行政が中心となって支援の枠組み作りや、人的資源の養成などが着々と整備されつつある⁷⁾。

II. 持続するうつ病・うつ状態と、母・子への影響

確かに、産後の母親にうつ症状が出ていると、母親本人の苦しみはいうまでもなく、症状のために育児が十分にできなくなったり、児に愛着を感じにくくなったりするに至り、いわゆるボンディング形成不全や虐待といった形で児への悪い影響が及ぶことを免れえない。また、2015~16年の調査では、妊娠~産後1年未満の周産期妊産婦死亡の約3割が自殺によるもので、これが最大の原因となっており(2位は悪性腫瘍)⁸⁾、これまでの他の調査を合わせて考えると、自殺者のうちの少なからずがうつ病をはじめとした精神科疾患に罹患していたことが推察される。さらに、産後うつ病発症の危険因子として妊娠中のうつ病やうつ症状があがっており、産後にみられるうつ病の約50%は妊娠中にすでに発症していると言われている⁹⁾。そして、妊娠期うつ病の危険因子として、うつ病の既往が挙げられている¹⁰⁾。

加えて、妊娠中のうつ病そのものが発育途上の胎児へ悪影響を及ぼすことが報告されている。例えば、抑うつ・不安の症状と共に母親のストレス応答系が変化することが胎児の中枢神経の発達過程に影響を与えること、母親の生活が乱れ、低栄養になりやすく、喫煙、飲酒などの機会が増え、流産、早産、胎児発育不全などの転帰が増加することなどが考えられる^{11~13)}。従って、妊娠中からの早期発見、早期介入が大変重要となってくる。

要するに、妊娠する以前にうつ病に罹患したことがある者は妊娠期間中にうつ病になりやすく、妊娠期間中にうつ病や抑うつを経験していると、

胎児の発育に悪影響を及ぼすとともに産後うつ病になりやすいということになる。将来、母親になる世代、すなわち若年女性のうつ病やうつ病のリスクを高めるメンタル不調の予防、治療介入、再発予防に力を入れる意義の一つがここにある。

Ⅲ. その他の危険因子と予防因子

周産期うつ病の危険因子として“うつ病・うつ状態の既往”以外にコンセンサスが得られている要因として、まず、妊娠期に関しては、母親の不安、生活ストレス、ソーシャルサポートの欠如、意図しない妊娠、医療保険の種類(米国)、家庭内暴力、低収入、低い教育歴、喫煙、独身、対人関係の希薄さなどが挙げられる¹⁰⁾。産後に関しても類似しており、妊娠中の不安、神経質、低い自尊心、マタニティブルー、配偶者との希薄な関係、妊娠中や産後早期の生活ストレス、不十分なソーシャルサポートなどが挙げられている²⁾。さらに、産後に発症するうつ病は、双極性障害の危険因子として注目されている¹⁴⁾。すなわち、産後に発症するうつ病は、その後、双極性障害と診断される状態像を呈していく可能性が高いことが指摘されている。

一方で、妊娠中からソーシャルサポートがあることが、周産期のうつ病の予防的因子になる¹⁵⁾ことが名古屋大学の研究で示唆されている。ソーシャルサポートとは、社会的関係の中でやりとりされる支援、すなわち、周囲の人々からの支援を指す。名古屋大学医学部附属病院では、これらの点を踏まえ、人的支援体制を整え、妊娠中からの予防、早期発見と早期介入が可能になるシステム作りが行われ、周産期母子医療センターとしての機能を果たしている。

Ⅳ. 連携した取り組み —医療と地域—

わが国では、関連学会や地方行政などが中心となり、周産期の女性たちをサポートする仕組みが、今世紀に入ってからやっと、しかし、この数年は特に加速的に整備が進んできている。

周産期に関わる医療現場や地域医療には、地域差はあるものの、有病率が高いうつ病を中心に、

そして、母親が安心して妊娠期を過ごし、出産後も追いつめられることなく余裕をもって子育てする日常に入っていくことができるように様々な対策が工夫されている。そして、うつ病のスクリーニングはもちろんのこと、衣食住環境、経済状態、夫や実母を中心とした人的サポート状況、児への愛着形成の程度を確認し必要に応じて支援する体制が、かなり浸透してきている。それらは、妊娠中は定期検診を受ける産科医療機関で、出産後は、児の定期検診や予防接種を実施している地域の保健センターや小児科で、簡便なアンケートを使うことを最初の糸口にするなどして実施することが推進されている。

うつ病のスクリーニングに関して最も普及している自記式尺度はEPDS(前述)である。産後うつ病の診断のために開発されたが、現在は、妊娠中の女性に対しても全国的に適用されている。日本産婦人科学会では、多職種が共同して支援することで母子とその家族が不安の少ない生活をおくることができることを目指し、令和に入ったころより、周産期医療に携わるすべての医療スタッフを対象に「母と子のメンタルヘルスケア研修会(MCMC)(Mental Health Care for Mother & Child)」のシステムを構築している⁷⁾。そこでは、アンケート内容と使い方の学習はもちろん、周産期女性の心理的側面、うつ病をはじめとした精神障害、人の話を聴く(傾聴と共感)訓練、多職種連携や地域連携の在り方など周産期を対象としたメンタルヘルスプロフェッショナルを養成し、シームレスな支援体制強化を目指した本格的な内容になっている。

これらの研修会で学習したスタッフがそれぞれの地方行政が構築したシステムや医療機関内で活躍すれば、うつ病の予防、早期発見は、今後ますます確実に向上していこう。

Ⅴ. 周産期うつ病の治療

うつ病の治療は一般的に薬物療法が中心であるが、周産期の女性の治療については、妊娠期は薬剤が胎盤を通じて、出産後は母乳を通じて薬剤が子に移行することによる子への悪影響と、母親の

精神症状による子への悪影響との間のリスク・ベネフィットを考え、治療選択する必要がある。

特に妊娠初期においては、薬剤の影響による流産、催奇形性、それ以降の時期においては、胎児への薬剤毒性のリスクに留意しなければならない。様々な器官が作られる時期(妊娠4週～7週：絶対過敏期)に薬剤の影響が出やすいとされるため、すでにうつ病の薬物療法を受けている女性は、パートナーや精神科主治医と相談しながらより計画的に妊娠を進めていくことが重要であるといえる。妊娠16週目以降は、胎児の器官形成がほぼ終了しているため催奇形性の心配は減少するが、薬剤の胎児毒性を視野に入れる必要がある。抗うつ剤を含む多くの精神科治療薬には、出生直後、新生児に離脱症状があらわれ得るが、現在の抗うつ薬の主流であるSSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors)による治療は、新生児不適応症候群、新生児遷延性肺高血圧症のリスクがあり、出生後一時的な管理が必要となる場合がある¹⁶⁾。

出産後では、母乳からの薬剤の移行が心配になる。母乳からの薬剤移行は胎盤移行よりも総じて低レベルであり、科学的根拠のある有害事象の報告は乏しいが¹⁷⁾、母乳に対する児の態度や体重増加に留意しながら母乳で育てるかどうかについて行動選択する必要があるだろう。

ところで、妊産婦への薬物治療のように、薬剤の悪影響に懸念がある場合は特に、認知行動療法^{18, 19)}などのうつ病症状や抑うつ・不安症状を緩和することを目的とした心理的支援を活用しない手はない。これらのアプローチを学んだ看護師、心理職、PSW (精神保健福祉士)などが、薬物を処方している主治医や医療機関と連携して、臨床現場の様々な場面で活用できるようになる時代が来ることが強く望まれる。日本産婦人科学会のMCMCの中においても、治療として薬物療法と共に心理療法を選択できる環境の重要性に触れている。現在、厚生労働省は、認知行動療法の治療者養成を進めているが、MCMCと連動するなどすれば、シームレスな周産期サポートの現場に、そのような介入ができる者が現れる道筋を作るのは、それほど難しくないのかもしれない。

おわりに

周産期におけるうつ病・うつ状態に焦点を当て、その有病率、リスク因子、母と子への影響、治療について、医療と行政が本格的に支援体制づくりに取り組んでいることを含め、その概要を記述した。女性が安心して周産期を迎えられる環境が整っていくことを願ってやまない。

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。

文献

- 1) 大日向雅美：母性は女の勲章ですか？. サンケイ新聞社、東京、1992.
- 2) O'Hara MW and McCabe JE : Postpartum depression : current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013 ; 9 : 379-407.
- 3) Gavin NI, et al : Perinatal depression : a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005 ; 106 (5 Pt 1) : 1071-1083.
- 4) 岡野禎治：日本版エジンバラ産後うつ病自己評価表 (EPDS) の信頼性と妥当性. *精神科診断学* 1996 ; 7 : 525-533.
- 5) 島 悟ほか：新しい抑うつ性自己評価尺度について. *精神医学* 1985 ; 27 : 717-723.
- 6) Tokumitsu K, et al : Prevalence of perinatal depression among Japanese women : a meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry* 2020 ; 26 : 19-41.
- 7) 公益社団法人日本産婦人科学会編：妊産婦メンタルヘルスマニュアルー産後ケアの切れ目ない支援に向けて. 2021.
- 8) 平成30年度厚生労働省科学研究費補助金 行政政策研究分野 政策科学総合研究(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究)研究報告書(研究代表者：森崎菜穂、分担研究者：太田えりか)。
- 9) 日本精神神経学会日本語版用語監修：DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引き. 医学書院、東京、2014.
- 10) Lancaster CA, et al : Risk factors for depressive symptoms during pregnancy : a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202 : 5-14.
- 11) Jarde A, et al : Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression : A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016 ; 73 : 826-837.
- 12) Marroun ElH, et al : Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ; 69 : 706-714.
- 13) O'Connor TG, et al : Maternal antenatal anxiety and

- behavioural/emotional problems in children : a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003 ; 44 : 1025-1036.
- 14) Sharma V, et al : Bipolar postpartum depression : An update and recommendations. *J Affect Disord* 2017 ; 219 : 105-111.
- 15) Ohara M, et al : Impact of perceived rearing and social support on bonding failure and depression among mothers : A longitudinal study of pregnant women. *Journal of Psychiatric Research* 2018 ; 105 : 71-77.
- 16) 鈴木利人 : 向精神薬の妊娠期曝露による胎児への影響. *臨床精神薬理* 2019 ; 22 : 907-916.
- 17) 周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017. http://pmhguideline.com/consensus_guide/consensus_guide2017.html
- 18) Sockol LE : A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. *J Affect Disord* 2015 ; 177 : 7-21.
- 19) Shortis E, et al : The efficacy of cognitive behavioral therapy for the treatment of antenatal depression : A systematic review. *J Affect Disord* 2020 ; 272 : 485-495.

特集

勤労者のうつ病・うつ状態：一般科の医師に 望まれる初期対応

内藤 宏*

内容紹介

勤労者のうつ病・うつ状態は、本人の特性を基礎に、職域での新たな課題に取り組む際の対人葛藤を背景に生じやすいが、勤労者の多くは自律神経症状のみを自覚するため、最初に精神科や心療内科ではなく一般診療科を受診している。かかりつけ医や一般科の医師(以下、一般科医)が適切な診療を行っても、2週間以上遷延する自律神経症状に遭遇した際は、患者に表出されたうつ状態や不安の身体症状について考えるべきである。一般科医による発症初期の心理教育や生活指導等の介入は、患者の有する回復力を促進し、うつ病の予後の改善が期待されている。本稿では、一般科医に望まれる、うつ病・うつ状態への初期対応と精神科専門医との連携について紹介する。

はじめに

五月病として広く知られている様に、勤労者は四月の就職・転職・部署異動の時期、すなわち新しい秩序への適応を求められる際に、心身共に変調をきたしやすい。勤労者においては、不眠・食思不振・頭痛といったありふれた症状に加え、動悸・息苦しさ・倦怠感等の不安の身体症状が現れ、五月頃には、気力・集中力・決断力の低下を示すうつ

状態に至り、就業に支障をきたすことになる。しかし、この時期でさえ、抑うつ気分を自覚する勤労者は少ない。事実、心療内科通院中のうつ病・うつ状態の患者が最初に相談に訪れていた診療科は、内科64%、婦人科9.5%、脳外科8.4%等であり、いずれも身体症状の改善を求め精神科以外の診療科(以下、一般診療科)を受診していた実態が明らかにされている¹⁾。一方、精神科専門医が使用するハミルトンうつ病評価尺度²⁾は、身体症状への配点が高く(図1)、一般科医から精神科専門医へ紹介された患者が、実は抗うつ薬の処方を要する中等症以上のうつ病患者であることは少なくない。こうした一般診療科を受診するうつ病患者のアンメットニーズの存在から、かかりつけ医や一般診療科の医師と精神科専門医との連携を意識した積極的な初期介入への期待が高まっている。

I. MUS (Medically Unexplained Symptom: 医学的に説明困難な症状)³⁾

米国のプライマリ・ケア医は、適切な診察・検査を行い、内分泌疾患や膠原病、悪性腫瘍の可能性も否定されると、MUSとしてまず状態像診断(抑うつ状態、不安症躁状態、神経衰弱状態等)を行う。次に、MUSを起点に、頻度の高いうつ病・双極性障害等の気分障害や、気分障害に併発する事も多いパニック障害や全般性不安障害等の不安障害を疑い、精神疾患の可能性を念頭に置いた治療介入を行っている。なかでも“2質問法”(図2)は、頻度も高く自殺リスクを時に伴う気分障害のスク

— Key words —
うつ病, 勤労者, 職場のメンタルヘルス, プライマリ・ケア

* Hiroshi Naitoh : 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

<p>■睡眠障害合計(6点)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・入眠困難(2点)+中途覚醒(2点)+早朝覚醒(2点) <p>■不安の身体症状(4点)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消化器系：口が渇く，おならが出たりおなかが張る，消化不良，下痢，便秘，胃けいれん，げっぷ ・心循環器系：動悸 ・呼吸器系：ため息，過呼吸 ・その他：頭痛，おしっこが近い，汗をかく，頭がぼーとなる 	<p>■食思不振(消化器症状) (2点)</p> <p>■全身の身体症状(2点)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疲労感，体力低下，手足が重い感じ，または筋肉痛 <p>■性的関心(生殖に関する症状) (2点)</p> <p>■心気症(4点)</p> <p>■体重減少(2点)</p>
--	--

図1 ハミルトンうつ病評価スケール

(文献2より引用)

以下の質問にお答え下さい
(当てはまる方に○をつけてください)

1. この1ヶ月間，気分が沈んだり，憂うつな気持ちになったりすることがよくありましたか。

A はい B いいえ

2. この1ヶ月間，どうも物事に対して興味がわかない，あるいは心から楽しめない感じがよくありましたか。

A はい B いいえ

図2 2質問法(Two-question case-finding instrument : TQ)

(文献4より引用)

リーニングに有用で⁴⁾，最近ではストレスチェック制度での高得点者の二次面接の際にも利用されている。一般科を受診するうつ病患者の特徴として，この“2質問法”では，①抑うつ気分は該当せず，②興味・喜びの低下のみ該当する事例が多い。また，罪業感や希死念慮といった重篤な精神症状を有する患者や，心理的要因や状況因と関連する抑うつ気分を自覚する患者は，精神科専門医の需要が高く一般科を受診する事はない。すなわち，同じうつ病の診断であっても，精神科医と一般科医が対象とする患者群には，患者層の違いが存在する。

II. うつ病患者への初期対応

身体症状の解決を求めて来院し，うつ状態の自覚を有しない患者に，非専門医がうつ病の心理教育を行うのは難しい。「適切な診察・検査を行っても，現時点で緊急に介入する疾患が該当しません」と伝え，まずは患者を安心させて欲しい。次に，精神医学的現病歴を聴取する際は，「いつまで屈

託無く元気で過ごしていましたか？」等，勤労者の娯楽や趣味に注目した生活曲線の変化点に注目し，その上で，患者の生活のしづらさと体調不良の関連から心身相関への気づきを患者に促すと良いだろう。その上で，休養を意識した生活指導と精神科専門医への紹介となるが，その際には患者が抱く精神疾患へのスティグマに配慮し，いきなり「精神科を紹介」という文言は使用しない方が良い。現状の通院継続を前提とした上で，「信頼できる良い精神科の先生がいるので，一度意見を聞いてきてください」という，「相談」という形での精神科受診を促し，勤労者の心情に寄り添った声掛けが望まれる。もちろん精神科受診に納得しない患者も存在するが，症状緩和への治療者の思いを伝えつつ，通院の度に患者への声掛けを続けてほしい。

III. うつ病診療についての留意点

うつ病の治療にあたっては，うつ病とは治療法が異なる双極性障害の鑑別と，自殺リスクの評価

は不可欠である。今回の不調の直前に普段以上に頑張っていた時期や、過去の生活史の中で自分が輝いていた時期の存在、特にそれが少なくとも4日以上続いたことがあるかが、躁状態や軽躁状態を疑うエピソードとなる。また、希死念慮の評価については、ふっと浮かぶ「死んだら楽になれるだろうな」という単発的な願望程度でそれに該当しないものから、1週間に2~3回ほど自殺の方法を繰り返し思い浮かべるといふ深刻な自殺念慮もある。WHOの自殺対策指針でも、自殺念慮について話題にすることはむしろ治療的介入という側面があり、積極的に話題にするよう推奨されているので、構えることなく事務的に質問して欲しい。わが国の自死数は2012年より右肩下がりに減少傾向ではあるが、若年者や女性はむしろ増加しており、コロナ禍でそれが加速している事にも留意すべきである。

IV. 一般科医のうつ病治療

身体症状の解決を求め一般診療科を受診する勤労者の多くは、生への執着を有し、職場でのパフォーマンスの回復を期待している。精神科受診をためらう患者には、率直に専門外であることを知らせた上で原因不明の身体症状への効果が期待出来る薬物として、少量のスルピリドや選択的セロトニン再取り込み阻害薬等、副作用の少ない新規抗うつ薬を提示し、その使用を検討する。その際は、先の躁状態の既往や希死念慮については事前に確認し、効果発現に2週間を要する事を患者に説明し、急な症状の回復や違和感を感じた際は服薬を中止するよう指導した上で処方することが望ましい。一方で、25歳以下の事例では双極性障害やうつ状態を呈して発症した統合失調症の可能性も高く、安易な薬物療法の導入は望ましくない。

身体症状の程度から、一般科医の視点からも休養が望まれる事例には、1~2週間の休養証明書を発行することは妥当である。一方、復職にあたっては、真のリカバリーには患者背景の吟味や職場調整、再発予防の観点からのふり返りなど、精神

医学的介入は重要であり、復職時には精神科専門医に委ねる事が望ましい。職場での安全配慮義務に留意する産業医の立場から、復職要件としては、①出勤可能な時間帯に起床できている、②1時間以上歩ける体力、③明日からでもすぐに働ける就労意欲、の3要件が2週間以上維持されていることが必須で、加えて再発予防に向けたふり返りがなされたかも重視されている。

勤労者のうつ状態やメンタルヘルスに興味がある読者は、日本産業精神保健学会の文献⁵⁾や厚生労働省の職場における心の健康づくりの冊子⁶⁾を参考に、知識を深めてほしい。

おわりに

経過の思わしくない勤労者のうつ状態の背景には、職場環境以外にも、双極性障害や併存する不安障害の見逃しや不適切な対応、パーソナリティ障害や軽度の発達障害などの本人の特性への未対応、家庭や社会場面でのストレス等が存在する可能性もある。精神科専門医、産業医、かかりつけ医との情報共有と協働した診療が求められている。

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) 三木 治: プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療. 心身医 2002; 9: 586-589.
- 2) 日本臨床精神薬理学会. GRID-HAMD-17 GRID-HAMD-21 構造化面接ガイド. 2003; <http://www.jscnp.org/scale/grid.pdf>
- 3) 井出広幸他(監訳): ACP 内科医のための「こころの診かた」ここから始める! あなたの心療. 丸善, 東京, 2009; 265-276.
- 4) 鈴木竜世ほか: 職域のうつ病発見および介入における質問紙法の有用性検討: Two-question case-finding instrument と Beck Depression Inventory を用いて. 精神医学 2003; 45: 699-708.
- 5) 日本産業精神保健学会編: ここが知りたい 職場のメンタルヘルスケア 精神医学の知識 & 精神医療との連携法(改訂2版). 南山堂, 東京, 2016; 89-106.
- 6) 厚生労働省: 職場における心の健康づくり~労働者の心の健康の保持増進のための指針~. 2020; <https://www.mhlw.go.jp/content/000560416.pdf>

特集

うつ病・うつ状態の睡眠障害

熊谷 怜子* 北島 剛司**

はじめに

うつ病・うつ状態においては不眠をはじめとした様々な睡眠障害を呈する。睡眠障害と抑うつ症状は相互に影響し関連が深いことから、日本うつ病学会によるうつ病治療ガイドラインは1章を割いてうつ病患者の睡眠障害について記載している¹⁾。うつ病に伴う不眠に対して積極的な加療が望ましく、また概日リズム睡眠・覚醒障害、閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA)、むずむず脚症候群 (restless legs syndrome : RLS) などの睡眠障害も抑うつ症状と関連があるため、評価と対応が必要である。

I. うつ病・うつ状態における睡眠障害

うつ病患者において睡眠障害は初期から高頻度に見られる症状であり、大うつ病性患者では8割以上に不眠を認める^{2,3)}。そのため不眠は歴代の精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM ; diagnostic and statistical manual of mental disorders) 等のうつ病の診断基準に含まれており、うつ病の「症候」として捉えられてきた。一方、近年は後述の様に、不眠はうつ病の「併存症」としてもあり得るとの考え方に変わりつつある。

不眠の内訳としては入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟睡感欠如などがあり、日本の一般人口を対象とした調査では、この順にうつ病との関連が高いことが示されている⁴⁾。うつ病患者の睡眠ポリグラフ検査では睡眠潜時 (就寝から入眠までの時間) の延長、睡眠維持の不良 (中途覚醒)、深睡眠 (徐波睡眠) の減少、REM 睡眠潜時 (入眠からREM 睡眠出現までの時間) の短縮が報告されており、特に深睡眠の減少やREM 睡眠潜時の短縮によるREM 睡眠圧の上昇は大うつ病性障害などの気分障害との関連が強い²⁾。

過眠は不眠よりは頻度が低く、大うつ病性患者の27%にみとめられる³⁾。過眠は特に女性や冬季うつ病、非定型うつ病で多くみられ、DSMではうつ病の診断基準に不眠と並んで含まれるほか、非定型うつ病の診断基準の一つとなっている⁵⁾。双極性障害のうつ状態でも過眠がみられる⁶⁾。

II. うつ病の「併存症」としての不眠

不眠をベースに考えた場合、先行する不眠がある人は、ない人に比べて大うつ病性障害を後に発症する確率が2~3倍高いという報告がある^{7,8)}。また日本における65歳以上を対象とした疫学研究においては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの不眠症状の中でも特に入眠障害が3年後のうつ病リスクと関連したという報告がある⁹⁾。

一方、うつ病に伴う不眠は、うつ病の改善と共に軽快することが多い反面、うつ病の寛解後に“残遺”することもしばしばある。うつ病の残遺症状で不眠は最も頻度が高く7割を超えると報告や¹⁰⁾、不眠の残遺はうつ病の再発のり

—Key words—

睡眠障害, うつ病の併存症, うつ病リスク

* Reiko Kumagai : 仁大病院 / 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

** Tsuyoshi Kitajima : 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

スクを高めるという報告もある¹¹⁾。一方、後述の様に、うつ病に伴う不眠を改善することがうつ病そのものの改善にもつながるとの報告が近年多い。

これらより、うつ病における不眠は、うつ病の経過に従属するという従来の見方から、うつ病と不眠は相互に影響しつつ独立した経過を持ち得ると捉えられるようになってきている。最新のDSM-5において不眠が「不眠障害」と記載され、他方で、「原発性不眠症」もしくは「二次性不眠」という用語が廃止された⁵⁾のは、うつ病をはじめとする心身の疾患と不眠とのこうした関連が明らかにされた事による。

Ⅲ. 他の睡眠障害とうつ病・うつ状態との関係

不眠以外の睡眠障害では、概日リズム睡眠・覚醒障害、OSA、RLSがうつ病ないしは気分障害と密接な関連があることが知られている。

概日リズム睡眠・覚醒障害とは、生体の概日リズムを外界のスケジュールに同調できない睡眠障害の総称である。その代表である睡眠・覚醒相後退障害 (delayed sleep-wake phase disorder : DSWPD)では、入眠・覚醒の時刻が望ましい時間より後退し、起床困難や日中の眠気により社会適応の悪化をきたす。頭痛、倦怠感、意欲の低下、抑うつ感などの心身の症状を示すこともある。DSWPDの6割以上が疲労感や精神運動抑制などの症状を有するうつ状態であったという報告がある¹²⁾。一方で、うつ病を含めた気分障害、強迫症、注意欠如・多動症、その他の神経発達症などの精神疾患を持った患者で睡眠相後退を含めた概日リズムの乱れを生じることが知られている¹³⁾。また双極性障害の患者において概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が気分エピソードの早い再発と関連していたという報告がある¹⁴⁾。

OSAとは、睡眠中に上気道の閉塞による無呼吸・低呼吸が繰り返し生じ睡眠の質が低下する疾患である。熟睡感の欠如、日中の眠気、倦怠感などの症状を訴え、しばしばうつ病の症状にも類似する。OSAは日中の眠気や認知機能低下による機能障害によりうつ病を悪化させる。またうつ病

患者では向精神薬使用による体重増加、睡眠薬の使用による筋弛緩作用などによりOSAを来しやすい。うつ病患者にOSAが合併する頻度は一般人口より多く¹⁵⁾、OSAに対する持続性陽圧呼吸 (CPAP)の治療により、うつ病と診断された群とそうでない群のいずれにおいてもうつ症状が改善したというメタ解析の報告がある¹⁶⁾。

RLSとは四肢(多くは下肢)に生じる不快感から四肢を動かしたい欲求を生じる疾患である。入眠障害や中途覚醒の原因となり、日中の眠気や倦怠感なども生じ得る。RLS患者におけるうつ病の合併率、うつ病患者におけるRLS合併率はいずれも対照群より高く¹⁷⁾、RLSの重症度とうつ・不安症状に正の相関関係が認められている¹⁸⁾。RLSの治療を行うことでうつ症状が改善したという報告もある¹⁹⁾。一方、抗うつ薬がRLSもしくは関連する周期性四肢運動を増悪させ得ることも報告されている²⁰⁾。

Ⅳ. うつ病・うつ状態に伴う睡眠障害の治療

前述したように不眠とうつ病・うつ状態は相互に関連しあっており、近年はうつ病に伴う不眠であっても不眠障害と同様の重みづけで対応する潮流となっている。不眠に対する認知行動療法 (cognitive behavioral therapy for insomnia : CBT-I)や睡眠薬併用により不眠を積極的に治療することでうつ症状も改善することが報告されている^{21, 22)}。うつ病に伴う不眠であっても、不眠障害と同様に、不眠のタイプや日中の機能障害の度合いなどから重症度の評価を行い、それに応じて睡眠衛生指導、CBT-I、薬物療法を行う¹⁾。うつ病の残遺不眠に対してもCBT-Iが有効である²¹⁾。

過眠については系統的な治療指針はない¹⁾。冬季うつ病においては高照度光療法が抑うつ気分とともに日中の眠気を改善させるという報告がある²³⁾。過眠が見られた場合は、抗うつ薬や睡眠薬による鎮静の可能性について検討する必要があるだろう¹⁾。後述の様に、他の睡眠障害の併存も十分検討が必要である。

睡眠衛生指導については厚生労働省が発表している「健康づくりのための睡眠衛生指針2014」²⁴⁾

が具体的で臨床において参考になる。薬物療法を含めた不眠治療全体については我が国のガイドラインである「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」²⁵⁾に詳しく、ベンゾジアゼピン系薬剤、あるいは非ベンゾジアゼピン系薬剤の単剤投与、またリズム異常を伴う場合には、メラトニン受容体作動薬が推奨されている。またこのガイドラインによると、うつ病に伴う不眠に対してはトラゾドン、ミルタザピンなどの鎮静効果のある抗うつ薬の使用も許容されている。抗うつ薬の選択においてはセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)では中途覚醒が増加すること、ミルタザピンはRLSや周期性四肢運動障害の誘因となる可能性があり²⁰⁾、また体重増加を介したOSAにも注意が必要となる。うつ病治療中に夜間の異常行動が見られた際は、抗うつ薬に誘発されたREM睡眠行動障害、非ベンゾジアゼピン薬による睡眠時遊行症も疑う必要がある。

回復期のうつ状態・うつ病では、自記式の睡眠日誌を用いた睡眠覚醒リズムのモニタリングにより、患者の状況に合わせた細かな睡眠衛生指導、薬剤の見直しなどを行うことで速やかな社会復帰を促す。不眠やリズムの異常などが遷延する場合は、前述のようにうつ病と関連する不眠以外の睡眠障害や薬剤に誘発される睡眠障害を疑って、さらなる睡眠状況の聴取や終夜睡眠ポリグラフ検査(polysomnography: PSG)などを行い、治療方針の見直しが必要であろう。夜間の断眠やいびきが聴取される場合はOSAを疑いPSGを行う。OSAがある場合、多くのベンゾジアゼピン系睡眠薬は筋弛緩作用によりOSAを悪化させるため、治療としては避けるべきである。また入眠困難や夕方から夜間にかけて足に虫が這うような違和感がある場合はRLSを疑う。RLSはPSGを行わなくても、病歴聴取によりRLSの診断基準を満たせば診断できる。RLSを疑う場合、ミルタザピンはRLSを誘発する可能性があるため避けた方がいいだろう。急性期に用いたベンゾジアゼピン系その他の薬物がそのまま継続されている場合もしばしばあり、維持療法に必要な薬剤以外は整理を検討することが望ましい。

おわりに

我が国では24時間社会、夜遅くに及ぶ家事や仕事、IT機器の使用過多などで、日常生活における睡眠は重要視されているとはいえず、多くの人が睡眠に問題を抱えている²⁶⁾。気分障害と睡眠障害は相互に深く関係しており、睡眠について聴取することや適切な睡眠衛生指導など、睡眠の問題に積極的に介入していくことは、うつ病の予防、あるいはうつ病からの速やかなリカバリーに重要である。うつ病の経過中には複数の睡眠障害が重畳することもあり、前述した疾患を念頭に置いて一歩踏み込んだ問診、精査をおこなってほしい。

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) 日本うつ病学会, 気分障害の治療ガイドライン作成委員会: 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害 2016. <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724.pdf> (2022年12月15日閲覧)
- 2) Baglioni C, et al: Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016; 142: 969-990.
- 3) Murphy MJ, et al: Sleep disturbances in depression. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 17-23.
- 4) Kaneita Y, et al: The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 196-203.
- 5) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition 2013; American Psychiatric Association: Arlington, VA.
- 6) Dauvilliers Y, et al: Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC Med* 2013; 11: 78.
- 7) Johnson EO, et al: The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 700-708.
- 8) Baglioni C, et al: Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011; 135: 10-19.
- 9) Yokoyama E, et al: Association between depression

- and insomnia subtypes : a longitudinal study on the elderly in Japan. *Sleep* 2010 ; 33 : 1693-1702.
- 10) Daly EJ, et al : Health-related quality of life in depression : a STAR*D report. *Ann Clin Psychiatry* 2010 ; 22 : 43-55.
 - 11) Karp JF, et al : Relationship of variability in residual symptoms with recurrence of major depressive disorder during maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1877-1884.
 - 12) Abe T, et al : Relation between morningness-eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med* 2011 ; 12 : 680-684.
 - 13) Meyer N, et al : Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet* 2022 ; 400 : 1061-1078.
 - 14) Takaesu Y, et al : Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder : a prospective 48-week study. *J Clin Psychiatry* 2018 ; 79.
 - 15) Gupta MA, et al : Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders : a systematic review. *J Clin Sleep Med* 2015 ; 11 : 165-175.
 - 16) Habukawa M, et al : Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea : Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med* 2010 ; 11 : 552-557.
 - 17) Picchietti D, et al : Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005 ; 28 : 891-898.
 - 18) Koo BB, et al : Restless legs syndrome and depression : effect mediation by disturbed sleep and periodic limb movements. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016 ; 24 : 1105-1116.
 - 19) Chenini S, et al : Depressive symptoms and suicidal thoughts in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2022 ; 37 : 812-825.
 - 20) Kolla BP, et al : The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements : A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018 ; 38 : 131-140.
 - 21) Watanabe N, et al : Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression : an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 1651-1658.
 - 22) Fava M, et al : A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 473-479.
 - 23) Pail G, et al : Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011 ; 64 (3) : 152-162.
 - 24) 厚生労働省健康局：健康づくりのための睡眠指針 2014, 平成 26 年 3 月. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf> (2022 年 12 月 15 日閲覧)
 - 25) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ：「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」- 出口を見据えた不眠医療マニュアル - 2013.
 - 26) 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課：令和 3 年度 健康実態調査結果の報告, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/11131500/000904748.pdf> (2022 年 12 月 15 日閲覧)

特集

がん患者のうつ病・うつ状態

明智 龍男*

内容紹介

がんに対する新しい治療法が飛躍的に進歩している今日においては、「がんイコール死」という文脈は必ずしも正しいものではなくなってきたが、現在においても約半数のがん患者は死亡する。実際、わが国では 1981 年以降、がんは死因の第一位であり、現時点においてもがんは致死性疾患の代表である。従って、がん罹患すること自体が大きなライフイベントであり、がん患者が経験する精神的苦痛は強く、中でもうつ病、うつ状態の頻度が高い。がん患者にみられるうつ病、うつ状態は、生活の質を低下させる原因になるのみならず、予後の悪化にも関係し、自殺の最大の原因でもある。本稿では、最近の知見も含めて、がん患者のうつ病、うつ状態の評価、マネジメントのポイントに加え、その自殺について概説した。

はじめに

がんは 1981 年に脳血管疾患にかわり、わが国の死亡原因の第一位となった。以降もその座は変わらず、現在では、がんによる死亡者数は年間 38 万人を超え、総死亡の約 30% を占めている。がん罹患の最大の危険因子は加齢であるため、超高齢社会の到来を受け、現在、年間 100 万人以上が新たにがんと診断されている。がん治療は飛躍

的に進歩し、がん患者の 5 年生存率が約 60% にまで向上したが、それでもなお、がんはわが国における致死性疾患の代表であり、がんと診断されること自体が大きなライフイベントになり得る。実際、がん患者においては高頻度にうつ病・うつ状態が認められる。またうつ病・うつ状態は、一般人口におけるのと同様、がん患者においても自殺の最大の原因であると考えられており、自殺への有効な対策を考えるうえで、がん患者の経験する抑うつへの対応は極めて重要である。本稿では、がん患者のうつ病・うつ状態および自殺に関して概説する。

I. がん患者のうつ病、うつ状態

1. 頻度とその影響

わが国における先行研究から、がん患者にみられるうつ病(いわゆる大うつ病)の有病率は 3~10% 程度であり、これに適応障害をあわせると、うつ状態の有病率は、がんの種類、病期を問わず 15~40% にのぼる。

このようにがん患者はうつ病・うつ状態のハイリスク群であることが明らかになる一方、がん医療の現場では、患者の経験するうつ病・うつ状態の多くが看過されており、その結果、うつ病・うつ状態を合併したがん患者のほとんどが適切なケア、医療を受けていないのが現状である¹⁾。うつ病・うつ状態が看過される原因としては、がん医療に携わるスタッフの精神症状に関する知識およびトレーニング不足と、がん患者の心のケアに従事する精神保健の専門家の絶対的な不足が最も大きな問題であろうと推測されている。いずれに

— Key words —

がん患者のうつ、自殺、抗うつ薬との相互作用

* Tatsuo Akechi : 名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学分野

表1 がん患者のうつ病, うつ状態の危険因子

	危険因子
がんに関連した要因	痛み, 進行・再発がん, 身体機能低下, 炎症など
がん治療に関連した要因	ステロイド, インターフェロン, パクリタキセル, 抗アンドロゲン剤など
心理及び精神医学的要因	神経症的性格, 悲観的なコーピング, うつ病の既往, アルコール依存など
社会的要因	乏しいソーシャルサポートなど
その他	若年, 経済的問題, 家族の問題など

コーピング：ストレス対処様式

しても、冒頭で述べたがんの罹患者数を考えれば、がんに伴い、いかに多くの新たなうつ状態の患者が生まれているかを想像することは難くない。

がん患者のうつ病, うつ状態は、生活の質の全般的低下, 生存期間の短縮, がん治療に対するアドヒアランス低下, 家族の精神的負担の増大, 入院期間の長期化, 希死念慮, 自殺など多岐にわたる問題に影響を与えることが明らかにされている。中でも、がんの罹患者数の多さを考えると、わが国の自殺予防の観点からも、がん患者のうつ病, うつ状態への対策は極めて重要である。

2. 評価および病態

がん患者には高頻度にうつ病・うつ状態がみられる一方で、がん患者の全てが積極的な治療を必要とするうつ状態を経験するわけではない。従って、まずうつ病・うつ状態の有無に加えて、その状態は日常生活に機能障害をもたらしているのか、あるいは患者に対してケアや治療が必要であるか否かを評価することが重要である。

そして、これらのいずれかを満たす場合には、まず痛みなどの苦痛を伴う身体症状が原因となっていないか、あるいはステロイドや抗アンドロゲン剤など、がん治療で用いられている薬物が原因となっていないかなど、身体症状と薬剤性要因をチェックする必要がある²⁾。これらの要因が原因として想定される場合は、原因薬剤の減量や中止が可能か否について、うつ状態が与えている影響とのバランスを考えながら慎重に判断する必要がある。その他、がん患者のうつ病・うつ状態の危険因子には、がんに関連するものに加え、患者自

身の心理社会的因子、最近のメタ解析ではIL-6, TNF, CRPなどの炎症性マーカーとの関連が示されている(表1)³⁾。

一方、身体疾患を有した患者のうつ病・うつ状態の評価は難しい。特に進行がん患者の場合、がんそのものの進行やがん治療のために、うつ状態でもみられる身体症状そのものの頻度が高く、評価しているものが気分なのか、身体症状そのものなのかの鑑別が困難となる。実際、進行がん患者にみられる症状の有病率に関しての系統的レビューからは、抑うつとしても出現し得る身体症状の有病率として、倦怠感79%、食欲低下53%、口渇40%、便秘37%、不眠36%、呼吸困難35%、嘔気31%等といった高い値が報告されている⁴⁾。

以上のような背景から、簡便でかつ身体症状による修飾を受けにくい、気分の評価尺度が求められ、身体疾患患者への使用を想定した代表的な尺度として、Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)があり、わが国においても頻用されている。

II. マネジメントの実際

1. 留意すべき一般事項

がん患者の場合、うつ状態のマネジメントに際して、担がん状態やがん治療に関連する要因を考慮する必要がある。前述したように、背景に優先的に対処すべき身体的問題(痛みなど)やがん治療で用いられる薬剤が原因として存在することも稀ではないため、まずは、これらの要因を看過することなく同定し、対応することが重要である。うつ状態の原因となる身体的要因、薬剤性要因が存

在しない場合は、うつ状態の精神医学的診断を通してその重症度を評価するが、その際のポイントの一つは、適応障害レベルかうつ病レベルかの評価にある。そして、適応障害レベルであれば危機介入や精神療法を中心とした対応を考慮する。また、うつ病レベルの状態に対しては、精神療法に加えて薬物療法の併用を考慮することが一般的である。

2. がん患者とのコミュニケーション・精神療法

がん患者に対して特異的に有用な精神療法があるわけではないが、身体疾患という現実的な困難状況を背景にしていることもあり、一般的に、支持的なコミュニケーションを基本としながら、患者の状況やニーズにあわせて、柔軟な構造のもとで問題解決技法を含めた認知行動療法などを組み合わせることが実際的である⁵⁾。進行がん患者のうつ状態を対象としたメタ解析では、精神療法は中等度の効果を有することが示されている(なお本メタ解析に含まれている精神療法の多くは支持的な技法を中心とした精神療法である)⁶⁾。従って、現時点においては、がん患者においては適応障害、うつ病の双方に対して、精神療法は必須に近い治療法であると位置づけることができる。

(1) 支持的な精神療法

支持的な精神療法は、受容、傾聴、支持、肯定、保証、共感などを中心とした心理療法であり、最も一般的な治療技法である。支持的な精神療法は、がん罹患に伴って生じた役割変化、喪失感や不安感、抑うつ感をはじめとした精神的苦痛を支持的な医療者との関係、コミュニケーションを通して軽減することを目標とする。支持的な精神療法を有効なものにするうえで、面接における治療者の積極的姿勢、患者にとって今、現在問題となっていることへの焦点化(here and now)などが重要となる。最も重要なことは、患者とのコミュニケーションを通して、患者の経験している苦しみをよく理解することであるが、真の意味で患者の苦しみを理解することは我々医療者には不可能である。一方では、医療者として、患者の苦しみを理解しようと努力することは、どのような状況においても

可能であり、この「理解する努力」こそが、患者のために医療者がなす最も支持的なことである。
(2) 認知行動療法

認知行動療法は、強いストレス下でやや偏ってしまった物事の受け取り方や考え方に働きかける技法に行動活性化や問題解決などのアプローチに加えた治療技法であるが、がん医療の現場で我々がよく実践している問題解決療法について紹介する。

問題解決療法は、精神症状発現の原因となっている現実的なストレス状況や困難に対し、体系化された方法で対処し、実際の問題解決をはかったり、問題解決能力を高めたりすることを通して精神的苦痛を改善していくことを意図した精神療法である。本治療では、まずストレスマネジメントや問題解決に関する心理教育を行ったうえで、精神的苦痛の背景に存在するストレス状況(個人にとっての日常生活上の「問題」)を整理する。そのうえで、「問題」の優先順位や解決可能性を検討したうえで、達成可能で現実的な目標を設定し、さまざまな解決方法を列挙しながら、各々の解決方法についてのメリットとデメリットを評価した後、最良の解決方法を選択・計画し、実行およびその結果を検討する、といった段階的で構造化された簡便な治療技法である。

わが国の乳がん患者を対象とした問題解決療法の予備的研究で、高い実施可能性および有用性が示唆されている⁷⁾。またうつ状態ではなく乳がんサバイバーの再発恐怖を主たる標的症状とした我々の研究であるが、スマートフォンを用いた問題解決療法および行動活性化療法の有効性がうつ状態に対しても示されている⁸⁾。

Ⅲ. 薬物療法

1. エビデンス

がん患者のうつ状態に対する抗うつ薬の有用性を検討した系統的レビューおよびメタ解析では、いずれも有用性が示されている^{9, 10)}。従って、がん患者のうつ状態に対しても抗うつ薬は有用であると考えられるが、一方で検討されている薬剤の多くが三環系・四環系抗うつ薬など古い薬剤の研

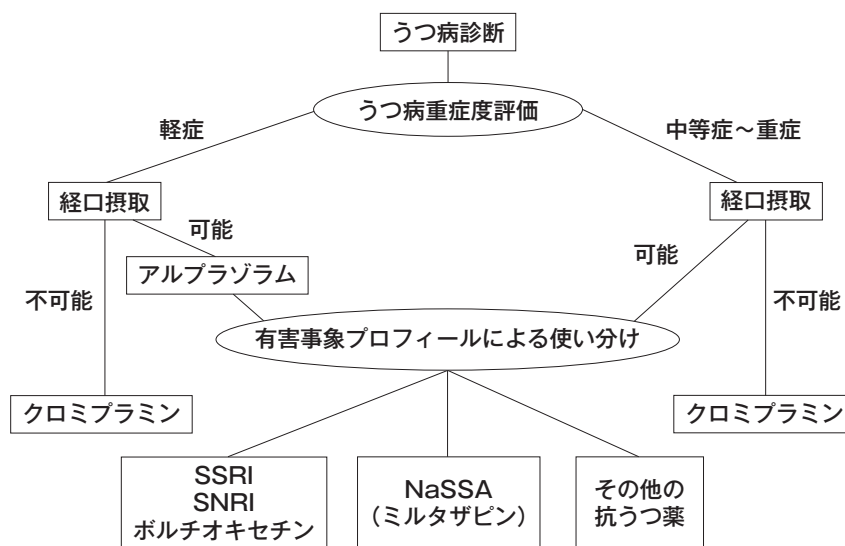


図1 進行がん患者のうつ病治療アルゴリズム
 SSRI：セロトニン再取り込み阻害薬，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，NaSSA：ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬
 (国立がん研究センター作成，一部改変)

究が大半であり，現在最も一般的に使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬をはじめとする新世代の抗うつ薬に関する知見は極めて乏しく，今後更なる研究が必要である¹¹⁾。

2. 抗うつ薬の治療アルゴリズム

以下に国立がん研究センターで作成された実践的な進行がん患者のうつ病に対する薬物療法アルゴリズム(図1)を紹介する¹²⁾。本アルゴリズムでは，うつ病でも軽症のものでは，抗うつ作用を有する抗不安薬であるアルプラゾラムから開始し¹³⁾，中等症～重症例に対しては，選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)，ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)などから投与することを推奨している。なお，いずれの薬剤も一般臨床における通常使用量より少量から開始し，状態をみながら漸増していく。薬剤選択にあたっては，後述する薬物相互作用に加え，患者の身体状態を把握し，望ましくない有害事象プロファイルを避ける方法が実際的である。例えば，嘔気などが強い場合には，SSRI，SNRIよりはミルタザピンが使いやすく，

オピオイドで眠気が強い場合は，ミルタザピンよりはSSRI，SNRIのほうがよい適応となり得る。

3. ホルモン剤や抗がん剤治療中の場合

ある種の抗うつ薬は，がん治療で用いられる薬剤との相互作用に留意する必要がある。中でも，乳がんの補助療法として使用されるタモキシフェンは，CYP2D6による代謝産物が抗腫瘍活性を有するため，CYP2D6を強力に阻害する薬剤(例：パロキセチン)との併用は，タモキシフェンの効果を減弱することから併用は避けたい。

また多くの抗がん剤や分子標的薬がCYP3A4で代謝されるため(ドセタキセル，パクリタキセル，エトポシド，イリノテカン，ゲフィチニブ，エルロチニブ，クリゾチニブなど)，CYP3A4の代謝に影響を与える可能性がある薬剤との併用には注意が必要である¹⁴⁾。弱いものも含めCYP3A4阻害作用を有する薬剤として，パロキセチン，フルボキサミン，セルトラリンがあげられる。またセルトラリンやパロキセチンはP糖タンパク質を阻害するため，本タンパクの基質となる抗がん剤(エトポシド，パクリタキセル，ドセタキセル，ドキシソルビシン，イリノテカン，ビノレルビン等)

の血中濃度を上昇させる可能性がある¹⁵⁾。

以上、相互作用を鑑みると、がん治療中の患者では、ミルタザピン、ベンラファキシン、ボルチオキセチンなどが使いやすい可能性がある。

IV. がん患者の自殺

最新のメタ解析で、がん患者の自殺率は一般人口に比べて1.85倍有意に高く、危険因子として、予後不良のがんへの罹患、進行した病期、診断後から1年以内などが示されている¹⁶⁾。わが国の報告でも同様の結果である¹⁷⁾。

がん患者の自殺に関する心理学的剖検研究がわずかながら存在する。Henrikssonらは、自殺したがん患者60例を非がんの自殺症例60例と比較した結果、両群ともに自殺の最大の原因となっていた精神疾患はうつ病であったが、がん患者の自殺群では、非がんの自殺群に比べて、アルコール依存が少なかったという結果を報告している¹⁸⁾。本結果は、自殺を促進する要因として、がん、非がんに限らず、うつ病が重要である一方で、アルコール依存など一般人口の自殺の原因としてよく知られた要因に関しては、がん患者ではそれほど顕著ではないことを示唆している。また、Filibertiらは、在宅緩和ケア受療中に自殺した終末期がん患者5例に関して検討を行い、ほとんどの症例に、身体的苦痛のみならず、抑うつをはじめとした精神的苦痛が並存しており、全例に共通してみられた要因として、自律(autonomy)および自立(independence)を失うことに対する懸念および他者への依存の拒絶がみられたことを示した¹⁹⁾。

これらの結果を概観すると、希死念慮を有する進行・終末期のがん患者や自殺したがん患者の多くが耐え難い身体症状や精神症状を有している一方で、一般人口における自殺同様、精神症状として最も重要なものはうつ病であることが示唆される。また、終末期に特有の問題として、身体状態の悪化に伴う自立性の喪失、依存の増大など実存的苦痛ともいえる症状が希死念慮や自殺に寄与する要因として推測される。

おわりに

わが国では、2002年に、精神科医・心療内科医、緩和ケア医、看護師の参加を必須とする「緩和ケアチーム」に対しての緩和ケア診療加算が導入された。精神科医・心療内科医を緩和ケアチームの構成上の必須条件とする試みは、世界でも類をみないものである。これを受けて、わが国においても緩和ケアチームを院内に設置する施設が増加し、また国内の多くの施設から緩和ケアチームに精神科医・心療内科医の参画を求める声があがっている。こういった世界に先駆けた医療システムが、がん患者のうつ病、うつ状態の緩和に寄与し、結果的にわが国の自殺者の低減に結びついていくことを期待したい。

利益相反

筆者は、医学書院、武田薬品工業、ファイザーにおいて利益相反を有している。

文 献

- 1) Passik SD, et al : Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1594-1600.
- 2) Nowakowska MK, et al : Association of second-generation antiandrogens with depression among patients with prostate cancer. *JAMA network open* 2021 ; 4 : e2140803.
- 3) McFarland DC, et al : Cancer-related inflammation and depressive symptoms : Systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2022 ; 128 : 2504-2519.
- 4) Teunissen SC, et al : Symptom prevalence in patients with incurable cancer : a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 94-104.
- 5) 明智龍男ほか : 進行・終末期がん患者の不安、抑うつに対する精神療法の state of the art : 系統的レビューによる検討. *精神科治療学* 2003 ; 18 : 571-577.
- 6) Akechi T, et al : Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD005537.
- 7) Akechi T, et al : Problem-solving therapy for psychological distress in Japanese cancer patients : preliminary clinical experience from psychiatric consultations. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 867-870.
- 8) Akechi T, et al : Smartphone psychotherapy reduces fear of cancer recurrence among breast cancer survivors : a fully decentralized randomized controlled

- clinical trial (J-SUPPORT 1703 Study). *J Clin Oncol* in press
- 9) Williams S, et al : The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer : a systematic review. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 372-390.
 - 10) Hart SL, et al : Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 990-1004.
 - 11) Akechi T, et al : Depressed with cancer can respond to antidepressants, but further research is needed to confirm and expand on these findings. *Evidence-based mental health* 2015 ; 18 : 28.
 - 12) Okamura M, et al : Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. *Psychooncol* 2007 ; 17 : 154-160.
 - 13) van Marwijk H, et al : Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7 : CD007139.
 - 14) Miguel C, et al : Drug interaction in psycho-oncology : antidepressants and antineoplastics. *Pharmacol* 2011 ; 88 : 333-339.
 - 15) Weiss J, et al : Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 305 : 197-204.
 - 16) Heinrich M, et al : Suicide risk and mortality among patients with cancer. *Nature medicine* 2022 ; 28 : 852-859.
 - 17) Harashima S, et al : Death by suicide, other externally caused injuries and cardiovascular diseases within 6 months of cancer diagnosis (J-SUPPORT 1902). *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51 : 744-752.
 - 18) Henriksson MM, et al : Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord* 1995 ; 36 : 11-20.
 - 19) Filiberti A, et al : Characteristics of terminal cancer patients who committed suicide during a home palliative care program. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 544-553.

特集

高齢者のうつ病・うつ状態

深津 孝英*

内容紹介

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大により、社会は劇的な変化を強いられている。コロナ禍における行動変容は、女性や若年者だけでなく、確実に高齢者にも打撃を与えている。COVID-19 とメンタルヘルスに関する様々な報告が国内外でなされている。高齢化社会を迎えたわが国においては、死別体験や社会的孤立、身体機能の衰えなどから、抑うつ症状が出現しやすい土壌が出来上がっていると見える。

わが国では独居高齢者が多く、短期間で持病、生活状況、認知機能を確認することは困難となっている。レビー小体型認知症は、初期にうつ病と診断されることも多く、注意が必要である。うつ病と思っても丁寧に情報収集を行い、内科疾患や脳器質的疾患の除外を行うことが重要である。

高齢化社会を迎えた令和の時代においては、精神科主治医、内科かかりつけ医、地域の介護関連スタッフの連携がより重要となっていることを強調しておきたい。

はじめに

本邦では令和の時代を迎え、かつてない高齢化と新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応を強いられている。いわゆる「コロナ禍」における行動変容は、女性や若年者でより苦痛を伴うと

されているが、高齢者では社会参加が激減したことから筋力が低下し、日常生活の基本動作や認知機能にも影響が出ている。

「ロックダウン」が行われた英国では、2020 年には明らかに自傷行為による入院患者が増加し、女性よりも男性が多かったと報告されている¹⁾。わが国でも COVID-19 流行拡大を契機に発症した身体表現性障害や退行期うつ病、社会的孤立から抑うつ状態となり、結果として不幸な転機を迎えた高齢女性などの報告がなされている²⁻⁴⁾。COVID-19 がメンタルヘルスに与える影響はあまりにも大きい。

I. わが国の現状

高齢者の人口割合が突出して高いわが国においては、多くの高齢者が近親者の死別を体験している。医学的援助を求めたがん患者遺族では、その 40% が初診時にうつ病の診断を受けており⁵⁾、国立がん研究センターの大規模調査からも、死別後 1 年以上経過しても抑うつ症状や深い悲しみを抱いている方が 2 割前後にみられることが判明している⁶⁾。

高齢者ではこのような死別体験や社会的孤立に加え、身体機能の衰えや、判断力・注意力の低下を抱えた状態で、高齢ドライバー問題や高齢者マンションの近隣トラブルなどの問題に直面することもあり、抑うつ症状が出現しやすい土壌がすでに出来上がっていると見える。

II. 令和時代の「高齢者うつ」の診断・治療

うつ病・うつ状態での初診診療科は内科が多く、

— Key words —

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、認知症、抗うつ薬

* Takahide Fukatsu: 愛知医科大学精神科学講座

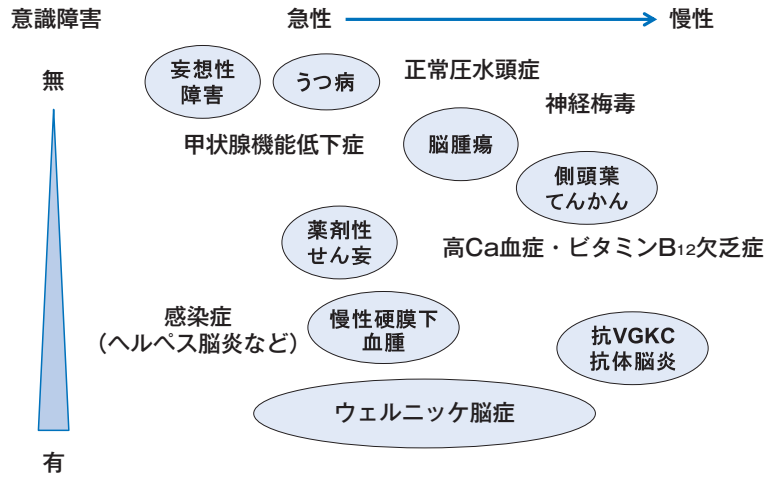


図1 認知症と鑑別すべき疾患

(文献10より筆者改変)

精神科・心療内科初診は婦人科よりも少ない。また身体症状のみを訴えるうつ病はアメリカ人よりも日本人の方が圧倒的に多いとされている⁷⁾。高齢者患者の診察でうつ病・うつ状態を疑った場合は、以下の項目に留意することが必要である。

1. 認知症との鑑別

わが国では大都市を中心に独居高齢者が増加しており、限られた診察時間内で、持病、生活状況、認知機能を確認することは非常に困難となっている。うつ病患者は時に認知症の仮面をかぶって診察室に訪れるし(仮面認知症)、うつ症状とは似て非なるアパシー(無気力・無関心)を呈している認知症患者もいる。またレビー小体型認知症では認知機能低下や特徴的な幻視・パーキンソニズムの出現の前に抑うつ症状や眩暈、嗅覚障害、便秘などの自律神経症状が先行し、初期にはうつ病と診断されていることが多いことも知っておきたい^{8, 9)}。診断の結論を急げば誤診にもつながりかねないため、先入観を持たずに一定の観察期間を設けて、出来る限り家族や介護者から情報を収集しておくことが重要である。いわゆる治療可能な認知症(treatable dementia)の代表的な疾患がうつ病であり、うつ病と思っても、ビタミン欠乏症、代謝性異常、せん妄、てんかん、

慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、脳炎脳症などが鑑別に挙がることから、高齢者であれば一度は血液検査や脳画像検査を行っておくと良い。せん妄などの軽度の意識障害では、「ぼんやりしている」、あるいは「質問の意味は理解できるがうまく答えられない」などがあり、うつ病にみられる意欲低下や活動性低下との鑑別が困難な場合がある。拙稿の論文も参考にして頂ければ幸いである(図1)¹⁰⁾。

2. 重症うつ病について

高齢者の重症うつ病は、Kraepelinが彼の著した「教科書第5版」で提唱した“退行期メラノリー”と重なる部分が多い。すなわち、①初期病像は非特異的な不定愁訴、②微小妄想は比較的急速に出現し、否定的自己価値感情を伴う、③不安・焦燥が前景化し精神運動制止がない、④罪に対する罰の恐怖・被害妄想、⑤病識欠如と匿病(自殺念慮などを隠す)、⑥痛覚の消失(通常では考えられない大きな自傷)、⑦昏迷・拒絶・緘黙などの緊張病症状、⑧早期から電気けいれん療法を視野にいれる一などがその特徴である¹¹⁾。本人が希死念慮を口にしていなくても、自殺の危険性を常に念頭において対応していくことが大切である。

Ⅲ. 新規抗うつ薬の役割

現在上市されている抗うつ薬には、セロトニンを中心とした再取り込み阻害薬や受容体作動薬、あるいは再取り込み阻害+受容体作動薬などがある。薬理学的プロファイルは少しずつ異なるが、症状に応じて非鎮静系あるいは鎮静系の薬剤を選択する。多くのガイドラインでは前者から用いることを推奨している。

十分量・十分期間の服用が必要な抗うつ薬においては、効果と忍容性のどちらのハードルも確実にクリアできる薬剤を選別していく必要があり、特に高齢者では、薬物代謝能力や排泄力が低下しているため、用量設定には注意が必要である。

高齢者うつ病患者においては“寛解状態となれば治癒”といったことではなく、就労や地域活動への復帰といった社会的機能の向上までを見据えた治療が求められている。

おわりに

高齢化を迎えた令和時代の社会においては、精神科主治医が積極的にかかりつけ医や地域の介護関連スタッフと連携を取り、増悪時にも対応できる生活治療環境を構築しておくことが重要である。

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) Shields C, et al : Covid-19, lockdown and self-isolation : Evaluation of deliberate self-harm admissions. *Front Psychiatry* 2021 ; 12 : 662885.
- 2) 中澤亜美ほか : COVID-19 拡大を契機に発症した身体表現性障害の 1 例. *精神神経学会雑誌* 2021 ; 123 : 223.
- 3) 永野溪舟ほか : 新型コロナウイルス感染症を主題とした妄想を伴う退行期メランコリーの 1 例. *精神神経学会雑誌* 2021 ; 123 : 223.
- 4) 田中李樹ほか : COVID-19 流行に伴う社会的孤立から抑うつ状態を呈して入院となった高齢女性の 1 例. *精神神経学会雑誌* 2021 ; 123 : 224.
- 5) Ishida M, et al : Psychiatric disorders in patients who lost family members to cancer and asked for medical help : descriptive analysis of outpatient services for bereaved families at Japanese cancer hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 380-385.
- 6) 国立研究開発法人 国立がん研究センター : 人生の最終段階の療養生活の状況や受けた医療に関する全国調査結果を公表. 2022. https://www.ncc.go.jp/jp/infomation/pr_release/2020/1031/index.html 2022 年 10 月 5 日閲覧
- 7) 中村 祐 : 高齢者うつの病態と診察. *臨床精神薬理* 2013 ; 16 : 887-896.
- 8) Fujishiro H, et al : Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 2013 ; 13 : 128-138.
- 9) 小坂憲司 編 : レビー小体型認知症の診断と治療 臨床医のためのオールカラー実践ガイド. 2014 ; 97.
- 10) 深津孝英ほか : 認知症と鑑別すべき疾患について—いわゆる“治療可能な認知症(treatable dementia)”を中心に—. *臨床精神医学* 2017 ; 46 : 1335-1343.
- 11) 古野毅彦ほか : 退行期メランコリーの自殺. *精神科治療学* 2010 ; 25 : 159-163.

特集

双極性障害のうつ状態

徳倉達也*

内容紹介

双極性障害は、躁病・軽躁病エピソードと抑うつエピソードを繰り返す精神疾患である。躁病・軽躁病エピソードが見過ごされることでうつ病と診断されてしまうことも少なくない。うつ病と捉えて抗うつ薬を中心とした薬物療法を行うと病状の悪化を引き起こしてしまうため、気分安定薬による治療が基本となる。また、うつ病と比べて再発を繰り返すことが非常に多いため、どのエピソードにおいても再発予防を意識した治療が重要になる。

以上より、うつ状態の患者の診療に際しては双極性障害の可能性を常に念頭に置き、鑑別を心がける。なお、患者は躁病・軽躁病の状態を、病的な状態ではなく「調子がよい状態」と捉えてしまいやすいことにも留意する。

はじめに

うつ状態を呈する代表的な精神疾患には、うつ病と双極性障害がある。両疾患とも気分の変化が主症状である点は共通しているが、経過や治療法が異なるため、両者を鑑別した上で治療方針を立てることが重要である。

本稿では、双極性障害及びそのうつ状態について概説する。

I. 双極性障害の特徴

米国精神医学会が作成した精神疾患の国際的診断基準「The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM」の第4版であるDSM-IV-TRでは、うつ病と双極性障害は気分障害として同一のカテゴリーに分類されていたが、2013年に発表された現在の最新版であるDSM-5では、症候論・家族歴・遺伝学的観点等から両者には差異があるとされ、別個の章立てとなった¹⁾。

双極性障害は、躁病・軽躁病エピソード、抑うつエピソード、および寛解期を繰り返す疾患である。1回以上の躁病エピソードを生じるものを双極I型障害、1回以上の軽躁病エピソードと1回以上の抑うつエピソードを生じるものを双極II型障害とする。躁病・軽躁病エピソードは、気分の高揚(ハイテンションになり、普段の自分とは異なるほど興奮したり怒りっぽくなったりする)や気力・活動性の増加が異常かつ持続的に認められることを特徴とし、自尊心の肥大(自分はすごい人間であるという感覚)、誇大的思考、睡眠欲求の低下(睡眠時間が短くても平気)、多弁、観念奔逸(考えが次々浮かんでまとまらない)、困った結果を引き起こす行動の増加(例：浪費、粗暴、性的逸脱行為、強気の投資行動)などの症状を呈する²⁾。軽躁病エピソードの症状は比較的軽度であるが、躁病エピソードはしばしば入院治療を要するほど重症である。躁病エピソードの診断基準を表1に示す。

生涯有病率は約1%で、明確な男女差はない。90%以上の患者が再発を繰り返すため、各エピソード

— Key words —

双極性障害、抑うつエピソード、躁病・軽躁病エピソード、気分安定薬、再発予防

* Tatsuya Tokura : 名古屋大学医学部附属病院 精神科

表 1 躁病エピソードの診断基準

A. 気分が異常かつ持続的に高揚し、開放的または易怒的となる。加えて、異常かつ持続的に亢進した目標指向性の活動または活力がある。このような普段とは異なる期間が、少なくとも 1 週間、ほぼ毎日、1 日の大半において持続する。(入院治療が必要な場合はいかなる期間でもよい)
B. 気分が障害され、活動または活力が亢進した期間中、以下の症状のうち 3 つ(またはそれ以上) (気分が易怒性のみの場合は 4 つ)が有意の差をもつほどに示され、普段の行動とは明らかに異なった変化を象徴している。 (1)自尊心の肥大、または誇大 (2)睡眠欲求の減少(例: 3 時間眠っただけで十分な休息がとれたと感じる) (3)普段より多弁であるか、しゃべり続けようとする切迫感 (4)観念奔逸、またはいくつもの考えがせめぎ合っているとといった主観的な体験 (5)注意散漫(すなわち、注意があまりにも容易に、重要でないまたは関係のない外的刺激によって他に転じる)が、報告される、または観察される。 (6)目標指向性の活動(社会的、職場または学校内、性的のいずれか)の増加、または精神運動焦燥(すなわち、無意味な非目標指向性の活動) (7)困った結果につながる可能性が高い活動に熱中すること(例: 制御のきかない買いあさり、性的無分別、またはばかげた事業への投資などに専念すること)
C. この気分の障害は、社会的または職業的機能に著しい障害を引き起こしている、あるいは自分自身または他人に害を及ぼすことを防ぐため入院が必要であるほど重篤である。または精神病性の特徴を伴う。
D. 本エピソードは、物質(例: 乱用薬物、医薬品、または他の治療)の生理学的作用、または他の医学的疾患によるものではない。
注: 抗うつ治療(例: 医薬品、電気けいれん療法)の間に生じた完全な躁病エピソードが、それらの治療により生じる生理学的作用を超えて十分な症候群に達してそれが続く場合は、躁病エピソード、つまり双極 I 型障害と診断するのがふさわしいとする証拠が存在する。

(文献 2 より引用)

ソードの治療だけに終わらず再発予防を行う観点が重要となり、薬物療法は再発予防効果のある気分安定薬が基本となる。自殺リスクが高く、176 万人を 36 年間追跡した北欧の大規模調査では、双極性障害の自殺既遂率は男性 7.8%、女性 4.8% とうつ病よりも高率であった³⁾。肥満、不安症、パーソナリティ障害、アルコール使用障害の合併が多いことも知られている⁴⁾。

II. うつ病との鑑別に関して

双極性障害の約半数は抑うつエピソードで発症すると報告され、そのため特に初期にはうつ病と見なされてしまいやすい⁵⁾。最初にうつ病と診断された 122 名を追跡した研究では、その 32.8% が後に双極性障害に診断変更されており、診断変更には平均 9.3 ± 8.6 年の年月を要していた⁶⁾。うつ病として診断・治療されていた患者 1,487 名を再評価した研究では、7.9% が双極 I 型障害に、12.8% が双極 II 型障害に診断が変更された⁷⁾。また、思春期以前にうつ病を発症した患者を 10 年間追

跡した研究では、双極性障害に診断変更された患者の割合は、健常者群におけるその後の双極性障害の診断割合と比べて、48.6% 対 7.1% と有意に高かった⁸⁾。また、双極性障害の経過に占めるエピソードの期間は、躁病・軽躁病エピソードよりも抑うつエピソードの期間のほうが数倍長いことが知られている。双極 I 型障害、双極 II 型障害患者の症状を週ごとに解析した研究では、全観察期間中に抑うつ症状を呈した期間はそれぞれ 31.9%、50.3%、躁病・軽躁病症状を呈した期間はそれぞれ 8.9%、1.3% であった^{9,10)}。

以上のように、双極性障害はしばしば抑うつエピソードで発症し、抑うつエピソードの期間は躁病・軽躁病エピソードの期間よりも長期にわたるため、うつ病との鑑別に困難を伴う場合もある。しかし、その後の経過や治療に大きな影響を及ぼすため、慎重な鑑別を心がける。病歴聴取によって抑うつ気分が確認された場合には、図 1 のアルゴリズムに従って鑑別を進めることが望まれる。すなわち、うつ病の診断確定前に、他の医学的疾

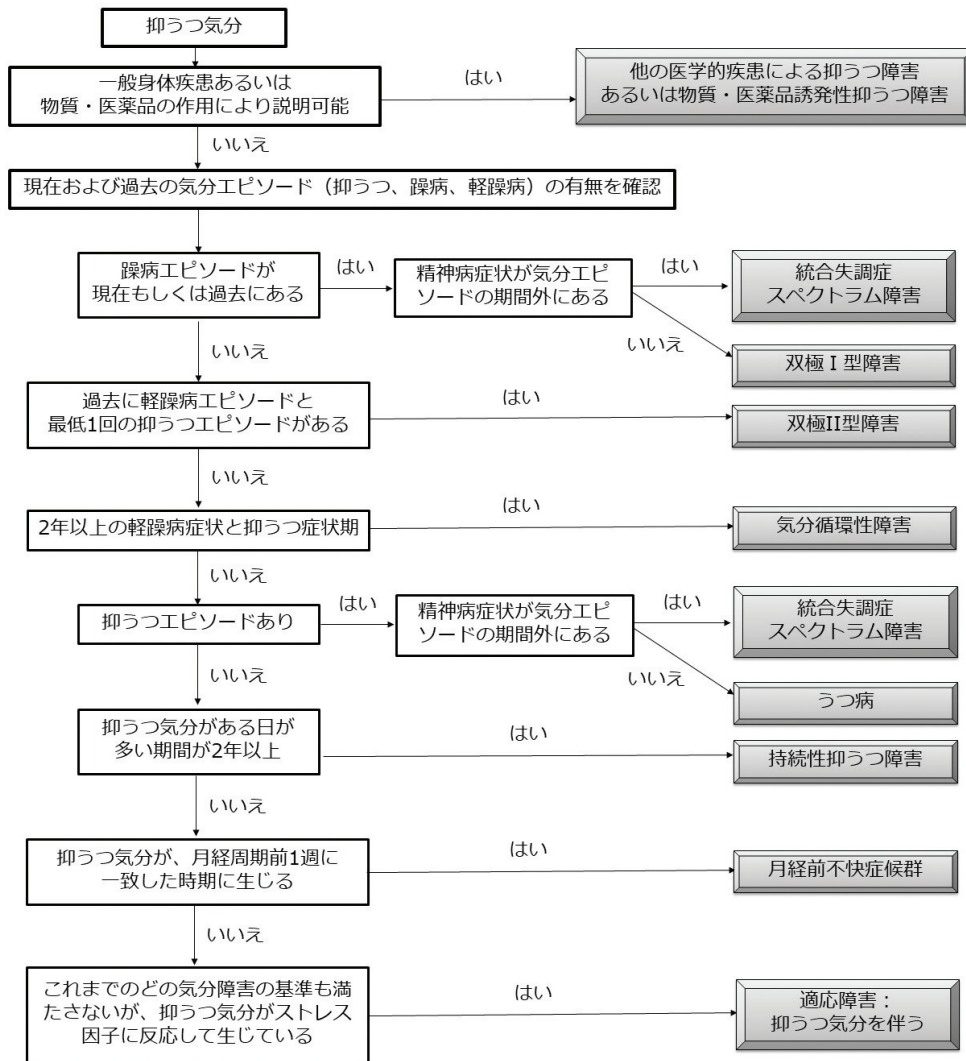


図1 DSM-5に基づく抑うつの診断アルゴリズム
 (Michael BF : DSM-5 Handbook of Differential Diagnosis. American Psychiatric Publishing. Washington DC. 2014. より一部改変)

患(例：甲状腺機能低下症)や物質・医薬品(例：副腎皮質ステロイド)による抑うつ障害を鑑別し、その後、双極性障害を鑑別する。患者は、過去に軽躁病エピソードがあってもそれを「調子よかった時期」と捉えて病的な状態であったと認識していないことも多く、本人からは申告されない場合も多いため、家族や周囲からの情報収集が有用である。また、若年発症、双極性障害の家族歴を有する、混合性の特徴(躁とうつが入り混じった状況)を伴うといった場合には、現在が抑うつエピソードであっても双極性障害に移行する可能

性が高いことに留意する¹¹⁾。双極性障害が疑われる場合には、精神科への紹介を検討する。

Ⅲ. 双極性障害治療の基本方針

双極性障害は再発率が高い点を念頭に置き、いずれのエピソードでも、その改善だけに留まらず次以降のエピソードを防止する観点が極めて重要である。そのため、各エピソードの改善後も、再発予防効果が立証されている気分安定薬による維持療法を行う。

また、双極性障害の患者は、前述の通り躁病・

軽躁病の時期を好調な時期と捉えて、自身の苦痛が強い抑うつエピソードのみを治療の対象と考えがちであり、その結果として、「少し高め」の目標設定、睡眠時間を減らす等の生活リズムの乱れ、「気分が抑えられる薬は飲みたくない」といった治療アドヒアランス低下などが生じやすい。そのため、本人および家族・周囲に対して心理教育を行うことで疾患・治療の適切な理解を促し、目標の再確認、生活リズムの安定、治療アドヒアランスの向上などの再発防止に向けた対応を図る¹²⁾。

IV. 特に抑うつエピソードの薬物治療について

双極性障害患者に抗うつ薬を使用すると、躁転(うつ状態から軽躁・躁状態への移行)や、抑うつと躁病・軽躁病のエピソードを年4回以上繰り返す急速交代化のリスクが高まることが知られている。そのため、抑うつエピソードに対しても、抗うつ薬ではなく気分安定薬の使用を基本とする。日本うつ病学会が作成した双極性障害治療ガイドラインでは、気分安定薬として以下の薬剤の単剤使用が推奨されている¹³⁾。

- ・クエチアピン徐放剤(ビプレッソ[®]) : 300mg/日
- ・リチウム(リーマス[®]) : 0.8mEq/L を超える血中濃度に到達後、最低でも8週間は経過観察を行う

※ただし保険適用は「躁病および躁うつ病の躁状態」に限られる

- ・オランザピン(ジプレキサ[®]) : 5~20mg/日
- ・ルラシドン(ラツータ[®]) : 20~60mg/日
- ・ラモトリギン(ラミクタール[®]) : 200mg/日

※ただし双極性障害における保険適用は「気分エピソードの再発・再燃抑制」に限られる

クエチアピン徐放剤は、眠気、起立性低血圧、体重増加、耐糖能悪化などの副作用があり、糖尿病には禁忌である。

リチウムは、高い再発予防効果を有するが、有効域と中毒域の血中濃度が近接しているため血中濃度を測定しながら至適用量を設定する。リチウム中毒では、嘔吐、下痢、振戦、けいれん、錯乱などの症状が生じうる。非ステロイド性消炎鎮痛薬と併用すると血中濃度が上昇することに注意す

る。腎排泄性の薬剤であるため腎障害時には減量する。長期服用時は甲状腺機能低下の副作用にも留意する。

ラモトリギンは、再発予防効果に加えて中等度から重度のうつ状態への効果が報告されている。副作用としてステーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な皮膚障害が生じうるため、添付文書のプロトコールに沿った用量調整が肝要である。

なお、併用療法としては、リチウムとラモトリギンの併用、リチウムまたはバルプロ酸とルラシドンの併用が推奨されうる。

抗うつ薬は、上記の薬剤療法で効果が不十分な場合に考慮する。三環系抗うつ薬は躁転や急速交代化のリスクが特に高いため使用を避け、選択的セロトニン再取り込み阻害薬を選択する。躁病・軽躁病・混合状態への移行や強い焦燥が生じた場合には、中止症状に配慮しながら中止する。

おわりに

本稿が、双極性障害の可能性を念頭に置いたうつ状態患者の適切な診療の一助にな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) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing. Washington DC. 2013.
- 2) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野裕(監訳) : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014.
- 3) Nordentoft M, et al : Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch Gen Psychiatry 2011 ; 68 : 1058-1064.
- 4) Krishnan KR : Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosom Med 2005 ; 67 : 1-8.
- 5) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002 ; 159 : 1-50.
- 6) Dudek D, et al : Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting : results of a retrospective chart

- review. *J Affect Disord* 2013 ; 144 : 112-115.
- 7) Hu C, et al : Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China. *J Affect Disord* 2012 ; 140 : 181-186.
- 8) Geller B, et al : Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 125-127.
- 9) Judd LL, et al : The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 : 530-537.
- 10) Judd LL, et al : A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 261-269.
- 11) 尾崎紀夫ほか(編集) : 標準精神医学 第8版. 医学書院, 東京, 2021 ; 325-338.
- 12) 徳倉達也ほか : 双極性障害における治療アドヒアランスと心理教育. *臨床精神薬理* 2013 ; 16 : 1441-1448.
- 13) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020, 2022年10月31日閲覧, https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_sokyoku2020.pdf

特集

序 ～てんかんを特集するにあたって～

若林俊彦*

てんかんの治療は、てんかん発作の的確な診断とその制御が主たる内容であるが、患者さんと長期に向き合う事例が多く、そのため、患者さんの生活の質 (quality of life) の向上に配慮した包括的な長期治療戦略を検討することが要求される。

てんかんの分類については、新しいてんかん症候群分類が、2017年にILAE (International League Against Epilepsy) から提唱され、体系的また段階的に分類を進めるものとなった。さらに、これを基に4つの軸で分類を試みる体系を統合した「Integrated Epilepsy Classification」も提案された。しかしいまだに、てんかんの的確な診断は困難を極めており、さらなる病態解明と実臨床に即したてんかん分類の展開が期待されている。診断は、臨床症状に加えて、脳波とMRI画像情報に基づいて分類されており、1989年のてんかん分類からはかなり多層性に対応できるようになった。特筆すべきは、「起始不明」項目を導入したことで、無理に分類をする困難を避けることができるようになった反面、今回の分類が完成型ではなく、新たな知見を加味しての再評価による分類の進展が必要であることを前提としている。また、治療に至っては、使用できる薬物の拡大による治療選択肢の多様化が進んだことや、外科治療としては手術の多様性などが近年話題となってきており、そ

の長期成績報告が待たれる。このような発展途上の状況下で、より良い発作予後に対しての現状の取り組みを、最先端診療に携わる精鋭に語ってもらうこととした。

まずは、現在のてんかん診療全般を包括していただくために、愛知医科大学精神神経科教授で、現在、愛知県てんかん連絡協議会議長を務めておられる兼本浩祐先生に、「てんかん診療の現状と今後の展望」の執筆をお願いした。次に、内科的治療を中心として、成人については、名古屋大学医学部神経内科教授で、名古屋大学病院てんかんセンター長を務めておられる勝野雅央先生に、「成人のてんかん診療の現状と課題」を、そして、小児及びAYA (Adolescence and young adult) 世代については、名古屋大学障害児(者)医療学寄付講座教授の夏目 淳先生に、「小児及びAYA世代のてんかん診療の現状と展望」を纏めてもらうこととした。次に、外科的治療について、名古屋大学脳とこころの研究センター及び脳神経外科准教授の前澤 聡先生に、「てんかん外科の現状と展望」を概説していただいた。そして、最後に、名古屋大学病院精神科・精神保健福祉士の後藤紋香先生に、「てんかんの患者が利用できる社会福祉制度について」を紹介してもらい、包括的な患者支援の体制について纏めてもらうこととした。どれも、読み応えのある力作である。読者の皆様の今後のてんかん診療の一助になれば幸甚である。

—Key words—

てんかん, ILAE (International League Against Epilepsy), Integrated Epilepsy Classification

* Toshihiko Wakabayashi :

医療法人五一六五 ナゴヤガーデンクリニック

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。

特集

てんかん診療の現状と今後の展望

兼本浩祐*

はじめに

日本のてんかん診療は2つの大きな曲がり角にあるとあって良い。1つは20世紀に成人のてんかん医療を担っていた精神科医のてんかん医療からの退場。もう1つは日本経済の縮小による医療費全体のパイの減少である。てんかんセンター構想においては、いまだに一部では大きな経済的投資による大きなてんかんセンター構想がなくなっているもの、おそらくは現在の経済状況を考えればその実現は困難であることが予想される¹⁾。愛知県てんかん治療医療連携協議会 (<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/imu/tenkan-soudan.html>) は、てんかんを専門とする精神科医、脳外科医、脳神経内科医、小児科医、患者団体の緩い結合体であり、上記2つの課題に対して対応しようという、新しい試みを行おうとしている。

I. てんかんの医療的現状(治療)

最近のてんかん学の大きなエピソードとしては、自己免疫性脳炎の話題がある。難治で急速に記憶力障害や精神症状などが出現するてんかんの一部が、自己免疫性脳炎であることが判明し、脳神経内科で治療されるのが定着したことを挙げることができる。さらにはやはり難治のてんかんの症状

を緩和する迷走神経刺激術も様々の施設で施行が可能となっており時に大きな成果をあげている。新薬の登場によって難治てんかんの割合が著しく減ったということはないが、これはそもそも、抗てんかん薬は有効性の高い薬剤であり、それ以上の有効性を求めることがなかなか難しかったことも一因である。しかし、新薬の多くは肝代謝ではなく、さらに肝臓系の酵素を賦活しないことから、薬剤相互作用は格段に少なくなっている。さらに薬疹の発現率の減少、認知機能への負荷が少なくなっており、副作用という点では格段に改善されている。さらに新たな新薬で、たとえば強直間代発作には優れた効果を発揮する薬剤なども出現しており、新薬に関する情報を率先して学習し、発信するてんかん専門医は一定の数で地域に存在する必要があることは間違いない。成人てんかんの治療の現状としては、多数の外来てんかん患者を診療するてんかん専門の精神科クリニックと脳神経内科医での診療が、数としては多くなっている印象である。

てんかん外科手術に関しては、少なくとも各県に1つはてんかん外科手術が可能な施設が整備されつつあり、以前と比べると利便性は格段に上昇している。しかしながら、外科手術が非可逆的な侵襲治療であることを考えると、内科側の主治医としては「顔が見える関係」、「互いにカンファランスなどで時に意見を交換しあう関係」においての外科への紹介が望ましく、また患者・家族に責任を持って手術の選択を勧めやすい。さらに地域の緩い連携の強化はこの点でも重要であることは間違いない。

— Key words —

自己免疫性脳炎、迷走神経刺激術、新薬の登場

* Kosuke Kanemoto: 愛知医科大学精神科学講座・てんかんセンター

II. てんかんの医療的現状(診断)

てんかんの診断は今も昔も病歴聴取が最も重要な鑑別診断のツールである²⁾。その上で頭皮上脳波を用いて、病歴聴取で疑った診断を確認するという手順により、多くの場合でてんかん類型を確定できる。しかしながら、心因性非てんかん性発作は、てんかんとして来院する人の1割を占めており、発作脳波同時記録が診断のために必要となることが一定の頻度で起こりうる。発作脳波同時記録を行うための長時間脳波は、保険点数の要件を満たすための条件が厳しく、通常の脳波測定以上の点数を取ることが難しいこともあり、てんかん外科を行っている限られた施設か、国公立の施設でしか実際には定期的にはほとんど施行されていない。てんかん外科手術を目的とする施設では、心因性非てんかん性発作の診断のための入院検査を断られることも少なからずあり、この点の保険医療的な構造を担保することは今後の課題となろう。

III. 精神症状への対処³⁾

てんかんを持つ人の精神症状への対応の少なくとも一部は、院内のリエゾン領域の職種に頼む場合は別として、外来では断られる場合がある。これは今や多くの若手の精神科医が、抗てんかん薬の扱いに習熟していない上に、てんかんについても体系的に学ぶ機会はほとんどなくなっており、その結果、てんかんの精神症状は、脳神経内科と精神科の間で急速に構造的な“no man's land”と成りつつあることとも関係している。以下、精神科医が受け入れ可能かどうか、ケース別に箇条書きしてみたい。

- A) 発作間欠期精神病、発作後精神病などの精神病状態→受け入れ可能
- B) てんかんに伴ううつ病→受け入れてくれる
- C) 心因性非てんかん性発作→きめ細かな連携を保つ必要あり
- D) てんかんに伴う適応障害→てんかんのことに詳しくなければ、実際には相談にのるのは難しい

E) 就労や学校での生活→てんかんのことに詳しくなければ、実際には相談にのるのは難しい

F) 自閉症や知的障害を持つ患者の小児科からの引継ぎ→てんかんのことに詳しくなければ、実際には引継ぎは難しい

E), F)は次の節で詳しくふれるが、諸外国では脳神経内科の医師が、ケースワーカーや臨床心理士にこうした課題については委託している。またF)についてはトランジション(移行医療)のための専門中間施設を設置している国も少なからずある。最近までは本邦においては精神科医がこうした課題を一手に引き受けていたため、あまり課題が表面化して来なかったが、今後は治療資源(医療費全体の大きさ)が縮んでくる状況下において、こうした課題が諸外国と同じように事例化してくるものと考えられる。

IV. 就労・就学, その他の生活支援などへの包括的支援

就労における細かなノウハウは、言うまでもなくケースワーカーや精神保健福祉士などの専門職との共同作業となるが、てんかん発作の形状、患者本人の能力、モチベーションなどを総合的に判断してアドバイスをする必要があり、本人のてんかんの医療的側面のことを良く分かっている医師が包括支援を行うチームの一員となるのが、多くの場合、必要とされる。認知症などでは、医療的側面だけではなく、生活への支援を念頭においた取り組みが従来と比べると格段に取り組みられるようになっているが、てんかんにおいては、かつての静岡東病院(現・独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)が旗振り役を務めていた時と比べて、包括的支援への医療側の関与は決して熱心とは言えない現状がある。就学の問題に関しても、各地の熱心な小児科医が個別に深く関与しているが、たとえば当てんかんセンターとしてこの問題に継続的に取り組む機運が盛り上がっているとは言いがたい。包括支援は、医師の学問的業績には直結しにくい分野でもあり、学会などの公的団体が積極的に旗振り役を務めな

ければ、むしろ、てんかんを専門とする医師の間での関心は、低下していく可能性が懸念される。

V. トランジション(移行医療)⁴⁾

移行医療とは、小児科医が担当していた患者において、てんかんが治まらないままに成人期に移行した場合、小児科から成人の診療科への移行の際の様々の問題を解決するための医療をいう。医療的な側面からいうと、いわゆるてんかん性脳症(昨今の全般焦点混合てんかんにほぼ相当)はその多くが難治のままに経過し、知的障害を伴った形で成人するために、移行医療的には大きな問題となる。てんかんの専門的な訓練を受けていない医師にとって、数多くの幼児期や新生児期発症のてんかん性脳症は未知の疾患であり、これを引き受けることには大きな抵抗感があることが多い。あまりに詳細な紹介状は、かえってあまりに簡単な紹介状と同様で、紹介される成人側医師にとって大きな負担となる上に、紹介された事例において重要なポイントを絞切れず困惑することがある。さらに、介護者と主治医がその患者にとって一番良いことを選択するパートナーリズムを基本的な立場とする小児科医療に対して、成人の諸科においては自己決定が基本であり、この移行に際して「見放された感じ」や「冷たさ」を感じる両親・本人は少なからず存在する。移行医療はてんかんにおける大きな問題の1つとして20年以上前からしばしば取り上げられている。

VI. スティグマ⁵⁾

てんかんに対するスティグマは多くの人たちの努力によって軽減する方向にはあるが、他方では、てんかんの特殊性のために、新たな問題も生まれている。たとえば、大きな企業は特例子会社を作ることによって法定雇用率を満たす努力をしており、それによって非常に恵まれた条件で雇用を獲得する障害者が増えたことは大きな成果であるが、一定の配慮があれば、他の従業員と同等の仕事ができ、

キャリア・アップも望める従業員への手当は、それに比べると大きくは改善していない。ソフトバンク社の多様性推進課などは、職場の中で対等な同僚として、障害がある人を対等な同僚として受け入れようという先駆的な取り組みであるが、こうした取り組みを大規模に行っている企業はまだ圧倒的な少数派である。てんかんを持つ人の多くは、てんかんが無ければ他の障害はない人たちであって、特例子会社での勤務は必ずしも本人の就労のニーズに合わない場合が多い。いわゆる“unmet needs”が大いにあって今後の積極的な取り組みが期待される領域であることは間違いない。

まとめ

てんかんにおいて現状と近未来において問題となる可能性の高い事項を列挙した。患者団体も巻き込んだ緩い連携を拡充させ、顔の見える関係において交流を続けることで、医療に対する経済的な資源が減る中で、包括的なてんかん医療の新たな形態を構築することの重要性を強調した。

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) Goji H, et al : Pre- and post-surgical psychiatric assessments and intervention by major epilepsy centers in Japan - Nationwide survey. *Epilepsy Behav* 2017 ; 70 : 61-65.
- 2) 川崎 淳 : 「てんかん」入門シリーズ てんかん発作 こうすればだいじょうぶ—発作と介助. クリエイツかもがわ, 京都, 2008.
- 3) 山田了士 : てんかんに随伴する精神症状. *総合病院精神医学* 2011 ; 23 : 27-34.
- 4) Nabbout R, et al : The evaluation and costs of transition programs for youth with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019 ; 93 : 133-137.
- 5) Morrell MJ : Stigma and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002 ; 3 : 21-25.

特集

成人のてんかん診療の現状と課題

鈴木将史* 勝野雅央**

はじめに

てんかんの年齢別発症率は小児期と高齢者にピークがある二峰性となっている(図1)¹⁾。脳血管障害、外傷、感染、腫瘍など器質的な異常があきらかなてんかん(≡症候性)は出生後を除けば年齢とともに増加し、とくに脳血管障害等の頻度が増える60歳以降は急激に増加する¹⁾。一方で、器質的な異常があきらかでないてんかん(≡特発性)は小児期から20代前半までの発症が多い。成人のてんかん診療における患者は、①小児科領域からの移行例、②10代後半以降に発症し成人科で診断された症例、③高齢発症のてんかん症例が多くを占める。

①の症例のうち、てんかん発作のコントロールが困難な難治性てんかん症例、知的障害や発達障害を伴う症例(これらはしばしば重複する)では、治療や患者・家族のケアの難しさに加え、小児科から成人科への移行(トランジション・キャリーオーバー)そのものが課題となることが多い。

①と②のうち、てんかん発作のコントロールが良好な症例では抗てんかん薬を中止し治療終結を考慮できる症例もあり、治療そのものに難渋することは少ない。一方で就労や結婚等における社会的問題、運転や妊娠・出産等に関連する問題など

課題も多く存在している。③の症例では、てんかん発作のコントロールは比較的容易であることが多いが、認知症との鑑別、併存する内科的疾患や併用薬の存在など高齢者特有の問題があり、診療にあたって注意が必要である。成人のてんかん診療の現状と課題として、本稿では「てんかん治療の終結」、「てんかんと運転」、「てんかんと妊娠・出産」、「高齢者のてんかん」について述べる。

I. てんかん治療の終結

小児期あるいは若年発症のてんかん患者のうち、てんかん発作のコントロールが良好な症例では、抗てんかん薬の調整の必要性が少なく、外来受診時も発作の有無や服薬状況、睡眠・ストレスに関する生活状況等の確認が中心となり、安定して経過することが多い。抗てんかん薬の長期服用は認知面や行動面への副作用があり、薬剤によっては体重増加/減少、歯肉増成など容姿への影響もある。抗てんかん薬中止には患者にとってメリットがあるため、長期間にわたって発作が寛解している症例では治療の終結を検討することになる。

治療終結を検討する発作寛解期間については、小児では2年以上とされているが、成人では再発のリスクが小児より高いため、より慎重に判断することが必要とされている²⁾。発作寛解期間がより長いほど再発リスクが低いことは報告されているが³⁾、成人において何年経てば治療終結のメリットが優るといふ明確なエビデンスはないため、成人においても2年を一つの目安とすることが多い。発作が寛解している女性が挙児を希望した場合も、てんかん治療の終結を検討する一つの機会

—Key words—

てんかん、抗てんかん薬、高齢者てんかん、運転、妊娠

* Masashi Suzuki: 名古屋大学医学部附属病院検査部

** Masahisa Katsuno: 名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学/臨床研究教育学

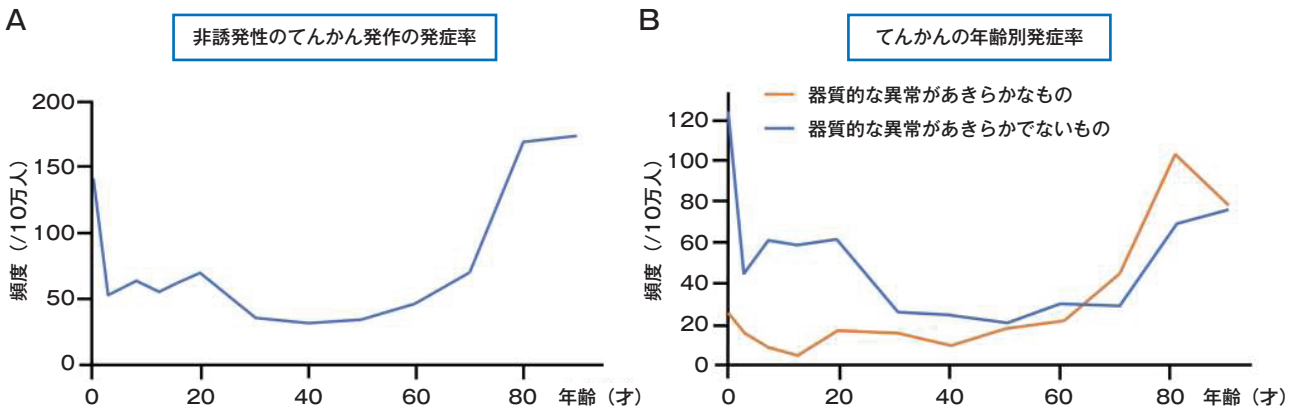


図1 てんかんの発症率と年齢

(文献1より改変)

表1 一定の病気に係る免許の可否等の運用基準(てんかんに関連する部分を一部抜粋)

②てんかん
(1), 以下のいずれかの場合については拒否等を行わない
ア. 発作が過去5年以内に起こったことがなく、医師が「今後、発作が起こるおそれがない」旨の診断を行った場合
イ. 発作が過去2年以内に起こったことがなく、医師が「今後、X年程度あれば、発作が起こるおそれがない」旨の診断をおこなった場合
ウ. 医師が、1年間の経過観察の後「発作が意識障害及び運動障害を伴わない単純部分発作に限られ、今後、症状の悪化のおそれがない」旨の診断を行った場合
エ. 医師が、2年間の経過観察の後「発作が睡眠中に限って起こり、今後、症状の悪化のおそれがない」旨の診断を行った場合

(文献5より)

となる。発作寛解期間が長いことに加え、薬剤を中止しやすいてんかん症候群かどうか、脳波での異常所見の有無なども参考にする²⁾。就労や運転の有無など社会的背景にも配慮する必要があり、患者の希望も合わせて個別に判断していくことになる。抗てんかん薬の減量、中止が可能と思われる症例でも、発作の再発が心配であることや運転が必要なことを理由に抗てんかん薬継続を希望する患者も一定数存在する。

抗てんかん薬の中止を行う際は、緩徐に漸減していく。減量速度に関するエビデンスは少ないが、少なくとも半年程度の間隔が推奨されている⁴⁾。

II. てんかんと運転

道路交通法では「過労、病気、薬物の影響その他の理由により、正常な運転ができないおそれが

ある状態で車両等を運転してはならない」と定められており、てんかんはこれに該当する疾患のひとつである。てんかん発作に関連する交通死亡事故が起こっていることもあり、「てんかんと運転」に関する問題は社会的関心が高い事項である。一方、てんかん患者にとって運転ができないことは就労や日常生活に直結する大きな問題である。てんかん診療に関わる医師は、てんかん患者の新規診断時や初診時に「てんかんと運転」に関連する適切なアドバイスを行う必要がある。

てんかん診療にあたって医師が習熟すべき「てんかんと運転」に関連する知識は、「てんかん診療ガイドライン2018」にまとめられているが、重要と思われる要点を表1、表2にまとめた⁵⁾。一部の発作(表1のウ)を除くと、通常は発作が2年間なければ「表1のイ」に該当し、運転が認められる

表2 てんかん患者への説明事項(てんかんに関連する部分を一部抜粋)

①新規てんかん診断時に、説明を行うこと(法規に基づくもの)
<ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも2年間は運転しないこと ・発作が2年間なく、条件を満たせば運転が可能なこと ・運転免許の取得時または更新時に病状を正確に申告すること ・運転免許が取り消された後、3年以内に再取得できる状態になった場合には、学科試験と実技試験が免除されること
②医学的アドバイス(法規にない事項)
<ul style="list-style-type: none"> ・運転可能となった場合でも、抗てんかん薬変更後や体調不良、睡眠不足など医学的に発作のリスクが高い場合は運転を避けること

*運転ができない状況にも関わらず、運転していることが判明した場合には、(医師が)公安委員会に任意で届け出ることが可能

(文献5より)

表3 妊娠の可能性があるてんかん患者への対応

妊娠前
<ul style="list-style-type: none"> ・てんかんと妊娠に関する知識の共有 ・抗てんかん薬の調整 <ul style="list-style-type: none"> ・可能な範囲で単剤、最小量の用量 ・バルプロ酸はなるべく避ける ・現時点ではレベチラセタム、ラモトリギンが推奨される ・徐放剤、分割投与で血中濃度の急激な変化を避ける ・妊娠前から葉酸(0.4~0.6 mg/日)の補充を行う
妊娠中
<ul style="list-style-type: none"> ・全身けいれんの予防 ・抗てんかん薬の規則正しい内服。自己調整しないこと
出産時、出産後
<ul style="list-style-type: none"> ・一般的には自然分娩が可能 ・授乳は原則可能

可能性がある。「発作のおそれがない」は、通常、「発作のリスクがゼロである」でなく、「発作リスクが相応に低い」と解釈して用いられる。患者と医師の間に良好な関係が築かれ、定期通院や服薬コンプライアンスに問題なく、2年間以上にわたって発作がなければ、通常「発作のおそれがない」と診断して良いと思われる(最終的な運転の可否については医師の診断を参考に公安委員会が判断する)。脳波所見も参考とし、てんかん性の異常所見があれば適宜、医学的に発作のリスクが高いと判断する必要がある。

てんかんと診断し、運転ができないことを伝える際には患者と敵対しないように注意し、患者が通院をやめてしまったり、治療開始できなくなることがないように努める。法規上運転ができない

ことを伝えるのは医師の義務だが、運転の可否についての判断は公安委員会が行うものであり、医師と患者で協力して治療をおこなっていく体制を整えるようにする。

Ⅲ. てんかんと妊娠・出産

てんかんおよび抗てんかん薬の内服は妊娠と出産に大きな影響を与える。妊娠と出産は患者本人、その家族にとって重要なライフイベントであり、妊娠の可能性のあるてんかん患者の診療にあたっては、適切な情報提供、アドバイスを行うようにする(表3)。

抗てんかん薬には催奇形性があり、表3に示したように妊娠前から対応が必要である。全身けいれんを伴う発作は、妊婦および胎児に影響がある

表4 高齢者のてんかん

原因と疫学
<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中や認知症などに伴う症候性てんかんが多い ・側頭葉てんかんが多い ・高齢化に伴い増加傾向
症状
<ul style="list-style-type: none"> ・けいれんを伴わないことが多い ・一過性の反応低下、認知機能低下、奇異な行動などがみられる ・一過性てんかん性健忘(健忘を主体とする発作)を呈することがある ・発作後の意識もうろう状態が長い(数時間～数日間)
治療
<ul style="list-style-type: none"> ・抗てんかん薬への反応は良好なことが多い ・抗てんかん薬の副作用がやすいため注意を要する

ため、てんかん発作を適切に抑えることが前提ではあるが、可能な範囲で抗てんかん薬の調整を行う。抗てんかん薬の調整は時間を要することが多いため、妊娠の可能性があるてんかん患者に対してはあらかじめ「てんかんと妊娠・出産」に関連する知識を共有しておく必要がある。パートナーの有無や妊娠の可能性などプライベートに関わる内容ではあるが、てんかん診断時もしくは成人科への移行初診時に確認しておく、その後の診療が円滑にいくと思われる。「てんかんと妊娠・出産」に関する一般的な知識として説明しておき、妊娠を考え始めた際にはその旨を教えてもらうようにするのも一つの方法と思われる。

妊娠中のてんかん発作の頻度は減少から増加と患者によって様々だが、全体としては不変とされている⁶⁾。寝不足やストレスは発作の誘引となるため、家族のサポート体制を整えるなど可能な範囲で環境調整を行うことが好ましい。また妊娠中には抗てんかん薬の血中濃度が変化することが知られている⁷⁾。妊娠前のベースラインとなる至適血中濃度がわかっているならば、妊娠中の血中濃度の変化に応じて投与量の調整を検討する。ただし、血中濃度が低下していても発作が起こっていない際に、抗てんかん薬を増量できるか(患者が増量を受け入れるか)は難しい問題であり、個別に相談していくことになる。授乳は原則可能だが、抗てんかん薬は母乳中に移行するため、児に鎮静傾

向などがみられないか注意する必要がある。

IV. 高齢者のてんかん

高齢発症のてんかんは、脳卒中や認知症などに伴う症候性てんかんが多く、小児時期から20代前半までに発症するてんかんとは異なった特徴を呈する(表4)。有病率は報告によるが1～1.5%とされ⁸⁾、2022年時点でのわが国の高齢者人口を3,600万人とすると36万人以上の高齢者のてんかん患者が存在することになる。病型としては側頭葉てんかんが最も多く、続いて前頭葉てんかんが多いとされている⁹⁾。

側頭葉てんかんが多いため、表4の症状に示したような記銘力低下、認知機能低下に関連した症状が多くみられ、認知症との鑑別を要する。けいれんを伴わないことが多く一過性の認知機能低下が主体のため、家族が病気に気づかない場合や、医療機関を受診しても認知症と診断されてしまう場合がある。一過性の症状や変動する認知機能障害がみられるとき、あるいはあきらかに認知機能低下を疑うエピソードがあるにもかかわらず受診時の認知機能テストが良好な際には、てんかんの可能性を考慮し、脳波検査を行う必要がある。

治療に関しては、抗てんかん薬への反応は一般に良好で、多くは単剤かつ比較的少量の抗てんかん薬で発作コントロールが可能とされている⁹⁾。一方で、高齢者に多い感染症や電解質異常などに

伴いてんかん発作が誘発され、ときに重積化することも経験する。高齢者では合併する疾患に伴う多剤内服や、薬剤の代謝、排出遅延の要素もあるため、眠気やふらつきなど抗てんかん薬の副作用が出現しやすい。高齢者における抗てんかん薬は少量から漸増することが好ましく、転倒や骨折のリスクを増やさないように注意する必要がある。

おわりに

成人のてんかん診療において課題となることが多い「てんかんと運転」, 「てんかんと妊娠・出産」, 「高齢者のてんかん」を中心に概説した。てんかんと診断された場合、抗てんかん薬の内服は長期間となることが多く、「てんかん治療の終結」についても記載した。てんかんは有病率が高く、日常診療において遭遇する可能性が高い疾患である。てんかん患者の医療に携わる際に本稿が診療の一助となれば幸いである。

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) Olafsson E, et al : Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification : a prospective study. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 627-634.
- 2) Berg AT, Shinnar S : Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs : a meta-analysis. *Neurology* 1994 ; 44 : 601-608.
- 3) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group : Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991 ; 337 : 1175-1180.
- 4) Beghi E, et al : Withdrawal of antiepileptic drugs : guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013 ; 54 : 2-12.
- 5) 日本神経学会 : てんかん診療ガイドライン 2018.
- 6) Pennell PB, et al : Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2547-2556.
- 7) Tomson T, et al : Antiepileptic drug treatment in pregnancy : changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013 ; 54 : 405-414.
- 8) 日本神経治療学会 : 標準的神経治療 : 高齢発症てんかん. *神経治療学* 2012 ; 29 : 457-479.
- 9) Tanaka A, et al : Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 2013 ; 22 : 772-775.

特集

小児及び AYA 世代のてんかん診療の 現状と展望

夏目 淳*

はじめに

小児期から AYA (adolescent and young adult; 思春期・若年成人) 世代は身体も心も、新生児、乳幼児期から思春期、成人へと劇的に成長、発達し大きく変化する。てんかんを持つ患者に関わる者は疾患のみならず小児から AYA 世代の身体的特徴、心理的特性、併存症などを理解している必要がある。ここでは、小児・若年期に発症するてんかんの特徴、検査の安全性、抗てんかん薬など医学的な事項と、小児患者の疾患理解や学校生活、偏見・スティグマの問題、成人期への移行期医療の現状や展望を含めて解説する。

I. 小児・若年期のてんかんの特徴

脳の発達期に関連して小児に発症する年齢依存性てんかん症候群が多くある。その中にはウェスト症候群など薬剤抵抗性で精神運動発達の遅れも伴う発達性てんかん性脳症と、中心側頭部に棘波を持つ小児てんかんなど薬剤への反応が良く、年齢とともに自然終息する症候群がある。ただし自然終息するてんかん症候群でも認知機能や社会心理的な問題を合併する場合もあり、注意が必要である。そのため国際抗てんかん連盟(International

League Against Epilepsy : ILAE) の用語では「良性」という言葉は用いない方向になっている¹⁾。2010 年頃以降、ILAE ではてんかん発作、てんかん類型、てんかん症候群の新しい用語、分類が提唱されている^{1~3)}。てんかんに関する用語、分類の整理が疾患理解や診療、医療者や患者・家族などのコミュニケーションに役立つことが期待される。

II. 小児、知的発達症、神経発達症を持つ患者の画像検査、脳波検査

小児や知的発達症、神経発達症を持つ患者において安全、精確に検査を施行する技術は重要である。乳幼児や知的・神経発達症を有する患者においては検査への協力が困難なことがある。鎮静・睡眠薬の使用は脳波所見への影響や安全性への注意が必要であり、必要最小限の薬の使用で検査を行えるように配慮や工夫が必要である。鎮静薬を使用しての頭部 MRI など画像検査における安全性の確保も重要であり、2013 年には日本小児科学会、日本小児麻酔科学会、日本小児放射線学会合同で「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」が示され、2020 年に改訂版が発行されている⁴⁾。安全な検査体制が構築されることが期待される。さらにまた小児への脳波電極装着、脳波記録を正確に行える検査技師の養成、小児の脳波や画像の判読者の教育も重要であり、近年はウェブを用いた

— Key words —

鎮静薬, MRI, 脳波, ミダゾラム, スティグマ

* Jun Natsume : 名古屋大学大学院医学系研究科 障害児(者)医療学寄附講座

セミナーなども活用されている。

Ⅲ. 抗てんかん薬の影響

抗てんかん薬の発達期の脳への影響については注意が必要である。抗てんかん薬は発作やてんかん放電を抑制することで脳の成長・発達に好影響を及ぼすことが期待されるが、一方で薬が正常な脳活動を抑制する可能性もある。発作の抑制だけでなく、正常な脳活動への影響も考慮して薬剤選択をする必要がある。小児の脳機能への悪影響のない薬の開発が求められる。近年は多くの新規抗てんかん薬が市販されているが、新規抗てんかん薬は乳幼児への適応承認が遅れる傾向があり、適切な効果、安全性評価の上での早期適応拡大が望まれる。また小児患者でも成人期まで抗てんかん薬の内服を継続する必要がある場合があり、女性の妊娠中の胎児への影響など、長期的視野に基づいて抗てんかん薬の選択をする必要がある。

Ⅳ. 小児期から AYA 世代におけるてんかんの併存症

てんかんの併存症として自閉スペクトラム症や注意欠如多動症などの神経発達症が注目されている。特にてんかんを持つ小児の診療にあたっては発作のみならず、精神発達、行動の特性にも注意して神経発達症の早期発見、対応に努めなければならない。

Ⅴ. 小児患者の疾患理解

小児患者および家族のてんかんについての正しい理解のためには、年齢、理解度に応じた説明を行い、患者主体の医療を行うことは重要である。医療者は患者の身体的・心理的側面、親子関係にも配慮する必要がある。てんかんを持つ患者がトレーナーと意見交換をしながら病気についての知識、病気と向き合う方法を身につけるプログラム MOSES (モーゼス, modular service package epilepsy) や、てんかんを持つ小児と家族の学習プログラムの famoses (ファモーゼス, Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien) などを実践している医療機関もあるが、そうした心理

的社会的治療プログラムが整備された施設は全国的にまだ少ない。

Ⅵ. てんかんを持つ小児の保育、学校生活

保育施設、学校での生活は小児にとって重要であり、保育士、教職員のてんかんについての正しい理解が求められる。発作時の対応のみならず、健常児と同じようにスポーツや課外活動、旅行への参加ができるような配慮が必要である。そのためには保育士・教職員と保護者、医師の積極的なコミュニケーションが欠かせない。

保育施設や学校における発作時の薬剤投与については長年の議論がある。これまで日本では発作時にジアゼパム坐薬の投与が行われることが多かった。近年、より速効性のあるミダゾラム口腔用液(ブコラム[®])が市販され、2022年7月に内閣府、文部科学省、厚生労働省から「学校等におけるてんかん発作時の口腔用液の投与について」の事務連絡が発出された。同事務連絡では、児童及び保護者が事前に医師から書面で指示を受けていること、児童及び保護者が学校などでの使用を依頼していること、担当する教職員が本人の確認、留意事項の書面での記載事項を遵守して使用すること、薬剤使用後は医療機関を受診させるといった要件を満たせば非医療職が同薬剤を投与しても医師法違反にならないことが記載されている。ジアゼパム坐薬、ミダゾラム口腔用液のいずれにおいても学校、保護者、医療従事者の連携、コミュニケーションが重要である。

Ⅶ. てんかんに対する誤解、偏見、スティグマ

てんかんが正しく理解されないために起こる偏見、差別は大きな問題である。こうしたネガティブな認識や行動はスティグマと呼ばれる。スティグマには患者自身の自信・自尊心の低下や疎外感、健常者が持つ誤解や偏見、さらには社会的・公的な差別が含まれる。これらのスティグマは互いに影響し合い、てんかん発作そのもの以上に患者のQOLに影響することもあり得る。小児におけるスティグマの克服には、教職員、保護者、医療従

事者を含めてのてんかんについての正しい知識や、個々の患者に対する理解が欠かせない。

Ⅷ. 移行期医療，トランジション

小児期から成人期への診療の移行，トランジション(transition)も重要である。成人患者を診る医師は必ずしも小児のてんかん症候群に慣れていない場合がある。小児を担当する医師と成人患者を診る医師の診療科や施設を超えた連携による一生涯のライフケアシステムを構築する必要がある。

おわりに

これまで記載したように、てんかんを持つ小児やAYA世代の患者の診療や心理的ケア，社会参加促進には多くの乗り越えるべき課題がある。世界保健機関(WHO)は2022年に「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界的行動指針(IGAP, Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders)を示し、てんかんを持つ患者の様々な問題を克服することを提唱している。厚生労働省は「てんかん地域診療連携体制整備事業」として全国の都道府県における診療連携の促進や診療拠点の整備，てんかん診療支援コーディネーターの認定など，てんかん診療体制

の構築を進めている。他にも多くの社会的活動が展開されており，医学の進歩とこれらの社会的活動が両輪となって，患者の主體的で幸福な人生が実現されることが期待される。

利益相反

筆者は，愛知県の寄附による寄附講座に所属しており，利益相反を有する。

文献

- 1) Scheffer IE, et al : ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 512-521.
- 2) Fisher RS, et al : Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 522-530.
- 3) Wirrell EC, et al : Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes : Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022 ; 63 : 1333-1348.
- 4) 日本小児科学会，日本小児麻酔学会，日本小児放射線学会：MRI 検査時の鎮静に関する共同提言. *日本小児科学会雑誌* 2020 ; 124 : 771-805.

特集

てんかん外科の現状と展望

前澤 聡* 石崎 友崇* 齋藤 竜太*

要旨

日本のてんかん手術症例数はこの 10 年間で増加しているが、欧米に比べると少ない現状である。手術種別では迷走神経刺激術が増加しており、側頭葉切除はやや減少している。将来展望として、定位的頭蓋内脳波 (SEEG) は安全性、有効性で硬膜下電極を凌駕しており、このパラダイムシフトは更に拡がると推測される。また定位的熱凝固術や発作感応型脳刺激術、深部脳刺激術は、欧米では既に治療アルゴリズムに組み入れられており、今後も更に発展するであろう。日本では SEEG に関してロボットアームや専用電極の導入の遅れがあり、また発作感応型脳刺激装置 (responsive neuro-stimulation ; RNS) や脳深部電気刺激治療 (deep brain stimulation ; DBS) 等の新規治療が未導入である。欧米に後れをとっている現状で、早急な改善が望まれる。

はじめに

名古屋大学医学部附属病院が愛知県のとんかん拠点施設に指定されてから、およそ 4 年が経過した。更に近々、日本てんかん学会の定める包括的てんかん専門医療施設に認定される見込みである。この様な評価においては、てんかん外科治

療が大きなウエイトを占めている。しかし、日本では欧米に比べて、てんかん外科はやや遅れをとっている現状がある。今回は、この現状を海外と比較しながら報告し、今後の展望を議論したい。

I. 日本のてんかん外科の現状

てんかん外科の標準的な術式としては、側頭葉切除術 (選択的海馬扁桃体切除術)、焦点切除術、侵襲的脳波ビデオ記録のための頭蓋内電極留置術、迷走神経刺激術 (vagus nerve stimulation ; VNS)、定位的凝固術、脳梁離断術等が挙げられる (図 1)。日本におけるてんかん外科の年間実施数は、2011 年の 600 例から倍増し、2019 年には 1,200 例 / 年となった¹⁾。そのうち 400 例は VNS であり、2010 年に日本に導入されて以来、手術症例増加の大きな要因となっている。一方で、その他の手術も約 200 例 / 年の増加があり、VNS の普及に伴った、薬剤抵抗性てんかん治療に対する意識の向上による波及効果と考えられる。

しかし、この数は決して多いとは言えない。米国の最新論文にある Level 3/4 のてんかんナショナルセンターの統計では、2019 年で 8,978 例 / 年、頭蓋内脳波記録を省くと 6,669 例 / 年である²⁾。てんかん患者は 1,000 人あたり 4~8 人いると考えられ、そのうちの約 3 割が薬剤抵抗性てんかんで、外科治療を考慮する。これを踏まえ Kaiboriboon らの式³⁾を使って算出すると、米国では、薬剤抵抗性てんかんの 1.18% が外科治療を受けている。同様に計算すると日本では、0.56% が手術しており、米国の約半数である。この様に欧米では薬剤抵抗性てんかんの約 1~2% がてん

—Key words—

Epilepsy surgery, stereotactic electroencephalography, responsive neuro-stimulation, deep brain stimulation, laser interstitial thermal therapy

* Satoshi Maesawa, Tomotaka Ishizaki, Ryuta Saito :
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

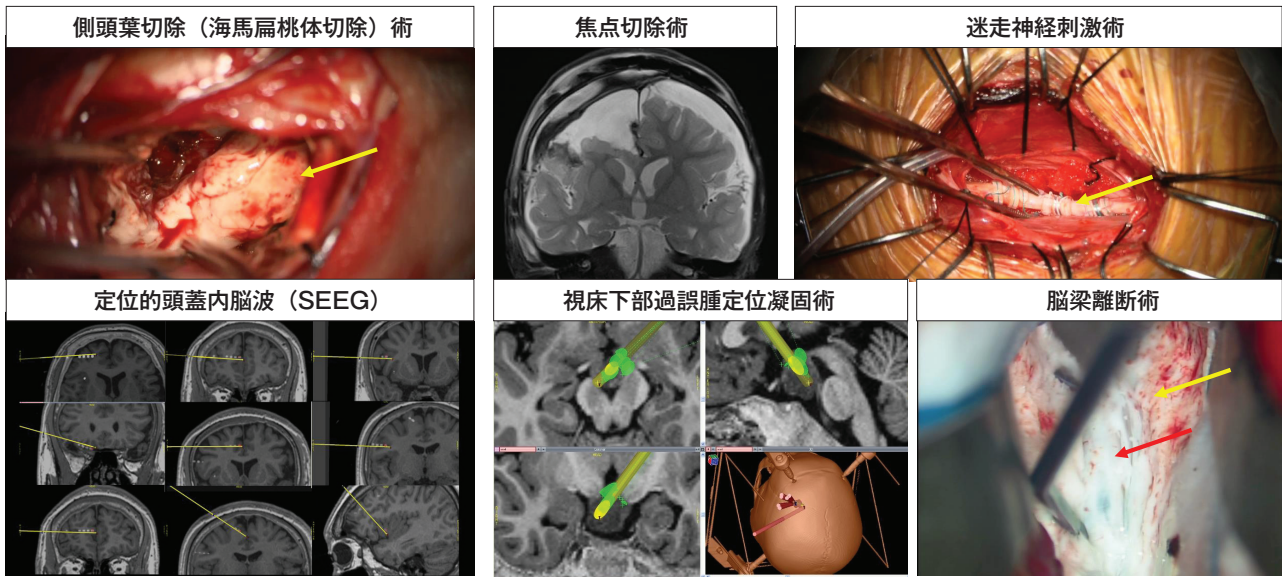


図1 代表的なてんかん外科手術

左上：左上側頭回からのアプローチで海馬を露出させている(黄色矢印)。中央上：右前頭葉の焦点切除後。右上：左迷走神経(黄色矢印)にコイル型電極が巻き付いている。左下：定位的頭蓋内脳波電極留置の様子。中央下：視床下部過誤腫の付着部が焼灼されるように立案した治療計画。右下：脳梁(黄色矢印)が離断されて透明中隔(赤矢印)が見えている。

かん外科手術を行っており、これも決して十分な数ではないのだが、日本では更にその半数程度にとどまっている現状がある。理由として、適切な診断を経て、外科治療の可能な第三次てんかん診療センターへ紹介される診療体制が、不十分である事が考えられる。また、そもそもの理由として、てんかんという疾患に対する偏見の問題に起因する社会的認知度の低さが根底にある。

また日本では、内側側頭葉てんかんの手術(側頭葉切除術、海馬扁桃体切除術)が、減っている事も言及されている¹⁾。海外でも同様の報告があり⁴⁾、新規抗てんかん薬などの登場により薬物治療が改善したことも要因として考えられる。しかし、先の米国のナショナルセンターの統計ではほぼ横ばい²⁾であり、日本における減少もそれほど劇的ではない。この側頭葉切除術に対しては、2000年の有名なランダム化試験⁵⁾を経た後、日本では「てんかん診療ガイドライン」でも推奨されており⁶⁾、この治療が術前検査のモダリティの進歩に大きな影響を受けず、一定の患者が診断されて、

一定の患者が外科治療に進んでいる安定した現状を反映している可能性がある。

II. 今後の展望

我々の施設におけるてんかん外科治療戦略のアルゴリズムを示す(図2)。他の日本の施設の治療方針と大差なく、標準的なアルゴリズムと思われる。括弧内(赤字)は米国の治療アルゴリズムから抜粋したものである⁷⁾が、日本では導入が遅れている新規技術が、既に米国の治療アルゴリズムには組み込まれていることが分かる。今後の展望としては、これらの有用性は更に検証され、てんかん外科の進歩に欠かせない技術になっていくと思われ、日本においても早急に導入を進める必要がある。

1. 定位的頭蓋内脳波(SEEG)

てんかん外科にて焦点診断のために行う侵襲的検査の一つの方法であり、定位外科手術の技術を応用して、経皮的に頭蓋に設けた小孔より複数の電極を頭蓋内に留置し、発作間欠期や発作時の脳波を記録する。フランスの Talairach と Bancaud

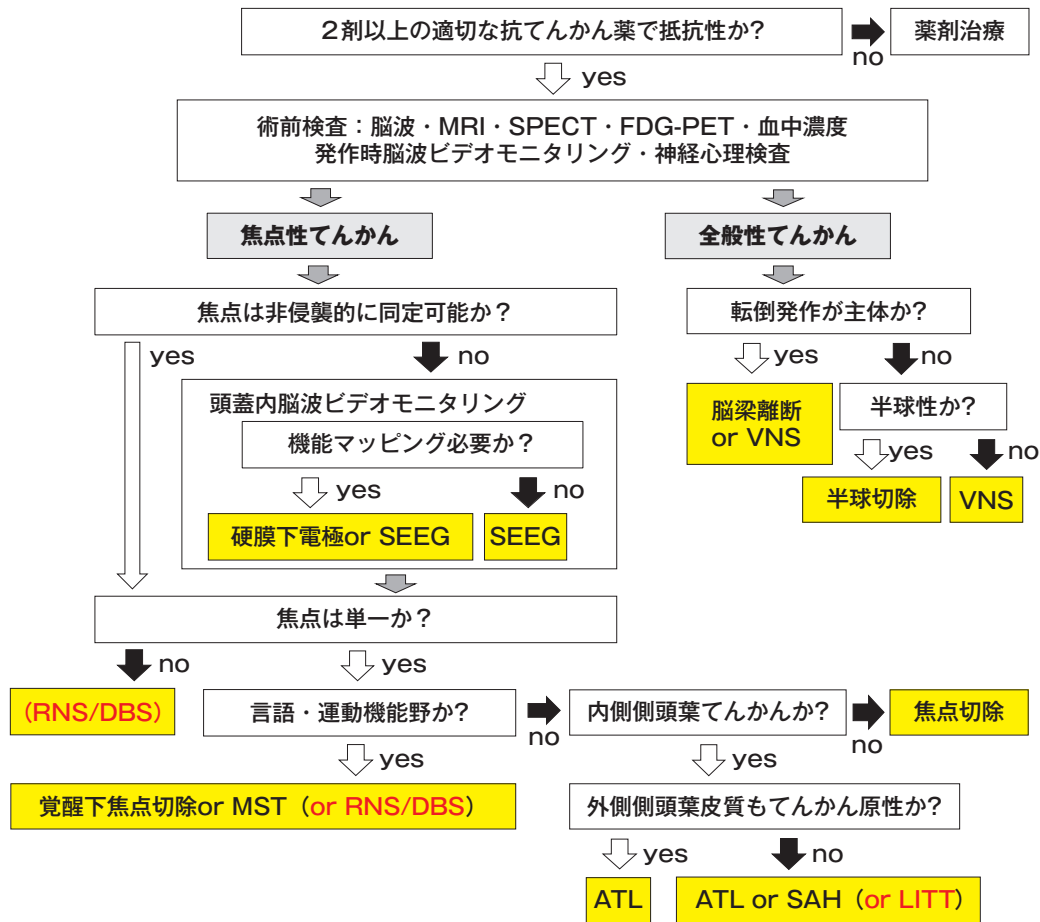


図2 名古屋大学病院でのてんかん外科治療戦略

カッコ内赤字は欧米での治療法

SEEG ; stereotactic electroencephalography, RNS ; responsive neuro-stimulation, DBS ; deep brain stimulation, ATL ; anterior temporal lobectomy, SAH ; selective amygdalo-hippocampectomy, MST ; multiple subpial transection, LITT ; laser interstitial thermal therapy

らが1950年代から開始し、欧州諸国では以前から行われていた技術であるが、その有用性と安全性を理由に、北米でも注目されるようになった。また定位手術に特化したロボットアームの出現も相伴って、2000年以降では全世界で使用が増加した。

SEEGの大きな利点は、脳内深部構造と表面の皮質構造と両方の情報を得る点である。これにより解剖学、電気生理学、症候学的所見の相互関係を三次元的に理解できる。近年では、SEEGで同定した後の焦点切除術は、発作抑制および合併症を減ずるという両面で、硬膜下電極の場合と比べて予後が良いとする報告が散見される^{8,9)}。日本ではロボットアームの普及の遅れ、専用細径電極

や電極固定の為のアンカーボルトが未承認等の理由から、臨床的な運用に遅れが生じている。最近、日本てんかん学会からSEEGの実施の関する指針が制定され、幾つかの定位手術ロボット機器が導入される等の進歩が見られる。今後、更なる本格的な発展が望まれる。

2. 定位的凝固術

定位的凝固術は、機能外科領域では本態性振戦やパーキンソン病などの治療として以前から実施されてきたが、この技術をてんかん外科に応用する動きが見られる。視床下部過誤腫による難治てんかんに対しては既に確立された治療であるが、最近では島回など脳深部の限局性皮質異形成や異所

性灰白質などに応用されている。米国では、レーザーによるMRIガイド下の定位的凝固術(laser interstitial thermal therapy, LITT)が薬事承認を受けている。MRIでリアルタイムに温度をモニターする事で正確で安全な凝固を実現し、内側側頭葉てんかんに対して50~70%の発作消失や記憶の温存が報告されている¹⁰⁾。

3. DBS/RNS

脳深部電気刺激治療(deep brain stimulation ; DBS)はパーキンソン病など不随意運動では確立された手技であるが、視床前核、小脳、視床下核、海馬などを標的部位として、薬剤抵抗性てんかんへの応用が期待されている。視床前核では、ランダム化試験による有効性が示され、その後の調査でも有意な発作抑制が報告されている¹¹⁾。

発作感応型脳刺激装置(responsive neurostimulation ; RNS)は、脳内に留置した電極で脳波変化をセンシングして発作を検出し、電気刺激を行い、発作抑制を試みる治療である。米国では2013年に既に薬事承認されており、比較的良好な成績が報告されている。特に、焦点が言語野や運動野といった機能野に近い場合に適応となる¹²⁾。センシング電極や刺激電極を留置する至適部位には疑問が残り、ネットワーク的解釈が必要と思われ、今後の更なる研究が望まれる¹³⁾。このRNSに関して、先の米国のナショナルセンターからの報告²⁾では2016年から2019年の間で手術件数が2倍以上に増加しており、日本においても早急に導入すべき技術である。

おわりに

日本でのてんかん外科実施数はVNSの相乗効果もあり増加しているが、欧米に比べ、薬剤抵抗性てんかん患者に対する実施割合は半数程度である。欧米で既に実績を挙げているSEEG, LITT, RNS, DBSなどの治療モダリティについて、日本では導入が遅れている。これらの改善には、新規モダリティも含めたてんかん外科治療の重要性

を、医療界のみでなく行政、経済界も含む社会全体に理解を求める必要がある。このための啓発活動、国を挙げたてんかん治療の整備事業や包括的センターを中心としたインフラの充実が望まれる。

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) Mikuni N, et al : Current status and future objectives of surgical therapies for epilepsy in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021 ; 61 : 619-628.
- 2) Ostendorf AP, et al : United States epilepsy center characteristics : A data analysis from the National Association of Epilepsy Centers. *Neurology* 2022 ; 98 : e449-e458.
- 3) Kaiboriboon K, et al : Epilepsy surgery in the United States : Analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res* 2015 ; 116 : 105-109.
- 4) Spencer D : Inspecting resecting : Examining 20-year trends in epilepsy surgery. *Epilepsy Curr* 2016 ; 16 : 21-23.
- 5) Wiebe S, et al : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *NEJM* 2001 ; 345 : 311-318.
- 6) 日本神経学会監修：てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 2018 ; 91 -96.
- 7) Englot DJ : A Modern epilepsy surgery treatment algorithm : Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav* 2018 ; 80 : 68-74.
- 8) Bulacio JC, et al : Determinants of seizure outcome after resective surgery following stereoelectroencephalography. *J Neurosurg* 2021 ; 22 : 1-9.
- 9) Jehi L, et al : Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2021 ; 90 : 927-939.
- 10) Donos C, et al : Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy : Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2018 ; 59 : 1421-1432.
- 11) Salanova V, et al : Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015 ; 84 : 1017-1025.
- 12) Jobst BC, et al : Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 1005-1014.
- 13) Maesawa S, et al : Multitier network analysis using resting-state functional MRI for epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022 ; 62 : 45-55.

特集

てんかんの患者が利用できる 社会福祉制度について

後藤 紋香* 加藤 秀一** 稲田 俊也†

内容紹介

日常生活に制約を受けるてんかんの患者に対して、社会福祉制度に基づいたさまざまな支援や援助があり、それらを利用しながら生活を営む方がいる。利用できる制度としては、「障害者手帳」、「障害年金」、「障害福祉サービス」等がある。今回はその概要について紹介する。

はじめに

てんかんは発作タイプや頻度により、日常生活にさまざまな制約をもたらすことがある。制度やサービスを利用することで、日常生活の制約によってもたらされる困難や不安感を軽減できる場合がある。医療費にかかわるもの、生活にかかわるものといった場面ごとに利用可能である制度について紹介する。

今回は筆者らの勤務先がある名古屋市の制度をもとに記載をしている。特に医療費助成制度は市町村により制度利用の条件が異なるため、利用を検討する際には、居住地の市町村担当窓口や、医

療機関内で業務を担当する社会福祉士等に確認していただきたい。

I. 障害者手帳

障害者手帳は本人の病状あるいは機能が一定の障害にあることを示すものである。障害者手帳を持つことにより、①障害福祉サービスや制度を利用しやすくなる、②障害者雇用として就労を目指す手助けとなる、あるいは③市町村により医療費助成を受けられることができる — といった利点がある。

障害者手帳は、「精神障害者保健福祉手帳」、「療育手帳(名古屋市においては愛護手帳という名称となっている)」および「身体障害者手帳」の3種類がある。てんかんそのものは精神疾患に分類されるわけではないが、制度上てんかんの患者は「精神障害者保健福祉手帳」の取得を検討することとなる。もしくは、併存疾患として知的障害が認められる場合は、「療育手帳(愛護手帳)」を取得することもある¹⁾。

「精神障害者保健福祉手帳」はてんかん、あるいはなんらかの精神疾患があり、長期にわたり日常生活や社会生活に支障がある人が対象となる。てんかんの患者の場合は、てんかん発作のタイプや頻度、発作が起きていない時の障害程度が考慮され、重度から1級、2級、3級の等級に分けられる(表1)。加えて、てんかんと併存する知的障害、精神障害の症状も考慮される。主治医が症状を記載した所定の診断書を準備し、市町村の障害福祉

— Key words —
自立支援制度, 障害者医療費助成制度手当, 就労支援

* Ayaka Goto : 名古屋大学医学部附属病院 精神科

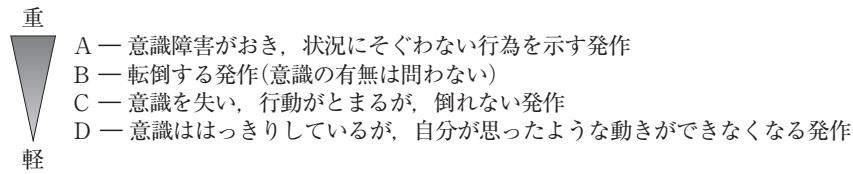
** Hidekazu Kato : 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科

† Toshiya Inada : 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医療学寄附講座

表1 精神保健福祉手帳の等級と発作タイプと頻度

等級	発作タイプと頻度
1級程度	・タイプA または B の発作が月に1回以上ある場合
2級程度	・タイプA または B の発作が年に2回以上ある場合 ・タイプC または D の発作が月に1回以上ある場合
3級程度	・タイプA または B の発作が年に2回未満の場合 ・タイプC または D の発作が月に1回未満の場合

※発作タイプ



(文献2より引用改変)

を対応する窓口(名古屋市は区役所福祉課)にて申請を行う。

「療育手帳(愛護手帳)」は発達期において知的能力に障害が認められる人が対象となる。成人の場合、居住地の市町村の担当課が窓口となる。名古屋市在住で18歳以上の人は知的障害者更生相談所、18歳未満の人は中央療育センターで判定後、区役所福祉課より手帳の交付を受ける。取得した障害者手帳に対応した事業所等を利用できるため、「精神障害者保健福祉手帳」と「療育手帳」のどちらも取得できる可能性がある場合、その人の困りごとの状態により、取得する手帳の種類を検討するとよいだろう。必要であれば、両方を取得することも可能である。

II. 医療費の助成

てんかんの患者は定期的な通院・服薬の継続を求められる場合が多く、医療にかかる金銭負担が大きくなりがちである。そのため、いくつか医療費負担を軽減する制度がある^{1, 3)}。そのなかでも、特に「自立支援医療(精神通院医療)」と「障害者医療費助成制度」について紹介する。

1. 自立支援医療

「自立支援医療(精神通院医療)」は、てんかんおよび精神疾患での通院にかかる医療費が公費で負担される制度である。通院での治療が断続的に必要な人は誰でも利用可能で、利用することにより、医療機関の窓口で支払う医療費が3割負担から1割負担に軽減される。また、所得により月ごとの医療費の自己負担に上限額が設定され、上限額以上の医療費は公費により負担される。この制度では、てんかん治療にかかわる通院、薬局での処方、訪問看護、デイケアにかかる医療費が助成対象となる。居住地の市町村が窓口となっており(名古屋市の場合は区役所福祉課)、申請には主治医の作成した所定の診断書が必要となる。毎年更新の手続きが必要で、2年ごとに主治医の作成した診断書を再提出する必要がある。

2. 障害者医療費助成制度

「障害者医療費助成制度」は、各障害者手帳の一定の等級を持っている方などの医療費が公費で助成される制度である。先に記載した「自立支援医療(精神通院医療)」が通院医療にのみ助成されるのに対し、障害者医療費助成制度は通院・入院に

表2 てんかんの患者が利用できる名古屋市の医療費助成制度

制度	対象者	内容
自立支援医療 (精神通院医療)	精神疾患を有し、通院による精神医療を継続的に必要な人。	通院にかかる医療費の窓口負担が助成される(原則1割)。
障害者医療	重度精神障害のある人(市町村による)。	重度の身体障害、知的障害、精神障害のある方が医療費の自己負担の全額もしくは一部が助成される。
高額療養費制度	医療保険に加入している本人及び対象者。	1か月(同じ月内)の医療費の支払いが高額になった場合、申請により自己負担限度額を超えた額の払い戻しを受けることできる。あらかじめ『限度額適応認定証』の交付を受けることで、医療費の窓口負担が自己限度額までとなる。
小児慢性特定疾病医療費助成制度	小児慢性特定疾病にかかっている18歳未満の児童で、指定医より国の定める基準に該当すると診断された人。引き続き治療が必要な場合は20歳まで延長可能。	小児慢性特定疾病にかかっている児童等について、医療費の負担軽減を図るため、医療費の自己負担分の一部(原則2割負担)が助成される。
特定医療費(指定難病)助成制度	指定難病の診断を受けており、病状の程度が国の診断基準に該当する人。	指定難病に対して、医療費に係る医療費の一部(原則2割)が助成される。
こども医療費助成制度(名古屋市)	名古屋市内に住む、18歳に到達していない医療保険の加入者。	18歳に到達した年度末までに病院などで受診した医療費の自己負担分を助成する。

(文献1, 3, 4より引用)

加え、他科でかかる医療費も助成される。ただし食費や病衣代、部屋代などは助成の対象に含まれていない。対象となる各手帳の等級は市町村により大きく異なるため、申請を検討する場合は申請窓口で確認いただきたい。名古屋市の場合は、区役所の保険年金課が窓口となっている。

その他の制度も含め、医療費助成制度に関して表2にまとめた。

Ⅲ. 金銭的な支援

てんかんの患者が金銭的な援助を受けられることがある。

1. 手当

障害の状態によって、本人あるいは養育者が福祉手当金を受け取ることが可能となる場合がある¹⁾。

重度の精神障害、知的障害、身体障害により日常生活において常時介護を必要とする20歳未満の方が対象となる「障害児福祉手当」、重度の精神

障害、知的障害、身体障害により日常生活において常時介護を必要とする20歳以上の人が支給対象となる「特別障害者手当」、また中等度以上の精神障害、知的障害、身体障害をもつ20歳未満の児童を自宅で看護している養育者が対象となる「特別児童扶養手当」がある。これらの申請窓口は市町村となっており、申請には医師が作成した認定診断書が必要である。

2. 傷病手当

被保険者が病気やけがのために3日以上就労できない場合は傷病手当金を申請することができる³⁾。月標準報酬額の3分の2が日割りで支給される。支給期間は休業してから4日目から1年6か月が限度となる。

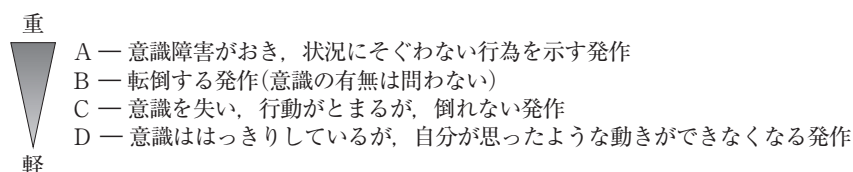
3. 障害年金

障害年金は、病気やけがによる障害で、日常生活・社会生活に困難が生じている人に障害の程度に応じた額の年金を支給する制度である。その障

表3 障害年金の程度と発作頻度について

障害の程度	障害の状態
1級	十分な治療に関わらず、てんかん性発作のAまたはBが月に1回以上あり、かつ常時の介護が必要なもの
2級	十分な治療にかかわらず、てんかん性発作のAまたはBが年に2回以上、もしくはCまたはDが月に1回以上あり、かつ日常生活が著しい制限を受けるもの
3級	十分な治療にかかわらず、てんかん性発作のAまたはBが年に2回未満、もしくはCまたはDが月に1回未満あり、かつ労働が制限をうけるもの

※発作タイプ



(文献2より引用改変)

害に関して初めて医療機関を受診してから1年半を経過した障害認定日に、該当の障害を持つ人が支給の対象となる。

障害年金には、国民年金にあたる障害基礎年金、厚生年金にあたる障害厚生年金の2種類がある。どちらの障害年金が支給されるかは、初診時にどの年金に加入していたか、また20歳未満であったかどうかにより決定される。加えて、障害認定日までの期間に年金の保険料が納められていることも障害年金の支給条件となる。

てんかんの患者が障害年金を申請する場合は、発作の状況と頻度で障害の等級が変化する(表3)²⁾。障害年金支給の状況にあるかどうかは、主治医が記載した診断書から判断される²⁾。加えて、てんかんと併存する知的障害、精神障害によって生活や仕事が制限されている状況も考慮される。

障害年金が支給開始されたのち、1～5年ごとに現在の障害の状態を確認する障害状態確認届の提出が求められる。この障害状態確認届には主治医の記載が必要になる。

また、患者の中には障害年金を受給しながら就

職・復職に向けて就労継続支援事業所などの福祉的就労をしている人も多い。障害年金の判定は書類から判断されるため、就労していることをもって症状が改善したと判断されてしまうと、障害年金の支給が停止されることもありうる。就労している人が申請・更新する場合には、診断書に就労継続支援事業所で働いていることや、障害にあわせた配慮を受けつつ働いていることなどを記入する必要がある。

IV. 地域生活支援

地域生活を営むにあたっての困りごとに対して、必要に応じて様々な支援を受けることができる。障害福祉サービスを受けるためには、市町村窓口にて障害福祉サービス受給者証を申請する必要がある^{1, 4)}。

1. 在宅生活に関連した支援

健康状態の確認や、症状に関しての困りごとの相談、服薬に関する手助けを受けたい場合は、「訪問看護」を利用できる。訪問看護は医療保険(もし

表4 利用できる就労支援機関とそのサービス内容

就労支援機関	サービス内容
公共職業安定所 (ハローワーク)	専門的職業相談や紹介, 就職後の職場定着・雇用継続などを一元的にサポートする。事業主に対して障害者雇用の指導や支援も行う
地域職業生活支援センター	ハローワークや医療福祉機関と連携して, 職業相談・職業評価・就労支援・職場適応まで一貫として職業リハビリテーションを行う。職場適応援助者(ジョブコーチ)の要請も行う
障害者就業・生活支援センター	就業とそれに伴う日常生活上の支援を必要とする人が対象。地域の機関と連携し, 就業準備や職場適応・定着までの支援, 日常・地域生活の整備・助言を行う
就労移行支援事業所	通常の事業所に雇用が可能である者に対し, 就労に必要な知識や訓練, 職場定着に向けての支援を行う
就労継続支援事業所(A型・B型)	通常の雇用が困難であるものが対象。A型は雇用契約を結び, 就労の機会を提供する。B型は雇用契約は締結しないが, 雇用に移行するための訓練を行う
障害者職業能力開発校	全国 19 か所に設置される。一般施設で職業訓練が困難な方に専門的な知識や技術などの雇用訓練を実施する

(文献4より引用改変)

くは介護保険)で受けられるサービスで, 医師からの指示を受けた訪問看護ステーションの看護師が自宅を訪問し, 健康状態や服薬などの相談を受けることができる。

また, 合併する知的障害・精神障害の影響で, 家事の実施や, 単独での通院などに困難が生じる場合は, 障害者総合支援法における「居宅介護」, 「行動援護」等を利用できる。ヘルパーが, 患者一人では難しい家事・外出などを行えるよう支援を行う。ヘルパーによる支援だけでは自宅での生活が難しい場合は, 日中「生活介護」事業所を利用しての食事や入浴等, もしくは「共同生活援護」(グループホーム)を利用しての共同生活を考えることもできる。

2. 日中活動の場の提供

就労以外での日中活動の場として, デイケア・地域活動支援センターを利用することができる。デイケアは精神科病院・クリニックにより運営されている。生活リズムの安定を図る, 他者とのコミュニケーション能力を養うなど, 利用者それぞれ

の目標に応じてデイケアを利用する。

地域活動支援センターは障害者総合支援法により定められた施設で, 各自治体により整備されている。日中の居場所を提供しており, 利用者はその中で行われるプログラムに参加したり, 困りごとをスタッフと相談したりしながら過ごすことができる。

3. 就労支援

てんかんの患者を含め, 障害を持ちながらも一定の配慮があれば就労を目指せる人は多い。就労は単に生活するための資金を得る手段というだけでなく, 社会参加や自己実現などといった意味合いもある。しかし, 「てんかんの患者」とひと口に言っても, 発作の状況や, 併存症があるかどうかなど, 病態や重症度が多様で, 就労にむけての問題も個別性が高い。よって, 就労に向けた目標・課題も大きく異なり, 個々の状況によって相談する機関や利用する施設は異なる。就労支援として利用できる機関, 施設等をまとめた(表4)⁴⁾。

おわりに

多くの人が、医療機関で自分がてんかんという病気であると告げられ、てんかんと共に過ごす生活を始める。てんかんの患者がこうありたいという願いにそって、必要に応じて今回紹介した制度やサービスを選択する。選択するには、前提としてこれらの制度やサービスがあることを知っている必要がある。患者が病気について相談できる一番身近な存在は医療機関であることが多い。生活に悩んでいる患者には、ぜひ病院のソーシャルワーカー、保健センターの相談窓口などを紹介していただきたい。

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) 名古屋市：ウェルネットなごや、障害福祉のしおり(令和3年度発行). <https://www.kaigo-wel.city.nagoya.jp/view/wel/shiori/> (2022年9月30日閲覧)
- 2) 公益社団法人日本てんかん協会：使える制度. <https://www.jea-net.jp/epilepsy/system> (2022年9月30日閲覧)
- 3) NPO 法人日本医療ソーシャルワーク研究会編：医療福祉総合ガイドブック 2022年度版. 医学書院, 東京, 2022.
- 4) 谷口 豪・西田拓司・廣貫真弓編著：てんかん支援Q&A - リハビリ・生活支援の実践. 医歯薬出版, 東京, 2018.
- 5) 日本年金機構：年金の制度・手続き. 国民年金・厚生年金保険 障害認定基準(令和4年4月1日改正). <https://www.nenkin.go.jp/service/jukyu/shougainenkin/ninteikijun/20140604.html> (2022年9月30日閲覧)

臨床トピックス

肝門部領域胆管癌の内視鏡的診断とドレナージ

川嶋啓揮* 石川卓哉* 山雄健太郎**
水谷泰之* 飯田忠* 中村正直**

要約

画像診断，医療機器の進歩にも関わらず，肝門部領域胆管狭窄の診断・ドレナージは困難であることが多く，解決すべき問題が山積している。胆管狭窄病変の良悪性鑑別診断は生検診断に頼ることが多いが，感度が低いことが問題である。また，手術前の精査では進展範囲診断も重要である。膵炎など偶発症の観点からも，肉眼型，想定術式など症例に応じて生検すべき場所・個数などメリハリをつけた経乳頭的胆管生検の施行が必要である。術前胆道ドレナージは，播種転移の可能性を考慮し，経皮経肝胆道ドレナージから内視鏡的経鼻胆道ドレナージに移行した。また，経鼻チューブによる患者の不快感を考慮し，乳頭を超えて胆管内にstentを留置するinside stentが行われるようになってきた。切除不能症例のドレナージについては，化学療法の進歩による予後の改善から，re-interventionを考慮した戦略が必要である。また，従来の経乳頭的アプローチに加え，超音波内視鏡ガイド下でのアプローチも導入され，両者の併用も提案されている。患者の生活の質と予後を改善

するために，内視鏡医はさまざまな内視鏡管理法を理解し，使いこなす必要がある。

はじめに

肝門部領域胆管癌の診断は，悪性のエビデンスを得ることに加え，術前症例では進展範囲診断が必要となる。胆管狭窄症例の良悪性鑑別診断は，症例を経験すればするほど困難になるというのが実感である。当科では画像診断として multidetector-row CT (MDCT)によるダイナミックCTと内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography；ERCP)，管腔内超音波検査(intraductal ultrasonography；IDUS)を主に行っているが，画像のみでは診断困難な症例が多く，経乳頭的胆管生検の病理診断に頼ることが多い。しかし，胆管生検の特異度は高いが感度については決して満足のいく成績ではない。ERCP後膵炎など検査の偶発症も考慮しながら，手術の可否，術式，肉眼型などを加味してメリハリのある診断体系を構築するべきである。

また肝門部領域胆管癌のドレナージは，内視鏡的ドレナージが主流となっている。化学療法の進歩による予後の改善により，ドレナージの果たす役割は今後ますます大きくなっていくことが予想され，経乳頭的アプローチに加え，超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography；EUS)を用いた経胃的なアプローチも盛んにおこなわれるようになってきている。今回は肝門部領域胆管癌の診断とドレナージの現状について概説する。

—Key words—

肝門部領域胆管癌，経乳頭的胆管生検，マッピングバイオプシー，経鼻胆道ドレナージ

* Hiroki Kawashima, Takuya Ishikawa, Yasuyuki Mizutani, Tadashi Iida：名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学

** Kentaro Yamao, Masanao Nakamura：名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部

I. 肝門部領域胆管癌の診断

胆道癌診療ガイドラインによると、胆管癌では局所進展による切除不能因子については明確なコンセンサスは得られておらず、切除不能胆管癌の定義は遠隔転移のみであるとされている¹⁾。よって切除適応、切除方法を定めるためには、外科医にコンサルトの上、検査を効率よく組み合わせるか否かの質的診断、癌であれば遠隔転移がなく切除可能な範囲にとどまっているか否か、とどまっているのであれば、どのような術式がふさわしいかを定める進展範囲診断をすることになる。胆管癌が疑われる症例の場合は、ドレナージ施行前にダイナミック CT を施行し、きれいな画像を得てドレナージすべき胆管枝を確定してから ERCP を施行するべきである。

1. 鑑別診断のポイント

胆管癌と鑑別を要する代表的な良性疾患として原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis;PSC)と IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis ; IgG4-SC)が挙げられる。PSC の特徴的な画像所見としては、band-like structure, diverticulum-like outpouching などの胆管所見が挙げられる。EUS や IDUS で描出される肥厚した胆管壁内の無エコー域は PSC に特徴的な画像所見である。IgG4-SC の特徴的な画像所見としては、EUS や IDUS で描出される胆管狭窄部以外の胆管壁肥厚像が挙げられるが、ドレナージ後には胆管癌症例でも病変部以外の部位でも均一な壁肥厚所見が出現するので評価不能になる点に注意が必要である。これらの画像所見と PSC における ALP 高値と炎症性腸疾患合併の有無、IgG4-SC における血清 IgG4 高値や他の IgG4 関連疾患合併の有無など、それぞれの疾患の診断基準を照らしあわせて診断する。これらの良性胆道狭窄疾患の診断基準を満たせば鑑別診断が可能であるが、実際の臨床では診断基準を満たさない症例が多く、PSC に胆管癌が合併している症例もあるので、癌の確定診断のためには生検による病理診断か細胞診に頼らざるを得ない。

2. 生検と細胞診

胆管狭窄病変の代表的な生検方法としては、経乳頭的胆管生検が挙げられる。しかし、胆管生検の特異度は 90% 以上との報告が多いが、感度は 45% 程度と決して満足いく数字が報告されているわけではない¹⁾。超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound fine needle aspiration; EUS-FNA)では経乳頭的胆管生検より高い診断率の報告が認められるが²⁾、この報告は膵癌による胆管狭窄症例を含んだ検討であり、胆管癌の診断率は経乳頭的生検と差異はない。また、本邦では穿刺による癌細胞の播種を考慮して手術可能症例には EUS-FNA は推奨されていない。

当院における経乳頭的胆管生検の成績(良悪性診断の成績)は 155 例(最終診断, 胆管癌 144 例, 良性胆管狭窄 11 例)の検討にて、感度 63.9%, 特異度 100%, 正診率 66.5% であった。病変部を 3 個以上生検した 16 例に限ると感度 92.3%, 特異度 100%, 正診率 93.8% と良好な成績になっていた。胆管癌の肉眼型別では、結節型・乳頭型の感度は生検個数が 1 個でも 70.7% と高いが、平坦型では 1 個では感度 51.8% と低く、3 個採ってようやく 83.3% という結果であった。これらの結果から、表層進展の頻度が低いと報告されており、画像診断による質的診断が困難な平坦型胆管癌症例では病変部を 3 個以上生検するべきである³⁾。表層進展の頻度が高く、画像による質的診断が比較的容易な結節型・乳頭型症例は病変部の生検は 1 個でもよく、そのかわりに進展範囲診断目的のマッピングバイオプシーに重きを置くべきである。マッピングバイオプシーにおいて重要な点は、胆管像、IDUS 所見など画像診断で進展がないと考えられ、もし画像で診断不能な表層進展があれば術式に影響する部位の生検をすることである。また、肝切除が想定されている肝門部領域胆管狭窄症例であれば、膵上縁部にあたる胆管壁の生検も膵頭十二指腸切除術の付加の必要性を探るために必要である⁴⁾。

また、近年では、生検や細胞診の診断感度をあげる研究の報告も認められる。ブラシ細胞診で得られた検体について、*HOXA1* と *NEUROG1* 遺伝

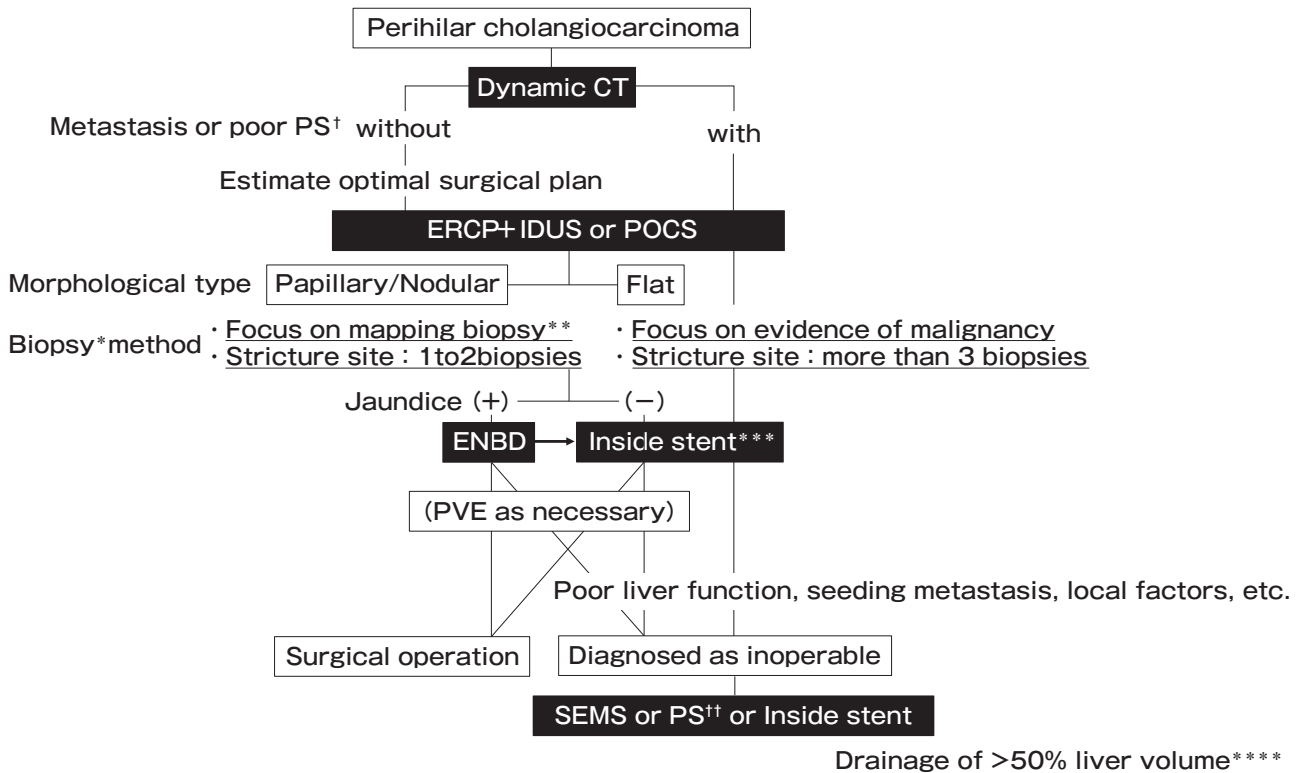


図1 肝門部領域胆管狭窄の診療体系(文献4より抜粋)

* 生検で癌の確診が得られない時は、生検を繰り返す、細胞診を追加する、あるいはIgG4関連硬化性胆管炎が疑われる場合はステロイドトライアルを施行する。

** マッピングバイオプシーはいわゆる早期の胆管癌(T2, N0, M0までの症例)では強く推奨する。

*** Inside stent: プラスチックステントを乳頭をこえて胆管内に留置すること。

**** 肝機能良好例では35%以上の肝体積をドレナージする。

CT: computed tomography, PS⁺: performance status, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, IDUS: intraductal ultrasonography, POCS: peroral cholangiography, ENBD: endoscopic nasobiliary drainage, PVE: portal vein embolization, SEMS: self-expandable metallic stent, PS^{††}: plastic stent

子プロモーターのメチル化指標を用いた研究では、従来の細胞診のみの場合の感度61.5%に対して、*HOXA1* 95.1%, *NEUROG1* 90.2%と上昇すると報告されているほか⁵⁾、生検組織のinsulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3)の免疫染色が有用であることが報告されている⁶⁾。

II. 肝門部領域胆管癌の診断体系

当科における診療体系を図1に示す。肝門部領域胆管狭窄診断ではじめに施行すべき画像診断は、MDCTによるダイナミックCTである。胆管病変のみではなく門脈、動脈と病変の関係、肝葉の大きさなど診断のみならず想定術式を決定するのに非常に有用である。IgG4SCを鑑別するために

脾腫大や後腹膜肥厚、腎実質の楔状造影不良域などの有無も確認できる。

胆管原発の病変と診断されたら、次に施行するのはERCPになる。ERCP施行時には胆管癌であった場合の手術の可否、可能であれば想定術式は何かといった情報を外科医の意見を聞いた上である程度確定させて臨むべきである。明らかに手術不能な症例の場合は、肝体積の50%以上をドレナージする様にドレナージ方法を考慮する。手術可能と考えられる症例には想定術式に応じた予想残肝枝の精査・ドレナージを施行する。IDUSは簡便に施行可能であり、胆管像だけでは得られない軽度進展所見や右肝動脈浸潤の有無、脾実質と腫瘍との関係などの情報を与えてくれる。電子

スコープとなり画像が格段にきれいになった経口胆道鏡(peroral cholangiography; POCS)は表層進展診断に有用であり、直視下の生検が可能であるなど利点があるが、施行がやや煩雑という難点がある。

経乳頭的生検については EST 施行の可否、生検すべき数、生検すべき場所を考慮する必要がある。肝門部領域胆管癌の術前内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(endoscopic nasobiliary drainage; ENBD)において内視鏡的乳頭括約筋切開術(endoscopic sphincterotomy; EST)は、胆管炎の独立した危険因子であり施行するべきではないと当科から報告している⁷⁾が、tube stent を乳頭を越えて胆管内に留置する inside stent では EST は胆管炎の危険因子にはならないことがわかってきた⁸⁾。また、EST やドレナージチューブの挿入は胆管壁に炎症を惹起し生検病理診断の感度を下げることが危惧されるが、当科における 400 例以上の後方視的検討で EST やドレナージの有無は生検病理診断の感度に影響を及ぼさないこともわかった⁹⁾。

これらの結果から ERCP 後瘵炎の予防も考慮し、最近では当科でも必要に応じて EST を付加することもある。進展範囲診断は想定術式によって生検場所は決まる。進展範囲診断においても生検診断の感度が低いことを意識して、重要な部位の生検は 2 個採取するなどの工夫も必要である。また平坦型胆管癌と IgG4-SC の鑑別診断は困難であることが多い。生検で悪性所見が出ない時にはステロイドの有効性を確認するステロイドトライアルを施行してみる価値はある。しかし、2 週間以内には必ず胆管像を確認する必要がある。IgG4-SC であればステロイドにより明らかな改善が得られるので、それ以外の時には胆管生検を再検するか high-volume center (手術症例数が一定以上の専門医のいる施設)への紹介が望ましい。

Ⅲ. 肝門部領域胆管癌の術前ドレナージ

日本では肝門部領域胆管癌の術前ドレナージとして経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD)がひろく行

われてきた。しかし、PTBD に伴う癌細胞の播種の潜在的なリスクから、胆道ドレナージを行う流れは PTBD から ENBD へと移行した⁷⁾。また、切除可能な肝門部領域胆管癌症例において、PTBD は内視鏡的ドレナージより術後生存期間を有意に短縮する($p=0.018$)と報告された¹⁰⁾。そのため、日本のガイドライン¹⁾では、大規模な肝切除を予定している患者には、ENBD による残肝葉の片側ドレナージが最も適切な術前ドレナージ方法として推奨されている。術前胆道ドレナージとして片側 ENBD を施行した連続 PHCC 患者 164 例を対象とした我々の研究⁷⁾では、技術的成功率は 93.3%、臨床的成功率は 83.3%であった。ENBD 後の胆管炎は 28.8%に、ENBD 後の瘵炎は 20.1%に発生した。PTBD と比較して ENBD は合併症が少なく、腫瘍学的にも優れているが¹⁰⁾、経鼻チューブによる患者の不快感や胆汁内服の必要性は依然として大きな問題である。

これらの問題を解決するため、術前ドレナージ法として、inside stent が行われるようになってきた¹¹⁾。Inside stent は ENBD と比べ、胆道閉塞再発までの時間(time to recurrent biliary obstruction; TRBO)が有意に長く、術後の偶発症率に差がないことが報告されている。鼻咽頭の不快感がなく、手術を待つ間の患者の生活の質を制限しないため、ENBD よりも優れていると考えられる。しかし、これらの研究は後方視的なものであり、多くの場合、ENBD は inside stent 前に実施され、inside stent 施行時には多くの症例が非黄疸であるため、inside stent と ENBD のドレナージ能力を正確に比較することはできていない。今後、大規模な前方視的な研究を実施する必要がある。

Ⅳ. 手術不能肝門部領域胆管癌のドレナージ

切除不能症例の内視鏡的管理は複雑であり確立されていないのが実情である。肝容積の 50%以上のドレナージは、それより少ない量のドレナージより優れていることや、肝機能正常例では肝容積の 35%以上のドレナージで十分だが、肝機能障害例では 50%以上のドレナージが必要であることな

どが報告されている¹²⁾。肝葉の片側あるいは両側のドレナージ戦略の比較では、両側ドレナージの方がTRBOが長いと報告されている。日本および米国^{1,13)}のガイドラインでは、切除不能症例に対して、プラスチックステントまたはカバーなし自己拡張型メタリックステント(uncovered self-expandable metallic stent: UCSEMS)を用いたドレナージを推奨している。化学療法の進歩により、肝門部領域胆管癌の予後は延長すると予想されるため、ドレナージ戦略を決定する際には、将来のre-interventionを考慮する必要がある。無計画に抜去不能なUCSEMSを挿入してしまうと、閉塞時の追加ドレナージが困難になることがある。術前ドレナージのみならず、切除不能症例に対しても、交換可能なinside stentが使用される頻度が高まってきている¹⁴⁾。さらに最近、切除不能症例に対してEUS-guided biliary drainage(EUS-BD)が報告され^{15,16)}、技術的成功率は90%以上、臨床的成功率は70%以上とされている。ERCPとEUS-BDの技術を組み合わせ、将来のre-intervention方法を考慮してドレナージ方法を決定していく必要がある。

おわりに

肝門部領域胆管癌の診断とドレナージに関する機器や技術は、今後も進化していくことが予想される。患者の生活の質や予後を改善するために、内視鏡医は様々な内視鏡管理方法を理解し、使いこなす必要がある。

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

- 胆道癌診療ガイドライン第3版作成委員会：胆道癌診療ガイドライン第3版。医学図書出版，埼玉，2019。
- Weilert F, et al : EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction : results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc* 2014 ; 80 : 97-104.
- Kawashima H, et al : Transpapillary biliary forceps biopsy to distinguish benign biliary stricture from malignancy : how many tissue samples should be obtained? *Dig Endosc* 2012 ; 24 (Suppl 1) : 22-27.
- Kawashima H, et al : Endoscopic management of perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Endosc* 2022 ; 34 : 1147-1156.
- Prachayakul V, et al : Diagnostic power of DNA methylation markers suggestive of cholangiocarcinoma in ERCP-based brush cytology. *Gastrointest Endosc* 2022 ; 95 : 123-130.
- Kawashima H, et al : Diagnostic and prognostic value of immunohistochemical expression of S100P and IMP3 in transpapillary biliary forceps biopsy samples of extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 ; 20 : 441-447.
- Kawashima H, et al : Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2013 ; 257 : 121-127
- Mori H, et al : Comparison of an inside stent and a fully covered self-expandable metallic stent as preoperative biliary drainage for patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 2022 : 3005210.
- Aoki T, et al : Endoscopic sphincterotomy and endoscopic biliary stenting do not affect the sensitivity of transpapillary forceps biopsy for the diagnosis of bile duct adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 2022 ; 22 : 329.
- Komaya K, et al : Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage : A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 2017 ; 161 : 394-404.
- Takahashi Y, et al : The role of stent placement above the papilla (inside-stent) as a bridging therapy for perihilar biliary malignancy : an initial experience. *Surg Today* 2021 ; 51 : 1795-1804.
- Takahashi E, et al : Biliary drainage strategy of unresectable malignant hilar strictures by computed tomography volumetry. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 4946-4953.
- Qumseya BJ, et al : ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of malignant hilar obstruction *Gastrointest Endosc* 2021 ; 94 : 222-234.
- Ishiwatari H, et al : Newly designed plastic stent for endoscopic placement above the sphincter of Oddi in patients with malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013 ; 25 : 94-99.
- Minaga K, et al : Rescue EUS-guided intrahepatic biliary drainage for malignant hilar biliary stricture after failed transpapillary re-intervention. *Surg Endosc* 2017 ; 31 : 4764-4772.
- Nakai Y, et al : Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for unresectable hilar malignant biliary obstruction. *Clin Endosc* 2019 ; 52 : 220-225.

臨床トピックス

COVID-19 研究 ～最新の話題～

石井 誠*

内容紹介

COVID-19 は 2019 年末に中国で報告されて以降、急速に全世界に感染が広がり、2 年半以上経過した現在も社会の脅威であり続けている。COVID-19 の重症化のリスク因子や、重症化の機序に関して精力的に世界中で検討されているが、いまだ不明な点も多い。また回復者の COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)が社会的な課題となり、国内外で研究が進められている。筆者は、COVID-19 の流行初期より COVID-19 診療チームのサブリーダーとして診療に携わる一方で、このパンデミック下において、多くの臨床医や基礎研究者のサポートを得ながら、チームとして COVID-19 の各種の多施設共同臨床研究にたずさわってきた。

本稿では、筆者が関わってきた、流行初期(第 1 波の頃)に重症化リスクに関する多施設共同臨床研究、「コロナ制圧タスクフォース」による重症化リスクにかかわる疾患感受性遺伝子の研究、および COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)の研究に関して紹介したい。

I. 重症化リスクに関する多施設共同臨床研究(第 1 波)

国内では、2020 年 1 月に COVID-19 の国内第 1 例が報告され、その後 4 月をピークとした 3～

5 月の第 1 波に至り、初めて緊急事態宣言が発出された。そのような中で、筆者らは、前職の慶應義塾大学病院及び各関連病院 13 施設で、第 1 波の時期に入院加療した COVID-19 患者 345 例を集積し、後ろ向き観察研究を行った。

パンデミック初期の頃にも、すでに諸外国から COVID-19 の重症化リスク因子として、高齢、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病などの基礎疾患の可能性がすでに報告されていた¹⁾。筆者らは、上述のように関東地方の 14 施設に COVID-19 で入院した 345 例の、重症化のリスク因子の検討を行った。多変量解析による死亡に至る危険因子として、これまで報告されている高齢、慢性腎臓病に加え、新たに高尿酸血症が関与していることを示した(図 1)²⁾。COVID-19 の重症化機序として、いわゆるサイトカインストームと呼ばれる、過剰なサイトカイン産生による、全身での過剰炎症が重要とされている。炎症や酸化ストレスが関与する疾患(糖尿病³⁾や関節リウマチ⁴⁾等)において、高尿酸血症が併存する場合、炎症や酸化ストレス反応を増強させて、その死亡リスクを上昇させる事が知られている。COVID-19 においても、高尿酸血症の併存により、COVID-19 重症化の鍵とされるサイトカインストームを通じた過剰炎症がさらに増幅され、死亡リスクが上昇した可能性が考えられる。また後述する「コロナ制圧タスクフォース」の 1,523 例の検討でも、入院時の血清尿酸値が 7.6 mg/dL 以上、あるいは 2.9 mg/dL 以下の場合、有意にその後の侵襲的機械換気に至るリスクが高かった⁵⁾。低尿酸血症が COVID-19 の重症化リスクとなる機序は明らかではないが、腎の近位尿細

—Key words—

COVID-19, 高尿酸血症, 疾患感受性遺伝子, 罹患後症状

* Makoto Ishii: 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

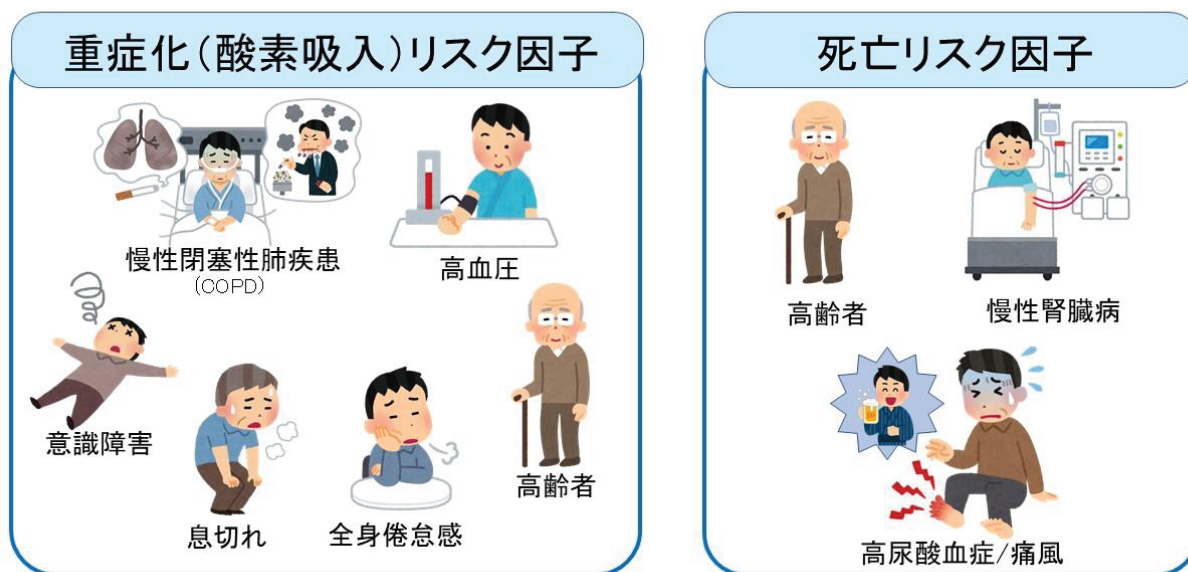


図1 COVID-19の重症化及び死亡リスク因子

多変量ロジスティック回帰解析にて、COVID-19死亡リスクとして、慢性腎臓病や高齢に加えて、高尿酸血症が挙げられた。
(文献2のプレスリリースの図より、筆者作成)

管機能障害による尿酸再吸収低下のため低尿酸血症に至ると推測され、その近位尿細管機能障害が重症化と関係している可能性がある。

II. 重症化リスクにかかわる疾患感受性遺伝子の研究

筆者は、上述の多施設共同研究と並行して、COVID-19のパンデミック早期の2020年5月に、未曾有の社会的危機に対し、「医学」「科学」の観点から貢献すべく、感染症学、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学、遺伝統計学などの異分野の専門家から構成される研究チーム「コロナ制圧タスクフォース」に当時研究代表施設慶應義塾大学の実務担当として参画し現在も継続し、生体試料と詳細な臨床情報を集積してきた。さらに全国の医療従事者からも多大な協力を得て、発症後6カ月で100以上の施設が参加するネットワークが形成され、2022年7月末現在までに6,000例以上のCOVID-19患者の血液検体と臨床情報を集積している。

本研究チームでは、COVID-19の重症化に遺伝学的要因が寄与すると仮定し、集積した血液検体のうち第3波までの約2,400例に関して、ゲノム

ワイド関連解析(GWAS)を行った。65歳未満の重症(酸素吸入を要する)440例と、コロナ禍以前に集積したコントロール症例約2,400例を比較した。その結果、日本人のCOVID-19患者では、免疫機能に重要な役割を担う*DOCK2*とよばれる遺伝子領域の一塩基多型(SNP)が、65歳未満の非高齢者において約2倍の重症化リスクを有することを発見した(図2)⁶⁾。

次に、*DOCK2*発現量に関してCOVID-19患者473人の末梢血単核細胞を用いてRNA-seq解析を行った。COVID-19の重症化リスクとなるアリルを有する患者は有しない患者に比べ、また重症患者は非重症患者と比べ、*DOCK2*の発現量が低下していた。さらに、single cell RNA-seq解析により、*DOCK2*は単球系の細胞集団で発現が高く、重症COVID-19患者では、健常者と比較して、単球系の細胞集団で*DOCK2*の発現が特に低下していることが判明した。さらに、COVID-19の剖検肺を用いて免疫染色による*DOCK2*タンパクの発現解析を行い、COVID-19による肺炎では、細菌性肺炎に比べ、*DOCK2*の発現低下が確認された。以上の検討から、*DOCK2*はCOVID-19の疾患感受性遺伝子であるだけでなく、重症化のバイオマ

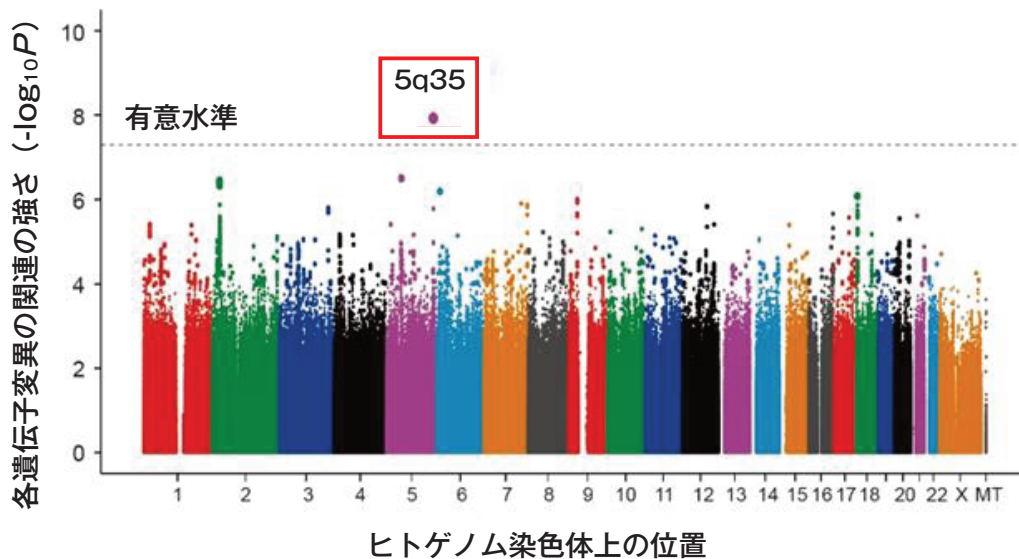


図2 日本人集団における COVID-19 重症化ゲノムワイド関連解析

日本人 COVID-19 患者において、5 番染色体上の、*DOCK2* 遺伝子近傍領域(5q35)の遺伝子多型が、65 歳未満の非高齢者において約 2 倍の重症化リスクを有することを発見した。(文献 6 を一部改変引用)

カーとなる可能性を見出した。

さらに、*DOCK2* の阻害剤 CPYPP を SARS-CoV-2 感染シリアンハムスターモデルに投与すると、コントロール群に比べて顕著な体重減少を認め、肺水腫を呈する重症肺炎が引き起こされた。

以上、*DOCK2* は、SARS-CoV-2 感染に対する宿主免疫応答に重要な役割を果たしており、その機能を阻害すると SARS-CoV-2 感染が重症化することが示された。今後、*DOCK2* を活性化する薬剤が新たな COVID-19 の治療薬となることが期待される。

Ⅲ. COVID-19 の罹患後症状(いわゆる後遺症)

COVID-19 の罹患後に倦怠感、呼吸困難、嗅覚・味覚障害、思考力・集中力の低下、睡眠障害など、多彩な症状を認めることが指摘され、2020 年 5 月頃よりソーシャルメディア上で long COVID として、COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)が取り上げられるようになり、現在も社会的問題となっている。厚生労働省は、わが国の COVID-19 の罹患後症状(後遺症)の実態を把握するため、2020 年秋に特別研究事業として、いわゆる後遺

症全般を検討する慶應義塾大学福永興壹班など、計 3 つの研究班で研究が開始された。筆者は福永班の事務局として活動してきた。福永班では、全国 26 施設で第 1 波から第 3 波の期間に入院加療を受けた 1,000 例規模の症例を対象とする多施設共同調査研究を 2022 年 3 月末日まで実施した。本研究では、対象となる回復者の選択にできる限りバイアスがかからないように、各参加施設にある一定の期間に入院した全患者をリストアップしていただき、そのリストアップした全患者に、参加施設から研究参加の案内を郵送した。研究参加を承諾した回復者は、ISO/IEC 27001 認証(情報セキュリティマネジメントシステム)を取得している開発業務受託機関(Contract Research Organization: CRO)に同意書を返送いただき、以後は CRO と回復者間でやりとりをし、代表施設も各施設の参加者の個人情報取得しない形で行った。入院中及び診断 3 カ月後、診断 6 カ月後、診断 12 カ月後に、リコールバイアスを減らすために、基本的には各時点でアンケート調査(紙媒体での paper Patient-Reported Outcome: pPRO、あるいはスマートフォンアプリを用いた electronic Patient-Reported Outcome: ePRO)を

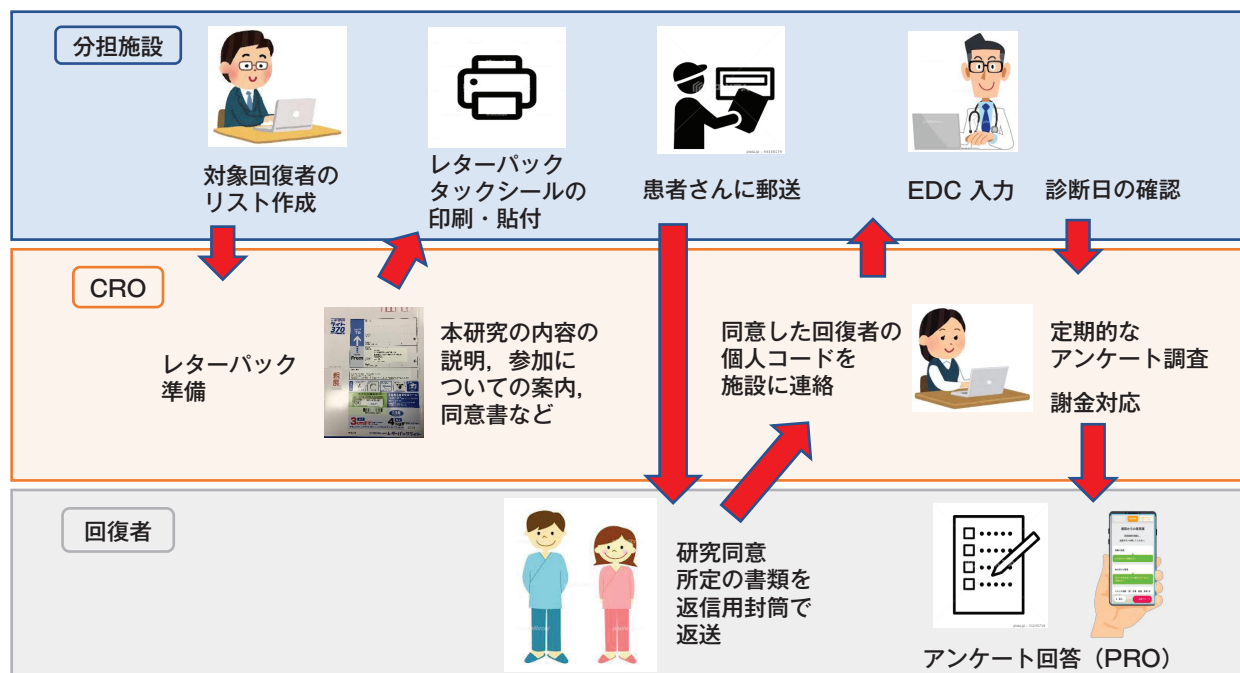


図3 COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)研究(慶應義塾大学福永興吉班)の流れ

まずは分担施設で、ある一定期間の COVID-19 で入院した全患者のリストを挙げ、各施設から回復者の自宅へ郵送で研究参加依頼を行い、研究参加の同意を得られた回復者は同意書を業務委託先の CRO に返送し、以後は回復者は CRO とアンケートなどのやり取りを行った。CRO：Contract Research Organization (開発業務受託機関)、EDC：Electronic Data Capture (電子的臨床検査情報収集)、PRO：Patient-Reported Outcome (患者報告アウトカム)

行った(図3)。アンケート項目には、(1) 24 項目の代表的な症状の有無、発症時期、持続期間、再発形式や、(2) 健康関連 QOL、抑うつ、睡眠など国際的に使用される評価尺度を用いたアンケート、(3) 仕事や収入などの社会経済状況を加えた。また参加施設からは 168 項目にわたる詳細な入院診療情報を、インターネットを使い電子的に臨床データを入力する、いわゆる Electronic Data Capture (EDC) システムを用いて収集した⁷⁾。

結果は、COVID-19 罹患者の 4 割以上で診断 3 カ月後および 6 カ月後にも何らかの罹患後症状は残存し、診断 12 カ月後の時点では全体の約 3 分の 1 (33%) の回復者が何らかの一つ以上の罹患後症状を有していた。筆者らは本結果を「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント」(厚生労働省)に執筆し、現在論文投稿準備中である。本データは中国武漢からの何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合の報告(半年後 68%、12 カ月後 49%)よりは少ないもの

の⁸⁾、地域性、重症度、ウイルス株、ワクチン接種の影響、アンケート手法等によっても大きく結果は異なると考えられる。今後の更なる知見の集積を待ちたい。

おわりに

筆者がこれまでたずさわってきた COVID-19 研究の最近の話題に関して概説した。パンデミック下では、臨床研究を進めることは、臨床現場の負担が大きく容易ではないが、そのような状況下でも、できる限り現場に負担のない形でのシステム構築が重要である。COVID-19 の終息はまだ見えないものの、将来 COVID-19 とは異なる新たなパンデミックが生じる可能性があり、そのような未知のネクストパンデミックにも柔軟に対応できる、研究体制、社会体制が構築できるように、今から想定して準備を整えることも重要と考える。

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) Williamson EJ, et al : Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020 ; 584 : 430-436.
- 2) Ishii M, et al : Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan : A multicenter retrospective study. *J Infect* 2020 ; 81 : e3-e5.
- 3) Xiong Q, et al : Effects of uric acid on diabetes mellitus and its chronic complications. *Int J Endocrinol* 2019 ; 9691345.
- 4) Chiou A, et al : Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis : associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020 ; 72 : 950-958.
- 5) Fukushima T, et al : U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity : Reports from the Japan COVID-19 Task Force. *Int J Infect Dis* 2022 ; 122 : 747-754.
- 6) Namkoong H, et al : DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* 2022 ; 609 (7928) : 754-760.
- 7) Nakagawara K, et al : Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study : study protocol. *BMJ Open Respir Res* 2021 Nov ; 8 (1) : e001015. doi : 10.1136/bmjresp-2021-001015.
- 8) Huang L, et al : 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19 : a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021 ; 398 : 747-758.

臨床トピックス

医学教育パラダイム・シフト： 最近10年の動向と今後

高 桑 修* 柿 崎 真 沙 子** 植 田 典 浩*

はじめに

科学技術や社会が加速的に変化しているが、医学教育もまた“パラダイム・シフト”の中にあり、医学の教え方、学び方も大きく変化してきている。ここでは最近約10年間の卒前医学教育の変遷について概説する。

I. コンピテンシーとアウトカム基盤型教育

本題に入る前に“コンピテンシー”について少し触れておきたい。コンピテンシー (competency) は「有能な」とか「能力がある」といった意味の competent が語源で、現在のような意味で使われるようになったのは、米国国務省職員の職務上の成功と選考基準に用いていた筆記試験の結果が一致しなかったことが契機であるとされている¹⁾。能力の基盤として知識、スキル、態度が挙げられるが、コンピテンシーはこれらの要素を含む複合的なものと理解されており、1997年の経済協力開発機構(OECD)による「コンピテンシーの定義と選択プロジェクト」を皮切りに様々な教育提言において重要なキーワードとなっている。医学

教育においても教育の質を保証するという観点から学修成果(learning outcome)を重視する“アウトカム基盤型教育”²⁾が導入され、自学の学修成果の到達目標を明示し、それを達成するための教育を実践することが医学部の使命と捉えられている。

II. 医学教育に到来した「黒船」と 医学教育分野別評価の開始

教育に対する考え方がグローバルに変化するなかで、日本の医学教育の重要な変換点となった出来事として、2010年の“ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates)の通告”が挙げられる³⁾。これは、ECFMGが「2023年以降、国際的認証を受けている医学部の卒業生以外には米国での医師資格を与えない」と宣言したもので、この通告の背景には患者の国際間移動や医師の国際間移動といった国際社会の変化があったとされる⁴⁾。また、国内でアウトカムを重視した医学教育を実施すべきとの考えが広まっていたことも変換の契機となった⁴⁾。この通告を受け、日本では2015年に医学部教育の質を評価する機関として日本医学教育評価機構(JACME)が設立され、2017年にJACMEの医学教育分野別評価基準が世界医学教育連盟(World Federation for Medical Education: WFME)から認定を受けた。この時から、各医学部が「医学教育分野別評価基準日本語版」に沿って自学の教育を点検し、JAMCEによる認証(医学教育分野別評価)を受け、この仕組みが始まった。

—Key words—

医学教育, 卒前教育, アウトカム基盤型教育

* Osamu Takakuwa, Norihiro Ueda: 名古屋市立大学大学院医学研究科 医学・医療教育学

** Masako Kakizaki: 名古屋市立大学大学院医学研究科 医療人育成学分野

プロフェッショナルリズム	医学知識と問題対応能力	診療技能と患者ケア
コミュニケーション能力	チーム医療の実践	医療の質と安全管理
社会における医療の実践	科学的探究	生涯にわたって共に学ぶ姿勢

図1 医師として求められる基本的な資質・能力

当時の日本の医学教育は、「アウトカム基盤型教育が十分に浸透していない」、「形成的評価が十分でない」、「能動的学修が活発でない」、といった⁵⁾根本的な課題をつきつけられ、グローバルスタンダードから乖離した日本の医学教育については当時「ガラパゴス化した日本の医学教育」、「医学部にも黒船襲来」などとも表現された。こうした各医学部が取り組んだ課題の一つに“臨床実習時間の確保”が挙げられる。医学教育分野別評価基準⁴⁾では「臨床現場において、計画的に患者と接する教育プログラムを教育期間中に十分もつこと」と記載されているのだが、臨床実習が72週以上確保されていなければ国際認証を受けられないとの情報が独り歩きし、「72週問題」とも称された⁵⁾。プロセスに重きがおかれた教育を脱却し、アウトカム基盤型を目指す改革の中で“72週”に固執するのは本末転倒に感じられるが、当時の混乱ぶりを象徴するワードに感じられる。

Ⅲ. 医学教育分野別評価からみる課題

医学教育分野別評価基準⁴⁾では原文で“must”と表現される「基本的基準」と、“should”と表現される「質的向上のための水準」が設定されている。こうした中、臨床医学と技能(領域2.5)、基礎医学－臨床医学の統合型教育(領域2.6:質的向上のための水準)、学生の評価(領域3)、学生の教学に関わる委員会への参画(領域4.4)、教育プログラ

ム評価(領域7)といった項目には多くの医学部に課題が残されている⁶⁾。日本に根付いた医学教育をグローバルスタンダードに合わせていく中で、各大学が共通の課題を抱えている。今後、多くの大学は2巡目の分野別評価を受審することになるが、2巡目では「優れた点、特色」が如何に発展しているか、「改善指摘事項」に対してどのように改善されているか、もって医学教育の質がどこまで向上しているかの観点からも確認する⁷⁾とされており、評価対策のつじつま合わせではなく、この分野別評価を通じて各医学部がPDCA (Plan-Do-Check-Act cycle) サイクルを進め、教育改善を継続していくことが求められる⁸⁾。

Ⅳ. 医学教育で求められるコア・コンピテンシー

先にコンピテンシーについて述べたが、医師に求められるコンピテンシーとは何だろうか。平成28年度改定版医学教育モデル・コア・カリキュラム⁹⁾では「プロフェッショナルリズム」、「医学知識と問題対応能力」、「臨床技能と患者ケア」、「コミュニケーション能力」、「チーム医療の実践」、「医療の質と安全管理」、「社会における医療の実践」、「科学的探究」、「生涯にわたって共に学ぶ姿勢」の9つのコア・コンピテンシーが挙げられている(図1)。各大学はこれらのコア・コンピテンシーを卒業時レベルに到達させることを含んだ教育課程を

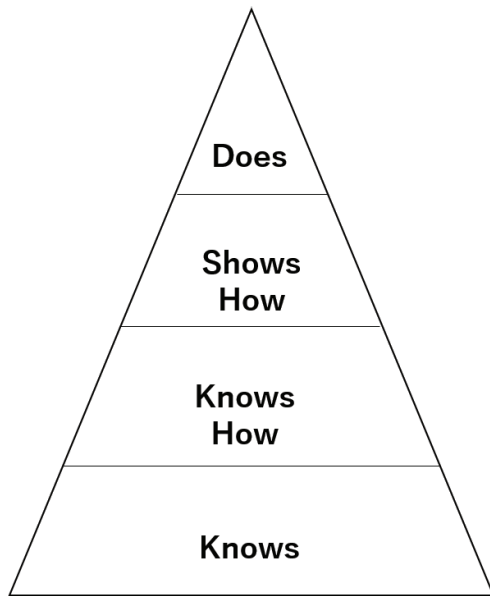


図2 Millerのピラミッド

(文献10を参考に作図)

カリキュラムとして定めることが求められる。医学知識や臨床技能を学生に教授するのはイメージしやすいが、コミュニケーションやプロフェッショナルリズムといったノンテクニカルスキルを計画的に教育し、その成果を評価するのは容易でない。Millerのピラミッド(図2)¹⁰⁾で示されるように、“知っている(Knows)”と“実行できる(Does)”とは能力レベルに大きな差があり、能力を高め成長するためにはKolb経験学習サイクル¹¹⁾(図3)を回転させる必要がある¹²⁾。教育者にも知識を伝授する役割でなくファシリテーターとしての役割が求められ¹³⁾、教員が“壇上の賢者でなく側面からの支援者”¹³⁾となるために、各大学はファカルティ・デベロプメント(faculty development, 教員が、授業内容・方法を改善し、向上させるための組織的な取り組みの総称)により教員の教育力を高める必要性が高まっている。

卒業時点でコンピテンシーに到達するためには学修の順序も重要になる。教養教育、基礎医学、臨床医学、の順で行われる伝統的なカリキュラムではなく、関連する科目を同じ時期に教える横方向の統合や、臨床医学とその背景となる基礎医学が同時に教えられる縦方向の統合が推奨

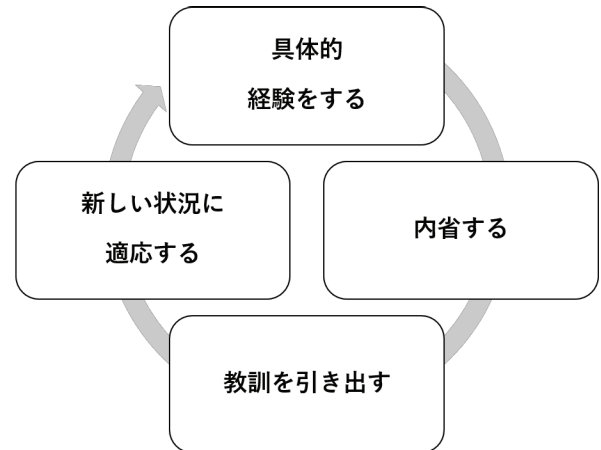


図3 経験学習のサイクル

(文献12を参考に作成)

される¹⁴⁾。また、入学後早期に臨床経験をするには基礎医学を学ぶ目標をとらえやすく¹³⁾、多くの大学が早期臨床体験実習を導入している。また、Student Doctor(後述)が行う臨床実習は臨床現場での経験によりコンピテンシーを卒業時レベルに到達させる機会と位置づけられ、教科書的な知識を臨床現場でおさらいすることよりも、患者や家族との関わりやチーム医療の中で様々な臨床経験を積み、指導医からのフィードバックを得て学修していくことが求められる。このため、短期的に診療科を回る伝統的な“ローテート”ではなく、4週以上にわたりチームの一員として診療に参加し、継続的な指導をうける“診療参加型臨床実習(クリニカルクラクシップ)”が必要となっている⁹⁾。

V. Student Doctorの公的化と共用試験

医学教育をめぐるもう一つの大きな変化として“Student Doctorが法的に位置づけられること”が挙げられる。これまで臨床実習で学生が医行為を実施することについて法律的な規定は不明確であったが、医師法第17条の2が改定され、共用試験に合格したStudent Doctorは“医師の指導監督の下に医師として具有すべき知識及び技能の修

得のために医業をすることができる”と明記された。これにより医学生による“医業”が法的に裏付けられ、この法令は令和 5 年 4 月 1 日から施行される。この流れと連動して、Student Doctor の認定はこれまで以上に公正かつ厳正に行われることになり、知識領域を問う CBT (Computer based testing) とスキル・態度面を評価する OSCE (Objective Structured Clinical Examination) は令和 5 年度から公的化される。これらの試験は全国の医学部・歯学部が参加する医療系大学間共用試験実施評価機構により実施されるが、実際の運用を担う各大学の事務担当者や学生の評価を行う教員には変化への対応とともに更なる厳密さが求められる。共用試験に係る現場の業務量は増している。

CBT と臨床実習前 OSCE に合格した Student Doctor に任せられる医行為や必要となる患者同意についての考え方はモデル・コア・カリキュラムに記載されている⁹⁾。“医行為”というと侵襲を伴う手技がイメージされるが、医療面接やバイタルサインチェック、診療録の記載といった基本的な診察行為も重要な医行為として位置づけられていることが重要である。Student Doctor は外側からの見学者でなく、まずは患者を受け持ち、各々のレベルに応じてチーム医療の一員として役割を持ち診療に参加する中から学んでいくことが求められる。

おわりに

以上、卒前医学教育をめぐる最近の“パラダイム・シフト”について概説した。医学生の教育が学生、患者双方に安全な環境で実施されるためにも、教育の変化が医療界、一般社会に広く理解されることが望まれる。

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) 白井 俊 : OECD Education2030. プロジェクトが描く教育の未来 2020 ; 1-3.
- 2) Harden RM, et al : AMEE Guide No. 14 : Outcome-based education : Part 1-An introduction to outcome-based education. Med Teach 1999 ; 21 : 7-14.
- 3) 奈良信雄 : 卒前医学教育の質保証 - 国際基準による医学教育分野別評価. 日本医師会雑誌 2017 ; 145 : 2085-2089.
- 4) 日本医学教育評価機構 : 医学・医療教育学教育分野別評価基準～日本版～. 医学教育分野別評価基準日本語版 Ver.2.34. <https://www.jacme.or.jp/> (2022 年 10 月 22 日閲覧)
- 5) 奈良信雄 : 日本医学教育評価機構 (JACME) による医学教育の質保証. 日本医事新報 2017 ; 4869 : 20-22.
- 6) 奈良信雄 : 日本医学教育評価における医学教育評価の現状と展望. JACME Newsletter 2022 ; 10 : 2-3.
- 7) 日本医学教育評価機構 : 医学教育分野別評価 受審要項 2 巡目 Ver. 1.2. <https://www.jacme.or.jp/> (2022 年 10 月 22 日閲覧)
- 8) 奈良信雄 : 医学教育の国際的な評価の動向. 大学評価研究 2018 ; 17 : 61-66. 文部科学省 : 医学教育モデル・コア・カリキュラム (平成 28 年度改訂版)
- 9) 文部科学省 : 医学教育モデル・コア・カリキュラム (平成 28 年度改訂版), 歯学教育モデル・コア・カリキュラム (平成 28 年度改訂版) の公表について. https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/033-2/toushin/1383962.htm (2022 年 10 月 22 日閲覧)
- 10) Miller GR : The assessment of clinical skills/competence/performance. Acad Med 1990 ; 65 : S63-S67.
- 11) Kolb, DA : Experiential Learning : Experience as The Source of Learning and Development. New Jersey : Prentice Hall. 1984
- 12) 松尾 睦 : 職場が生きる人が育つ「経験学習」入門. ダイヤモンド社, 東京, 2011 ; 55-65.
- 13) Harden RM, et al : Essential skills for a medical teacher (Third Edition), Elsevier, Amsterdam, 2021 ; 67-79.
- 14) Dent JA, et al : A practical guide for medical teachers (Sixth edition), Elsevier, Amsterdam, 2021 ; 15-22.

臨床トピックス

2型糖尿病治療の進化と深化

神谷 英紀*

はじめに

糖尿病治療の目標は、糖尿病患者が糖尿病ではない人と変わらない生活の質(QOL)と寿命を確保することである。そのためには、糖尿病性合併症である細小血管症(腎症・神経障害・網膜症)さらには動脈硬化性疾患(虚血性心疾患, 脳血管障害, 末梢動脈疾患)の発症・進展を阻止することに加え, 現在日本で増えている高齢者糖尿病患者の併存症(サルコペニア, フレイル, 認知症, 悪性腫瘍など)への対応, さらにステイグマ(ここでは糖尿病という疾患による社会的不利益や烙印・汚名)への対応・擁護を行うことが重要である。その中で, 糖尿病性合併症の発症・進展抑制においては, 血糖だけではなく血圧・脂質代謝の良好なコントロールと適正体重の維持, および禁煙の遵守が求められる。

I. 糖尿病患者は短命か?

糖尿病性合併症が糖尿病患者にどのように影響しているかについては, 日本糖尿病学会が行っているアンケートによる糖尿病患者の死因調査から興味深い結果が報告されている。この調査は1970年代から始まっており10年ごとに医療機関にアンケートを行い, 糖尿病という病名がついて

いる患者がどのような疾患で死亡したかを調査している。その中で, 糖尿病患者の死因の1位は悪性新生物であり, 2位が感染症でそのほとんどが高齢患者の肺炎である。糖尿病の合併症として重要な血管障害(腎不全, 虚血性心疾患および脳卒中)は経時的に減少傾向をたどり3位となっている¹⁾。この理由としては, 経年的に血糖管理が良くなっていることも要因の一つとして挙げられるが, それ以上に, 腎臓, 循環器, 脳卒中の専門医による患者管理の結果として, 糖尿病患者は悪性新生物や肺炎で死亡するという極めて普通の死に方ができていると解釈することができる。

またこの死因のアンケート調査においては, 糖尿病患者がその病院において何歳で死亡したか, つまり平均死亡時年齢も調査されている。病院における糖尿病患者の平均死亡時年齢は, 男性においても女性においても経年的に上昇しており, 入手可能な直近の2001年から2010年のデータ¹⁾によると, その年齢は男性で71.4歳, 女性で75.1歳となっている。この平均死亡時年齢は, 同時期の国のデータから得られた日本人一般の平均寿命と比較すると, 10歳ぐらい短命であると指摘されている。そしてこのことが糖尿病患者は短命であるというステイグマに繋がっていると考えられており, 大きな問題となっている。このアンケート調査で得られた糖尿病患者の平均死亡時年齢は, 本来は同施設において糖尿病がない人が何歳で死亡したか(平均死亡時年齢)と比較しないといけませんが, 今までそのデータを回収しておらず, 本来は比較すべき数値ではない値と比較してしまったことが糖尿病患者の不利益につながってしまっ

—Key words—

2型糖尿病治療薬, 薬物療法のアルゴリズム

* Hideki Kamiya: 愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科

いる可能性がある。そのような間違っ了解釈を是正するために、現在 2011 年～2020 年のデータを回収し、その解析を行っている。その調査においては、糖尿病患者だけでなく糖尿病のない人の死亡時年齢についても問うようにしている。おそらくこの調査の結果、糖尿病患者と非糖尿病患者の平均死亡時年齢はほぼ同等であることが証明され、糖尿病患者のスティグマからの脱却の一助になる可能性があると考えている。

II. 糖尿病治療薬の進化と使用ガイドライン

糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法が最も重要な治療であることは言うまでもない。一方で、糖尿病分野における薬物療法の進化が止まらない。糖尿病治療薬はインスリンに始まり、古くはスルホニル尿素薬(SU薬)やビグアナイド薬、最近では DPP4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬といったインクレチン関連薬や SGLT2 阻害薬、さらにはイメグリミンが使用可能になった。現時点で日本では 10 種類の糖尿病治療薬が入手可能になり、その治療の選択肢が広がったことは間違いない。これらの薬剤の使用法あるいは薬剤選択において、少なくとも海外においては、米国糖尿病学会や欧州糖尿病学会は定期的に薬物療法に関するガイドライン(コンセンサスステートメント)を発刊している。最近のコンセンサスステートメント²⁾においては、まず糖尿病患者を血糖・体重管理を目標にする患者と、もう一つは心腎ハイリスク患者の 2 つに大きく分類して考え、前者では血糖管理および体重減量に対する薬物の選択について記載されている。そして後者においては、動脈硬化性心疾患を考慮した場合はエビデンスのある GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の使用を、心不全を考慮した場合はエビデンスのある SGLT2 阻害薬を、そして慢性腎臓病を考慮した場合はエビデンスのある SGLT2 阻害薬を優先しながら GLP-1 受容体作動薬の使用を推奨している。特に心腎ハイリスク患者においては、薬剤の選択基準が明言されていて大変わかりやすい。

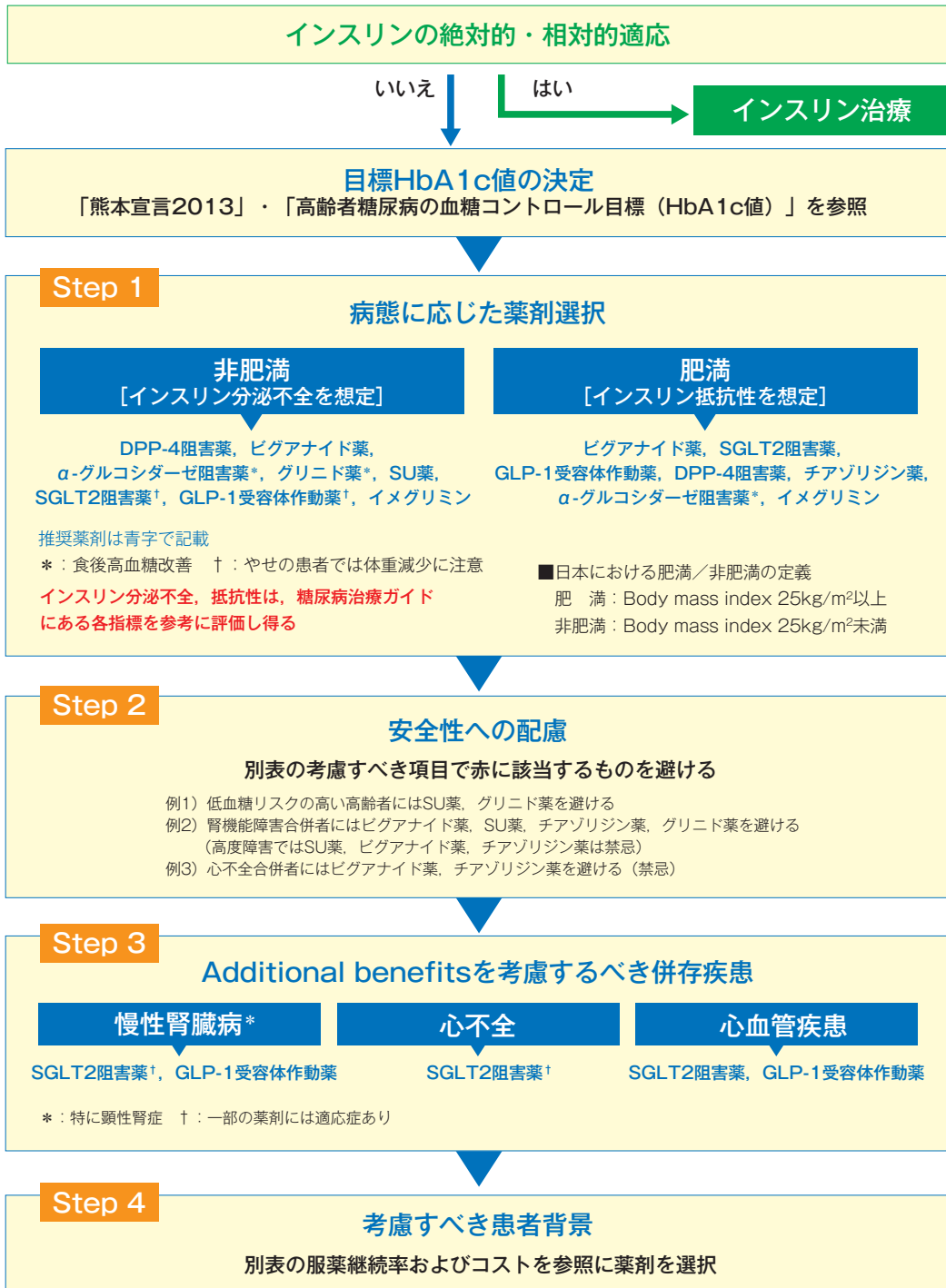
1. 糖尿病治療薬選択のアルゴリズムの発表

一方で、今まで我が国においては、糖尿病治療薬の使用法に対する明確なアルゴリズムが示されてこなかったが、ついにこの 8 月「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」がコンセンサスステートメントとして日本糖尿病学会誌に発表された³⁾(図 1)。ただし、このコンセンサスステートメントはあくまでも著者および糖尿病学会理事の意見の同意であり、日本で糖尿病に携わる医師に対してパブリックコメントを求めそれを回収・考慮した上でのステートメントではない。それでもこのコンセンサスステートメントが発刊された背景としては以下の 3 点が挙げられる。

1 つ目は欧米人においてはインスリン抵抗性主体の肥満糖尿病患者が多いのに対し、日本人では肥満と非肥満が半々で、インスリン分泌低下と抵抗性の程度が個人毎に異なっていることがある。

2 つ目は欧米と日本で 2 型糖尿病の治療戦略の違いがあることが挙げられる。欧米では 2021 年まで、初回処方薬としてビグアナイド薬が推奨されてきた。また併存症、特に動脈硬化性心血管疾患、腎機能障害、心不全に対して有効性を示す薬剤の推奨を優先してきている。一方、我が国においては、熊本スタディや J-DOIT3 等の結果も踏まえて、血糖マネジメントおよび血糖をはじめとする多因子介入が合併症抑制に重要で、これらを踏まえ個人毎の病態を考慮してどのクラスの糖尿病治療薬を使用するかを決定することが推奨されてきている。

そして 3 つ目は National Database の解析により、日本の 2 型糖尿病の初回処方の実態が実際に欧米とは大きく異なることが明らかになったことが挙げられる。高齢者には DPP4 阻害薬が選択される傾向が認められたが、一方で、初回処方にエビデンスや費用対効果に優れたビグアナイド薬が一切使われない日本糖尿病学会非認定教育施設が 38.2 % も存在し⁴⁾、日本全国で見渡した場合に治療にバラつきがあると判断され、2 型糖尿病治療の薬物療法のアルゴリズムを作成し治療の均てん化を図る必要があると考えられた。



薬物療法開始後は、およそ3か月ごとに治療法の再評価と修正を検討する

目標HbA1cを達成できなかった場合は、病態や合併症に沿った食事療法、運動療法、生活習慣改善を促すと同時に、Step1に立ち返り、薬剤の追加等を検討する

図1 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

(図中の「別表」はここには掲載していない。)

(日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」, 糖尿病 2022 ; 65 : 419-434 より引用)

2. アルゴリズム活用に向けて

このアルゴリズム活用の実際においては、まずは該当する 2 型糖尿病患者にインスリン治療が必要であるかどうかを判断し、「必要ない」という場合に、その患者の目標の HbA1c を決定する。

(1) STEP 1

その後 STEP 1 においては、患者の病態を考える上で、肥満(インスリン抵抗性を想定)および非肥満(インスリン分泌不全を想定)を BMI 25 以上と 25 未満で分ける。肥満患者(BMI 25 以上)においては、ビッグアナイド薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、DPP4 阻害薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、グリミン薬の順とする。非肥満患者(BMI 25 未満)においては、DPP4 阻害薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、SU 薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、グリミン薬の順で薬剤の選択を考える。

(2) STEP 2

次に STEP 2 として、安全性の配慮を行う。特に、高齢者に対しては低血糖を考慮し SU 薬、グリニド薬の使用を控え、腎機能障害時にはビッグアナイド薬、SU 薬、チアゾリジン薬およびグリニド薬の使用を原則避ける。また心不全合併症時においては、ビッグアナイド薬およびチアゾリジン薬を使用しないようにする。

(3) STEP 3

STEP 3 においては、additional benefits を考慮すべき併存疾患として、慢性腎臓病、心不全、心血管疾患を上げており、それぞれの併存疾患がある場合は、SGLT2 阻害薬あるいは GLP-1 受容体作動薬の使用を優先する。

(4) STEP 4

最後に STEP 4 として、服薬継続率や医療費を含めた患者背景を考慮することを推奨している。

おわりに

以上の 4 つの過程を通して、最終的な薬剤の選択を決定することを求めている。このアルゴリズムはあくまでも第 1 版であり、今後多くの意見を

聞きながら brush up を行い、より良いものを第 2 版、3 版として作成していく予定である。そのためぜひとも、実際に使用された先生方の忌憚なきご意見を頂けると幸いである。

今後新たな糖尿病治療薬として、治験上は“凄まじい”効果を持った持続性 GIP/GLP-1 受容体作動薬が使用可能になり、糖尿病治療はさらに進化をするものと期待される。ただ忘れてはいけないのは、糖尿病治療の基本はやはり食事療法と運動療法であり、それを踏まえたうえでいかに糖尿病治療薬を活かすかというのが治療の醍醐味である。

利益相反

筆者は、以下において、利益相反を有している。

- ・講演料：ノボノルディスクファーマ(株)、サノフィ(株)、住友ファーマ(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、日本イーライリリー(株)、第一三共(株)、小野薬品工業(株)、キッセイ薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、興和(株)、ノバルティスファーマ(株)、MSD(株)、(株)三和化学研究所
- ・受託研究費・治験など：キッセイ薬品工業(株)、小野薬品工業(株)、日本イーライリリー(株)
- ・奨学寄附金：MSD(株)、小野薬品工業(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、日本たばこ産業(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、大正製薬(株)

文 献

- 1) 中村二郎ほか：一糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間、45,708名での検討—。糖尿病 2016；59：667-684。
- 2) Davies MJ, et al：Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. a consensus report by The American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022；45：2753-2786。
- 3) 日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」。糖尿病 2022；65：419-434。
- 4) Bouchi R, et al：Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. J Diabetes Investig 2022；13：280-291。

臨床トピックス

入院患者の急変に迅速に対応するには： RRS の院内普及への工夫

藤田 義人*

内容紹介

院内迅速対応システム (rapid response system ; RRS) 導入は病院機能評価の必須項目であり、今ではすべての病院が取り組む課題となっているが、多くの病院で導入したものの RRS にもとづいた活動(以下“活動”と略)は十分ではない現状がある。一般に RRS での臨床的アウトカム、防ぎうる死亡、心停止、予定外 ICU 入室を減少させるのに必要とされている 1,000 入院当たり 25 回活動(当院換算で週 48 回活動)をいかに達成するかが大きな課題となる。当院は様々な工夫により現在(2022 年 4 月～7 月)で月当たり 68.8 件であり、目標の 48 回をクリアし現在も同様の週 50 回以上の活動を維持している。

今回我々が取り組んだ工夫は 2 つで、一つはテクノロジーの利用による重症スコアリングを自動計算、電子カルテ表示して病棟の重症患者を訪問する EWS (early warning score) 訪問に利用したこと。もう一つは RRS の実質の活動に、常時専任の診療看護師 1 名を配置し ICU 看護師を加えた RRT (rapid response team) (医師はあくまでバックアップ)としたことである。これにより、RRS コールを 3 期に分けて比較した(1 期：NEWS ス

コア本格導入前までの 2021 年 6 月から 10 月まで、2 期：RRS 専任の診療看護師を常時 1 名配置する前まで、3 期：それ以降 2022 年 4 月から 7 月)。RRT 全体のコール数では、1 期から 3 期にかけて、月当たり 22.3 件、46.7 件、68.8 件(= 1,000 入院当たり 35.5 件)と増加し現在にいたっている。今回の 2 つの取り組み以外にもその下地として、診療看護師人材の充実、RRT として派遣する ICU スタッフの教育、医療安全を含めた院内での全職員向けの RRS の理解の普及など、当院での経験を紹介する。

RRS のシステムが目指すのは臨床アウトカム(予期せぬ死亡、心停止、予定外の ICU 入室の減少)の向上であり、そのためには病棟看護師を中心に院内でのすべてのスタッフが患者の病態悪化のサインへの気づきのレベルを向上させ、それを院内の医療安全システムにつなげることである。そのためそれぞれの病院がもつ事情や特性を考慮して、それぞれの病院にあった最善の RRS のシステムを築くことが大切である。

はじめに

現在の専門領域に細分化された医療のなかでは一般病棟医が入院患者の病態悪化に見合う対応ができない¹⁾ことがある。RRS は、バイタルサインの異常、すなわち呼吸循環の異常を主治医を介さず患者急変対応の専門である集中治療医に直接相談できるシステムである。予期せぬ死亡や心肺停止などが起こる 8 時間前に 80% 以上の患者に何

— Key words —

RRS, 院内迅速対応システム, EWS スコア, スポットチェックモニター

* Yoshihito Fujita : 愛知医科大学麻酔科学講座

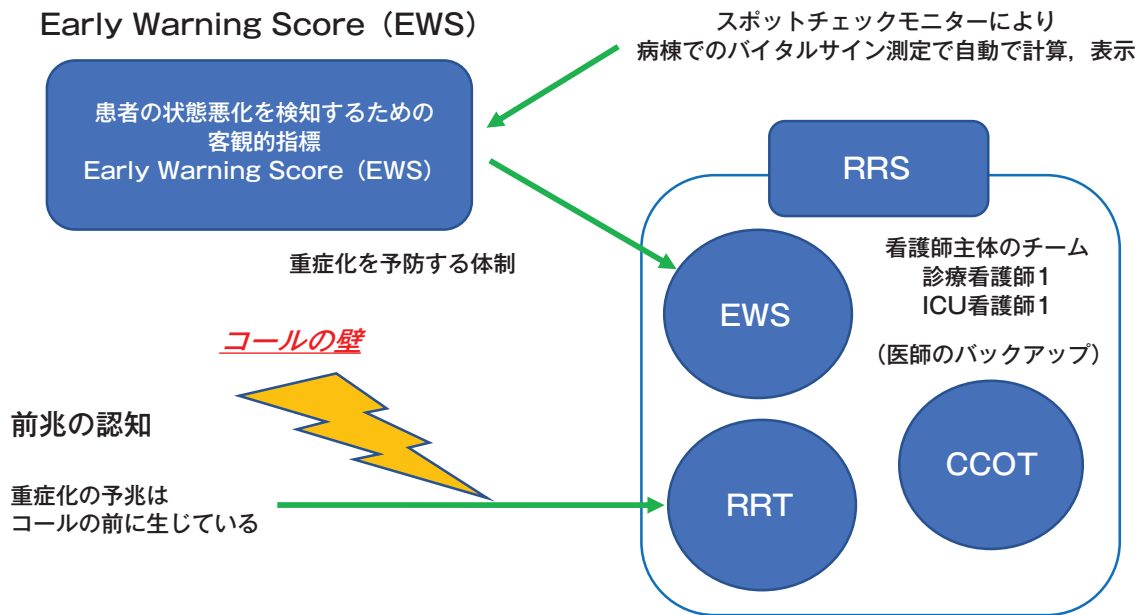


図1 当院でのRRSの概略

病棟看護師が前兆の認知から、直接RRTにコールすることができるが、コールを躊躇するいわゆる“コールの壁”がある。そのため、当院はまずRRSの主体を看護師として、コールの際にも看護師であることでコールのハードルを下げています。また、従来のCCOTに加え、EWS 7点以上の全患者をラウンドしている(EWS訪問)。また、従来のCCOTでは、ICUを退室した患者、病棟で呼吸器を使用している患者のうちフォローアップが必要と考えられた患者のラウンドを行っている。これらを、診療看護師1名、ICU看護時1名で構成されるチームで行っている。

RRS：rapid response system：院内迅速対応システム

RRT：rapid response team：医師を必ずしも含まず、起動された患者を評価し基本的な初期対応を行った上で、必要に応じて患者の院内トリアージや医師の緊急招請を行うチーム。

CCOT：critical care outreach team：集中ケアの訓練を受けた看護師らが、入院患者を定期的に訪床して回り、起動基準に抵触する患者を早期発見することを目指した対応チーム。

らかのバイタルサインの異常が認められ¹⁻³⁾、実際当院での調査でもそれに近いデータを得ている⁴⁾。これらのサインをうまく拾い、診断、治療できれば状態悪化の前に未然に心停止に至ることを防ぐことが期待できる。しかしながらシステムを導入してもスムーズな運用には相当の工夫が必要となる。一般的に一番の問題は、患者の異常に気が付いた看護師が普段面識のない集中治療医に直接報告するときの躊躇、いわゆる“コールの壁”(図1)がある。この壁を乗り越えて、いかにこのシステムを活性化させるかが重要である。いわゆるRRSの4要素のうちの起動要素にあたる(図2)。

I. EWSスコアでの重症度評価と重症者への病棟訪床の確立(図3, 4)

RRSの活動には、4つの要素(①起動、②対応、

③システム改善、④指揮調整、図2)がある。連絡先に電話を配備し、“何らかのサイン(例えばSpO₂<90, BP<90mmHgなど)があればコールしてください”と言っても相談が増えるわけではない。そこには様々な“コールの壁”があり、4つの要素のうち始めの起動要素の問題でシステムの普及が滞ることが多い。そこで我々はコールを待つだけではなく、病棟看護師とface to faceの関係を築き、相談の垣根を下げるために病棟に訪床して、このような患者であれば相談を考慮するという教育も含めEWSスコア^{5,6)}7以上の重症患者の訪床を行うこととした。そのために、バイタルサイン計測と電子カルテ連携のために導入したスポットチェックモニターを用い、我々とフクダコーリン(株)と共にEWSスコアの自動計算一覧表として重症度順に表記するシステムを開発し

RRSの4要素

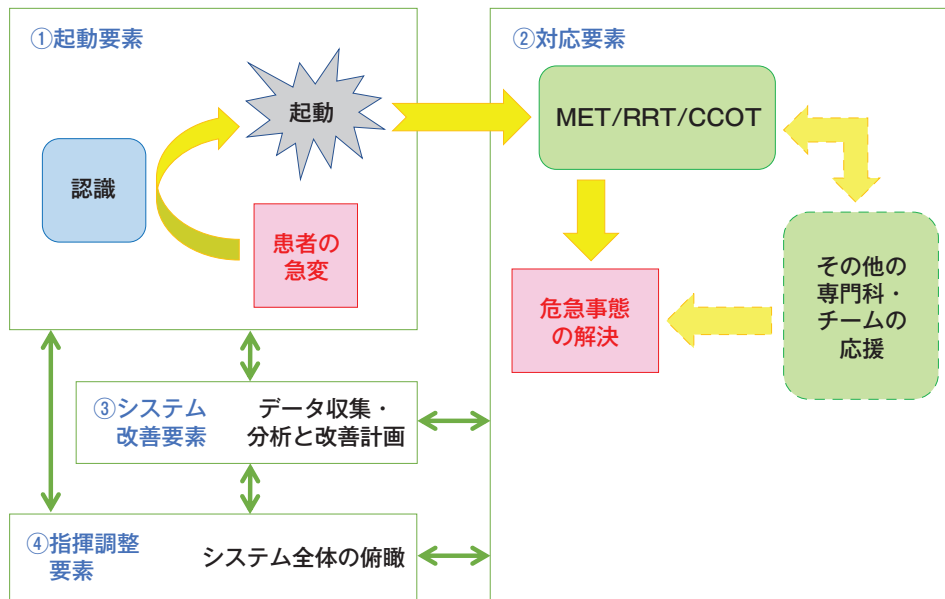


図2 RRSの4要素

RRS, 日本院内救急検討委員会(<https://www.ihccj.jp/>), RRS 説明用スライドより改変引用。

MET: medical emergency team; 医師を1名以上含み, 気管挿管などの二次救命処置をベッドサイドで開始できる能力を備えた対応チーム。

RRT, CCOT の説明は図1 参照。

患者名	患者ID	性別 (年齢)	部署	ベッド番号	測定日時	EWS	最高血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)	体温 (℃)	SpO ₂ (%)	呼吸数 (回/分)	酸素投与	意識レベル
光琳 太郎	9999991234	男性 (83歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 09:14:27	(11)	94	112	36.3	-	8	あり	刺激に反応
光琳 次郎	9999991235	男性 (88歳)	1階東	00号室-0B	2021-09-15 09:36:32	10	104	87	36.9	92	29	あり	刺激に反応
光琳 三郎	9999991236	女性 (85歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 17:46:47	8	101	50	37.3	88	16	あり	声に反応
光琳 史郎	9999991237	女性 (80歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 19:26:37	5	111	93	37.1	94	16	あり	声に反応
光琳 五郎	9999991238	男性 (67歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 18:33:50	5	102	83	38.3	95	15	あり	覚醒
光琳 六郎	9999991239	女性 (68歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 17:55:32	5	140	111	36.8	94	18	あり	覚醒
光琳 七郎	9999991240	男性 (81歳)	1階東	00号室-0A	2021-09-15 17:32:31	5	148	99	36.6	97	23	あり	覚醒
光琳 八郎	9999991241	男性 (72歳)	1階東	00号室-0B	2021-09-15 17:29:06	5	130	81	36.8	91	21	なし	覚醒

スポットチェックモニターで全病棟把握

図3 当院での電子カルテ上に自動表示される院内 EWS スコア

院内でスポットチェックモニターでバイタルサインを計測した患者が, EWS スコアが高い順にソートされている。フクダコーリン(株)との共同開発。7点以上の病棟患者を全てラウンドしてフォローしている。

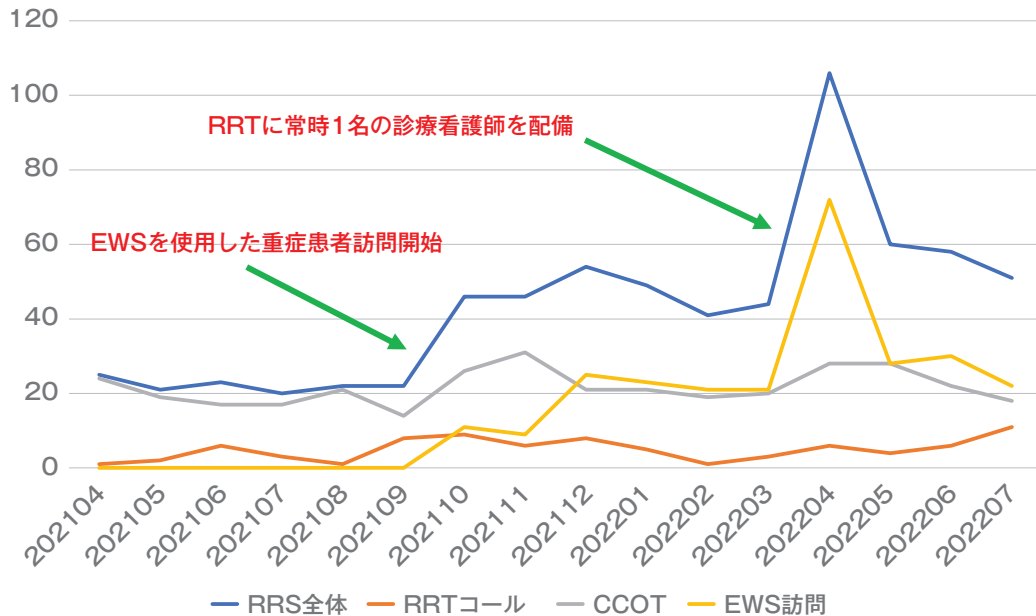


図4 月別のRRS活動件数の推移

RRS全体：RRTコール、CCOT、EWS訪問の合計。これら3つに重複はない。

RRTコール：医師や病棟看護師が、バイタルサイン異常など、何らかの懸念でRRTに電話相談したもの。

CCOT (EWSでの訪問は除く)：ICU退室後フォローや人工呼吸器使用など病棟で経過フォローが必要と考えられ訪問しているもの(注意：一般的なCCOTの定義ではEWSのスコアから訪問した場合もCCOTに含まれると考えられるが、この図ではEWS訪問とは区別している)。

EWS訪問：EWSスコアで7点以上となって病棟訪問となったもの。

た(図3)。

スポットチェックモニターは、病棟での血圧測定、SpO₂測定(心拍数も同時に)、体温測定をベッドサイドで行うとそのデータが、電子カルテと連動して自動記入される機器である。病院で業務簡略化のために2021年1月よりスポットチェックモニターを各病棟に6~8台配備し、利用方法も含め、全病棟で普及に向けスポットチェックモニターでのバイタルサイン測定を教育した。病院全体でのスポットチェックモニターの普及がほぼ確立された頃より、測定されたバイタルサインからEWSスコアを算出して一覧表として表示するシステムを電子カルテ上で見られるよう導入した(図3)。そして、2021年10月からはEWSスコアの本格利用を開始した。すなわち、RRSコールの対応のみでなく院内でEWSのスコアの高い(EWS \geq 7)患者を中心に毎日訪床するEWSからのラウンドシステム(EWS訪問と呼ぶ)を確立した(図4)。

II. 常時1名の診療看護師とICU看護師を加えたRRTの確立⁷⁾

当院の院内迅速対応システムRRSの専用対策チームRRT (rapid response team)の構成を、医師を含まない看護師のみとした。病棟に訪床する活動時間は平日の日勤帯のみから始めることとし、ICU師長との協議ののち、毎日訪問する看護師を配備し、担当集中治療医と連絡⁸⁾をとる形でスタートした。人員的に可能であれば診療看護師も加わった。RRS導入後のRRT活動は、コールがあれば随時電話相談は受け、訪室すること。それに加えRRTで訪問する病棟をあらかじめ決定しその病棟を訪れて、病棟主任などに該当患者の有無を確認し相談に対応していた。これによって具体的なRRT訪問のイメージを掴んでもらうとともに、活動の理解を病棟看護師に促した。またICU退室後の患者や病棟で人工呼吸器を使用している患者のうちフォローの必要な患者はCCOT

(critical care outreach team)として訪問しフォローした。RRSの対象病棟を順番に拡大し全病棟を対象とした。さらに、2021年10月より従来のCCOTに加え、EWSのスコアの高い(EWS \geq 7)患者を中心に訪問(EWS訪問)し、そこで重症な患者についてICUで集中治療医に相談⁸⁾し、カルテ記載とともに主治医に連絡をとってICU入室の可否などを相談することを開始した。ただ当日のICU病棟の業務内容によりラウンドができないこともあり、ラウンドの内容が一定しないこともあった。

2022年4月より常時1名の診療看護師を配置することとし、ICU看護師1名を加えた少なくとも2名の看護師でラウンドを行うことができるようになった。これにより、EWS7点以上の全ての病棟患者と、ICU退室後にフォロー必要とされた患者、病棟で人工呼吸器を使用しているフォロー必要と考えられた患者全て⁹⁾に対して平日日勤帯¹⁰⁾の午前、午後の2回、訪問することを徹底した。それ以外にも何らかの懸念などで直接コールによる相談や訪問先での病棟看護師との情報共有からの相談も行った。それによりRRS全体(①RRTへの電話コール、②EWS高値からの病棟訪問(EWS訪問)、③ICU退室後の患者や病棟で人工呼吸器を使用している患者のうちフォローして訪問するというCCOT。これら3つに重複はない。)の活動件数は2021年9月ごろまでの月20回前後から、2022年の4月以降から現在は50回以上を維持できるように増加してきた。

Ⅲ. 診療看護師(nurse practitioner ; NP)の充実

医師の働き方改革により、医師のタスクシフトは取り組むべき重要な課題である。当院は、早い時期から医師のタスクシフトの一環としてNP教育に力を注ぎ、臨床能力の高いNPを育て、協力して医療実践を行ってきた(図2の対応要素の一部)。2015年にNP2名の採用を開始し、麻酔科学講座の指導下でほぼ1年間は麻酔研修、集中治療部配属で研修を積み、重症者管理の基礎を麻酔科医からマンツーマンで直接指導を受ける。そこ

からさらなる教育を受けるシステムを確立した。現在は、2年間の卒後研修プログラムを有し、さらに充実した教育が行われている。麻酔科学講座を歴任した小松徹教授、藤原祥裕教授による全国に先駆けた先進的な試みであった。その甲斐あって、現在では全国で最も進んでいるNP教育とNP実践が当院では行われている。大学にもNPを養成するNPコースを有し、毎年6名(2023年度より8名)の卒業生を出している。また院内でも2022年より看護部から独立したNP部としてフットワークを軽くして活動の幅を広げている。現在、院内所属のNPは10名で麻酔管理の補助、集中治療管理の補助、病棟管理の補助などを行っている。このように麻酔科医から直接長きに渡って教育を得ていることから、いわゆるバイタルサインからの病態悪化の気づき、RRTの理解も高いレベルで進んでおり、当院でのRRS活動の要の役割を果たす能力を有するとともに実践している(常に医師と連絡を取ることの必要性、重要性も教育されている)。

Ⅳ. RRTとして派遣するICUスタッフの教育

病棟に派遣する看護師はRRSの顔となる。そのためいかに心理的安全性を保つような接し方ができるか、いわゆる“Thank you for calling(呼んでくれて有り難う)”というような、単なる臨床的な知識だけでなく、いわゆるノンテクニカルスキルが求められる。そのため看護師のクリニカルラダー(看護実践能力評価表)Ⅱ以上であること。病棟看護師への対応までも含めた、教育、選抜を行ってきた。医師ともRRSの学習機会の情報を共有し、学会などで行われている養成のコースの受講をRRS看護師スタッフに奨励し、受講費用の補助も行った。また病院医療安全を通して全国から専門の講師に講演を依頼し、病院内で病院スタッフの講演会参加など専門的なRRSの知識も拡充した(図2の起動要素、対応要素)。

V. 医療安全を含めた院内での全職員向けの RRS の理解の普及

院内への RRS の普及に最も大切なことのひとつは RRS が病院全体で取り組んでいるという認識を病院全体で持つことである(図2の指揮調整要素)。そこにはトップダウンでの指示が必要である。一つの部署が勝手に行っているわけではなく、病院で患者の危機管理向上のために取り組んでいるという認識を持ち、病院全体でシステムを動かす必要がある。そのためには病院長を先頭に、独立した医療安全の組織の後押しが必要である。主治医を飛び越え相談しても主治医から叱責されないという保証、主治医以外の集中治療医がその呼吸循環の専門医として主治医に意見しても良いという心理的安全性など医療安全が率先して担保すべき要件である。さらには、行動が有機的に機能するように、個々の症例の情報共有のための検討会、活動報告の会議(図2のシステム改善)、また院内の蘇生チームとの連携や、結果(予期せぬ死亡、予期せぬ心停止、予期せぬ ICU 入室などの統計的管理)(図2のシステム改善要素)の共有が求められる。

おわりに

今後ますます医療安全が病院でも重視されていくと考えられる。その中でしっかり活動している RRS を病院内に確立することは不可欠と考える。それぞれの病院の特徴にあったシステムの確立が必要である。いかに患者に一番近い病棟の看護師の気付きのレベルを上げ、それを適切な初期対応

に結びつける RRS のシステムを確立するか。私たちの取り組みを提示した。少しでも参考になる部分があればと願っている。

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) Andersen LW, et al : In-hospital cardiac arrest : A review. JAMA 2019 ; 321 : 1200-1210.
- 2) Schein RM, et al : Clinical antecedents to in-hospital cardiopulmonary arrest. Chest 1990 ; 98 : 1388-1392.
- 3) Lyons PG, et al : Rapid response systems. Resuscitation 2018 ; 128 : 191-197.
- 4) 吉田有紀子ほか : 院内全死亡例におけるバイタルサインの変化調査. 日本救急医学会中部地方会誌 2019 ; 17 : 1-5.
- 5) Wood C, et al : How do nurses use early warning scoring systems to detect and act on patient deterioration to ensure patient safety? A scoping review. Int J Nurs Stud 2019 ; 94 : 166-178.
- 6) Lee YS, et al : Evaluation of the efficacy of the National Early Warning Score in predicting in-hospital mortality via the risk stratification. J Crit Care 2018 ; 47 : 222-226.
- 7) Dukes K, et al : Assessment of Rapid Response Teams at Top-Performing Hospitals for In-Hospital Cardiac Arrest. JAMA Intern Med 2019 ; 179 : 1398-1405.
- 8) Petersen JA, et al : Barriers and facilitating factors related to use of early warning score among acute care nurses : a qualitative study. BMC Emerg Med 2017 ; 17 : 36.
- 9) Tirkkonen J, et al : In-hospital cardiac arrest after a rapid response team review : A matched case-control study. Resuscitation 2018 ; 126 : 98-103.
- 10) Oh TK, et al : A rapid response system reduces the incidence of in-hospital postoperative cardiopulmonary arrest : a retrospective study. Can J Anaesth 2018 ; 65 : 1303-1313.

臨床トピックス

サルコペニア嚥下障害に対する口腔外科的対応

吉田 光由*

はじめに

摂食嚥下障害は脱水や低栄養と密接な関わりがあり、栄養管理を行う際には摂食嚥下機能の評価をしておく必要がある。また、高齢化に伴い肺炎による死亡者数は増加し続けており、本邦では80歳代の入院症例の80%以上が誤嚥性肺炎とも報告されており、高齢者の摂食嚥下障害への対応は喫緊の課題である。

摂食嚥下障害の原因疾患の第一位は依然として脳卒中ではあるが、近年超高齢化に伴いサルコペニアの摂食嚥下障害に注目が集まっている。サルコペニアとは、加齢に伴う筋力や筋肉量の減少、身体機能の低下を意味しており、2016年には、ICD-10 (国際疾病分類) コードがつけられるなど、独立した疾患として認識されるまでになってきている。サルコペニアの摂食嚥下障害とは、全身および摂食嚥下に関与する骨格筋の筋力・筋肉量・機能の低下に伴う摂食嚥下機能低下のことを指し、2017年にはサルコペニアの摂食嚥下障害診断フローチャートが提唱されており(図1)¹⁾、嚥下関連筋の筋肉量の評価法として舌圧測定が提案されている。ここでは、この舌圧測定ならびに舌のリハビリテーションについて概説したい。

I. サルコペニアによる舌の変化

加齢による舌の変化は、舌を構成する筋肉の筋線維数の減少や筋線維の萎縮によるものであり、舌の厚みを超音波検査により評価している報告によると、加齢に伴って舌の厚みが減少し、それに伴い舌圧も低下していることが示されている²⁾。これは、まさに舌のサルコペニアである。このような状態になると、舌根が小さくなって咽頭腔が広がり(図2)、舌と口蓋との接触が弱まって、食塊の送り込み圧が低くなったり、咽頭筋の筋収縮による咽頭の絞り込みが弱くなったりする³⁾。その結果、嚥下時の食塊の通過速度が遅くなり、嚥下後に食塊が咽頭腔に残留してしまう。これがサルコペニア嚥下障害の原因の一つである。

II. 舌の筋力測定

この舌の筋量や筋力の低下様相を評価する指標として舌圧が用いられており、この舌圧を測定できる装置として市販されているのが、我々が開発したJMS舌圧測定器である(図3)。JMS舌圧測定器は、測定器、接続チューブ、ディスプレイプロブから構成されており、測定者もしくは被験者自身が舌圧プロブを保持し、硬質リング部を上下顎前歯で軽くはさむようにして唇を閉じて、バルーン部を口蓋皺壁前方部にあてがい最大力で7秒間押し付けた際の最大値を圧力(kPa)にて測定できるようになっている(図4)。これまでの国内外の舌圧測定装置を用いた多くの研究から、加齢に伴い最大舌圧が低下することが明らか

— Key words —

サルコペニア, 嚥下障害, 舌圧

* Mitsuyoshi Yoshida : 藤田医科大学医学部歯科・口腔外科学講座

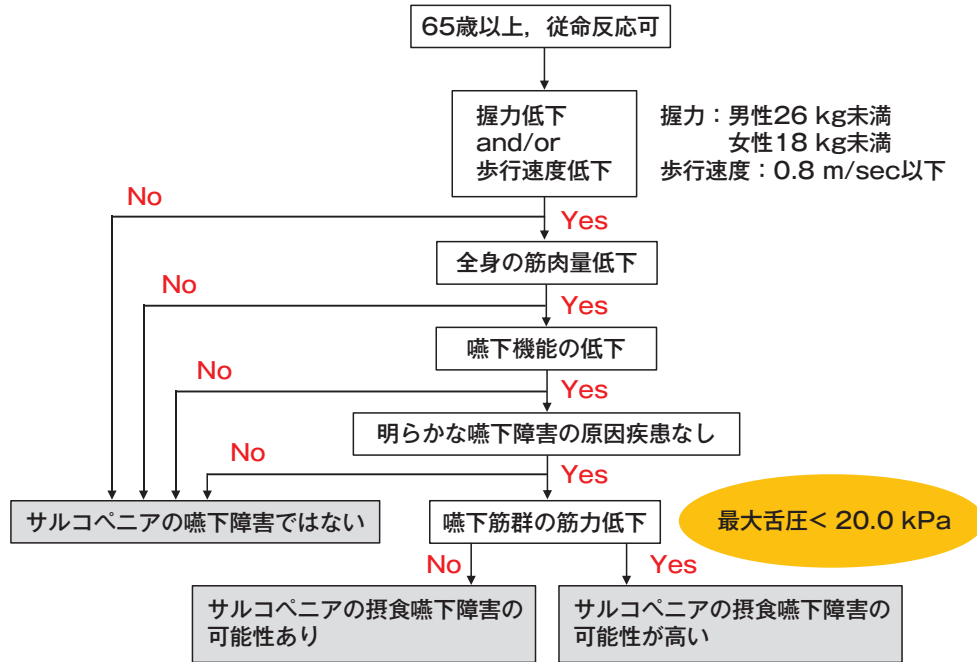


図1 サルコペニアの摂食嚥下障害診断フローチャート

(文献1より改変)

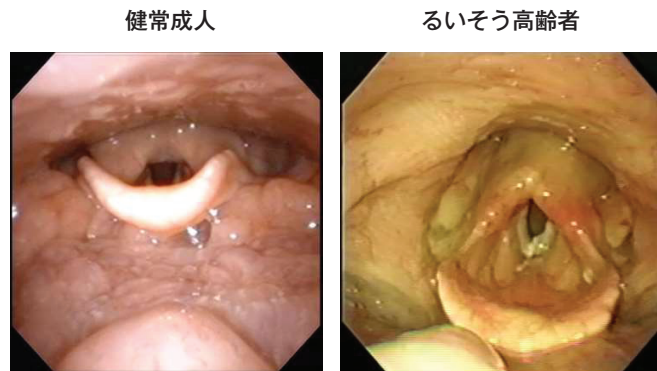


図2 健常成人とるいそう高齢者の咽頭腔の内視鏡所見

舌が痩せると奥舌部の押し込み圧が弱まることで中咽頭圧が低下して、食塊の咽頭残留が増加し、これらを誤嚥するリスクが高まる。(自験例)

になっており⁴⁾、サルコペニアの指標の一つである握力と舌圧との間には正の相関があることも示されている⁵⁾。

Ⅲ. 舌のリハビリテーション

舌の筋力維持・向上のためのリハビリテーションも有効性が示されており、これまでに、若年健常者や健常高齢者で舌訓練により舌の筋力が増強

したという結果や、脳卒中後の嚥下障害患者に舌訓練を適用することで舌筋力の増加と嚥下能力の改善があったことも示されている⁶⁾。舌のリハビリテーションの方法としては、舌を口蓋に対して押し付けたり、舌圧子を用いて舌に負荷をかけるような抵抗運動が行われている。最近このような訓練を補助する目的で、「ペコぱんだ[®]」といった訓練用具が開発されている。本器具はエラスト



販売名：JMS舌圧測定器（一般的名称：舌圧測定器）
 医療機器承認番号：22200BZX00758000（管理医療機器・クラスⅡ）
 使用目的：舌の運動機能を最大舌圧として測定する

図3 JMS舌圧測定器

筆者が以前所属していた広島大学大学院医系科学研究科先端歯科補綴学研究室において企画開発された。

STEP
1

各構成部品を接続し、スタンバイ状態にする

デジタル舌圧計、舌圧プローブ、連結チューブを接続し、内圧調整を行います。

STEP
2

舌圧プローブを口腔内に挿入する

舌圧プローブを患者の口腔内に挿入し、舌圧プローブの硬質リングを前歯で軽く把持するように指示します。

斜線の部分を前歯で軽く把持します。

! バルーンを噛まないでください。斜線部を強く噛まないでください。

STEP
3

最大舌圧を測定する

数秒間（7秒を目安）舌でバルーンを押し潰し続けます。

! 舌圧プローブは再使用禁止です。

注）ご使用に際しては、添付文書並びに取扱説明書をお読みください。

最大舌圧はここに表示されます。

図4 舌圧の測定方法

(https://medical.jms.cc/pdf/A221_zetuatu_catalog.pdf より引用)



図5 ペコぱんだ®の使い方

(http://orarize.com/pekopanda/index.html より引用)

マー製で、パンダの鼻に相当する凸部を口腔内で舌により押し潰すもので、力を抜くと鼻はラバーの弾性により元の形に復元し、この際に発する音を象徴して「ペコぱんだ®」と名付けられている。押し潰しに要する力は5 kPaから30 kPaまでの6段階に設定され、対応して色分けされている(図5)。これを用いて筋力強化を目指す場合、舌圧検査で測定された最大筋力の85%程度となる強度を選択し、一度の訓練で6回以下、1日三度行うことが推奨されている。例えば、最大舌圧25 kPaであった場合、約21 kPaの負荷が必要なため、緑のMを選んで訓練を処方することとなる。このような訓練は手軽に行えるので、今後の臨床での取り組みの成果が集積されることが期待される。

IV. 口腔内装置を用いたリハビリテーション

歯科領域では以前より、舌がんにより舌を切除した患者に対して残存している舌と口蓋との接触を補助する目的で舌接触補助床(Palatal Augmentation Protheses; PAP)といった補綴装

置を用いて、摂食嚥下機能の改善を図る治療が行われている。最近ではこのPAPをサルコペニアにより舌の厚みが減少し舌筋力の低下した患者に対して適用することで(図6)、摂食嚥下機能が改善したといった報告も出されている⁷⁾。これは、PAPを装着することで舌前半部と口蓋の接触が改善できることによる効果と考えられている。舌前半部は、舌運動の咽頭への食塊移送など準備期から口腔期の摂食嚥下機能に直接的に関与するとともに、咽頭期には、舌尖部が舌の送り込み運動のアンカー機能の役割を果たし、このアンカー機能が舌根部の送り込み圧を高めるといった役割を果たしている。

さらに、歯の喪失そのものも摂食嚥下機能に多大なる影響を及ぼす。歯の喪失は歯周病などの歯科疾患によるものであり、加齢そのものに伴う現象ではないものの、多数の歯を喪失している高齢者がいまだ多く存在しているのも事実である。嚥下時には上下の歯を軽く噛んでいるとされていることから、上下の歯の咬み合わせ(咬合)をすべて

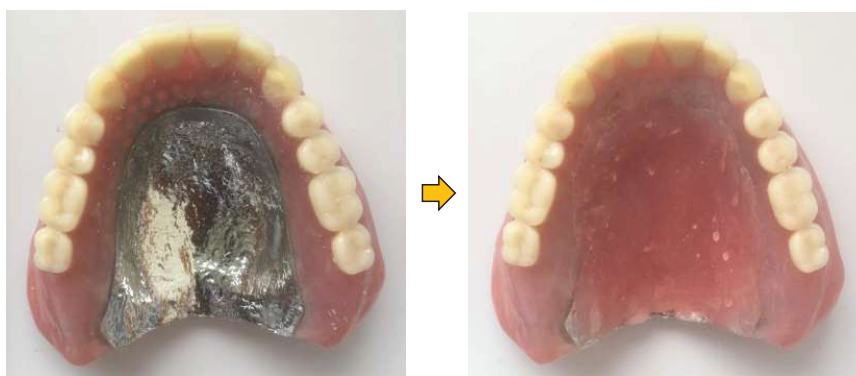


図6 上顎総義歯を舌接触補助床(PAP)にした一症例

口蓋の厚みを歯科用レジン等を用いて厚くして、舌の運動不全を補う。

(自験例)

喪失した上下無歯顎の健常高齢者では、義歯を装着しないと舌尖の固定が不安定となることが示されている⁸⁾。ここに咀嚼筋の筋力低下が加わると、下顎をより安定させることが困難となることから、リハビリテーション病院に入院中の患者を対象とした研究では、上下総義歯装着により舌の送り込みが改善して食塊の咽頭通過速度が速くなったことも報告されている⁹⁾。したがって、咬合が喪失されているような高齢者では、義歯治療などにより咬合の回復を行う。さらに、舌運動が低下している場合には、舌と口蓋の接触を高められるように義歯形態を修正するといった取り組みを歯科と連携して行っていくことがサルコペニアの嚥下障害を治療する一助となる。

まとめ

ここ10年間ほどの間に全身の筋肉や嚥下筋と嚥下障害、誤嚥性肺炎に関する研究が飛躍的に進み、サルコペニア嚥下障害といった疾患像も明らかになってきている。また、この治療やリハビリテーションに歯科が寄与できる可能性も明らかになってきており、今後の研究の進展によるさらなる知見の集積が期待される。

利益相反

JMS舌圧測定器は、筆者が以前所属した広島大学大学院医系科学研究科先端歯科補綴学研究室と株式会社ジェイ・エム・エスの協力により開発された。

文献

- 1) Fujishima I, et al : Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations. *Geriatr Gerontol Int* 2019 ; 19 : 91-97.
- 2) Tamura F, et al : Tongue thickness relates to nutritional status in the elderly. *Dysphagia* 2012 ; 27 : 556-561.
- 3) Miyashita T, et al : The effects of sarcopenic dysphagia on the dynamics of swallowing organs observed on videofluoroscopic swallowing studies. *J Oral Rehabil* 2020 ; 47 : 584-590.
- 4) Utanohara Y, et al : Standard values of maximum tongue pressure taken using newly developed disposable tongue pressure measurement. *Dysphagia* 2008 ; 23 : 286-290.
- 5) Arakawa-Kaneko I, et al : Relationship between tongue pressure and handgrip strength: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2022 ; 49 : 1087-1105.
- 6) Kim HD, et al : Tongue-to-palate resistance training improves tongue strength and oropharyngeal swallowing function in subacute stroke survivors with dysphagia. *J Oral Rehabil* 2017 ; 44 : 59-64.
- 7) Yoshida M, et al : Palatal augmentation prosthesis (PAP) can improve swallowing function for the patients in rehabilitation hospital. *J Prosthodont Res* 2019 ; 63 : 199-201.
- 8) Yoshikawa M, et al : Effects of tooth loss and denture wear on tongue-tip motion in elderly dentulous and edentulous people. *J Oral Rehabil* 2008 ; 35 : 882-888.
- 9) Yoshida M, et al : Immediate effect of denture wearing on swallowing in rehabilitation hospital inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2013 ; 61 : 655-657.

グラフ 皮疹の見方

爪の色の変化と疾患

松本 義也*

はじめに

健康な人の爪はピンク色で艶がある。爪の色は爪甲そうこうの透明度、爪甲と爪甲の下部組織との結合状態、爪床真皮の血流状態、血液成分の性質によって影響を受ける。

爪の変色や変形は局所的な障害でも生じうるが、血液疾患、循環障害、各種臓器障害などの全身性疾患や栄養状態に伴っても生じてくる。

一般に、色調の変化が1～数本の爪に限局しているときは局所的要因(外傷、細菌・真菌感染、悪性黒色腫など)を、手足のほぼ全爪に一樣に認められる場合は全身性要因を疑う。

I. 爪の構造と機能

爪は、爪甲、爪母、爪郭、爪床から成る角化性の上皮組織である。爪甲は、ほぼ四角形の角質板で指趾端の背面にあり、近位部では皮内に陥入し、後爪郭で覆われている。この部位に爪母が存在し、ここで増殖した細胞が角化することで爪甲が形成され遠位に伸長する。

指爪甲の伸長速度は1日に約0.1mmずつで、後爪郭から爪先端までに達するには、手指は約6か月、足趾は指より遅く12～18か月である。高齢者では、伸長が遅くなり肥厚して褐色調を呈する。

爪半月は爪母の遠位部にあたる。爪半月は母指で最も顕著であり、小指では小さい。爪母および爪床は顆粒層を欠き角質の形成をほとんどしない重層扁平上皮であり、皮脂腺、汗腺はない。

爪母のメラノサイトは健常皮膚よりも少なく、爪末端に向かってやや増加する。日本人とアフリカ系では正常にて活性メラノサイトが多くみられるため、色素線条(生理的色素線条)がより多くみられる。爪床部にメラノサイトはわずかに存在する。

II. 爪の色の変化^{1, 2)} (表1)

1. 白い爪

爪の蒼白化は低色素性貧血やレイノー症状で見られる。

白色爪甲の Terry's nail (テリー爪)は、肝硬変に伴う爪の特徴的な色調変化とされるが、慢性肝不全、慢性心不全や糖尿病、さらに慢性腎不全などでもみられる。両側対称性に爪半月の消失または不明瞭とともに爪の遠位端に1～2mm程度の正常のピンク色部を残す以外、近位部全体がすりガラス様の白色となる。

Half and half nail (半々爪)は、慢性腎不全における最も特徴的な爪の色調変化である。爪の遠位端が赤褐色調で近位部が乳白色を呈し、その境界が明瞭である。Terry's nail が爪甲近位部半分程度に生じたものと解釈される。

点状爪甲白斑は爪甲に点状の白斑が生じたもので、爪母に対する外傷が原因となる角化異常である。

— Key words —

爪の色、爪甲色素線条、悪性黒色腫

* Yoshinari Matsumoto : 愛知医科大学皮膚科

表1 爪の色と主な原疾患

爪の色	症状	主な原疾患
白い爪	蒼白化 白色爪甲 点状爪甲白斑 線状爪甲白斑 爪甲白濁	低色素性貧血, レイノー症状 肝硬変, 糖尿病, 慢性腎不全 爪母への外傷 外傷, ネフローゼ症候群, 砒素中毒 爪白癬
緑の爪	爪甲緑色化	緑膿菌感染
黄色の爪	爪甲の黄色化	黄色爪症候群, 薬剤, カロチン血症, 胆汁分泌障害, 爪白癬
赤色の爪	濃い赤 さくらんぼ色 紫色～紫紅色 爪下出血	多血症 一酸化炭素中毒 チアノーゼ, 血行障害 外傷
青い爪	青色の爪	Wilson 病(青い爪母), 銀皮症
着色爪	色素沈着	衣類の色素, ネイルカラー
黒・褐色爪	爪全体が黒い 爪甲色素線条	Addison 病, Peutz-Jeghers 症候群, 薬剤性, ヘモジデローシス 生理的色素線条, 色素細胞母斑, 悪性黒色腫

線状爪甲白斑は、爪甲に横走する数条の1～2 mm 幅の白色帯で、爪噛み癖などの外傷の結果生じることが多い。

Mees' line (ミーズ線条)は、砒素や鉛中毒で生じる。横走する爪半月と同じ曲線を描く幅2～3 mm の爪甲白色線条で、経過とともに遠位部に移動する。

Muehrcke's nail (ミュルケ爪)は、ネフローゼ症候群で低アルブミン血症による。爪半月に平行に横走する2～3 mm 幅の爪甲白色線条で爪半月と同様に弯曲する。低アルブミン血症が改善されると白色帯は消失する。Mees' line との違いは、移動しないこと、また爪を圧すると消えることである。

爪白癬では、爪甲の白濁と肥厚をみる(図1)。爪甲の混濁した部分あるいは爪甲下の角質増殖部から角質を採取し、水酸化カリウム(KOH)を用いて鏡検し真菌要素を確認する。

2. 緑の爪

緑膿菌の日和見感染により爪は緑色に変色する(図2)。一般に爪甲剥離を伴う。時々、爪囲の発赤・腫脹を伴う。手足が水や土に長時間曝される



図1 爪白癬による爪甲の黄白色混濁

人に多い。

また、爪白癬、爪カンジダ症でもみられることがある。

3. 黄色の爪

爪母における代謝、栄養障害などの種々の要因



図2 緑膿菌感染による緑色爪



図3 爪甲下出血による赤い爪

にて爪甲の発育，成長が遅れ，爪甲が分厚くなると一般に黄色調を帯びてくる。

指趾爪全てにみられる黄色爪症候群(yellow nail syndrome)は，リンパ液のうっ滞により黄色に見える。黄色爪症候群は，黄色調を帯びた肥厚した爪，下腿などのリンパ浮腫，胸水貯留や気管支拡張症などの呼吸器病変を3主徴とする。

テトラサイクリン，D-ペニシラミン内服などによる薬剤性黄色爪がある。ミカンや緑黄色野菜の過剰摂取によるカロチン血症や胆汁分泌障害でもみられる。

感染症では，爪白癬，爪カンジダ症を考える。

4. 赤色爪

爪甲下に血管腫の存在する場合や多血症にてみられる。血液の異常で現れ，多血症では濃い赤色，一酸化炭素中毒ではさくらんぼ色となる。チアノーゼでは，爪は紫紅色となる。血行障害では爪は紫色になる。赤い爪半月は関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，心不全などでみられる。

爪への外傷や爪先の狭い靴などの外力にて爪甲下出血が生じる。爪に不整形の鮮紅色斑あるいは紫斑が突然生じ，経過とともに斑が遠位方向に移動し，次第に紫色，黒色が目立ってくる(図3)。

5. 青い爪

爪半月に限局する青い爪は，先天性銅代謝異常により銅が沈着する Wilson 病を考える。

爪半月を超えて広範囲にみられる場合は，日本では近年は仁丹による例，欧米では銀含有の薬剤の連用による銀沈着症(銀皮症)がある。

6. 着色による爪

爪甲に衣類の藍色などの色素がつく場合や，ネイルカラーによる着色がある。爪甲表面の色を削ると取れることでわかる。

7. 黒，褐色の爪

爪母におけるメラニン色素の産生増加，色素細胞母斑の存在，悪性黒色腫の初期，血腫によるヘモジデリンの沈着などにより生じる。さらに，爪に対する外傷，X線照射，薬剤投与によるものなどがある。

複数指趾の爪甲に黒色の色素沈着を認めた場合は，全身性疾患の Addison 病，Peutz-Jeghers 症候群，Laugier-Hunziker-Baran 症候群，甲状腺機能亢進症，ヘモジデローシス，ポルフィリン症，薬剤性によるものなどを考える。薬剤性では，フルオロウラシル，シクロホスファミドなどの抗腫瘍薬やミノマイシンなどによるものが多い。

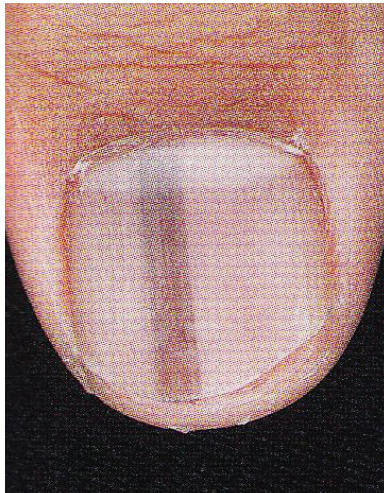


図4 爪甲色素線条



図5 爪の悪性黒色腫

爪郭部と指尖部に Hutchinson 徴候がみられる。

爪甲色素線条(図4)とは、爪甲の線状・帯状に色素沈着が生じる病態の総称である。メラノサイトの増生、活性化(悪性黒色腫、色素細胞母斑、いわゆる黒子、薬剤・放射線の影響、人種)による生理的色素線条による場合と、それ以外の場合(血腫、細菌・真菌感染、化学物質などの沈着)が含まれる。爪甲色素線条の大部分は爪母に生じた色素細胞母斑であるが、線条が爪の外の爪郭部や指尖部に及ぶ場合は悪性黒色腫の可能性が高く、これを Hutchinson 徴候という(図5)。

爪の悪性黒色腫を疑う臨床的な根拠は、成人発症の不整な色調の色素線条が次第に拡大する場合である。ライト付の拡大鏡を用いたダーモスコピーの所見として、大原は「個々の線条の境界が不鮮明で色が濁っている。近位から遠位にかけて線条の幅が不均一に変動したり途絶する。同じく線条同士の間隔が変動する」と述べている。ただし診断の難しい症例もあり、その場合には生検して病理を確かめるか、嚴重かつ定期的に経過を観察するべきであるとも述べている³⁾。

また、大原は、小児においては爪甲色素線条と悪性黒色腫の鑑別は非常に難しい。臨床像、ダーモスコピー像、更には病理組織像でも区別がつかないところがある。唯一の鑑別のポイントは発症年齢とあってよいと述べている。小児の爪甲色素線条はほとんど悪性化しない。そのため、幼児期

に発症した爪甲色素線条は経過待ちでよいが、成人発症の場合は悪性を念頭に置いておくのが無難であると述べている⁴⁾。

よって、成人発症の爪甲色素線条の色調が急に濃くなったり、次第に幅が広がったり、線の太さと色調に乱れがみられてくると悪性黒色腫を疑い、慎重な対応が必要である。

おわりに

診察時に、爪甲の色調とその変化・経過を観察して、その原因、全身性要因を考える。

特に成人の爪甲色素線条では、より注意深い経過観察が必要である。

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) 豊田雅彦ほか：最新皮膚科学大系，全身疾患と皮膚病変 第18巻．中山書店，東京，2003；236-239.
- 2) 東 禹彦：爪—基礎から臨床まで— (改訂第2版)．金原出版，東京，2016；40-43.
- 3) 大原國章：爪のメラノーマと爪甲色素線条．Visual Dermatology 2009；8：694-698.
- 4) 大原國章：小児の爪甲色素線条と成人のメラノーマの鑑別—究極の鑑別点は？—．Visual Dermatology 2017；16：584-591.

グラフ

ECG の読み方(4)

ST-T : 急性心筋梗塞とたこつぼ症候群

渡邊 英一*

内容紹介

急性心筋梗塞は ST 上昇型(STEMI)と非 ST 上昇型(NSTEMI)に 2 分されるが、高感度トロポニン測定の普及や冠動脈イメージングの進歩により、冠動脈閉塞による心筋梗塞(obstructive MI : OMI)や、冠動脈閉塞相当の病態と予後を呈する MI-equivalent や mimic STEMI という概念が広がっている。今回は見逃しそうな急性心筋梗塞例を提示し、たこつぼ心筋症の心電図診断の最近の報告を紹介する。

はじめに

胸痛を主訴に来院した患者は来院 10 分以内に心電図を記録して急性心筋梗塞の有無を確認し、20 分以内に冠動脈造影検査の要否を判断することが目標とされ、time is money ならぬ time is muscle と言われている¹⁾。急性心筋梗塞は短時間のうちに症状の増悪と消退を示すため、来院時には心電図変化がないこともあるが、中にはごく軽度の ST 変化であっても冠動脈が閉塞している例がある²⁻⁵⁾。NSTEMI は ST 上昇がないため閉塞冠動脈はないと考えられることが多いが、4 万例におよぶ NSTEMI のメタ解析では⁶⁾、25%で

冠動脈が閉塞しており、その多くは右冠動脈と左回旋枝であった。さらに、閉塞冠動脈を有する NSTEMI は冠動脈閉塞がないものと比べて予後不良であることも報告された⁶⁾。

I. 急性心筋梗塞(aVR の ST 上昇)

急性心筋梗塞を疑う ST-T 変化基準は年齢や性別で異なり⁷⁾(表 1)、自動診断の感度は 35%とされている⁸⁾。図 1 は急性前壁心筋梗塞の典型例で、冠動脈造影では左前下行枝近位部に血栓を伴う完全閉塞を認めた(図 1 A, B)。aVR での ST 上昇は左主幹動脈や左前下行枝近位部の閉塞、または 3 枝病変を示す。その感度と特異度はいずれも約 80%とされる。さらに、aVR での ST 上昇は発症 30 日以内の予後因子ともされる²⁾。

II. de Winter 症候群と Wellens 症候群

この 2 つの症候群は、急性前壁心筋梗塞の早期

表 1 急性心筋梗塞を疑うべき心電図変化

ST 上昇
新規の ST 上昇で V2-V3 以外の誘導で隣接する 2 誘導において J 点から 1 mm 以上の上昇を示すもの。ただし、40 歳以上の男性では 2 mm 以上で、40 歳未満の男性では 2.5 mm 以上、また、女性では年齢に関係なく 1.5 mm 以上。
ST 低下と T 波変化
隣接する 2 誘導で新規の水平型または下降型の 0.5 mm 以上の ST 低下、かつ/または 1 mm 以上の T 波陰転化を示すもの。ただし、R/S 比 > 1 であることが必要。

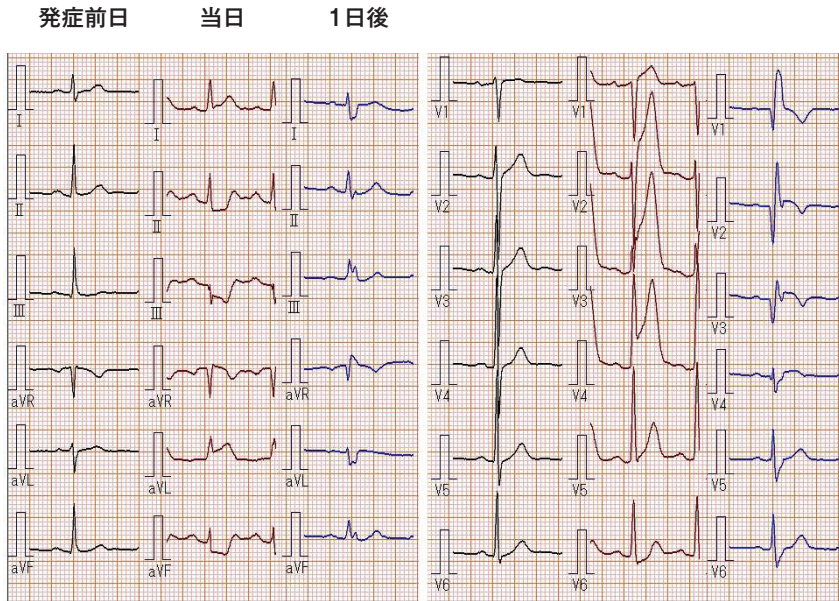
(文献 7 より引用改変。心肥大と脚ブロックは除く)

— Key words —

冠動脈閉塞性心筋梗塞(Obstructive MI), 非冠動脈閉塞性心筋梗塞(MINOCA), de Winter 症候群, Wellens 症候群, たこつぼ症候群

* Eiichi Watanabe : 藤田医科大学ばんだね病院循環器内科

(A)



(B)

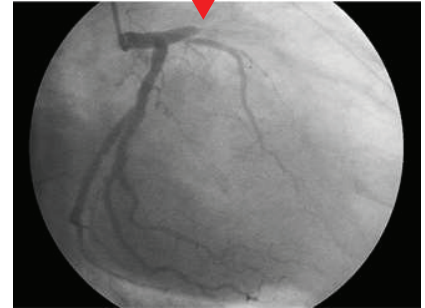


図1 急性心筋梗塞

67歳男性。(A)発症1か月前から朝方に労作時息切れがあったため心電図を記録するも異常所見なし。発症から10分後の心電図。1mm以上のST上昇(V1-V4, I, aVL)とST低下(鏡像変化)を下壁誘導で認める。翌日には胸部誘導でQ波と心室瘤を疑うST上昇を認める。(B)冠動脈造影。左前下行枝近位部に血栓を伴う完全閉塞(▼)を認める。(自験例)

心電図パターンである^{9,10)}。STEMIのST上昇基準は満たさないが、前下行枝近位部閉塞を示唆する心電図である(図2)。

Ⅲ. Shark fin sign

急性前壁心筋梗塞、異型狭心症、およびたこつぼ症候群などで高度な心筋虚血が発生した場合にST-T波が三角形のようになり、tombstone-like, triangular QRS-ST-T waveformやaction potential-like ST変化、あるいはshark fin sign(サメのひれのように見える波)と呼ばれる¹¹⁾。CiprianiらはこのようなST-T変化を示す症例はSTEMIの14%に認められ、この半数が左主幹動脈閉塞で、心室細動や心原性ショックを合併しやすく院内死亡率が高いことを報告した¹²⁾。心タンポナーデやイブプロフェン過剰摂取に伴う低Ca血症で同様の心電図を示す症例報告があった¹³⁾(図3)。

Ⅳ. 後壁梗塞

左回旋枝が閉塞する後壁梗塞は、急性心筋梗塞の7%を占める。II, III, aVFでST上昇を伴わない場合の診断率は38%と低い¹⁴⁾。診断には鏡像変化である前胸部誘導のST低下やT波の先鋭化に注意を払うとよい(図4)。

Ⅴ. 陰性U波

陰性U波の成因は不明だが、胸部症状とともに前胸部誘導で新たに陰性U波が認められた場合は、左前下行枝の有意狭窄を示唆する^{15~17)}(図5)。

Ⅵ. 完全左脚ブロックの急性心筋梗塞

完全左脚ブロックの急性心筋梗塞は診断に難渋する。Sgarbossaらが提唱した診断基準¹⁸⁾が長く使用されていたが、特異度は90%ながらも感度が低いという難点があった。そこでSmithらは完

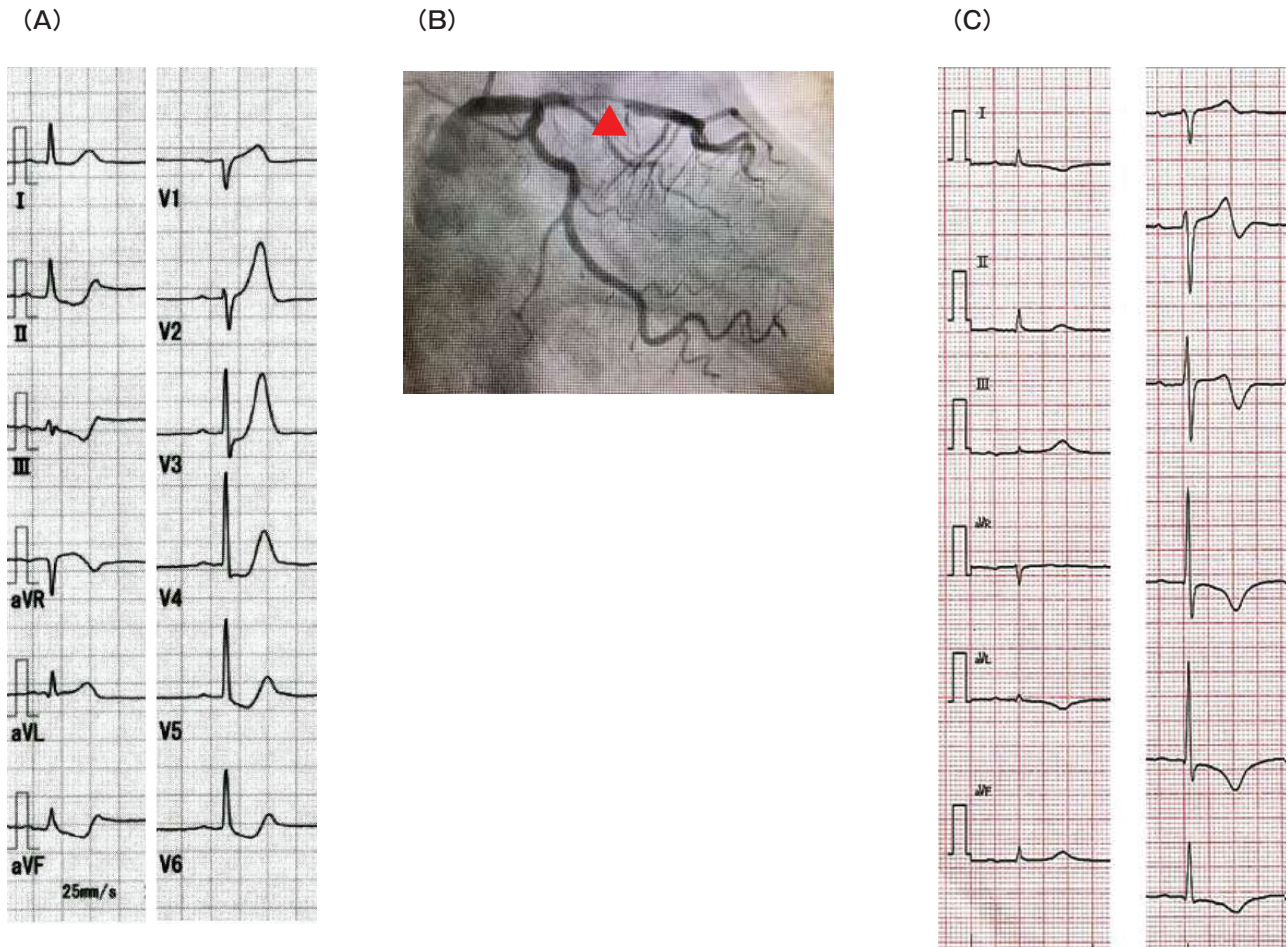


図 2 de Winter 症候群と Wellens 症候群

(A) de Winter 症候群：急性前壁心筋梗塞の前触れで左前下行枝近位部の閉塞を示唆する。前胸部誘導で1~3 mmの上行型のST低下と左右対称の高いT波を特徴とする。de Winterは、この高いT波は病院到着から血管拡張まで30~50分の間、形状に変化はなかったことより hyperacute T波とは異なるとしている。急性前壁心筋梗塞の2%に認められるという⁹⁾。de Winter ST/T wave complex ともいわれる。(自験例)

(B) 冠動脈造影：左前下行枝近位部に血栓を伴う99%閉塞(▲)を認める。(自験例)

(C) Wellens 症候群：V2,V3で2相性T波を、また、V4-V6で陰性T波を認める。この心電図変化は左前下行枝冠動脈の有意狭窄を示唆し、感度と特異度は、それぞれ69%と89%であり、陽性的中率は86%だった²⁹⁾。前胸部誘導の二相性のT波変化は時間とともに左右対称なT波陰転に移行することがある。急性前壁心筋梗塞の14%の症例に認めた³⁰⁾。(自験例)

全左脚ブロックのST/S比(QSパターンの誘導)とST/R比(RSパターンの誘導)に着眼して、これらが0.25を超えた場合は感度91%、特異度90%で急性心筋梗塞と診断できるとした¹⁹⁾(図6)。最近 Smithらは心室ペースング症例においても同基準が急性心筋梗塞診断に適応できるとした²⁰⁾。

Ⅶ. たこつぼ症候群と急性心筋梗塞の鑑別

たこつぼ症候群は精神的あるいは肉体的なスト

レスにより、一過性の心機能障害を呈する心筋症で急性心筋梗塞と似た心電図変化を示す(図7A)^{21,22)}。多くは安静臥床で改善するが、中には致死的心室性不整脈、心原性ショック、心破裂など重篤な合併症を示すものもある。たこつぼ症候群と急性心筋梗塞を心電図で鑑別することが課題であったが、最近、国際登録研究から鑑別アルゴリズムが報告された(図7B)²³⁾。

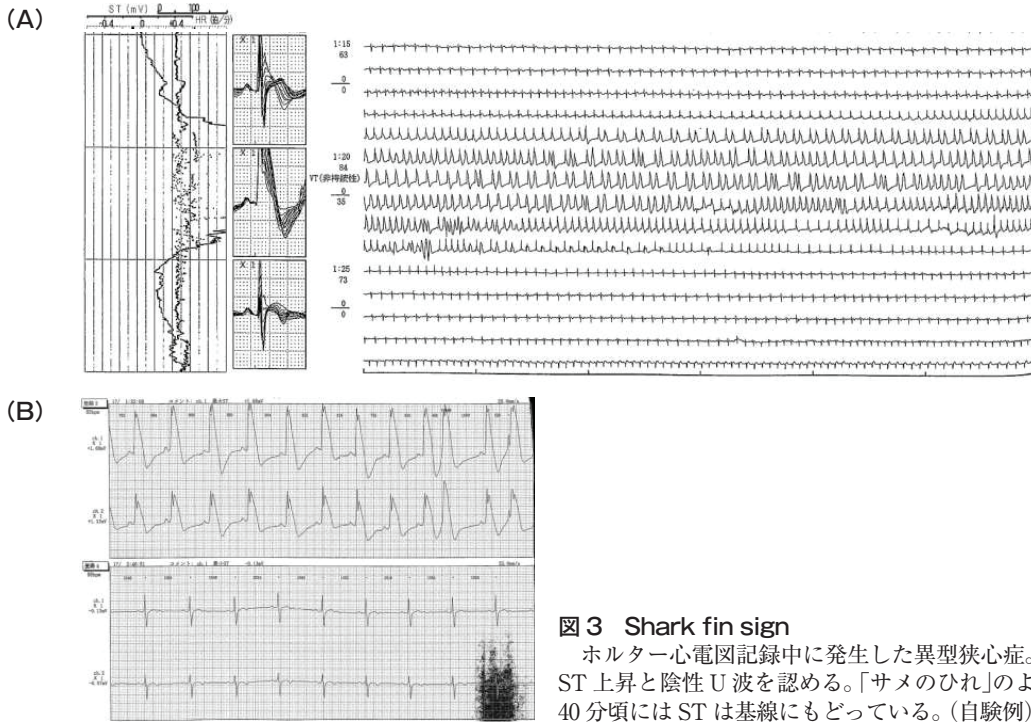


図3 Shark fin sign

ホルター心電図記録中に発生した異型狭心症。(A)午前1時19分頃からST上昇と陰性U波を認める。「サメのひれ」のように見える。(B)午前3時40分頃にはSTは基線にもどっている。(自験例)

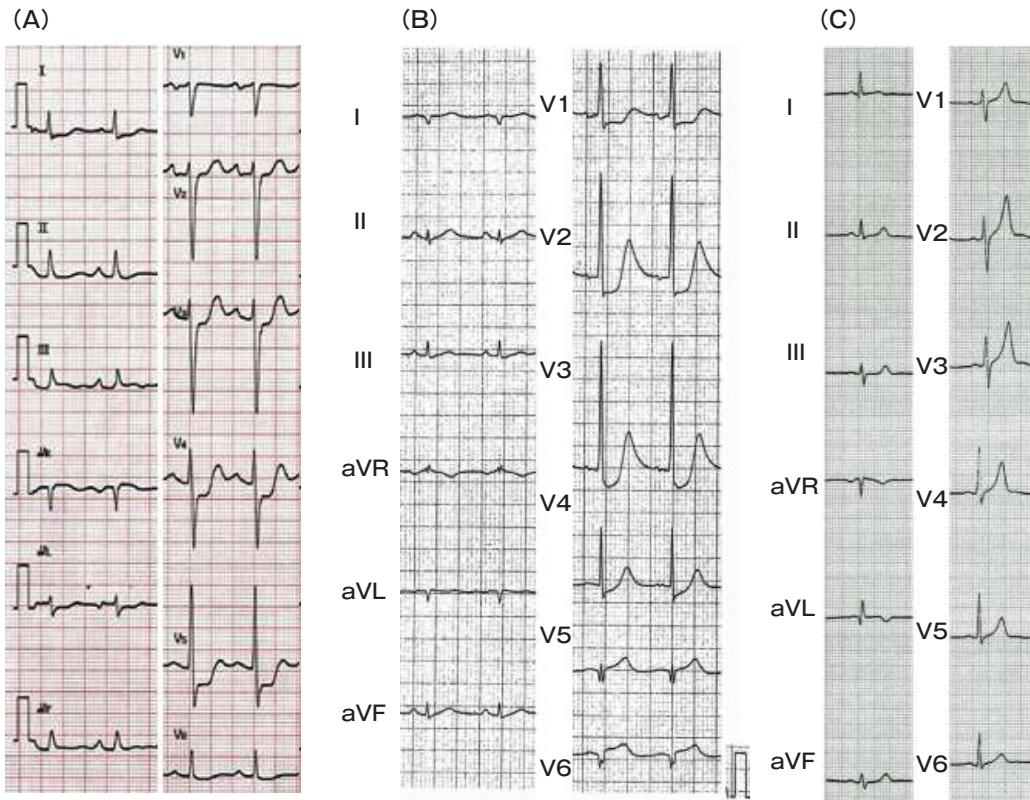


図4 後壁梗塞

(A) ST 上昇を示す誘導はなく、後壁梗塞の鏡面像として前胸部誘導でST低下を認める。(自験例)

(B) 前胸部誘導のST低下に加えてV1-V3誘導でR波増高を認める。

(C) V1-V3誘導でR波増高と左右対称なT波増高を認める。後壁梗塞を疑う場合は、心電図を裏返してV1-V3のSTが上昇していないか確認するとよい。背部誘導(V7-V9誘導)や導出18誘導心電図も診断に有用である。

(B, Cは月刊循環 別冊心電図クイズ2000 [メジカルセンス社]より転載)

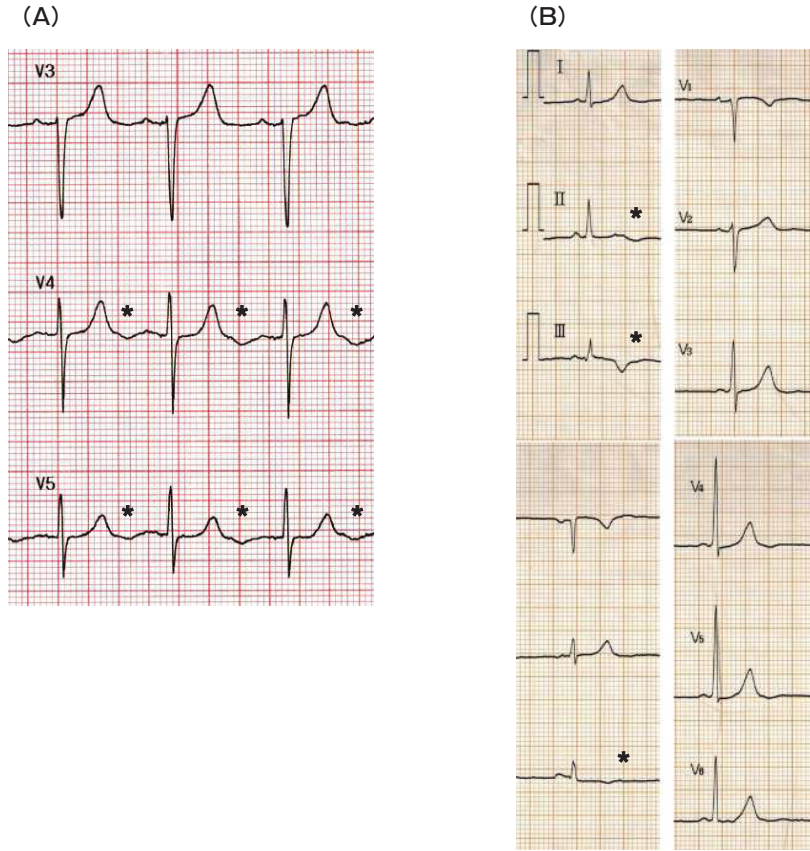


図 5 陰性 U 波

(A) マスターダブル試験で V4, V5 に陰性 U 波(*)を認める。冠動脈造影で左前下行枝狭窄を認めた。(B) 胸痛を主訴に ER を受診した。下壁誘導で T 波終末部陰転と陰性 U 波(*)を認める。冠動脈造影で右冠動脈狭窄を認めた。(自験例)

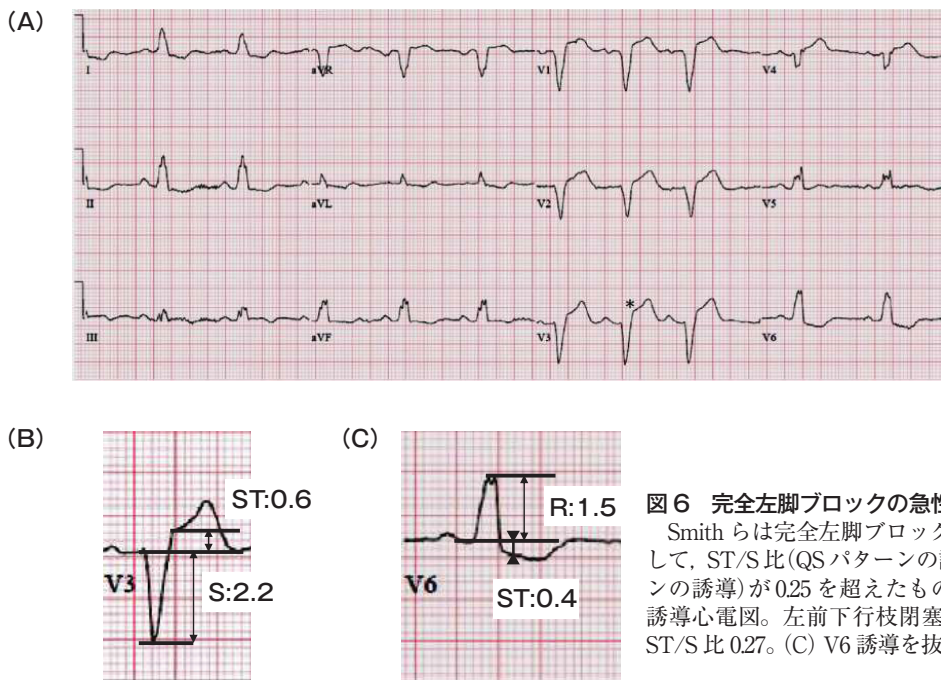


図 6 完全左脚ブロックの急性心筋梗塞

Smith らは完全左脚ブロックにおける急性心筋梗塞診断法として、ST/S 比(QS パターンの誘導)または、ST/R 比(RS パターンの誘導)が 0.25 を超えたものを急性心筋梗塞とした。(A) 12 誘導心電図。左前下行枝閉塞の心筋梗塞。(B) V3 誘導を抜粋。ST/S 比 0.27。(C) V6 誘導を抜粋。ST/R 比 0.27。

(文献 1 より許可を得て転載)

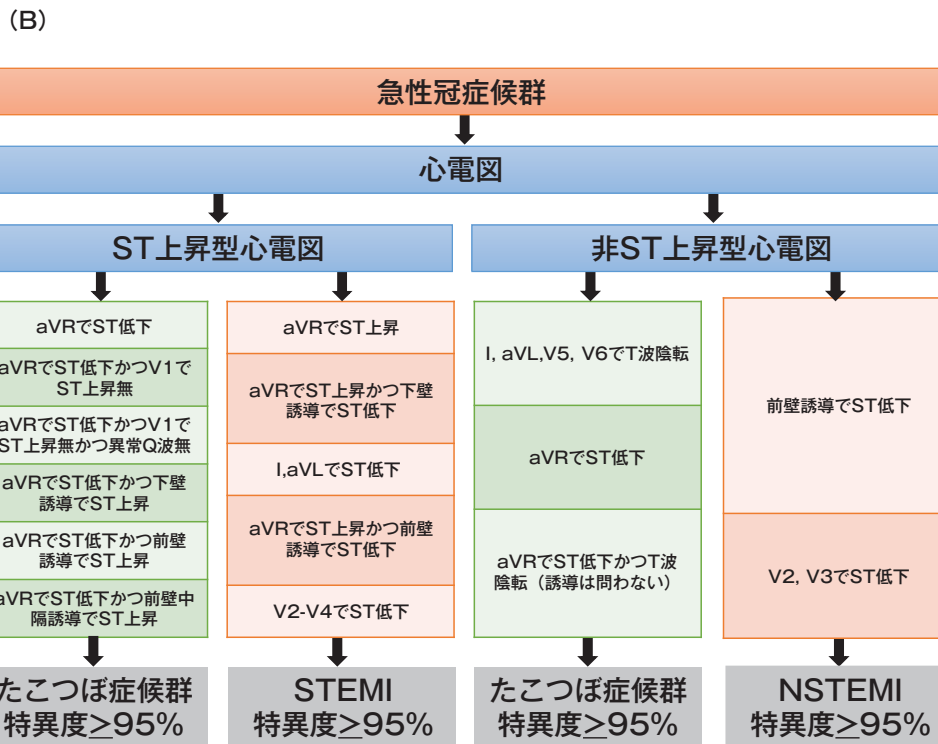
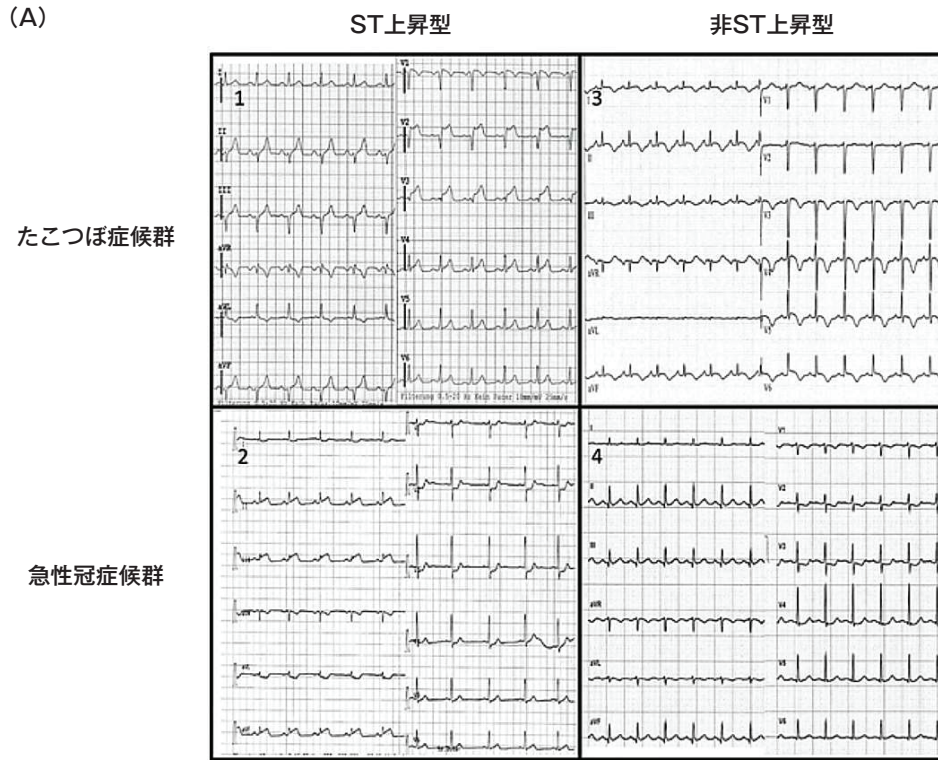


図 7 たこつぼ症候群と急性心筋梗塞の鑑別

A (1) ST 上昇型たこつぼ症候群。(2) ST 上昇型急性心筋梗塞。(3) 非 ST 上昇型たこつぼ症候群心電図。(4) 非 ST 上昇型急性心筋梗塞。

B 鑑別アルゴリズム。

(文献 23 より許可を得て転載)

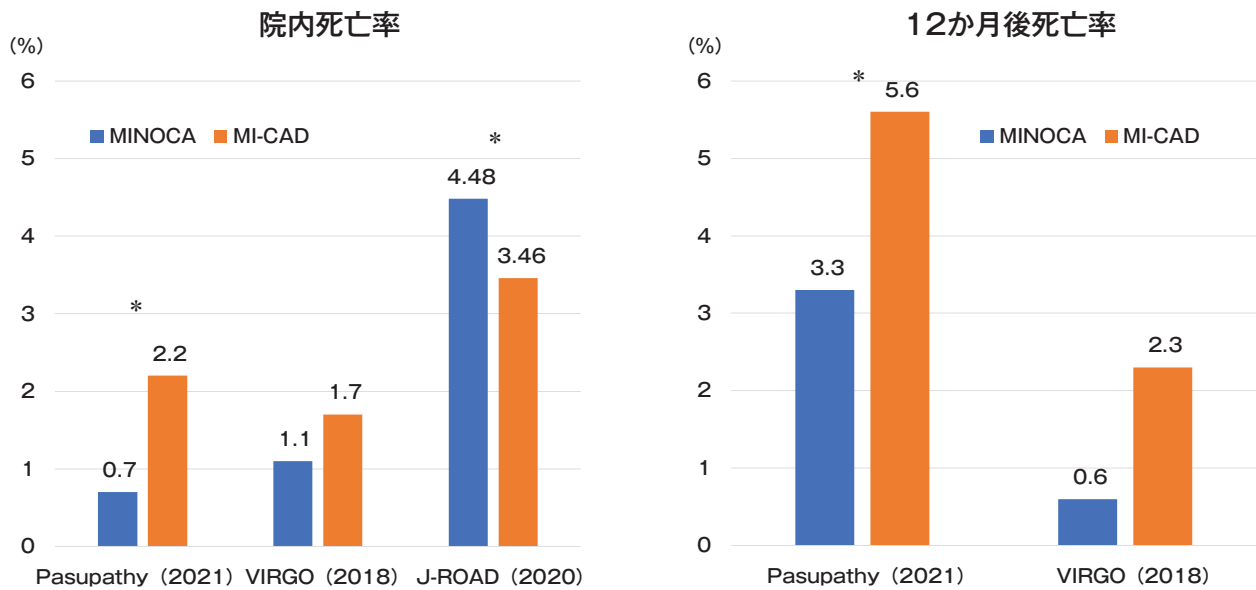


図8 MINOCAと急性心筋梗塞の予後比較

Pasupathyらのメタ解析²⁷⁾、VIRGO研究²⁸⁾とJ-ROAD(日本循環器学会が主催する循環器疾患診療実態調査)データベース研究²⁵⁾の結果をまとめた。研究により死亡率に差がある。J-ROAD研究は12ヵ月後の死亡率の記載はない。* p<0.05

MINOCA: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

MI-CAD: myocardial infarction with coronary artery disease

Ⅷ. 非閉塞性冠動脈を伴う心筋梗塞

高感度トロポニンが基準値を超えているものの、責任冠動脈に50%以上の狭窄がないものを非閉塞性冠動脈を伴う心筋梗塞(myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; MINOCA)と呼ぶ²⁴⁾。急性心筋梗塞の約10%にみられ^{25, 26)}、男性よりも女性に多い。MINOCAはアテローム硬化性プラーク破壊・びらん、冠動脈血栓症、冠動脈解離、その他type2心筋梗塞が成因と考えられるが⁷⁾、MINOCAの診断には非冠動脈由来の要因(心筋炎、たこつぼ症候群、心筋挫傷、肺塞栓、敗血症、末期腎不全など)が除外される必要がある。現時点では統一したMINOCAの診断基準や診断プロトコルはなく、このため冠動脈閉塞による心筋梗塞とMINOCAの予後を比べた研究では結果は一致していない^{25~28)}(図8)。

おわりに

心筋梗塞が疑われる場合は早急に12誘導心電図をとって虚血性変化の有無を詳細に検討する。

時間をおいて再記録したり、12誘導心電図の連続モニターを観察していると虚血性変化が出て来ることがある。

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) McLaren JTT, et al: From STEMI to occlusion MI: paradigm shift and ED quality improvement. CJEM 2022; 24: 250-255.
- 2) Lawner BJ, et al: Novel patterns of ischemia and STEMI equivalents. Cardiol Clin 2012; 30: 591-599.
- 3) Aslanger EK, et al: STEMI: A transitional fossil in MI classification? J Electrocardiol 2021; 65: 163-169.
- 4) Aslanger EK, et al: Recognizing electrocardiographically subtle occlusion myocardial infarction and differentiating it from mimics: Ten steps to or away from cath lab. Turk Kardiyol Dern Ars 2021; 49: 488-500.
- 5) Miranda DF, et al: New insights into the use of the 12-lead electrocardiogram for diagnosing acute myocardial infarction in the emergency department.

- Can J Cardiol 2018 ; 34 : 132-145.
- 6) Khan AR, et al : Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2017 ; 38 : 3082-3089.
 - 7) Thygesen K, et al : Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019 ; 40 : 237-269.
 - 8) Hillinger P, et al : Prospective validation of current quantitative electrocardiographic criteria for ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol 2019 ; 292 : 1-12.
 - 9) de Winter RJ, et al : A new ECG sign of proximal LAD occlusion. N Engl J Med 2008 ; 359 : 2071-2073.
 - 10) de Zwaan C, et al : Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. Am Heart J 1982 ; 103 : 730-736.
 - 11) Janaki Rami Reddy M, et al : Shark fin sign. J Arrhythm 2021 ; 37 : 1362-1363.
 - 12) Cipriani A, et al : The electrocardiographic "triangular QRS-ST-T waveform" pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : Incidence, pathophysiology and clinical implications. J Electrocardiol 2018 ; 51 : 8-14.
 - 13) Symanski JD, et al : Action potential-like ST elevation in a young patient with no heart disease. Am J Med 2021 ; 134 : 335-338.
 - 14) Khan JN, et al : Posterior myocardial infarction : are we failing to diagnose this? Emerg Med J 2012 ; 29 : 15-18.
 - 15) Watanabe E, et al : Electrocardiographic prediction of the development and site of acute myocardial infarction in patients with unstable angina. Int J Cardiol 2003 ; 89 : 231-237.
 - 16) Gerson MC, et al : Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. Circulation 1979 ; 60 : 1014-1020.
 - 17) Matsuguchi T, et al : Transient U wave inversion during variant angina. Am Heart J 1984 ; 108 : 899-904.
 - 18) Sgarbossa EB, et al : Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. N Engl J Med 1996 ; 334 : 481-487.
 - 19) Smith SW, et al : Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. Ann Emerg Med 2012 ; 60 : 766-776.
 - 20) Dodd KW, et al : Electrocardiographic diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction in ventricular paced rhythm using the modified sgarbossa criteria. Ann Emerg Med 2021 ; 78 : 517-529.
 - 21) Ghadri JR, et al : International expert consensus document on Takotsubo Syndrome (Part I) : Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J 2018 ; 39 : 2032-2046.
 - 22) Ghadri JR, et al : International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part II) : diagnostic workup, outcome, and management. Eur Heart J 2018 ; 39 : 2047-2062.
 - 23) Frangieh AH, et al : ECG criteria to differentiate between takotsubo (Stress) cardiomyopathy and myocardial infarction. J Am Heart Assoc 2016 ; 5 : e003418.
 - 24) Beltrame JF : Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). J Intern Med 2013 ; 273 : 182-185.
 - 25) Ishii M, et al : Characteristics and in-hospital mortality of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease in super-aging society. Int J Cardiol 2020 ; 301 : 108-113.
 - 26) Pasupathy S, et al : Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation 2015 ; 131 : 861-870.
 - 27) Pasupathy S, et al : Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries : A comprehensive systematic review and meta-analysis from the MINOCA global collaboration. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2021 ; 14:e007880.
 - 28) Safdar B, et al : Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) : Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc 2018 ; 7 : e009174.
 - 29) Haines DE, et al : Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. Am J Cardiol 1983 ; 52 : 14-18.
 - 30) de Zwaan C, et al : Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. Am Heart J 1989 ; 117 : 657-665.

オピニオン

公知申請による未承認薬や薬剤の 適応外効能の保険適用

伊東重光*

保険診療は契約診療であり、給付の対象となる診療の範囲は健康保険法等で定められている。薬事承認された薬剤を、承認された効能効果を得るため承認された方法で用いた場合に限り、保険給付されるのが原則である。

しかし、医学の進歩は著しく、治療法の進歩に伴って用いられる薬剤も多様化し、多種の薬剤が使用されるようになった。多剤併用時には他剤の影響を除外する必要があるなど治療が困難な場合もあって以前は保険適用が得られていないことも多く、特に小児では家族の同意が得られにくい傾向があって保険適用となっていないものが少なくなかった。

実際、「ボンゾール[®]」や「ソル・メドロール[®]」など保険適用の範囲外の症例に使用されているものも多い。現場の医師は諸外国の論文を読んで諸外国で普通に使われているにもかかわらず、わが国では保険適用でない薬剤を投与する必要があることも多く、こうした場合に審査会で査定される可能性があることを承知の上で使用することも少なくなかった。こうした事情を承知している一部の審査委員は独自に審査を緩くして対応すること

もあったが、審査会で容認されていても厚生局の個別指導で不適切として指摘されれば、費用の返還が求められることになる。そのため、経営上の観点から管理者から注意されることも稀でなく、筆者も院長から「小児科はもうからんからやめよ」とまでいわれたことがある。こうした事態の対策として厚生労働省は2021年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を設置し、薬事法未承認薬や保険適用が承認されていない効能についても、欧米独仏で広く使われていて有用性が公知で必要度の高い薬剤について、学会や患者団体に公知申請の公募を行い、医療上の必要性と公知申請の事前評価を行い、この評価終了時点で薬事承認を待たずに保険適用とすることにした。

この結果、実質的に多数の薬剤の保険の適用疾患が大幅に拡大された。ルール遵守は当然重要であるが、こうした運用が、なぜもっと早くできなかったかの疑問もある。

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。

* Shigemitsu Ito : 全国健康保険協会愛知支部

オピニオン

WHO 腫瘍分類：過去，現在，未来

稲垣 宏*

今日、腫瘍の病理診断・分類はますます多角的となり、ひとつの黄金律によってのみ行われることはない。すなわち腫瘍の病理診断・分類は形態学、免疫形質、遺伝子異常、臨床的特徴などを総合的に勘案して行われる。分類の細分化が進む今日、ひとつの疾患概念を世界の病理医・臨床医・研究者が正確に共有することは難しく、そのための道標となるのがヒト腫瘍組織型分類のための国際標準規約である「WHO 腫瘍分類」である。正確には WHO の下部組織である International Agency for Research on Cancer (IARC) が定めた腫瘍分類の規約である。IARC では世界各国の腫瘍病理や腫瘍生物学の専門家を集め、世界標準となる腫瘍分類法を策定する作業を定期的に行っている。その成果を病理アトラスとして WHO 腫瘍分類という名のもと刊行し、有償で各国に提供している。病理医のバイブルとも評されるこの WHO 腫瘍分類は伝統的に青い装丁の本であるためブルーブックとも呼ばれ、専門家はこのプロジェクトに手弁当で参加している。

歴史的には、1952年に WHO Expert Committee on Health Statistics の下部委員会が各種ヒト臓器に発生する腫瘍の有用な分類に関する提言を示した。1956年に WHO 執行委員会は腫瘍の組織学的な定義と基準に従った命名法に関するセンターの開設を検討するよう指示し、1957年の第10回 World Health Assembly はそれを支持する

に至った。各センターは10名以上の病理医から構成され、各臓器の代表的な腫瘍を選別し、100枚以上の顕微鏡写真が用意された。1979年までに23センターに50か国から300人の病理医が配置され、WHO 腫瘍分類の第1版にあたる“Histological Typing of Tumours”が刊行された。各版の巻数は版を重ねるごとに増え、第3版以降はタイトルに“WHO Classification”が明記されるようになった。第4版では2006年刊行の「中枢神経系腫瘍」から2018年刊行の「眼腫瘍」まで合計14巻が刊行された(中枢神経系腫瘍、血液系腫瘍において刊行された改訂版もこれに含む)。

現在この一連の書籍は第5版となり、2019年に刊行された「消化器系腫瘍」から臓器ごとに順次刊行され、これまでに11巻が刊行されている。第4版まではそれぞれの領域の専門家が中心となり、比較的自由に執筆していたが、第5版は編集委員会が主導する最初の版となった。これを反映してか、第5版では項目が標準化され、定義、ICD-11コード、臨床的特徴、病理学的特徴など、約17項目が並べられている。第4版と比べると文字数も削減されるなど読み物的な要素が排除され、多数のカラー画像を含む簡潔な病理アトラスとしての性格が強調されている。

第4版では合計14巻の完結まで13年かかったが、残念ながら、時間がかかりすぎと言わざるを得ない。第5版では医学の進歩に合わせ、5年で一つの版を終えたいとしている。しかし進歩のスピードを考えると、5年でも遅いような気がする。幸い第5版では新たな試みとして、有料ではある

* Hiroshi Inagaki：名古屋市立大学大学院医学研究科
臨床病態病理学

が WEB 上でも WHO 腫瘍分類の閲覧が可能となっている。このシステムを利用して、新たな知見を迅速に反映した改訂版が、遅れることなく世界に届けられるような体制が切に望まれる。

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

診療における薬理遺伝学検査について

安藤 雄一*

2022年5月、日本臨床薬理学会より「診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言」が公開された¹⁾。診療で行われる薬理遺伝学検査のうち、遺伝性疾患の診断に関連しなければ一般的な検査と同様に包括同意または口頭同意で実施できるというのが提言の主旨である。薬理遺伝学検査は、がん細胞の遺伝子変異を検出して分子標的治療薬の適否を判断するコンパニオン診断とは異なり、検査対象は生殖細胞系列の遺伝情報である。そのため、多くの遺伝性疾患と同様に、検査結果が保険や雇用、結婚、教育など社会生活において患者や血縁者に不利益や差別をもたらすのではないかと懸念を理由に、一般的な検査や診療行為とは別扱いされてきた。しかし、薬理遺伝学検査は危険な副作用をもたらす薬物や有効性の乏しい薬物の投与を避けたり適切な投与量を推定したりするなど、患者に有益な情報をもたらすばかりでなく、検査結果によって患者や家族が社会的な不利益を被る可能性はないといってよい。少なくとも、一般的な検査や診療行為と同じレベルである。合理的に考えれば、どの患者も検査に同意しない(拒否する)ことはないであろう。ところが現在まで国内のおそらく全ての医療施設において、薬理遺伝学検査は書面による説明と同意(インフォームドコンセント)のもとに実施されてきた。医療現場に不要な負担をかけているだけであったともいえる。このような状況を考えると、今回の提言が薬理遺伝学検査と遺伝性疾患の遺伝学的検査を明

確に分けた意義は大きく、医療現場の不要な負担が軽減され、今後の薬理遺伝学検査の普及が促進されると期待される。筆者の所属する名古屋大学医学部附属病院では、2022年8月より初診患者に求めている包括同意に薬理遺伝学検査を追加している。

薬物療法の副作用や効果には患者間のバラツキがあることは不思議なことではない。しかし、そのバラツキの中に際立った反応を示すまとまった集団(poor metabolizer)が存在することが重要である。このような多型性は薬理遺伝形質と呼ばれ、1990年代後半の分子生物学研究によって、その多くが薬物代謝酵素の遺伝子多型による酵素活性の違いで説明されるようになった。薬物投与後に尿中に排泄される未変化体と代謝物の比(代謝比)をヒストグラムにすると、二峰性または三峰性を示すことで多型性を確認できる。チトクロムP450 (CYP) 2D6やCYP2C19、アセチル転移酵素、チオプリンメチル転移酵素が代表的であり、それぞれ抗ヒスタミン薬やコデイン、プロトンポンプ阻害薬、イソニアジド、チオプリン系薬物の薬物効果、とくに副作用との関係がよく知られている。筆者は1996年に大学院に入学すると、当時CYPをはじめ薬物代謝学の研究が盛んであった北海道大学薬学部国内留学する機会を与えられた。北大で薬物代謝学や薬理遺伝学を学ぶなかで、抗がん薬も体内において薬物代謝を受けるのだから、なかには際立った反応を示すまとまった集団が存在するのではと考えるようになった。その後名古屋大学に帰任してからも研究を進め、薬物代謝酵素であるグルクロン酸転移酵素(UGT1A1)が抗が

* Yuichi Ando：名古屋大学医学部附属病院 化学療法部

ん薬イリノテカン(CPT-11)の重篤な副作用の予測に役立つことを報告した²⁾。この研究成果は、2008年に抗がん薬の副作用を予測する薬理遺伝学検査として保険承認につながっている³⁾。そして、今回の日本臨床薬理学会の提言では、筆者は学術委員会として作成に関わった。イリノテカンは1994年に保険承認されてから30年近く経た現在でも、がん薬物療法のキードラッグの一つである。そのような抗がん薬に一貫して関わることができたことは、がん薬物療法の研究者、また専門医として幸運であった。UGT1A1遺伝子検査は少しずつ診療現場に普及しているものの、まだ十分に活用されているとはいえない状況である。今回の提言によって、UGT1A1遺伝子検査がより多くの患者の治療に役立てられることを望んでいる。

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) 日本臨床薬理学会学術委員会：診療における薬理遺伝学検査の運用に関する提言. 臨床薬理, 2022; 53: 155-157.
- 2) Ando Y, et al: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. Cancer Res 2000; 15: 60: 6921-6926.
- 3) 安藤雄一：UDP グルクロン酸転移酵素(UGT) 遺伝子診断. 臨床検査データブック 2021-2022 (高久史磨監修), 医学書院, 2021; 807-809

オピニオン

アイフレイルとは何か？

平野 耕治*

「フレイル」という言葉を耳目にすることが多くなった。

“frailty”を日本語に訳したものであり、英和辞典を引けば、もろさ、はかなさ、虚弱という訳が挙がってくるため高齢者の老い衰えた状況を示していると考えられがちであるが、実はこの“frailty”の中には可逆的な意味合いも含まれている。2014年に日本老年医学会は「加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態」を「フレイル」と定義した¹⁾が、この中には「一方で適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像」という考え²⁾も込められている。したがって、フレイルは加齢にともなう心身のポテンシャルの低下に抗う事が可能な時期でもある。

ここで「アイフレイル」である。

ヒトは五感の中でも視覚から情報の8割を得ているといわれ、視力や視野の障害が生活の質を著しく下げってしまうことは広く知られている。とくに高齢者では視覚から得られる情報の減少が様々な事故の原因となり、認知機能の低下まで引き起こすため、健康寿命の延伸には眼の健康が重要であることには論を俟たない。そのため日本眼科学会および日本眼科医会では眼に関わるフレイルとして、「アイフレイル」という言葉を提唱している³⁾。その定義は「加齢に伴って眼の脆弱性が増加することに、様々な外的ストレスが加わる

ことによって視機能が低下した状態、また、そのリスクが高い状態」である。

例えば、国民の失明原因の第1位はその約30%を占める緑内障であり、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障がこれに続いている。いずれも加齢によって進行してゆく疾患である。白内障は手術によって視機能を取り戻すことが可能だが、他の疾患については眼科での治療によって失われた機能を回復するのは困難である。しかし、進行を遅らせることによって生活の質の低下速度を抑えることは可能である。アイフレイルという言葉に込められた思いとして、こうした疾患によって「読書・運転・スポーツ・趣味などの人生の楽しみや、快適な日常生活が制限される人を減らすこと」が挙げられる。

2022年7月1日から始まったACジャパンのCMで、日本眼科医会は緑内障について早期発見と定期的な眼の検診の必要性をTVやラジオで訴えている。また、3月中旬の世界緑内障週間には日本緑内障学会の「ライトアップinグリーン運動」が催され、愛知県でも名古屋のテレビ塔が緑色にライトアップされる。この緑内障は岐阜県多治見市で2000年9月～2001年10月に行われた大規模な疫学調査(多治見スタディ)で、40歳以上の住民の20人に1人は罹患していることが判明している。緑内障は早期に発見して適切に眼圧をコントロールすることで視野や視力の障害の進行速度を緩めることができる疾患であり、アイフレイルに関わってくる最も重要な疾患である。しかしながら、よほど手遅れの状態になるまでは自覚症

* Koji Hirano : トヨタ記念病院眼科

状に現れてこないため、早期の段階で見つけられるきっかけとして、検診での眼底検査を受けるよう周知するものである。ちなみに筆者は 20 歳代の新入医局員時代に、眼科医局の先輩が考案された視野検査装置の試験的被検者となったのがきっかけで右眼の緑内障が発見され、それ以来点眼治療を続けている(残念ながらこの検査装置は発売には至っていない)。

医療者は国民に向けて様々な用語を提唱している。メタボしかり、ロコモしかりである。「アイフレイル」という言葉を提唱するのは、国民にとって生活の質の維持や健康寿命の延伸に関わる視覚を守っていきたいという考えに基づいている。緑内障に代表される、加齢に関わって視機能に重大な影響を及ぼす疾患を早く見つけて早く治療が開

始できることを願ってやまない。そのためにも、国民には 40 歳を超えたら眼科検診を受けられることをお勧めするものである。

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) 荒井秀典：フレイルの意義．日本老年医学会雑誌 2014；51：497-501
- 2) 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 総括研究報告書 後期高齢者の保健事業のあり方に関する研究(研究代表者 鈴木隆雄)．<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25215> 2022 年 10 月 5 日閲覧
- 3) 辻川明孝：「アイフレイル」対策活動．日眼会誌 2021；125：459-462

「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

副委員長兼編集者

稲垣宏 佐藤寿一
杉浦一充 関戸好孝

委員

安藤雄一 稲福繁 神谷英紀
齋藤伸治 杉浦真弓 高木宏彦
平野耕治 山内一信 高若林俊彦

担当副会長

加藤雅通

担当理事

問瀬光人 浦田士郎

令和4年12月26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
