

現代醫學

Vol. 70 No. 1

1 巻頭言：柵 木 充 明

—座談会—

2 在宅医療の現状と今後の展望—かかりつけ医が在宅医療を担うのか—：野 田 正 治^{ほか}

—特集：卒前医学教育の変革～より能動的に、より実践的に～—

12 卒前医学教育の変革～より能動的に、より実践的に～：佐 藤 寿 一

16 アクティブラーニングの実践例～PBL(問題志向型学習)チュートリアル, TBL(チーム基盤型学習), 他～：
近 藤 猛

21 医学教育における模擬患者参加型教育の実践とその役割：阿 部 恵 子

26 学習能力の新たな評価法～CBT(コンピューターを用いるテスト形式)とOSCE(客観的臨床能力試験)～：
石 原 慎^{ほか}

30 診療参加型臨床実習の導入：宮 崎 景

—特集：間質性肺炎・肺線維症アップデート—

35 序～間質性肺炎を特集するにあたって～：今 泉 和 良

37 特発性肺線維症の診断と治療：片 岡 健 介

41 肺線維症の画像診断：藤 田 浩 平^{ほか}

47 肺線維化の細胞分子機序：坂 本 考 司

53 肺線維化におけるメカニカルストレスの役割：伊 藤 理

57 間質性肺炎に対する肺移植：松 田 安 史^{ほか}

—臨床トピックス—

64 胸部大動脈血管内治療と脊髄障害：坂 野 比 呂 志^{ほか}

69 植込型補助人工心臓治療におけるドライライン感染制御：六 鹿 雅 登

73 縦隔腫瘍に対する低侵襲手術：奥 田 勝 裕

78 ネフローゼ症候群：診断と治療の進歩：石 本 卓 嗣

82 関節リウマチの実地診療における整形外科医の役割：高 橋 伸 典

86 病気だから安静？それとも病気だからこそ運動？—運動の必要性を再考する—：尾 川 貴 洋

—病理の現場から—

90 パーキンソン病患者に発生した出血性胃潰瘍の1剖検例：中 村 律 子^{ほか}

—グラフ—

94 高齢者の皮膚の特徴と疾患：春 原 晶 代

98 心室肥大とQT間隔の読み方：渡 邊 英 一

報告要件, 届出要件：田 邊 昇

治療抵抗性統合失調症とクロザピン：高 木 宏

『現代医学』の歩み：山 内 一 信

編集後記：直 江 知 樹

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 70 No. 1

June 2023

CONTENTS

- 1 Foreword : M. Maseki
- SYMPOSIUM—
- 2 Home Medical Care, Including Family Doctor System : M. Noda et al.
- SPECIAL FEATURES : Innovation of Undergraduate Medical Education~More Active and Practical—
- 12 Innovation of Undergraduate Medical Education : J. Sato
- 16 Examples of Active Learning Implementation~PBL(Problem-Based Learning) Tutorial, TBL (Team-Based Learning), and More : T. Kondo
- 21 Practice and Roles of SP Based Education in Medical Education : K. Abe
- 26 New Evaluation Methods for Academic Competence ~CBT & OSCE~ : S. Ishihara
- 30 Clinical Clerkship: How to Introduce Medical Student Participation in Patient Care : K. Miyazaki
- SPECIAL FEATURES : Interstitial Pneumonia and Pulmonary Fibrosis Update—
- 35 Introduction in Featuring Interstitial Pneumonia : K. Imaizumi
- 37 Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis : K. Kataoka
- 41 Radiological Features of IPF : K. Fujita
- 47 Molecular and Cellular Mechanisms of Pulmonary Fibrosis : K. Sakamoto
- 53 Role of Mechanical Stress in Pulmonary Fibrosis : S. Ito
- 57 Lung Transplantation for Interstitial Pneumonia : Y. Matsuda
- CLINICAL TOPICS—
- 64 Thoracic Endovascular Aortic Repair and Spinal Cord Injury : H. Banno
- 69 Infection Control for Driveline in Implantable Ventricular Assist Devices Therapy : M. Mutsuga
- 73 Minimally Invasive Surgery for Mediastinal Tumors : K. Okuda
- 78 Nephrotic Syndrome : Recent Progress : T. Ishimoto
- 82 The Critical Role of Orthopedic Surgeon in the Clinical Practice of Rheumatoid Arthritis : N. Takahashi
- 86 Reconsideration of the Necessity for Exercise after Getting Sick : T. Ogawa
- FROM PATHOLOGY PRACTICE—
- 90 An Autopsy Case of Parkinson's Disease Died from Hemorrhagic Gastric Ulcer : R. Nakamura et al.
- GRAPHS—
- 94 Skin Aging and Diseases : A. Sunohara
- 98 Ventricular Hypertrophy and QT Interval : E. Watanabe
- OPINION—
- 105 Some Misunderstandings of Obligatory Notification by Physicians : N. Tanabe
- 107 Treatment-Resistant Schizophrenia and Clozapine : H. Takagi
- 109 History of Gendaiigaku : K. Yamauchi
- 112 Editor's Note : T. Naoe

巻頭言

「現代医学」誌第70巻の刊行にあたって



公益社団法人愛知県医師会 会長 柵木 充明

昭和25年11月に創刊した「現代医学」誌は、初刊から今日までの73年にわたり発行を続け、今回第70巻という節目を迎えることができました。

これまで刊行を続けることができましたのは、創刊より会員の先生方を始めとする多数の読者の皆様のご支持と、昭和から令和の時代に至るまで、本地方を中心としてご活躍をされてきた多くの先生方によるご執筆の賜であり、この場をお借りして感謝申し上げます。

医学という分野は常に発展を遂げておりますが、本誌もその例外ではなく、この10年で大きな転換期を迎えることとなりました。平成26年発行の第62巻2号より、従来の冊子体での刊行を取りやめ、本会会員のみが閲覧できるオンラインジャーナルとして発行することとなり、令和2年発行の第67巻2号からは、インターネット環境があればどなたでも閲覧いただけるオープンジャーナルに形態を転換し、以降、愛知県医師会ホームページにて広く内容を公開しております。

オープンジャーナル化以降、本誌へのアクセス数は年々増加を続けております。このことは、現代における幅広い分野からの知見や、関心の高いトピックスを取り上げる本誌の編集方針が、医療分野に携わっておられる読者の皆様の需要に応えるものであるからと考えております。

本誌は「座談会」、「特集」、「臨床トピックス」、「グラフ」、「オピニオン」の5つのカテゴリで構成されておりますが、今号でも特集を始めとする各カテゴリにおいて、多くの先生方に興味深い論文をご寄稿いただき、また、今年5月12日に開催された座談会「在宅医療の現状と今後の展望 一かかりつけ医が在宅医療を担うのかー」の内容を収録しております。

これからも本誌が、学術専門団体である愛知県医師会が発行する医学専門雑誌として、読者の皆様に引き続きご支持をいただけるよう、発行者並びに編集者一同取り組んでまいります。

文末にあたりまして、読者の皆様と、著者を始めとする関係者の皆様に深く御礼を申し上げ、刊行のことばとさせていただきます。

座談会 (2023 年 5 月開催)

在宅医療の現状と今後の展望 —かかりつけ医が在宅医療を担うのか—

【司会】野田 正治*
【出席者】杉山 敦# 川越 正平** 新田 國夫##
(発言順)

在宅診療を扱う医療機関数および看取り数の推移

野田 本日は、「在宅医療の現状とかかりつけ医の体制づくり」についてお話しいただきます。

座談会を始めるにあたり、まず、在宅診療に関わる医療機関数と看取り数の推移を見ておきたいと思います。

東海北陸厚生局によると、愛知県において新規に申請した指定医療機関の中で、診療所の名前に「在宅」とついている診療所だけをピックアップすると、令和5年の4月までのわずかな期間を見ても右肩上がりに増えています(図1)。

このように在宅医療に関わる医療機関が増えるのは嬉しいのですが、我々が地域包括ケアを始めた当時に描いていたのと同じ在宅医療をこの方々が行っているものとは、なかなか考え難いところがあります。特にサ高住(サービス付き高齢



野田 正治氏

者向け住宅)を中心とする施設医療で在宅専門の医療機関も多くなってきましたが、認知症やフレイルの方々がこのような施設に入所されることになると、囑託医のいる特養(特別養護老人ホーム)は別として、本来は『かかりつけ医』がそこへ訪問診療に行けば済む話なのですが、サ高住には大抵、協力医療機関があり、そこへ「紹介状を書け」と言われて、我々かかりつけ医も患者のこれまでの経緯を書いてお送りするということになります。

しかし、その後どんな経過をたどり、いつお亡くなりになったのかは全く連絡がないままで、ご家族から「いついつ亡くなりました」と報告を受けるに留まっているのが現状です。このように、“住みなれた街で最後まで”という在宅医療の理想とは少し違う世界に入ってきているのではないかと思います。また、在宅をうたう診療所の先生方が医師会に加入される割合が非常に少ない。医療機関の新規登録数を見ても、約半数にも満たない。

* Masaharu Noda :

公益社団法人愛知県医師会 副会長

Atsushi Sugiyama : 杉山外科医院 院長 /

前松本市医師会長 / 長野県医師会在宅医療推進委員会

** Shohei Kawagoe : 松戸市医師会 会長 / あおぞら診療所 院長

Kunio Nitta : 一般社団法人 全国在宅療養支援医師会 会長
一般社団法人 日本在宅ケアアライアンス 理事長

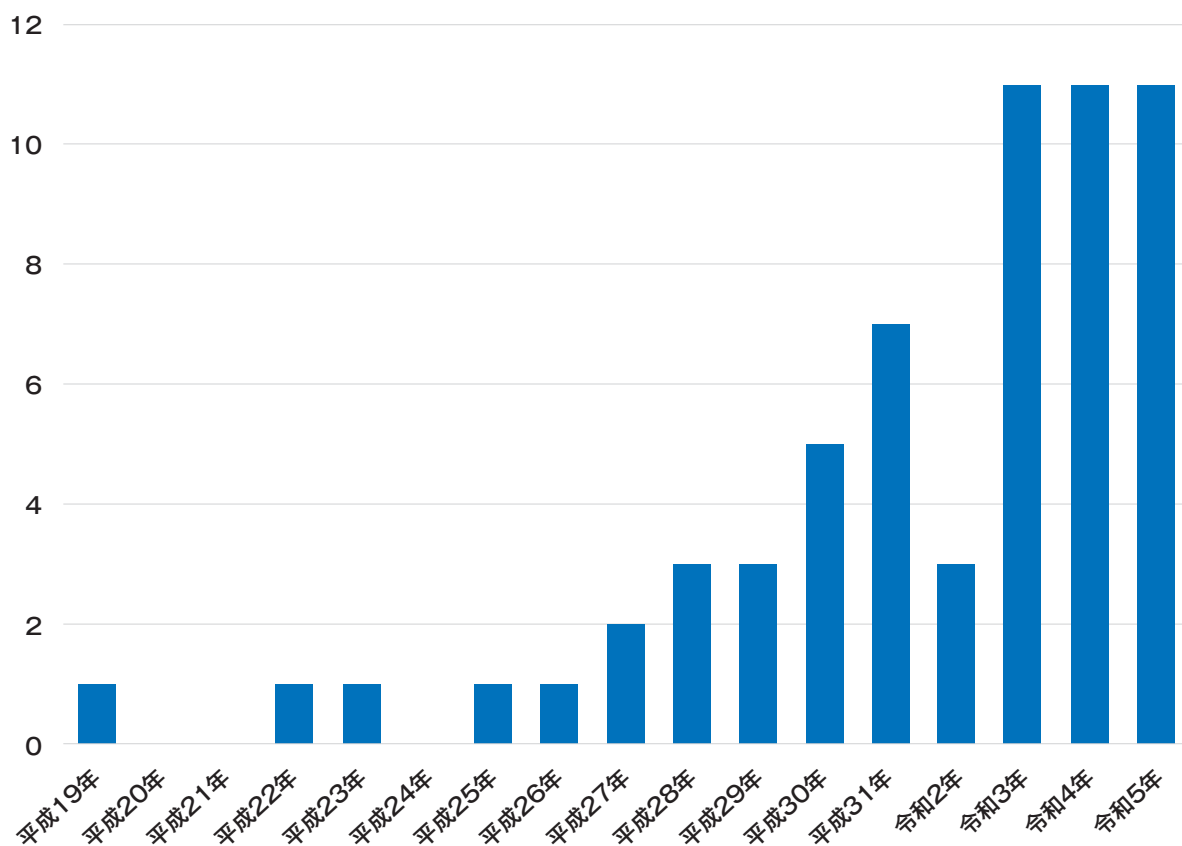


図1 愛知県における、医療機関名に『在宅』が付く新規指定医療機関数

そうすると、地域との連携もなくなり、地域で構築してきたネットワークにも参加されていないということになって、何をおやりになっているのかは我々には全く見えてこない。つまり、患者さんが高齢者施設に入居すると、そこで独自の医療が独立して行われているという状態になってしまっているわけで、こうした傾向はおそらく将来どんどん加速していくかもしれない。そうすると、我々が描いていた、「かかりつけ医が最後まで自宅で診る」のとは異なる世界がこれから描かれる可能性があります。それがこの先続いていくのか、または別の潮流が出てくるのか、皆さまにご意見をいただきたいと思います。

「かかりつけ医」を再考する

そうすると、『かかりつけ医』とは何だということになってきます。『かかりつけ医』のあり方につ

いては、厚生労働省をはじめ様々ところで議論がされていますが、「地域でいろんな健康事業に携わりながら患者さんをまるごと診ていく」ものであり、いわば中学校の学級担任の先生みたいな存在で、生徒一人ひとりの全体を把握していくようなものです。それが当初描いていた『かかりつけ医』だろうと思うのですが、それから外れている施設の専門の先生たちが『かかりつけ医』と呼ばれてよいのだろうかという疑問も湧いてきます。

そして次に、全国の死体取扱件数(警察庁資料)を見てみますと、平成24年頃までは急激に増加していましたが、それ以降はしばらく減少しています(図2)。これは地域包括ケアを推進してきた成果の表れと考えています。しかし、令和3~4年にコロナが流行すると、死体取扱件数が増えてしまいました。

また、総死亡数に対する検案を受けた割合であ

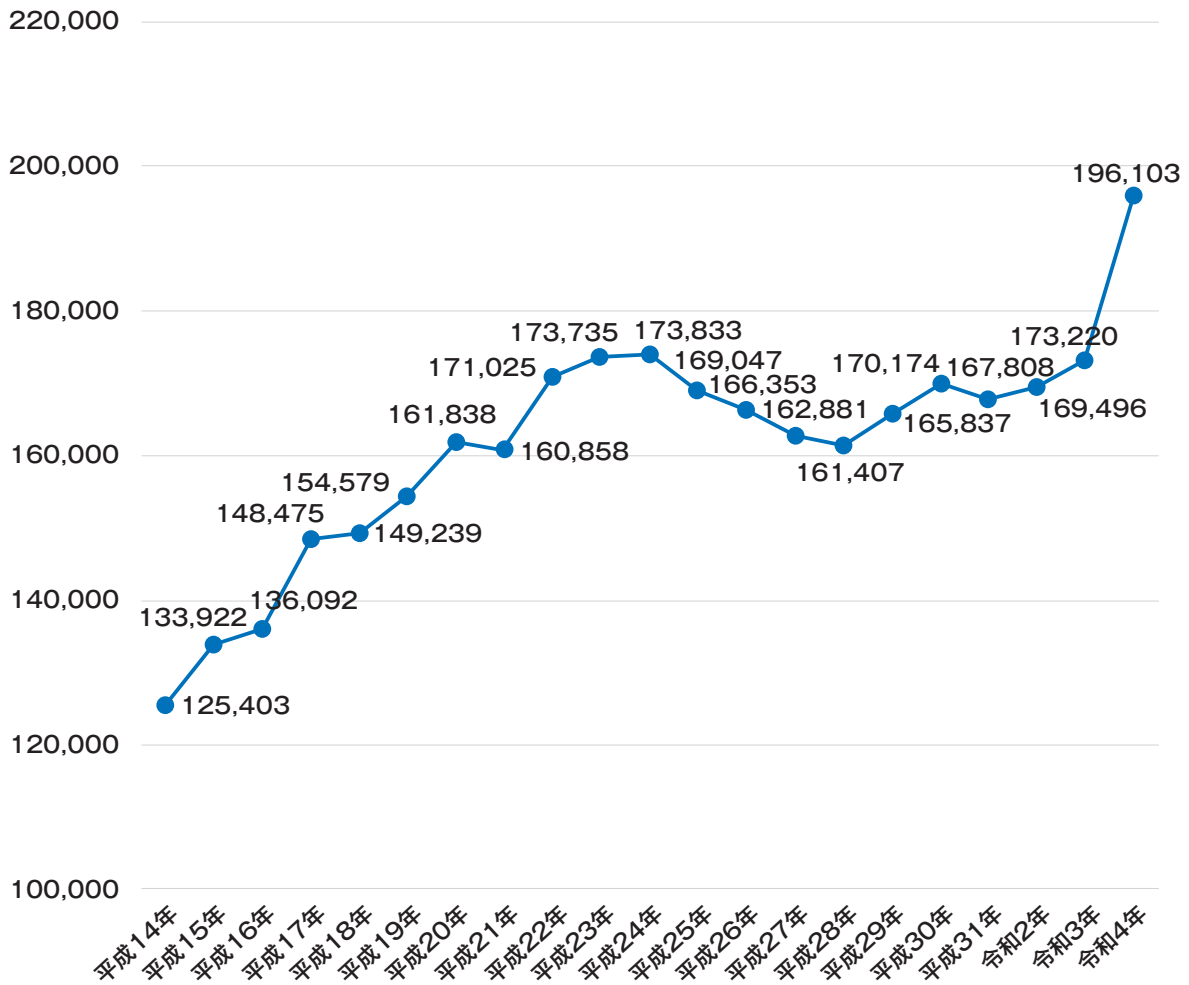


図2 全国の死体取扱件数

る検案率についても、例えば東京都ではかつては20%を超えていましたが、減り続けたことで令和元年には17%まで落ち込み、東京も下がってきたと思ったら、コロナの2年間で大きく増えてしまいました(図3)。日本全体が同じ傾向にあり、総死亡数が実際に増えるだけでなく、我々の看取りではない自宅での検案を受けるという、我々としては一番避けたい状況が増えてきたことは、今まで目指してきた地域包括ケアが、今回のコロナで敗北したと思えなくも無いと感じています。

在宅医療の実態調査

野田 それでは最初に、長野県全県の在宅医療の

実態調査を行った杉山先生の報告から始めたいと思います。

杉山 長野県は、歴史的には医師数が少なく、往診の伝統がベースにありました。現代的な在宅医療を進めなければいけないということから、10年前に長野県医師会の中に在宅医療推進委員会が設置され、そこで看取りの数を含めた在宅医療の実態を継続して調査しています。看取りを年間30人、50人行う医師もいますが、1~4人の方も多数います。看取りのロングテールを太く長く、すなわちかかりつけ医の延長として小規模で在宅医療を実施している医療機関を増やすことを目指してきました。

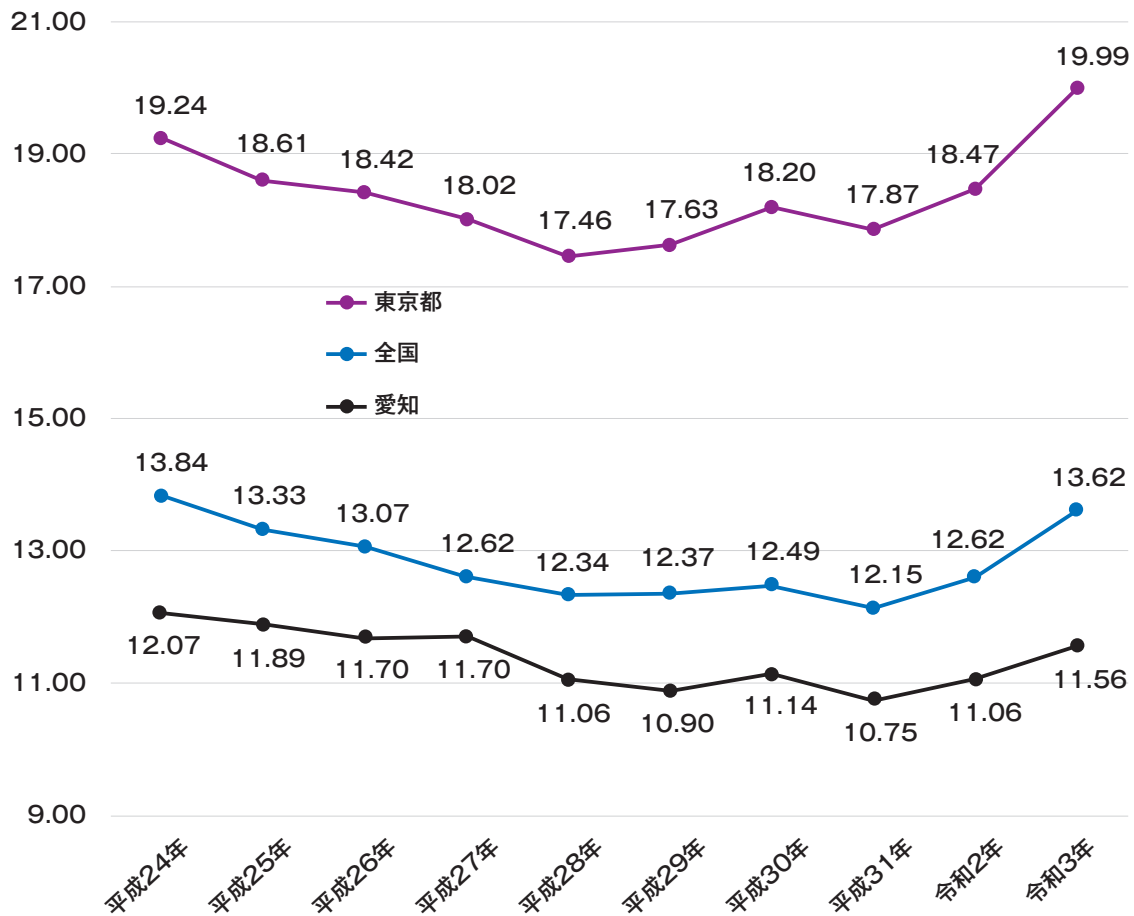


図3 全国、東京都、愛知県の検案数(%)

アンケートは県医師会に加入していない医療機関も対象にして、3年に1回実施しております。令和4年度調査は、1,361医療機関中890件の回答があり、回答率は約65%、そのうち約45%が在宅医療を行っていると回答しています。在宅医療を行っている医療機関数は、平成25年から平成28年までは大きく増えましたが、その後、横ばいから若干の減少に転じています。

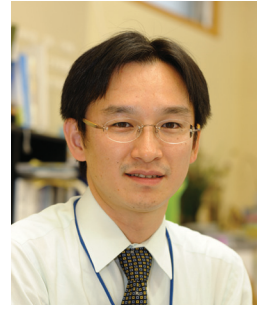
在宅の看取りの数は、平成25年には2,730人でしたが、令和4年度は4,586人となり、長野県では6万数千人が亡くなっているので、約17.5%になります。純粋な自宅での看取りはもちろん増えておりますが、爆発的なものではなく、むしろ訪問診療に対応しているグループホームや介護付き老人ホーム、また嘱託医の診療対応施設の看取

りの数がいずれも増えていきます。

看取り数の経年的な変化については、年間で5～14人、あるいは15～29人を看取る大規模または中規模な医療機関の数が増えております。一方で、看取り数が1～2人、あるいは3～4人のところは、むしろ縮小傾向にあります。これは、高齢の医師がリタイアされたり、在宅医療はある程度の件数を引き受けないと経営的に成り立たないということで身を引かれたことも、減少の要素として考えられます。一方で中堅の方たちはもう少し頑張ろうということで、年に十数人、月に1人ぐらいの看取りをする方が増えている状況です。訪問診療している医療機関の医師数と年齢構成については、1人診療所が最も多く、年齢構成は60～65歳がピークであり、80歳以上でも在宅医療



杉山 敦氏



川越 正平氏

を行う先生方がたくさんいらっしゃいます。後期高齢者でも現役で頑張る先生方を含めて在宅を行う医療機関の数が保たれています。

また、調査の初期には若い世代が少なかったのですが、2世、3世も含めて30~40代の若い世代が少し増えています。しかし今後、在宅医療を行う医療機関が大幅に増えることは難しいと予想されることから、むしろ、今の力を伸ばして件数的な部分をなんとか維持し、継承しながら、在宅医療そのものの質を高めていくことが必要だと思います。

社会福祉法の改正によって地域共生社会を創るという国の主張のように、今まで高齢者の在宅医療とは違う枠組で行われていた子どもや障がい者に対する医療に対しても応用し、在宅医療の質を高めていくことが必要ではないかと強く思っております。

しかし、これは口に出すのは簡単な一方、行うのは難しい問題であり、重層的支援体制という言葉は綺麗なのですが、支える法律の違いや縦割り行政の弊害などから、なかなか連動して動かない現状にあるかと思えます。

このような問題を解決するためにも、在宅医療の質を高めていくことが必要です。繰り返しになりますが、さらに現在の力を量と質の両面から改善しながら維持すると共に、若い世代に継承していく必要があると思えます。

野田 長野県の現状を説明していただきましたが、同じような問題にはどの都市でも直面していると思えます。

川越 非常に重厚な資料を見せていただいて、次の対応を考える上での勉強になりました。看取り

の数は絶対数としては増えているのでしょうか？

杉山 看取り数は増えています。取り組む医療機関数としては、大規模なところの比率が増しているものの、全体としては若干減っています。そのような中でも中堅の先生の看取りの数は5~20人と増えています。

川越 10年前に目指したのは、看取りが0だった人が1になるとか、1だった人が3や5になるっていうものだったかと思えます。

杉山 在宅医療を皆でやることを目標にしてきましたが、そのあたりの数が減っています。

川越 看取り数が0だった医療機関が1や3になる要素と、1や3だった医療機関が5になって、他方で1~2件や3~4件の医療機関数が減少する要素などの差引の結果を見ている可能性もありそうです。実際に地元の医師会の先生方のパフォーマンスについて、どのように感じておられますか？

杉山 これまでやっておられた方が、在宅を控えるようになったケースも多々あるのではないかと思います。

川越 1~2だった人が3~5になった事例や、5~20、30と看取りをされるようになった方も当院の周りにはいらっしゃいます。一方、ご指摘のように、10年経つと同じだけ年もとるので、徐々に活動を縮小する方向で考える先生がいらっしゃるの当然のことと思えます。従って、新規開業の動向も大事になりますが、長野県のデータではそこがあまり伸びていないということでしょうか。

医師会非会員の先生が多いという話も野田先生からご指摘ありましたが、これも残念な印象です。私の地元の場合、「仁義はちゃんと守りましょ

う」という話をしています。医師会の会議もオープンにしており、歯科医師会、薬剤師、看護師、ケアマネ、それから行政も入って毎月1回の会議をしています。そのため、例えば病院から退院するときに「元の主治医に相談せずに新しい在宅医に主治医をお願いする」というのはルール違反に当たる」というようなことは折々にお話をさせていただいています。まずは元の主治医にお尋ねして、在宅医療は引き受けられないということでしたら、紹介書を書いていただいた上で、別の医療機関がお引き受けするという流れを推奨しています。実際にあおぞら診療所の場合も、仮にもともと主治医がいらっしゃる場合には「必ずご紹介状をいただかないとご相談を受けられません」という形にしてトラブルが起きないように対応させていただいています。

障がいや子どもの分野とのつながりが、今後ますます重要になるということは肌で感じています。国から「領域を横断的にやりましょう」という掛け声はかかっていると思いますが、現場ではどうしてもバラバラに発想しがちだということでしょうか？そこは行政の役割分担のあり方から見直してもらえないでしょうか？

杉山 私は今年度、県の第8次保健医療計画の策定に関わっています。コロナ対策でお金を使いすぎてしまった、社会保障費全体の圧縮が必要であるとの財務省の考えを反映した厳しい内容の策定ガイドラインが示されています。そこには各課長が出席していますが、県の担当部署に諸課題を相談をすると、やはり縦割りの対応になっています。高齢福祉課と障がい福祉課と医療政策課は、それぞれの法律の範疇で施策を考えるので、「県の方で変わってくれないと市町村の健康福祉部内の横断なんてとても無理ですよ」ということを言っています。地域包括ケアを扱う全県の在宅医療推進連絡協議会があり、多職種の方が参加されており、そこには県庁の複数の関連部署も参加するので、そのような枠組みで施策を考えないといけません。県が変われば市町村も変わるわけですが、社会福祉法の精神を具体化する施策を十分なスピード感と方向性をもって明示できているか課題が多いと



新田 國夫 氏

思います。

野田 新田先生、お二人のお話を聞きになって、どのようなお考えをお持ちでしょうか？

かかりつけ医を選ぶのは誰か

新田 まず、杉山先生の統計を見て、2016年に厚生労働省で開いた全国在宅医療会議を思い出しました。その時に在宅医療に関する統計調査の話がありました。そこでも看取り数を調べており、1~4人までの看取りの数が少なく、5~14人未満、14人~29人が多いという結果でした。その時の状況と現在の長野県の状況は大きく変わっていません。私たちがその時に目指したのは、かかりつけ医が在宅で1人でも2人でも看取ることです。日本医師会において「在宅医療はかかりつけ医にお願いしたい」と提言していました。そこから約10年経過して、かかりつけ医の在宅は広がったかということ、広がっている様に見えません。

このような状況の中で国民の側はどうでしょうか。地域で暮らすことから、施設への転換が進んでいます。従来型の地域の施設(特養・介護老人保健施設)の中にいる限りは、その地域の医師会も含めて関与ができました。しかし、新しい老人ホームなどの枠組みができて、地域の医師会とは距離ができてしまった。新しい施設には増加する高齢者を24時間体制で見る必要があり、新たにメガ在宅(高齢者向けの大規模在宅医療施設)が増えました。メガ在宅には非常勤医師と3,000人以上の施設の患者がいます。そこでは入所者一人一人「かかりつけ医」と協力するのではなく、メガ在宅の方で医師を組み込む形をとっています。しかしながら、これは真の意味での在宅医療とは言えませ

ん。もちろん私たち『かかりつけ医』もコロナ禍でも対応していましたが、それだけでは量としては少なすぎました。この背景には超高齢家族形態への変化、本人の意思決定ができていない現状があり、その結果 1980 年代、重度心身障がい者が施設から普通の暮らしの場へ転化をもたらした、その為には自己責任を伴うとした現代から、今は高齢者には逆転現象が起きています。施設在宅が良いとか悪いとかいう観点ではなく、私たちが施設在宅にも対応しなければいけないと思います。

『かかりつけ医』を誰が選ぶのかというと、本来は患者が選ぶのです。そうであるにも関わらず、その保証や支援が不十分なために、施設を作った業者が勝手に決めているわけです。さらに言えば、終末期(ACP)も患者が選択すべきものです。その選択肢もないままに施設長によって選択が行われて、結果として様々なことが起こっています。高知県のある市が出したデータによると、「特養の 60%、グループホームの 50% が病院で看取られる」とされています。施設が最後の場所ではなくなっているのです。救命できる人は私たち在宅医が助けるのですが、そうではない人が病院に運ばれてきて、1日2日の入院で亡くなるということを繰り返しています。その背景には「施設がその人にとっての最善の医療への対応ができていない」という問題があります。在宅に関わる『かかりつけ医』が外来から施設まで、継続的に関わることができるように進めていくべきだと思います。かかりつけ医が1人でする必要はありません。いわゆる「面」でするのですが、まずは『かかりつけ医機関』の質の問題がある。また、1人開業体制では継続しにくいという問題もあるので、地域でどのように協力して対応できるかという点も含めて、今こそ真剣に考えるべきだと思っています。

野田 有料老人ホームをはじめとする療養施設がダメだという訳ではありません。しかし、医師が「自宅に行く」と言っても、独居の場合などはケアマネージャーから「とてもじゃないけどサポートは無理です」と言われてしまい、入居できる施設を探してもらって終わりになるケースが多いです。何十年も診てきた方と、そこで縁が切れてしまう。

できるだけ一生懸命紹介状を書くのですが、全部は伝わりません。残念ながら私たちには、その方々が本当に望ましい終末期を迎えているかどうかは分かりません。

在宅専門の施設が増えてきたというデータを示しましたが、ニーズがあるから増えるのです。新規に『在宅』と銘打って経営できるので、今後もその需要は増えていくだろうと思います。できればそれらの先生方にも医師会に入っていていただいて、地域の中で一緒に議論できると良いのですが、現状は溝が深くて話をしたこともない在宅専門の先生がいるのが普通になっています。メガ在宅施設はまだ松本市にはないと思いますが、同じことは起こりつつあるのではないかと思います。

これからの施設医療

杉山 松本市では最近、特定施設である有料老人ホームが協力医療機関の契約を突然解除しました。今後は、20 数名の入所者については在宅医療専門クリニックへの主治医交代をするというのです。その診療情報提供書を老人ホーム施設長から求められるというできごとです。その専門クリニックは訪問看護ステーションの建物にオフィスを置き、一人で開業されている方で在宅医療のあり方について繰り返し話をさせて頂き、開業時医師会に入会してもらいました。年間に 50 名ぐらいの看取りをされて 2 年が経ちました。長野県にはメガ在宅といえるような医療機関は今のところないと思います。

野田 今後、在宅医療よりも施設医療のニーズが増えそうですが、川越先生いかがでしょうか。

川越 施設の在宅医療や看取りが増えていることは確かです。その一方で、特養の入所待機者が減っていることや、要介護 2 以下の方も特養に入れるようにしたほうが良いのではないかという議論も始まっています。後期高齢者の数はいずれ頭打ちになり、減少します。高齢者数のピークに合わせて施設を作ることは経済合理性に欠けるものと思います。在宅だけで全てのニーズを受け止めることには限界があるので、そこをよく見極めながら施設整備や支援策を進める必要があるものと思

ます。松戸市の場合、前期の第7期介護保険事業計画からできるだけ特養や施設は作らないという方針でこの6年やってきました。給付分析をした上で、空床や待機者のデータに基づいて計画を検討した結果です。地域の中で住み替えることができれば、『かかりつけ医』が今まで通り主治医を担うこともできるので、施設との間にそういった関係性を築くことを目指しています。

野田 高齢者の数はこれから増えるがどこかで頭打ちなり、今度は減少してくると見込まれています。その時、高齢者はもう一度在宅に戻ってくるのでしょうか。新田先生、ご意見をお願いします。

新田 私は住まい方の選択がなされると思います。例えば、施設が居心地の良い暮らしの環境を作ったらそこを選択すると思います。ただし、施設は「人生最後の場所」というイメージが強く、施設としての限界があるため、それまではこれまで通り暮らしの場に最後まで留まる選択をされる方が多くいると思います。しかし現状は、本人の住まい方の選択が、子どもによってなされていることが問題です。もう一度、国民目線で自らの選択をする権利を作る必要があります。

先ほどの施設の話に戻ります。看護小規模多機能型居宅介護(看多機)にはがんを抱える一人暮らしの方が増えており、高齢者ホスピスに代わりつつあります。入院したくないという人が多いので、看多機に入る人が増えています。本来は、在宅でも看多機でも在宅医がきちんと診られれば良いので、同様の新しい形が地方でも作られていくと思います。

川越 居宅にしながら施設と大きく見劣りしない医療やケアが提供されるとしたら理想的です。居宅だけで支えるのではない、もう一つの居場所を必要に応じて活用するという観点から、小規模多機能施設や地域包括ケア病棟は拠点になると思います。これらをうまく使いながら、ベースは家にいられる仕組み作りに力を入れるのが一つの方法だと思います。そこにやはり、医師会の存在がすごく重要だと感じています。共同利用施設として訪問看護ステーションを持っている医師会もあるでしょうし、全国に66ある医師会病院や、ケア

マネ事業所・地域包括支援センター・在宅医療・介護連携支援センターなども医師会員をサポートできます。医師会員が診療する時に、一人の力だけでできることに限りはありますが、足りないところをサポートしてくれるたくさんの“応援団”=多職種がいます。彼らとタッグを組んで、地域全体で患者さんに必要なものを総合して提供できる状況を整えていく必要があると感じます。

かかりつけ医を取り巻く法整備

野田 我々は自宅に住んでいる方に対して、外来から始まった社会的なサービスの相談に応じています。それを『かかりつけ医』とイメージしてきたのですが、施設医療に入られた場合には、一度関係性が絶たれてしまうため、今後再構築する必要があります。そのような状況をふまえて、最後に「かかりつけ医とは何か」をもう一度改めて議論したいと思います。

新田 私は日本医師会のワーキングメンバーとして、『かかりつけ医』について議論してきました。日本医師会では、「4病協のかかりつけ医の定義」があって、その中での『かかりつけ医機能』という表現をしています。『かかりつけ医』のいる医療機関が果たすべき能力のことを『かかりつけ医機能』と呼んでいます。ここでの『かかりつけ医』と『かかりつけ医機能』が分かり難いのですね。

全世代型社会保障構築会議の報告書には、「地域のそれぞれの医療機関が地域の実情に応じてその機能や専門性に応じて連携しつつ、かかりつけ医機能を発揮する」ように書かれています。それは身近な地域における日常的な医療の提供です。「健康管理に関する相談を行う機能をベースに検討すべき」ということは、この中では在宅医療は『かかりつけ医』の定義に入れていないのですね。今それを入れてしまうと、在宅医療を行う医療機関は少ないので、『かかりつけ医』がその分少なくなってしまいます。そのため、『かかりつけ医』の定義には在宅医療を必須事項に含められないということが、この社会保障構築会議の報告書なのです。

ところが厚生労働省の制度整備の概要の中では、

既に在宅医療が『かかりつけ医』の定義に入っています。「慢性疾患を有する高齢者、その他の継続的に医療を必要とする者を地域で支えるために必要なかかりつけ医機能を確保して、日常診療の総合的継続的实施、在宅医療の提供、介護サービス等の連携について」としています。

さらに言えば、報告の問題が出てきます。「都道府県知事は報告した医療機関がかかりつけ医機能の確保に関わる体制を有することを確認して、外来医療に関する地域の関係者との協議の場に報告するとともに公表する」としています。地域の関係者との協議というのは、まさに医師会や行政です。ですから『かかりつけ医機能』についての協議の場を医師会に新しく作るよりも、在宅療養支援協議会の延長線に入れる方が、地域としては作りやすいと思います。

杉山 『かかりつけ医』の議論に関連して、例えばイギリス型のように「この医師のところしか受診することはできない」、「何ヶ月待ちで病院へ行く」というものを指針とするのは日本の医療の目指す形とは異なると思います。若干の修正は必要ですが、やはり国民皆保険を守り、医師は自由開業・自由標榜制で、その地域で必要と思われる医療を行うことが大切です。患者さんは医師がどんな人なのかを見ながらフリーアクセスする。こういうことを言う方が少なくなりましたが、とても大切なことであると思っています。

川越 日本医師会は杉山先生がおっしゃったことと同じで、『日本型かかりつけ医』を模索しています。財務省の圧力に対してきちんと対峙するためにも、日本医師会としてかかりつけ医ワーキンググループを発足して議論しました。国民が求めるものを含めて、かかりつけ医の機能をどのように強化していくのかかが問われるものと思います。

野田 最後に一人ずつ今日のお話全体を通してコメントをお願いします。川越先生いかがでしょうか。

かかりつけ医を補助する体制作り

川越 先ほど共同利用施設の話をしていただきましたが、『かかりつけ医』だけでは提供しきれな

い内容をいかにバックアップするかが重要だと考えます。その一例として、「リハビリテーション・栄養・口腔ケアを一体的に提供しましょう」と当たり前のように言われるようになりました。医療ケアのあるべき姿についての認識が前進したと言えます。そんな中、実際に『かかりつけ医』が栄養の指導や介入を適切にできるかという点、簡単ではないと思います。

一方で糖尿病専門医が外来診療をどのようにしているだろうか考えると、多くの病院では管理栄養士が外来栄養指導を別ブースで行う枠組みができています。病院以外の現場での栄養指導についても、同様に『かかりつけ医』が自分で行えなくても、地域として必要な指導が提供することができれば良いと思います。今年度から松戸市で始める取組みなのですが、糖尿病性腎症の患者さんに市内の病院を紹介して、その病院の管理栄養士さんに栄養指導をしていただく。一段落したら、また診療所にお戻ししていただくという形で専門的な指導が受けられることになりました。さらに、糖尿病性腎症重症化予防プログラムの中で、市の事業として医師会医師がピックアップした患者に対して、行政保健師や行政管理栄養士が半年間栄養指導を行っていただくスキームを作り、稼働することになっています。

さらに私たちの地区では在宅医療・介護連携支援センターを持っているので、管理栄養士の登録システムを準備しています。かかりつけ医のニーズを受けとめて、登録管理栄養士とかかりつけ医のマッチングのお手伝いをセンターが担当させていただき仕組みです。様々な方法のいずれかによって、機能として栄養指導を提供できればいいのだと思います。

杉山 在宅医療については量的には維持または減少という時期に差し掛かっていますので、内容の質を上げることに取り組みたいです。質を上げるために地域包括支援センターや訪問看護の体制その他の地域共生社会への応用を進展させていければと思います。今日のテーマのように、『施設の中へ適切な医療が入れる体制』ですね。それを何とか形にしていかなければいけないと思います。

介護保険に軸足をおいた安価な医療を目指すだけでなく、国民のために適切な医療がバランスよく提供されなければならないと強く思っています。

野田 新田先生、最後に全体をまとめてお話しいただけますでしょうか。

新田 国民にとって最後の暮らしの場の選択は重要な問題であり、施設であれ、自宅であれ、私たちは対応しなければなりません。昨年、日本在宅ケアアライアンスがケアサミットでそのテーマを扱い、在宅医療は「命、暮らし、生きがい」を支えるという話になりました。私たちは看取りだけでなく、暮らしや生き甲斐を支えるのだという思いです。それは在宅でしか叶えられず、その点が施設との大きな差だろうと改めて思います。

サミットの今年のテーマは「思い、願い、望み」

です。それを私たち在宅側も含めて、本当に叶えられているでしょうか？先ほど川越先生が出された「食べる」という話題は大切なことで、最終的には生き甲斐を支える要因です。つまり、命だけの問題が在宅医療の質ではないという話です。今のよう暮らしや生活がない限りは地域に暮らせません。生活がまずあって、介護が必要になったら介護が適正に行われ、そして在宅医療があると思います。

私たちは死亡診断書の死因に、本当の意味での『老衰』と書きたいものです。『かかりつけ医』がきちんと『老衰』と死因を書けるような体制作りを、愛知県医師会にはしっかりと進めていただきたいと思っています。

特集

卒前医学教育の変革 ～より能動的に、より実践的に～

佐藤 寿一*

内容紹介

昨今の卒前医学教育の改革のあらましについて述べる。膨大な医学知識に対応するための全国共通の必須内容を規定したモデル・コア・カリキュラムと効率よく学習するためのアクティブラーニング、そして、臨床実習に参加する資格試験としての共用試験、最後に卒前医学教育の世界水準に合わせて拡充した診療参加型臨床実習について述べる。

はじめに

卒前の医学教育は 2000 年前後を境として大いなる変革を遂げてきた。その象徴が 2001 年に公開された医学教育モデル・コア・カリキュラムである。

さらに、知識の定着の効率化の概念から、授業形態も、受動的な学習スタイルから能動的な学習スタイルへの転換が行われた。また、従来は卒後研修に任されていた基本的臨床技能や、患者とのコミュニケーション能力や医療安全を確保する能力などの態度の領域も、卒前医学教育で習得すべきものとされるようになった。

つまり、国民のニーズに基づき、卒前医学教育に求められるものが増大し、それに対応する

ために卒前医学教育の在り方に大いなる変革がもたらされてきたのである。

I. モデル・コア・カリキュラムの導入

近年の生命科学と科学技術などの著しい進歩により、医学の知識と技術の量は膨大となると同時に、新たな学問領域も生まれてきた。それに伴い、すべての医学の知識と技術を習得することは、もはや不可能となってきた。そこで、卒前医学教育においてそれまで各大学の裁量に委ねられていた教育内容を、すべての医学生が履修すべき基本的内容からなるコアな部分と、学生が主体的に選択履修できる内容に分け、前者は全医学部・医科大学で共通のモデル・コア・カリキュラムとして授業全体の 3 分の 2 の時間で学習し、残りの 3 分の 1 を各大学の特性を發揮しつつ医学医療の多様性に合わせるべき部分とした。

初版は 2001 年 3 月に策定、その後医療を取り囲む環境変化に伴い改訂を重ねてきている(2007 年度, 2010 年度, 2016 年度, 2022 年度)。2022 年度改訂版¹⁾では、「未来の社会や地域を見据え、多様な場や人をつなぎ活躍できる医療人の養成」をキャッチフレーズとし、医師に求められる基本的な資質能力として 2040 年以降の社会を想定し共通化した(表 1)。

II. アクティブラーニングの拡充

どのような学習形態が望ましいかを検討する

— Key words —

モデル・コア・カリキュラム, アクティブラーニング

* Juichi Sato: 名古屋大学医学部附属病院総合診療科 病院教授

表1 医師に求められる基本的な資質・能力

プロフェッショナリズム	情報・科学技術を活かす能力
総合的に患者・生活者をみる姿勢	患者ケアのための診療技能
生涯にわたって共に学ぶ姿勢	コミュニケーション能力
科学的探究	多職種連携能力
専門知識に基づいた問題解決能力	社会における医療の役割の理解

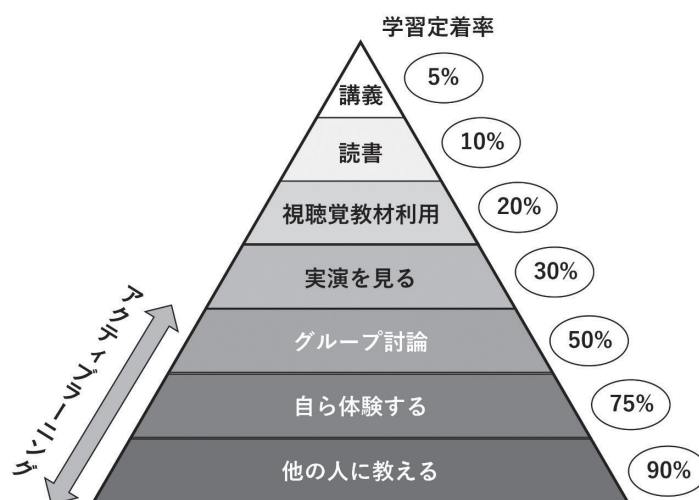


図1 ラーニングピラミッド

うえで参考になるモデルとして、旧・米国国立訓練研究所が提唱したラーニングピラミッドがある(図1)。7種類の学習方法について平均的な学習定着率(学習内容を学習者がどの程度覚えているか)の順にピラミッド形式で並べたものである。上部の4つがインプット学習、下部の3つがアウトプット学習に大別され、アウトプット学習がアクティブラーニング(能動的学習形態)であり、学習定着率が高い学習形態であることを示している。

従来の医学部の授業の多くは講義いわゆる座学であり、ラーニングピラミッドの最上部すなわち最も学習定着率が低い学習形態であった。膨大な知識や技術を習得するためには知識の定着の効率化が必要であり、医学部の授業では能動的学習形態の拡充が求められた。

知識詰め込み型の受動的学習形態に対して、1990年代後半から、学習者が自ら問題点を抽出し、その解決方法を見つける能動的学習形態である問題解決型学習(PBL: problem based learning)が導入され始めた。今では多くの医学部が、PBLチュートリアルという学習形態を採用している。医学生は8~10人の少人数グループに分かれ、症例シナリオをもとに、「事実の把握と問題点の抽出」、「仮説の立案」、「知るべきことの抽出」、「学習課題とその方法の立案」について自己学習を行い、その後自分で調べた内容を発表し合うグループ討議を行う。各グループにはファシリテーター(集団活動での目標を達成させるサポートを行うこと)を担当するチューターが1名ついている。名古屋大学では医学部4年生の4~10月の間、週2日ないし3日をPBLチュートリアルに充て

表2 基本的臨床技能実習で学習する内容

医療面接	清潔操作	患者安全
基本的身体診察法 ・バイタルサイン ・頭頸部 ・胸部 ・腹部(直腸診を含む) ・神経系 ・四肢, 脊柱	標準予防策, 院内感染対策	臨床倫理
	縫合	多職種連携教育
	心肺蘇生	診療記録
	採血	胸部 X-P 読影
		心電図の読み方

ており、この間に 18 の症例について学習する。

また表2に示す基本的臨床技能の実習を行っている。かつては研修医になってから身につけた技能を医学生のうちに、それも臨床実習に入る前に学習することになっている。

Ⅲ. 一定水準の臨床能力の担保

わが国の多くの大学においては、医学部4年生の後半ないし5年生から1年間ないし1年半の間、臨床実習が行われる。臨床実習では実際の患者に対して医行為を行う機会が生じる。それゆえ、臨床実習に出る学生には一定水準の医療能力を有していることが必須である。それを評価する試験が CBT (computer based testing) と OSCE (objective structured clinical examination) からなる共用試験であり、その試験に合格すると、学生は student doctor として認証され、臨床実習を行うことが許可される。CBT はコンピュータを用いた多肢選択式試験であり、知識のレベルを評価するものである。一方、OSCE は模擬患者の協力を得たり、シミュレータを利用して行われる試験で、診察場面や処置場面の設定の中で学生がパフォーマンスを行い、観察者(試験官)が評価を行うという試験であり、学生の医療技能および態度を評価するものである。

Ⅳ. 診療参加型臨床実習の拡充

医療の輸出入が盛んに行なわれ、医療者も患者も国際的に往来するようになり、今や医療の

グローバル化の時代である。しかし各国の医療レベルは一定ではない。医療レベルの決定因子である医学教育に目を向けると、国により教育年限も教育内容も資格制度もまちまちである。近年、それぞれの国の医学教育の質を一定の国際基準で評価し、その国の医療レベルが一定水準に達していることを担保するという世界的な潮流が現れた。それに呼応してわが国では 2015 年に日本医学教育評価機構が設立され、わが国の医学部・医科大学は順に医学教育分野別評価を受審し、評価基準に適合している旨を認定されている。

その評価基準の一つである臨床実習の期間については全教育期間の約 1/3 を充てることとなっており、多くの大学では臨床実習の期間を大幅に拡充する必要があり、そのためのカリキュラム改革が行われた。同時に臨床実習の内容も、従来の見学型臨床実習から診療参加型臨床実習すなわち学生が診療チームに参加し、その一員として診療業務を分担しながら医師の職業的な知識・思考法・技能・態度の基本的な部分を学ぶ実習であることが求められている。

おわりに

このたびの医師法の改正により、「大学において医学を専攻する学生であって、共用試験に合格したものは、前条の規定にかかわらず、当該大学が行う臨床実習において、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(政令で定めるものを除く。次条において同じ。)をすることができる。」(医師法第17条の2)の条文が加えられ、共用試験が公的なものとなり、それに合格した Student Doctor の医行為が公的に認められるようになった。それに見合う学生を育てるための卒前医学教育は時代のニーズに沿って今後さらに改革がなされていくものと思われる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 文部科学省高等教育局医学教育課：医学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改訂版),2023年6月14日閲覧, https://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/iryuu/mext_00002.html
- 2) 吉田一郎、大西弘高編：実践PBL テュートリアルガイド, 南山堂, 2004年

特集

アクティブラーニングの実践例 ～PBL (問題志向型学習) チュートリアル, TBL (チーム基盤型学習), 他～

近藤 猛*

I. アクティブラーニングとは？

アクティブラーニングには様々な定義があるが、ここでは大学でのアクティブラーニングについて論じた松下らの記述¹⁾を参考に、一方向的な講義を聴くだけでなく書く・話す・発表するなどの能動的な学習活動に関与することと考える¹⁾。アクティブラーニングを取り入れることによって、学習者はただ知識を取り入れるだけでなく、知識を実際に直面しうる問題に適用する練習をすることができ、より深い理解と応用力の涵養に繋がると言われている。

II. アクティブラーニングの意義

医師が医療現場で適切な判断やケアの提供を行っていくためには、知識の習得だけではない、幅広い能力の獲得が必要である。令和4年に改訂されたモデル・コア・カリキュラム(率前教育のカリキュラムの指針)は、その変化を受けて、医学生が習得すべき資質・能力として10の領域を設定した²⁾。その10の資質・能力の観点からアクティブラーニングの意義を述べる。

①プロフェッショナリズムの向上

アクティブラーニングでは、学生が自らの意思で学習に取り組むことが求められる。そのためアクティブラーニングに取り組む姿勢へのフィードバックや評価を通じて、責任感や倫理観を養うことができる。また、クラスメートとの協力を通じて、尊敬や共感を学ぶことができる。

②総合的に患者・生活者をみる姿勢

グループワークやディスカッションを通じて、症例や現実に近い問題に取り組むことで、臓器別の講義や試験では獲得が難しい、臓器横断的な視点・社会背景も含めた総合的な判断力を身につけることができる。

③生涯にわたって共に学ぶ姿勢

医学は日々進歩する分野であり、医師は生涯学習者であることが求められる。アクティブラーニングでは、学習者が自ら課題に取り組むことで、自己学習能力や自己評価能力を養う。また、その姿勢を評価することで生涯学習に関して学習者がもつ課題を見出し、支援することができる。

④科学的探究

アクティブラーニングでは、自ら課題を見出し、それに対する今までの知見を調べ、課題に適用するために吟味する。この過程は研究にも通じるためであり、研究者としての素養を育てるこ

— Key words —

PBL, TBL, アクティブラーニング, オンライン教育

* Takeshi Kondo: 名古屋大学医学部附属病院 総合診療科
病院助教

とも繋がると言える。

⑤専門知識に基づいた問題解決能力

医師は、患者の症状や検査結果と知識を照合して、正確な診断を立て、適切な治療法を選択する必要がある。アクティブラーニングは、問題解決の過程で批判的思考や分析力を養い、効果的な意思決定を行う能力の向上に貢献する。

⑥情報・科学技術を活かす能力

後述するように、アクティブラーニングでは様々なテクノロジーを活用するようになってきている。それを使用しながら学習することで、テクノロジーの利点や問題点に気づくことができる。また、情報・科学技術に関する問題や事例についてのディスカッションを行うこともできる。

⑦患者ケアのための診療技能

実践的なシミュレーションやロールプレイを通じて、学生は診療技能を実際の状況に近い形で練習することができる。これにより、卒業後すぐに医療現場で活躍できる技術を身につけることが可能となる。

⑧コミュニケーション能力

アクティブラーニングでは、学生が積極的に意見を交換し、議論を行うため、コミュニケーション能力を涵養することができる。また教員は適切な評価により、コミュニケーションに課題を抱える学生を見出し、支援につなげることができる。

⑨多職種連携能力

アクティブラーニングの中で、異なる専門分野の学生や専門家と協力する機会を作ることができる。これにより、多職種連携の重要性を理解し、効果的なチームワークを築く能力を養うことができる。また医学生のみでのディスカッションであっても、多職種の役割に目を向けるよう設計することで多職種連携能力を涵養することができる。

⑩社会における医療の役割の理解

症例に取り組む課題などの中で、医療の社会的な側面に触れる機会を作ることができる。これにより、社会における医療の役割や責任を理解し、患者やコミュニティに対して適切なサポートを提供できるようになる。

このように、アクティブラーニングは医学生が医師となっていくための幅広い能力の獲得に役立てることができる。

Ⅲ. アクティブラーニングの手法

アクティブラーニングを実践するためには、様々な手法が考案されている^{3,4)}。ここでは、その中でも医学教育に活用しやすいものをピックアップし、概要・特徴・有効な場面について解説する。

1. 問題基盤型学習

(problem-based learning : PBL)⁴⁾

【概要】小グループでシナリオに取り組み、課題の抽出や課題を解決するために知識やスキルを習得する教育手法。

【特徴】グループで協力し、症例などの問題解決の過程で自ら情報を収集、分析、評価し、新たな知識を構築していく。教員はチューターとしてグループの議論を促す。

【有効な場面】臨床的な知識の習得・臨床推論の学習・臓器横断的な視点の涵養・社会的/倫理的問題の考察など多くの場面で活用することができる。

2. チームベースドラーニング

(team-based learning: TBL)

【概要】1人もしくは少人数の教員がファシリテートする構造化されたグループ学習の方法。

【特徴】個人学習、チーム学習、アプリケーション活動の3つの段階から構成される。

【有効な場面】学習者が基本的な知識を習得した後、その知識をチームで共有し、実践的な状況で応用する能力を養いたい場合。

3. 反転授業⁵⁾

【概要】従来の講義で教える内容を事前学習にし、授業時間をディスカッションや実践的な活動に充てる教育手法。従来の授業では、知識を獲得が教室で行われ自宅の宿題で知識の活用していたのに対し、自宅で知識を獲得し教室で知識を活用するということで反転しているためこのように呼ばれる。

【特徴】自宅での自主的な学習と教室でのアクティブな学習活動の組み合わせ。

【有効な場面】学習者が自ら学ぶ意欲を持ち、教室でのディスカッションや実践を通じて、より深い理解や応用力を身につけたい場合。

4. シミュレーション

【概要】現実の状況を模した環境で、学習者が実践的な問題解決や技術の習得を行う教育手法。

【特徴】実際の状況に近い環境で学習ができ、リスクを伴わずに技術や知識の習得が可能。

【有効な場面】技術や知識を安全かつ効果的に練習し、臨床現場への適応力を向上させたい場合。

上記に例をあげたものを始めとし、アクティブラーニングには様々な手法があるが、その中でも PBL と TBL の手法を組み合わせた実践を紹介する。

IV. 実践例：PBL と TBL の手法を組み合わせたアクティブラーニングのオンライン化

PBL は症例に主体的に取り組むことができるアクティブラーニングの手法であるが、グループやチューターにより学ぶことができることが、ばらばらになってしまう⁶⁾。TBL では、学生に求められる主体性は下がるものの、少人数の教員により統一された内容を伝えることができる⁶⁾。そこで、名古屋大学では、PBL と TBL の手法を組み合わせた教育実践を行ってきた。また、コロナ禍を機にその実践をオンライン化し報告した⁷⁾。ここでは、その実践と前述の報告後の教育実践改善について述べる。

名古屋大学では医学部 4 年生に対して、5 月から 12 月にかけて全 12 シナリオの PBL を行っている。1 シナリオは 1~2 週間かけて学習される。シナリオでは、情報が提示された後、コアタイムと呼ばれる 60 分の時間に教員 1 名及び学生 9~10 名が集合し議論を通じて学修を進める。コアタイムにおいて学生は司会と書記を選び主体的に議論を進め、教員はファシリテーターとして議論の促進に努める。コアタイム終了時には学習課題を決め、次のコアタイムまでの間に学生は自主的に学習課題について学ぶ。それぞれのシナリオについての PBL が終了後、TBL の手法を取り入れたまとめセッションがおこなわれる。全体の流れは表 1 の通りであり、2020 年にオンライン化してからは、自己学習結果のやりとりはそれまでの図書室などでの交流からオンライン掲示板に、コアタイムは小会議室での議論から web 会議ツール (zoom) によるオンライン会議となった。

カリキュラムの評価として、学生・教員に継続的にアンケート調査を行っている。オンライン化に際して、それまで提出を求めていなかった自己学習を掲示板に投稿するようになったことで、教員からは学生の自己学習の質が上がったという声が上がった。一方で、後半のシナリオになるにつれて自己学習の質が下がり議論への熱意も下がる、対面と比較して掲示板や web 会議での議論が難しい、という声も上がっていた。

後半のシナリオになるにつれて自己学習や議論の質が下がることについて、学生に尋ねたところ、だんだんと楽なやりかたを見つけ、それをするようになるから、ということであった。また、その傾向について教員から、どのように受け止められているかは分からないようであった。このことから、自己学習や議論についてのフィードバックが学生にかかっていないことが考えられた。その原因として、シナリオ毎にグループの担当教員が代わるためグループとしての成長を促すような働きかけができないこと、教員がつけた評価の結果が学生に知らされていないことが考えられた。

表 1 PBL と TBL の手法を組み合わせた実践の流れ

[PBL]
1. 情報開示 a. 学生はオンライン掲示板で議論 b. それぞれが自己学習の内容を掲示板に投稿
2. コアタイム 1 a. 学習内容を共有し議論 b. 教員が追加情報を開示 c. 追加情報について議論し課題を抽出
3. 自己学習 1 a. それぞれが自己学習の内容を掲示板に投稿 b. 投稿内容について掲示板で議論
4. 同様にコアタイム 2, 3, 自己学習 2, 3 を行い解決しなかった問題を提出
[TBL の手法を取り入れたまとめセッション]
・学生からの質問に基づいて該当領域の専門家が講義と質疑応答
[評価]
・コアタイム：出席・ディスカッションの質
・自己学習：引用の適切さ・ディスカッションの質

Web 会議での議論の難しさについて、学生や教員によってはそれを克服し円滑な議論を行っていたが、不慣れな学生や教員が多いグループもあるようであった。また、教員はグループの議論が止まってしまったときにどのように声をかければよいか分からないようであった。

V. 実践の改善

上記を踏まえて以下のように PBL の改善を行っている。

1. 教員評価の返却

名古屋大学での PBL では、グループを担当した教員は学生一人ひとりに対して自己学習での引用の仕方や議論の質、コアタイムでの議論の質について評価をしており、その評価は PBL 全体の成績に反映されているものの、その結果は学生に知らされていなかった。

そこで、数ヶ月毎に評価を集計し、教員から

のコメントも含めて学生一人ひとりに結果を返却するようにした。

その後、後半のシナリオで自己学習や議論の質が下がるという声が上がらなくなった。

2. 議論を広げるためのガイド

教員が効果的に議論をガイドするため、議論をうまく進めているグループからコツを聞き、教員のためのガイドに記載するようにした。また、議論が止まってしまったときに投げかけるべき質問例も記載するようにした。効果について今後検証予定である。

3. グループの経過を見られる仕組み作り

教員は、自分が担当するグループについて、自分が担当する 1 シナリオ分しかグループのやりとりを見られないようになっていた。そのため、教員はそれまでのグループでの活動を踏まえたフィードバックをすることができなかった。そ

ここで、今後、教員は自分が担当するグループについて、それまでのシナリオも含め、全てのやりとりをみられるようにする予定である。

VI. 振り返り - Assessment for Learning

評価には、学生の順位を付ける・進級を決めるといった判断をおこなうだけでなく、学習を促すという働きがある^{8,9)}。評価にはフィードバックを通して学習者を成長させることを主な目的とする形成的評価と、進級などの判断を主な目的とする総括的評価があるとされているが、近年ではこれらは2つにはっきりと分けられるものではなく、小さな形成的評価を積み重ねて総括的判断に繋げていくのがよい、という考え方も出ている⁹⁾。

今回、教員評価の返却により起こった学生の行動変容は、総括的評価の一部分を形成的評価として使うことで、学生が学習を動機づけられたと見ることができる。また、議論を広げるためのガイドやグループの経過を見られる仕組み作りについても、フィードバックを通じた形成的評価を促す試みである。

アクティブラーニングをカリキュラムに組み込んでいく際には、どのような手法を行うかだけでなく、どのように成績評価し、それをどのように学生にフィードバックしていくかが重要であることがわかったといえる。

まとめ

アクティブラーニングの概要を紹介し、実践例として、PBLとTBLの手法を組み合わせたアクティブラーニングのオンライン化を示した。この実践における改善を通して、アクティブラーニングを医学教育に活用する際には手法だけでなく評価も併せて設計・改善していく必要があることがわかった。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 松下佳代: ディープ・アクティブラーニング: 大学授業を深化させるために. 勁草書房, 2015; 1-27.
- 2) 文部科学省: 医学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改訂版)の公表について. 医学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改定版), https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/116/toushin/mext_01280.html
- 3) 長崎大学: 大学教育イノベーションセンター: アクティブラーニング事例集1. アクティブラーニングの実質化に向けて 山地弘起, 2023年6月14日閲覧, https://www.juce.jp/LINK/journal/1403/pdf/02_01.pdf
- 4) 菊川誠, 他: 医学教育における効果的な教授法と意義ある学習方法. 医学教育 2013; 44: 243-52.
- 5) 西屋克己, 他: 医学教育における反転授業トライアル. 香川大学教育研究 2014; 11: 107-112.
- 6) Burgess A, et al: Team-based learning (TBL) in the medical curriculum: better than PBL? BMC Med Educ 2017; 17: 243.
- 7) 近藤猛, 他: オンライン臨床実習にも転用可能なオンラインPBLの実践報告. 医学教育 2020; 51: 276-278.
- 8) Raupach T, et al: Summative assessments are more powerful drivers of student learning than resource intensive teaching formats. BMC Med 2013; 11: 61.
- 9) Schuwirth L, et al: Programmatic assessment: From assessment of learning to assessment for learning. Med Teach 2011; 33: 478-485.

特集

医学教育における模擬患者参加型教育の 実践とその役割

阿部 恵子*

はじめに

患者と医師の信頼関係は治療を行うために欠かせない。その信頼関係を構築するための基本的な臨床技術となるコミュニケーション能力は医師の備えるべき必須スキルといえる。医学教育の父と言われる William Osler の“Listen to your patient, he/she is telling you the diagnosis”という名言は、患者に傾聴することで診断に導いてくれるという現代にも通じる医療の基本的教えであり、インターネット、AI (artificial intelligence) の普及が顕著な現在にこそ、医学教育で重視すべき点であると考えられる。

近年、医療をめぐる社会情勢は、医学教育のあり方に大きな変化をもたらしている。医療の高度化・複雑化、入院期間の短縮など医療形態の変化、医療安全、患者倫理などの観点から、実際の患者で練習することが難しくなっている。2000年代から、シミュレーション教育が導入され、患者と関わる臨床実習前に、繰り返し練習できる安全な環境を教育に提供している。特に、リアルな人間とのシミュレーション教育として模擬患者 (simulated patients / standardized

patients : SP) 参加型のコミュニケーション教育が重視されるようになった。2022年度に改訂された医学教育モデル・コア・カリキュラムにおいて、コミュニケーション能力として「患者及び患者に関わる人たちと、相手の状況を考慮した上で良好な関係性を築き、患者の意思決定を支援して、安全で質の高い医療を実践する」が挙げられており、模擬患者、身体部分模型、VR (virtual reality) などの活用が可能であることを紹介している¹⁾。

看護学部においても、2011年の看護基礎教育検討会報告書で、看護実践能力育成の教育法略として、模擬患者の活用、シミュレーターの活用などによる演習の拡充を推奨している²⁾。また、2019年度の検討報告書では、近年人間関係の希薄化や生活体験の不足が進んでいることから、コミュニケーション能力向上のための教育の一層の強化が必要であると指摘している³⁾。SPは、現在では医療系大学における医療面接教育において、標準的に活用される人的教育資源となっている。本誌では、SPの概要、SP参加型教育の実践、SP養成における課題について報告する。

I. SPの概要

1960年代、神経内科医 Barrows氏が、臨床教育の改善のためSPを活用したのが始まりである。Barrows氏は模擬患者を次のように定義している⁴⁾。“Simulated patients/standardized patients (SP)とは、実際の患者を演じるために十分な訓

—Key words—
模擬患者、コミュニケーション、身体診察、フィードバック、OSCE

* Keiko Abe : 金城学院大学 看護学部 看護学科 基礎看護学教授

表 1 模擬患者と標準模擬患者の違い

	模擬患者(simulated patient : SP)	標準模擬患者(standardized patient : SP)
目的	コミュニケーションの練習	試験への参加
役割	演技とフィードバック	演技と評価
活動場面	授業, 実習, 研修会など	OSCE (objective structured clinical examination ; 客観的臨床能力試験)
シナリオ	比較的簡単なシナリオ	一問一答の詳細なリスト
演技	気持ちの動きに従って自然な会話をする比較的自由度のある演技	SP 間で演技を標準化し, 会話のルールに従った演技
評価	なし	標準化された基準に沿った評価

練を受けており, 熟練した医師でも見分けがつかない程, 適切に演じることができる個人を指す。模擬患者は, ただ単に病歴を伝えるだけでなく, ボディランゲージや身体所見も含めた患者を演じ, かつ感情や性格も同様に演じる人である。”

SP には, 模擬患者(simulated patients)と標準模擬患者(standardized patients)の 2 種類あり⁵⁾, どちらも SP と呼ばれる。表 1 のように模擬患者の活用目的により役割が異なるため, 役割に沿った演技を行う。

また, スコットランドでは大学毎の背景により, volunteer SP, actor SP, patient teacher など, SP の呼び名や活用方法も様々存在する⁶⁾。米国では, 1970 年代に, 客観的臨床能力試験(objective structured clinical examination : OSCE)が開始されると, 模擬患者の需要は急速に高まり, 特に卒前教育での役割は非常に大きくなった。その後, SP を用いた教育の妥当性と信頼性が検証され⁷⁾, 臨床教育の実践と評価に活用されるようになった。身体診察手技に関わる patient educators の役割の SP が存在し, 例えば, 婦人科診察模擬患者は GTAs (gynecology teaching experts) と呼ばれ, 医師の教育を受けたのち, 内診などの診察を通して, 手技の適性やコミュニケーションの問題を提起し教育貢献している⁸⁾。当初は, 身体診察を含むコミュニケーション教育への参加が中心であったが, 近年では, シミュレーターや小型のモデル

を装着して, 創の縫合や尿道カテーテル挿入等の臨床手技とコミュニケーションの両方を統合的に学ぶために SP を活用した教育も行われている⁹⁾。

我が国では, 1990 年代に Barrows 氏を招聘し, SP 導入が始まったが, 一部の熱心な教育者の活動に留まっていた。転換期は米国同様に, 医・歯学部(2005 年), 薬学部(2009 年)の共用試験臨床実習前 OSCE が開始されたことによる。SP を活用した面接課題が含まれたことが大きな要因となり, SP 参加型の医療面接教育への活用も急増した。それに伴い, SP 数は, 1998 年の調査では 108 人であったのが¹⁰⁾, 2004 年には 5 倍¹¹⁾, 2011 年には 10 倍の 1,000 人を超えた¹²⁾。男女比は 1:3 であった。更に 2020 年の臨床実習後 OSCE の導入により SP の参加する医療面接課題が 3 課題含まれたことから, SP の需要が急拡大し, SP 総数はおよそ 2,000 人を超えたと推定されている¹³⁾。このように SP は, その存在を広く認知されるようになり, 特に共用試験 OSCE を実施している医学, 歯学, 薬学の医療系大学では医療面接の準備教育において重要な人的教育資源となっている。

II. SP 参加型教育の実践

医学部 4 年次のコア・カリキュラムの臨床実践入門において, 多くの大学で SP 参加型のコミュニケーション教育が実施されている。令和 3 年度医学教育カリキュラムの現状に関する全国調



医学生による医療面接



看護学生による看護面接

査の結果では、87% (82校中71校)の医学部が医療面接教育にSPを活用していると回答している。一方、身体診察の学習に参加するSPは23%に留まっている¹⁴⁾。

卒前医学教育に参加するSPの重要な役割は患者役を演じるのみならず学習者に対するフィードバックである。学習者の発言(言語メッセージ)や態度(非言語メッセージ)に対し、SPは患者としてどのように感じたのかをフィードバックすることで、学習者のコミュニケーション方法の利点の強化及び欠点の改善を目指している。SPは学生のレディネスに合わせた目標に沿ってフィードバックを行う。

N大学で実施している医学部4年次のコア・カリキュラムの臨床実践入門や看護学部でのSP参加型教育を紹介する。学習目標は、①傾聴できる、②共感できる、③患者の思いを受け止めることができる、などの基本的なコミュニケーションスキルを学ぶことである。医学部では、多くは初診外来の設定にて、SPが、腹痛、発熱、咳などの症状のある患者を演じる。看護学部では、病室の設定にて、眠れない、手術前の不安などの問題を抱える患者を演じる。

1回のセッションで、学生は10分間の医療面接/看護面接を行い、その後5～10分程度の振り返りを行う。振り返りではSP、学生、教員か

らフィードバックを受ける。SPが1セッション毎に部屋あるいはグループを移動し、6人～10人程度の学生が順番に、異なった症状や不安のあるSPと医療面接/看護面接の練習を行う。緊張感ある体験学習であるため、学生のモチベーションは維持され、毎回の振り返りから学びを共有し、回数を重ねる毎に、コミュニケーションスキルが上達していくことが少なくない。

5年次では、2006年よりN大学と近隣のF医科大学との合同プログラムとして、身体診察、臨床推論を含んだ患者診療実習を実施している¹⁵⁾。学習目標は、(1)医療面接と身体診察の知識と技能を統合させ、SPを相手に実際の患者診療に近い形で一連の流れを経験する、(2)患者に対する身体診察を行う時の言葉がけや羞恥心に対する適切な対応ができる、(3)医療面接と身体診察で得られた情報から鑑別診断を考えることができる、の3つとした。初診外来の設定で、SPは「腹痛(女性SP)」と「動悸(男性SP)」の患者を演じる。実習30分の流れは、医療面接(7分)後、鑑別診断を考えた上での身体診察と患者説明(7分)を行い、SPは退出となる。その後、鑑別診断と必要な検査(4分)を記載する。残りの12分で学生、教員、SPでフィードバックを行う。

3年間実施後、N大学217名(回答率98%)とF大学284名(同、98%)の結果を分析した。有意

義と感じる5項目「診療の一連の流れを体験」,「鑑別診断を考える」,「身体診察中の患者配慮」,「SPのフィードバック」,「教員のフィードバック」から有意義と思う項目を複数選択可とした結果,2大学共に,8割前後の学生が5項目の内容に関して有意義と思っていた。また,2大学間比較では有意な差は認められず,汎用性のあるプログラムであることが示唆された。

また,自己評価の点数の低かった学生の自由記述から,「診療の一連の流れ」に関して,“頭の中が真っ白になった”,“緊張して順序が無茶苦茶になった”,“疾患から症状の思考はできるが,症状から疾患は難しい”,“練習が足りない”,“症状から鑑別をあげる勉強をシステマティックにやって欲しい”,また,「鑑別診断を考えながらの診察」では,“鑑別を考えると面接が止まってしまう”,“思い付いた疾患に気を取られて他を見逃した”,“もっと知識が必要”,「身体診察中の患者配慮」に関しては,“痛いのを完全に忘れて診察してしまった”,“着替えを見つめてしまった”など,実際に体験することで学んだことやSPのフィードバックで気づいたことが述べられていた。臨床実習1年目の学生にとって初めての体験となる患者診療実習は学生のニーズにも合致した意義のある実習として,現在も継続されている。

医療の高度化や疾病構造や生活過程の多様化に伴い,医療過誤を防ぎ,より専門性を活かし質の高い医療を実践するために多職種連携教育(interprofessional education: IPE)が推奨されている¹⁶⁾,N大学臨床実習では,医学部5年生,薬学部5~6年生,看護学部4年生が合同でIPEを実施している。本プログラムは,3時間完結型で,症例を用いて学生が各職種の立場からSPに医療面接を行い,得られた情報を共有する。互いの立場から討論し,患者のケアプランを作成し,SPに提案することが課題である。症例は,1.喘息発作で入院を繰り返し,家庭内に複数の喘息誘発因子が存在する喘息患者,2.孫との間食を娯楽にし,インスリン導入に不安を感じる2型糖尿病患者,3.喫煙による呼吸状態悪化のため手術延期となり,禁煙補助療法を受ける予定の肺が

ん患者の3症例を用いて3年間実施した。アンケートの結果,83%以上の学生が「チーム医療の重要性が理解できた」と回答し,自職種の役割とは異なる視点や新しい発見,多面的議論の有用性が実感できた点で,有用であることが報告されている¹⁷⁾。また,糖尿病患者を症例とした本プログラムでは,共同研究を行なっているスコットランドのロバートゴードン大学でも実施され,それぞれのプログラムに参加した学生同士でWeb会議によるIPE検討会を実施し,文化による健康観の違いがあること,糖尿病患者中心医療の実践にはIPEが必須であることなどが確認された¹⁸⁾。

筆者がこれまでに関わってきたSP参加型教育の一部を紹介したが,SPは,演じる症例や,病院・施設・在宅などの場面も多様に再現できる可能性を秘めている。SPは,学習者のコミュニケーション能力の育成を役割として,日頃から演技とフィードバックの研鑽を積んでいる。

Ⅲ. SP 養成における課題

現在,SPや標準SPを養成するSP養成者の課題が3つあると考える。

1つ目は,配慮ある環境を設定し,身体診察に協力可能なSPをリクルートする必要がある。臨床実習後OSCEでは身体診察ができるSPは1人で患者を演じることができるが,それ以外の場合は,シミュレーターの活用,あるいは身体診察時に女性のSPにすり替わって男性のSPが診察を受ける仕組みになっている。よりリアルな設定に近づけるためには1人のSPが演じることが自然である。筆者が実施した全国SP意識調査から,SPは身体診察に参加することに對し意義を感じており,年齢や性別そして診察部位を考慮することで,協力が得られる可能性があることが示唆されている¹⁹⁾。2019年度より,OSCEにおいて,女性の下着の着用が認められるようになり,女性SPの参加が徐々に増えている。身体診察に対する羞恥心などの不安を抱えていることが要因の場合もあり,身体診察が,配慮ある安全な環境下で行われるように環境設定する

ことが課題である。

2つ目は、SP 養成は短時間ではできず根気よく続ける作業であるため、SP 養成者は SP との練習時間を十分確保する必要がある。SP の準備練習は非常に重要で、演技・フィードバックの質に影響する。一方で、OSCE の標準 SP 養成業務も増大していることから、非常勤ポストを設け、専任の SP 養成者を確保することが課題である。

3つ目は、認定標準 SP 制度が導入されたことで、SP 養成の質を高める必要がある。臨床実習で医業をなすことができる医師法の改正を受けて、令和5年度より OSCE が公的化される。公的 OSCE に耐えうる標準化された SP の演技を保証するための制度であり、規定の演技と評価で合格することが要件とされている。この点からも質の高い演技指導ができる SP 養成者育成が喫緊の課題である。

おわりに

SP を人的教育資源として教育・評価に活用することで、医学生のコミュニケーション能力は向上することが報告され久しい。より多様で質の高い SP 参加型教育が実践するために専任の SP 養成者を育成することが必要である。

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) モデル・コア・カリキュラム改訂に関する連絡調整委員会：文部科学省. 医学教育モデル・コア・カリキュラム (令和4年度改訂版), 2023年4月9日閲覧, https://www.mext.go.jp/content/20230207-mxt_igaku-000026049_00001.pdf
- 2) 厚生労働省：「看護教育の内容と方法に関する検討会報告書」について. 看護教育の内容と方法に関する検討会報告書平成23年2月28日, 2023年4月9日閲覧, <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001316y-att/2r985200000131bh.pdf>
- 3) 厚生労働省：看護基礎教育検討会報告書. 看護基礎教育検討会報告書令和元年10月15日, 2023年4月9日閲覧, <https://www.mhlw.go.jp/content/10805000/000557411.pdf>
- 4) Cleland J, et al : The use of simulated patients in medical education : AMEE Guide No 42. Med Teach 2009 ; 31(6) : 477-486.
- 5) 鈴木富雄ほか：よくわかる医療面接と模擬患者. 名古屋大学出版, 名古屋, 2011 ; 40-42.
- 6) 阿部恵子ほか：独自性豊かな SP 養成プログラム : スコットランド5大学視察報告. 医学教育 2008 ; 39(3) : 199-203.
- 7) Swanson D, et al : Assessment of clinical skills with standardized patients : state of the art revisited. Teach Learn Med 2013 ; 25 Suppl 1 : S17-25.
- 8) Kirsty Forrest, et al : エッセンシャル臨床シミュレーション医療教育. 篠原出版新社, 東京, 2015 ; 103-131.
- 9) Kneebone R, et al : An innovative model for teaching and learning clinical procedures. Med Educ 2002 ; 36 : 628-634.
- 10) 藤崎和彦ほか：わが国での模擬患者(SP)活動の現状. 医学教育 1999 ; 30 : 71-76.
- 11) 阿部恵子ほか：模擬患者(SP)の現状及び満足感と負担感：全国意識調査第一報. 医学教育 2007 ; 38 : 301-307.
- 12) 志村俊郎ほか：医学部・医科大学における模擬患者・標準模擬患者養成および参加型教育に関する実態調査. 医学教育 2011 ; 42 : 29-35.
- 13) 全国標準模擬患者協議会運営委員会, 共用試験の公的化に向けての模擬患者標準化全国説明会 (2020/11/28) : SP これまでのあゆみ.
- 14) 一般社団法人全国医学部長病院長会議 : 医学教育カリキュラムの現状. 2020 ; 196.
- 15) 鈴木富雄ほか：模擬患者(SP)参加型診療シミュレーション実習の意義 - 2大学3年間の学生による評価票調査から -. 医学教育 2014 ; 45 : 69-78.
- 16) 厚生労働省：「チーム医療の推進について」取りまとめ. チーム医療の推進について, 2023年4月9日閲覧, <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0319-9a.pdf>
- 17) 後藤綾, 他：模擬患者参加型の多職種連携教育(つるまい・名城IPE)の有用性. YAKUGAKU ZASSHI 2017 ; 137 : 733-744.
- 18) Mina Suematsu, et al : A Scottish and Japanese experience of patient-centred diabetic care : descriptive study of interprofessional education on live webinar. Nagoya J Med Sci 2018 ; 2018 : 465-473.
- 19) Keiko Abe, et al : A national survey to explore the willingness of Japanese standardized patients to participate in teaching physical examination skills to undergraduate medical students. Teach Learn Med 2009 ; 21 : 240-247.

特集

学習能力の新たな評価法 ～CBT (コンピューターを用いるテスト形式) と OSCE (客観的臨床能力試験) ～

石原 慎* 荒川 敏**

内容紹介

令和 5 年度は医師養成課程にとって大きな転換期となっている。医師法の改正にて、共用試験に合格したものは、臨床実習において医師の指導監督の下に、処方箋交付以外の医業(政令に定めるものを除く)を行うことができることとされた。そこで、本稿では共用試験に用いられている臨床実習前の CBT および OSCE を中心に解説する。CBT は、臨床実習に必要な知識の総合的な理解程度についてコンピューターを用いて客観的に評価する試験である。OSCE は実技試験であり、医療面接および身体診察の 8 課題よりなる。評価は、1 試験室あたり 2 人の認定評価者よりなされる。CBT および OSCE の合格が、令和 7 年度から医師国家試験の受験資格となる。

はじめに

令和 5 年度は医師養成課程にとって大きな転換期となっている。医師法の一部改正が令和 3 年 5 月 28 日公布され、医師法第十七条の二(令和 5 年 4 月 1 日施行)では、「共用試験に合格した

ものは臨床実習において、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を修得するために医業(政令に定めるものを除く)を行うことができる(一部省略)」とされ、第十一条(令和 7 年 4 月 1 日施行)では「共用試験合格を医師国家試験の受験要件とする」とされた。それに伴い、医学生が行う医業で除かれるものを定めるために、医師法施行令の一部が改正された。その第十三条で「政令で定める医業は、処方箋の交付とする(一部省略)」と定められ、処方箋の交付は医学生が行う医業より除かれた。言い換えれば、共用試験に合格した医学生は、臨床実習において処方箋の交付以外の医業を指導監督の下、法的根拠を持って行うことが可能となった。

臨床実習前の共用試験は computer based test(コンピューターを用いるテスト形式、以下、CBT と略す)と objective structure clinical examination(客観的臨床能力試験、以下、OSCE と略す)より構成され、両方の試験で到達基準を満たすと合格となる。また、臨床実習後も共用試験として臨床実習後 OSCE が卒業要件の一部として実施されている。そこで、本稿では共用試験に用いられている CBT および OSCE を中心に解説する。

I. CBT (computer based test)

CBT とは、単に試験用紙をコンピューター画面に置き換えただけでなく、コンピューターが持つ能力を利用した試験である¹⁾。紙の試験では

—Key words—
OSCE, CBT, CATO, 医師法, 国家試験

* Shin Ishihara : 藤田医科大学医学部 臨床医学総論 / 大学院医学研究科 医学教育開発学 教授

** Satoshi Arakawa : 藤田医科大学医学部消化器外科学 講師

不可能な、音声や動画を用いた出題が可能である。また、一度解答すると問題の後戻りできないようにすることも可能である。藤田医科大学では、コンピューターシステムを用いて音声を使用した試験を実施している。

共用試験 CBT は、臨床実習に必要な知識の総合的な理解程度について、コンピューターを用いて客観的に評価する試験である¹⁾。試験問題は実施機関である医療系大学間共用試験実施評価機構 (common achievement tests organization : CATO) のサーバーより送られてくるものを、大学のサーバーで受け、学生は各自のモニターに映される問題を解いていく²⁾。試験問題は、プールされた問題から受験生毎に違うセットが出題される。受験生ごとに出題される問題が異なるため、公平な評価のために IRT (item response theory : 項目反応理論) 標準スコアから算出した能力値で成績評価を行っている³⁾。

試験当日は、各大学の CBT 実施会場に CATO から機構派遣監督者が派遣され、試験が厳正かつ公正に実施されているかを確認される。試験は、6 ブロックからなり、合計 320 設問が出題される。320 設問中約 240 設問がこれまでの試験によって、困難度と識別力が判明しているプール問題から出題された採点対象問題である。残りの約 80 設問は、新規に作成された試行問題であり、全大学の試験終了後に困難度と識別力を評価して、良質かつ適正な問題は次回以降に出題するためのプール問題として蓄積される³⁾。

試験は 1 ブロック 1 時間で行われる。ブロックの構成は、ブロック 1～4 が単純 5 選択肢択一形式 (5 つの選択肢から 1 つ正解を選ぶ方法)、ブロック 5 が多選択肢択一形式、ブロック 6 が順次解答 4 連問形式からなる。単純 5 選択肢択一形式は、一般的な試験問題形式のため馴染みがあると思われるので、多選択肢択一形式と順次解答 4 連問形式について説明する。

多選択肢択一形式 (extended matching item : EMI) は、8～12 の選択肢から 1 つの正解を選ぶ方法で、選択肢が多いので偶然正解となる確率が低い¹⁾。順次回答型は、臨床推論能力を測定す

るために日本で開発された方法⁴⁾である。順次回答型は 4 設問からなり、第 1 問は医療面接、第 2 問は身体診察、第 3 問は検査・それに関連する事項、第 4 問は設問の症例の病態生理で診察を再現した順番に出題され、設問が進む毎に情報が問題に追加される¹⁾。そのため、コンピューターの特性を生かして後戻りはできないようになっている。

II. OSCE (objective structure clinical examination)

実技試験は、その測定の客観性を保つこと、つまりどの評価者も同じ基準で測定し評価者の主観を排除するのが難しいと考えられていた⁵⁾。この問題点を改良したのが Harden らにより報告⁶⁾された OSCE である。

共用試験では臨床実習前と臨床実習後に OSCE がある。全ての試験課題は、「診療参加型臨床実習に必要とされる技能と態度についての学修・評価項目⁷⁾」に則り出題される。臨床実習前 OSCE は、医師法に基づく診療参加型臨床実習開始の可否を決定するために行われる。試験は、8 領域の必須課題より構成され、①医療面接、②全身状態とバイタルサイン、③頭頸部、④胸部、⑤腹部、⑥神経、⑦基本的臨床手技 (静脈採血、持続的導尿、12 誘導心電図の記録など)、⑧救急の診察や対応・処置などである。また、選択課題として 2 課題 (①四肢と脊柱、②感染対策の診察や対応・処置) が実施可能である。

医道審議会医師分科会医学生共用試験部会では、令和 7 年までに 10 課題の必須化について検討を行うこととされている⁸⁾。試験時間は医療面接 10 分、それ以外 5 分である。それぞれの試験室には、課題を実施するための模擬患者やシミュレーターが用意されている。評価は、1 試験室当たり 2 人の評価者で行われ、自大学の評価者 (内部評価者) と自大学以外の大学や病院・診療所の機構から派遣された評価者 (外部評価者) によって、評価マニュアルに則って行われる⁹⁾。令和 5 年度から試験の公的化に伴い評価者は、講習会を受講し認定試験に合格した新制度の認定

評価者のみとなる。

令和 4 年度までに認定された旧制度の認定評価者は、更新(切り替え)講習を受講し、新制度準拠の認定評価者となる必要があるが、令和 9 年度までは暫定措置として、その年の e-learning を受講し合格すると自大学の評価を担当することが可能である。

臨床実習後 OSCE は、臨床実習終了時、すなわち、臨床研修開始時に必要な臨床能力を有しているかの評価のため行われ、卒業の可否の決定に用いられる。試験は CATO が準備した課題(以下、機構課題) 3 課題以上と大学独自課題を 3 課題以上行う。機構課題は、ある症候を持つ患者の医療面接と病歴から考えられる疾患鑑別に必要な身体診察を模擬患者に対して行い、指導医への報告を同一試験室内で実施する。試験時間は、1 課題あたり医療面接と身体診察 12 分、指導医への報告 4 分の合計 16 分である¹⁰⁾。評価は、学修の達成度を表に記載された基準を用いて測定する評価方法(ループリック)によって行われる。評価者は 1 試験室 2 人で臨床実習前 OSCE と同様であり、外部評価者は全て認定評価者であるが、内部評価者は現在のところ認定評価者でなくても良い。将来的には、臨床実習前 OSCE と同様に全て認定評価者で評価する予定となっている。

大学独自課題は大学毎に課題内容が決められている。藤田医科大学では、実際の診療に極めて近くなるように、医療面接→身体診察→検査オーダー→検査結果解釈→診断→治療方針を問う課題を行っている。また、身体所見は、模擬患者の場合は、聴診や神経診察など異常所見を出すのは困難のことが多いため、実施する身体診察手技を動画で提示(正常所見のみの場合もある)したり、シミュレーターを使用し心音や呼吸音を聴取(正常所見のみの場合もある)したりし、受験生が異常の有無を判断する。また、検査結果も国家試験のように全て最初から提示するのではなく、受験生がオーダーした検査(血液検査、心電図、スパイログラム・画像検査など)のみデータを評価者が口頭で返答したり画像を提示した

りする。画像も実際の臨床のように、CT や US などは全ての画像を提示する。受験生は、自らがオーダーした血液検査のデータや画像について異常の有無を判断する。このような課題を大学独自に作成し、3 課題行っている。

おわりに

医師法第九条には、「医師国家試験は、臨床上必要な医学及び公衆衛生に関して、医師として具有すべき知識と技能について、これを行う」とある。

現在、国家試験では紙による知識の判定のみが行われており、技能試験が行われていない。今回の医師法改正では衆参議院同様の付帯決議がなされ、「医学部教育と臨床研修を切れ目なくつなぐ観点から、医学部における共用試験の公的化を含め、医師国家試験の在り方を速やかに検討すること」とされ、今後、国家試験への OSCE 導入の検討が開始されると思われる。

また、知識を判定するための国家試験では、CBT を導入し臨床に近い動画や音声の使用や病変がある画像のみではなく、一連の画像から判断する問題を出題したり、難易度や識別度判明している良問を集積するためプール化したりすることも検討が必要と思われる。また、卒前から卒後までシームレスな臨床教育の観点からは、大学のみでなく臨床実習や臨床研修を行う大学以外の医師の教育参加が重要な意味を持つてくる。

本稿が先生方のお役に立てれば幸いである。加えて、共用試験の評価者として参加頂く事により臨床実習前の学生のレベルや臨床研修直前(臨床実習後)の学生のレベルを分かって頂き、臨床研修の指導をそれらのレベルと連続性を持って行うことをお願いしたい。

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) 共用試験実施評価機構：厚生労働省医道審議会医師分科会医学生共用試験部会資料. CBT, 令和4年3月30日
- 2) 小西靖彦, 他：卒前医学教育の現状と初期臨床研修へのつながり. 医学教育; 2017; 48: 387-394.
- 3) 公益財団法人医療系大学間共用試験実施評価機構：共用試験ガイドブック第20版(令和4年). 臨床実習前共用試験の概要(CBT),
- 4) 福島 統：Computed-based Testing (CBT). 医学図書館：2005; 52: 11-13.
- 5) 大滝純司：OSCEの理論と実際. 篠原出版新社, 東京, 2007; 5.
- 6) Harden RM, et al：Assessment of clinical competence using objective structure examination. Br Med J 1975; 1: 447-451.
- 7) 公益財団法人医療系大学間共用試験実施評価機構：診療参加型臨床実習に必要とされる技能と態度についての学修・評価項目(1.0版) 2022.
- 8) 医道審議会医師分科会医学生共用試験部会：厚生労働省. 公的化後の共用試験に関する意見, 令和4年5月23日
- 9) 齋藤宣彦：臨床実習前の共用試験. 日医雑誌 2017; 145: 2084.
- 10) 公益財団法人医療系大学間共用試験実施評価機構：厚生労働省医道審議会医師分科会医学生共用試験部会資料. 臨床実習後 OSCE の実際 令和4年3月30日,

特集

診療参加型臨床実習の導入

宮崎 景*

はじめに

医学生の実習において、学生が診療チームの一員として診療業務を分担しながら医師としての知識、技能、態度を身につけるべきであると謳われて久しく、「医学教育モデル・コア・カリキュラム」においても、平成 28 年度版¹⁾に続き、令和 4 年度版²⁾でも診療参加型臨床実習実施ガイドラインを公開しているが、残念ながら医学生の実習参加は思うように進んでいない。事実、私の所属する医学部における医学生へのアンケートにおいても、令和 3 年度において、医学生が診療に参加できていると自己評価し、報告している割合は少ない。

1. 診療参加型臨床実習が進まない理由

1. 法的なバックグラウンド

医師法第 17 条において「医師でなければ、医業をなしてはならない」と規定されているが、臨床実習の重要性を考えると、ある程度の医療行為を医学生も行えるようにすることが妥当であると、「臨床実習検討委員会最終報告(平成 3 年)」(前川レポート)³⁾において「違法性はないと解釈できる」と報告された。さらには「臨床実習において実施可能な医行為の研究報告書(平成 30 年)」

(門田レポート)⁴⁾において、実施可能な医行為を明示している。しかし、「解釈として違法性はない」と明言するだけでは不十分なのか、現場の空気が変わっているようには、それほど感じない。

令和 3 年に成立した「良質かつ適切な医療を効率的に提供する体制の確保を推進するための医療法等の一部を改正する法律」において、ようやく医師法の一部改正が行われ、臨床実習開始前の共用試験に合格した医学生は、臨床実習において医師の指導監督の下、医業を行うことができることとされ(令和 5 年 4 月 1 日施行)、まさに令和 5 年 4 月に法的なハードルは除去されたと考えられる。

2. 大学病院での短期ローテーション

多くの医学部における従来の臨床実習は、医学部附属病院における短期(1 診療科あたり 1～2 週間)のブロックローテーションで構成されてきた。医学の専門分化が進むことによる専門科の増加によってローテーションの短期化は助長されてきた。あまりにも短期間の配属では、見学中心の実習から一歩踏み出すのは困難である。より長期のローテーションが望ましい点は、「医学教育モデル・コア・カリキュラム」(令和 4 年度改訂版)²⁾においても「内科(各専門科を含む)、外科(各専門科を含む)、精神科、総合診療科、産婦人科及び小児科を含む診療科では、原則として 1 診療科あたり連続 3 週間以上(ただし、全人的な診療能力・態度を涵養する目的で、4 週間以上連続して配属する診療科を 1 診療科以上確保することが重要)」と強調されている。また実習

— Key words —
診療参加型臨床実習実施ガイドライン, 長期臨床実習, 地域医療実習, 多職種連携, 外来実習

* Kei Miyazaki : 名古屋大学医学系研究科 地域医療教育学講座 特任准教授

場所に関しても、医学部附属病院だけでなく、市中病院、診療所での研修を増やすことが望ましい。さらに一步進んだ提案として、長期滞在型臨床実習(longitudinal integrated clerkship; LIC)を紹介したい。欧米ではかなり浸透しているLICは、地域の医療機関において複数の診療科を同時進行で長期間(理想は6ヶ月以上)実習を行うもので、従来のブロックローテーションの学生と比較しても学業成績は同等もしくはそれ以上であり、より濃密な診療参加に基づく高次の臨床スキル、認知スキルを獲得できることが示されている⁵⁾。わが国でも筆者の前職の三重大学(期間は3ヶ月)⁶⁾から始まり、宮崎大学、富山大学などで実践が始まっている。

3. COVID-19の影響

COVID-19感染症の蔓延が医学生の貴重な診療参加の機会を奪ったことは詳細を述べるまでもない⁷⁾。令和5年5月に五類感染症に扱いが移行したとはいえ、感染力が落ちるわけでもなく、引き続き高齢者を中心とした免疫力の低下した人々には致命的な感染症であり、医療機関での慎重な対応は必要であるが、医学生の診療参加をさらに一步促すフェーズによりやく入ってきたことは強調したい。

II. 診療参加型実習導入の実際

1. 実習体制の整備

地域での臨床実習の推進、事例について主に取り上げるが、その前段階としての体制の整備は各大学の医学教育部門、診療各科が中心となるべきである。そのために「医学教育モデル・コア・カリキュラム」(令和4年度改訂版)の診療参加型臨床実習実施ガイドライン²⁾を参考にされたい。地域で実習を受け入れる側としては、大学側が作成した、カリキュラム、学習目標、評価をしっかりと理解すれば良い。

2. 地域医療実習(4週間)の実例

(1)実習全体のスケジュール構成

三重大学医学部総合診療科では、2002年より

4週間の地域医療実習を地域の診療所、小病院等で行ってきた。総合診療科では、地域のプライマリ・ケア医とともに学習目標を整備し⁸⁾、地域の医療機関にそれを共有している。4週間のうち、要所となる3日間は大学で実習を行う。すなわち、初日は大学でのオリエンテーション、2週間目の最後は大学での中間評価、そして最終日は大学でのまとめと振り返りである。

(2)地域でのスケジュール構成

三重大学の地域医療実習を担当している診療所を例に地域での実習について概説する。まず診療所でも初日にオリエンテーション、中日に中間振り返り、最終日に全体の振り返りを行なっている。初日のオリエンテーションでは、実習環境等に関しては事務が行い、実習責任者である診療所長は本人の学習目標を明確にする。大学から定められた学習目標をもとにしつつ、医学生の将来の夢(志望科)などを確認することで、学習者個々に応じた学習目標を定めることができる。また前述の門田レポートで示された実施可能な医行為(表1)をもとに、診療所でどのような行為ができるかのリストを作成してあり、医学生と共有している。

実際のスケジュール例を表2に示す。外来実習が中心であるが、訪問診療、デイサービス実習、訪問看護、訪問リハビリ、福祉施設、ケアマネ実習、薬局実習、特別養護老人ホーム実習など診療所から外に出て、多職種と関わりながら、さらには可能な範囲で多職種の業務を手伝う形での参加を促している。

(3)多職種で教える

日々の診療及び振り返りは、現場の医師が行えばよいが、初日のオリエンテーション、中日の中間振り返り、最終日の全体振り返りは実習責任者の仕事である。実習責任者の業務負担とのバランスから、初日、中日は20分以内、最終日は1時間程度を目安に行うと良い。

日常診療の教育は多職種のチームで行うことを意識すると良い。例えば、採血の指導は若手

表 1 医学生が実施する医行為(門田レポート⁴⁾より抜粋)

分類	①必須項目 医師養成の観点から臨床実習中に実施が開始されるべき医行為	②推奨項目 医師養成の観点から臨床実習中に実施が開始されることが望ましい医行為
診察	診療記録記載(診療録作成) ^{*1} 医療面接 バイタルサインチェック 診察法(全身・各臓器) 耳鏡・鼻鏡 眼底鏡 基本的な婦人科診察 乳房診察 直腸診察 前立腺触診 高齢者の診察(ADL 評価, 高齢者総合機能評価)	患者・家族への病状の説明 分娩介助 直腸鏡・肛門鏡
一般手技	皮膚消毒 外用薬の貼付・塗布 気道内吸引 ^{*2} ネブライザー 静脈採血 末梢静脈確保 ^{*2} 胃管挿入 ^{*2} 尿道カテーテル挿入・抜去 ^{*2} 注射(皮下・皮内・筋肉・静脈内) 予防接種	ギプス巻き 小児からの採血 カニューレ交換 浣腸
外科手技	清潔操作 手指消毒(手術前の手洗い) ガウンテクニック 皮膚縫合 消毒・ガーゼ交換 抜糸 止血処置 手術助手	膿瘍切開, 排膿 囊胞・膿瘍穿刺(体表) 創傷処置 熱傷処置
検査手技	尿検査 血液塗抹標本の作成と観察	血液型判定 交差適合試験
検査	微生物学的検査(Gram 染色含む) 妊娠反応検査 超音波検査(心血管) 超音波検査(腹部) 心電図検査 経皮的酸素飽和度モニタリング 病原体抗原の迅速検査 簡易血糖測定	アレルギー検査(塗布) 発達テスト, 知能テスト, 心理テスト
救急 ^{*3}	一次救命処置 気道確保 胸骨圧迫 バックバルブマスクによる換気 AED ^{*2}	電気ショック 気管挿管 固定など整形外科的保存療法
治療 ^{*4}	処方薬(内服薬, 注射, 点滴など)のオーダー 食事指示 安静度指示 定型的な術前・術後管理の指示 酸素投与量の調整 ^{*5} 診療計画の作成	健康教育

※1 診療参加型臨床実習実施ガイドライン「学生による診療録記載と文章作成について」を参考に記載する

※2 特にシミュレータによる修得ののちに行うべき

※3 実施機会がない場合には、シミュレータによる修得も可である

※4 指導医等の確認後に実行される必要がある

※5 酸素投与を実施している患者が対象

表2 医学生の実習スケジュール例

	月	火	水	木	金
1 週午前	大学 オリエンテーション	外来 オリエンテーション	外来	外来	外来
1 週午後		自習	訪問診療	外来	訪問診療
2 週午前	外来	外来	デイ サービス	外来 中間振り返り	大学 中間振り返り
2 週午後	訪問診療	経営会議		外来	
3 週午前	外来	訪問看護	外来	ケアマネ 実習	薬局実習
3 週午後	外来	訪問リハビリ	福祉施設		特養実習
4 週午前	外来	外来	外来 CGA 発表	外来 全体振り返り	大学 全体振り返り
4 週午後	訪問診療	地域活動	外来	外来	

※網掛けは大学での実習

(CGA：高齢者総合機能評価)

※イタリックは診療所で実習責任者が実施

の看護師が率先してマニュアルを作成するなど担当してくれていた。医学生は大学から支給された採血シミュレーターで練習をした後、職員もしくは同僚医学生からの採血を行い、担当看護師から合格をもらったところで患者への採血を行える。他にも外来での予診は看護師、エコーは検査技師など、医学生の教育に携わってもらうことで多職種連携の教育も兼ねることができる。

(4) 段階的な参加

医学生によって準備段階は様々であるが、一般的には段階的なステップを踏んでもらうことで、スムーズに診療参加を促すことができる。外来診療を例にすると、初日は①シャドーイング(見学)、翌日は②予診、ついで③初診患者(シンプルなプロブレム)での問診、さらに④問診+身体診察、やがては⑤困難事例での問診+身体診察。忙しい外来の中で、1ヶ月もあれば多くの医学生は⑤の役割を果たせるようになる。

(5) 重点担当患者の割り当て

多くの患者が出入りする外来が中心の診療所では、医学生が一人の患者と濃厚に関わって、医療チームの戦力として参加することは難しいため、重点担当患者を割り当てると良い。頻回の受診、社会的問題を抱えている、複雑困難事例などの患者さんを医学生に担当してもらい、長時間、濃厚に関わってもらうことで、忙しい医療チームでは得られなかった情報を得たり、患者さんの信頼を得て、診療に思わぬプラスをもたらすことは多い。筆者の前職では、医学生は1ヶ月の地域実習の間にCGA(高齢者総合機能評価)を1例まとめることを求められていたため、その時期に変化のありそうな患者を割り当てていた。CGA症例は1ヶ月の終わり頃に、多職種にプレゼンテーションをしてもらうことで、多職種が教育に関わりつつ、職員も患者の有用な情報を得られるwin-winの状態となる。

(6) 大学と地域の密な連携

大学の実習担当者と地域の指導医はメールやラーニングマネジメントシステム(LMS)で繋が

るだけでなく、よりリアルタイムのやり取りを促すために LINE WORKS を用いた連携をおこなっている⁹⁾。大学での中間、全体振り返りの状況を地域の指導医に共有するだけでなく、医学生への病欠、医療事故、アンプロフェッショナルな行動など、迅速な対応が求められる事例において効果を発揮する。また、例えば医学生へのアンプロフェッショナルな事例が続いたときに地域の指導医と FD (教員養成) 講習会を開催するなど、地域の指導医と共に実習体制を改善していくとよい。

おわりに

最後に強調しておきたいのは、「診療参加≠手技の実践」ということである。門田レポートでも多くの手技がリストアップされており、初学者も難しい手技をさせてもらえれば喜ぶであろうが、実際に診療参加で多くの学びを得られるのは医療面接、身体診察、診療計画の立案、診療計画の作成である。大学の附属病院における 1～2 週間の短期ローテーション中で、医学生が安全に診療に参加し、学びを最も得られるのは外来の場面と考える。筆者が現職の大学附属病院においても、総合診療科をローテートする医学生は全員、総合診療科外来の初診患者の医療面接を担当し、診療記録の記載とプレゼンテーションを行なっている。大学附属病院で外来を担う多くの科では明日からでも実践可能な方法である。是非ともご検討いただきたい。

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) モデル・コア・カリキュラム改訂に関する連絡調整委員会：モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門研究委員会。平成 28 年度改訂版医学教育モデル・コア・カリキュラム，2023 年 5 月 1 日閲覧，https://www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/_icsFiles/afieldfile/2017/06/28/1383961_01.pdf
- 2) モデル・コア・カリキュラム改定に関する連絡調整委員会：モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門研究委員会。令和 4 年度改訂版医学教育モデル・コア・カリキュラム，2023 年 5 月 1 日閲覧，https://www.mext.go.jp/content/20230207-mxt_igaku-000026049_00001.pdf
- 3) 臨床実習検討委員会：文部科学省。臨床実習検討委員会最終報告書，2023 年 5 月 1 日閲覧，https://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/iryuu/_icsFiles/afieldfile/2013/03/13/1329799_01.pdf
- 4) 厚生労働省・医道審議会医師分科会：文部科学省。医学部の臨床実習において実施可能な医行為の研究報告書，2023 年 5 月 1 日 閲 覧，<https://www.mhlw.go.jp/content/10803000/000341168.pdf>
- 5) Walters L, et al : Outcomes of longitudinal integrated clinical placements for students, clinicians and society. *Med Educ* 2012 ; 46 : 1028-1041.
- 6) Takamura A, et al : Overcoming challenges in primary care education : a trial of a longitudinal integrated clerkship in a rural community hospital setting in Japan. *Educ Prim Care* 2015 ; 26 : 122-126.
- 7) Krier CR, et al : The effect of COVID-19 on the medical school experience, specialty selection, and career choice : a qualitative study. *J Surg Educ* 2022 ; 79 : 661-667.
- 8) Miyazaki K, et al : Redefining student learning objectives for the general medicine / primary care clinical clerkship~The way to implement community based medical education. *Research Square* 2021 ; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-808229/v1>.
- 9) 近藤諭：地域医療実習にソーシャルメディアを活用する：プロフェッショナリズム教育への示唆。医学教育 2021 ; 52 : 433-437.

特集

序 ～間質性肺炎を特集するにあたって～

今泉和良*

間質性肺炎は呼吸器領域の代表的な難治性疾患である。その病型は極めて多岐に渡り、一口に間質性肺炎といっても、急性疾患から慢性進行性の疾患まで病像の異なる多くの疾患を含んでいる。治療の面からも、ステロイドを始めとする抗炎症治療・免疫抑制治療が奏効する病型から、その使用がかえって予後を悪化させる病型まで、多種多様な病型・病態を含んでいる。間質性肺炎には、原因となる疾患を持たない特発性と、膠原病など原因疾患に続発(時に先行)するものがあり、他にも新型コロナウイルスなどの感染症や薬剤の副作用によっても間質性肺炎は起こる。間質性肺炎の臨床を難しくする一つの要因は、これら原因のある無しに関わらず画像所見や臨床症状の多くは共通しており、画像や検査所見のみをもって明確に原因を確定することは難しく治療方針に迷うことにある。

本総説では、間質性肺炎の中でも慢性進行性の経過で線維化が進行する間質性肺炎(肺線維症)に主な焦点を当てて特集を組んだ。その中で最も頻度が高く、最も予後が悪いのが特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)である。本疾患は5年生存率が20~40%とされる極めて予後不良の疾患であったが、近年、抗線維化薬(ニンテダニブ、ピルフェニドン)がIPFの

経年的な肺活量の低下を有意に軽減させ、さらに予後を改善することが証明された結果、臨床で使用できるようになった。これまでIPFに対しては効果のある薬剤が一つもなかったことから、画期的な薬剤であると考えられるが、これらの薬剤は肺機能の低下を抑制するのみで改善させることはできないため、使用している本人も主治医も良くなってきたという実感が得られにくく、臨床の現場では依然として確実に進行してくる呼吸困難に対する無力感が続いている。当然ながら現在もさらに新規の薬剤開発あるいは薬物療法以外の治療効果に対する研究が進められ、注目されている。

また臨床の現場で臨床医を悩ませる問題の一つに間質性肺炎の画像診断の難しさがある。上記のように画像診断のみで間質性肺炎・肺線維症の病型を正確に鑑別診断することは難しい。肺線維症にはいくつかの病理亜型が知られており上記のIPFに見られるUIP (usual interstitial pattern)の他にも non-specific interstitial pneumonia (NSIP)を始めとする線維化のパターンの違う(通常臨床経過も異なる)病型や慢性過敏性肺炎(chronic hypersensitivity pneumonia)あるいは喫煙と関連した気腫病変や嚢胞・気腔拡大(air-space enlargement)などを合併するものなど多彩である。そのため肺線維症の診断は多職種(臨床医・画像診断医・病理医)合同討議(multi-disciplinary discussion: MDD)で決定する事が強く推奨されているが、日常臨床で全ての症例にMDDを行う

* Kazuyoshi Imaizumi: 藤田医科大学医学部呼吸器内科学講座 教授

ことは不可能であり、やはり臨床情報・経過と画像診断とで、ある程度診断を決めて治療方針を決めざるを得ない。CTの発達で間質性肺炎・肺線維症の画像所見はさまざまな知見が蓄積されつつあり、これを学ぶことはこの疾患に接する臨床医にとっては大変重要である。

この疾患を基礎医学的な面から考えると、そもそも肺の線維化の機序については未解明の部分が多い。顕微鏡的には同じ線維芽細胞に見える細胞でも、可逆性・進行速度・治療反応性が病型毎に異なるのであり、炎症を伴うものもほとんど伴わないものもある。なぜこの違いが生じるのか、この素朴な疑問が解決されれば肺線維症の治療は大きく改善するはずである。線維化(fibrosis)という現象は、肺線維症だけでなく多くの臓器で生じる普遍的な現象であり、肺においても気管支喘息のリモデリング(喘息本態である気道炎症が慢性化して気道壁が肥厚する)など、肺線維症とは全く機序の異なる疾患での線維化も研究され、線維化の分子生物学的な機序に対する新しい知見も増加している。本総説では、線維化の分子機構や細胞の外的刺激によって肺の

細胞が起こす変化などのテーマについて概説していただいた。

また、本特集の最後には、難治性肺疾患治療の最終手段である肺移植についても論じていただいた。日本の肺移植は1998年に開始され2019年末までに脳死肺移植を受けた症例数は500件を超えている。欧米に比べれば症例数は少ないが、わが国の5年生存率は欧米に比較して良好で、適応があれば非常に質の高い良好な治療法であると言える。2022年10月に藤田医科大学病院で中部地方では初となる肺移植が実施され、今後、この地域でも肺線維症の重要な治療オプションとしての実現性が極めて高くなった。

本特集では、上記の間質性肺炎をめぐる諸問題に対して、名古屋を中心にこの地域の第一線で活躍し、間質性肺炎に造詣の深い先生方に執筆をお願いした。いずれも日本を代表する臨床医、医学研究者の方達である。本特集が読者各位における間質性肺炎の理解の一助になることを期待し、またこの難治性疾患がいつの日か治癒する疾患になる日が来ることを願って、序文としたい。

特集

特発性肺線維症の診断と治療

片岡 健介*

I. 特発性肺線維症の診断

IPF (idiopathic pulmonary fibrosis；特発性肺線維症)は原因をまったく有さない特発性間質性肺炎の一病型であり、特発性間質性肺炎の中では最も高頻度にみられ、半数以上を占めている。IPFの臨床経過は、通常、慢性かつ進行性であり、不可逆的な肺の線維化病変の拡大につれて、拘束性の呼吸機能障害が進行する。

びまん性肺疾患のなかの特発性間質性肺炎は、疾患分類や診断基準についても時代的な変遷があり、診断学についても進歩し続けている。わが国では2004年に第1版が発行されて以来、診断における着実な進歩を反映しながら改訂が繰り返され、2022年に「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第4版」¹⁾が出版された。現在、IPFの診断については、臨床情報を扱う呼吸器内科医、HRCT (high-resolution computed tomography；高分解能CT)を読影する放射線診断医、病理組織所見を検鏡する病理診断医の多分野の相互議論による合議診断がゴールドスタンダードとなっている。IPFの病理組織所見は、UIP (usual interstitial pneumonia；通常型間質性肺炎)を呈するが、病理組織学的な検査が行えなくても、HRCTにて、画像パターンで定義されたUIPパ

ターンが確認される場合には、臨床情報を組み合わせてIPFと診断確定される。

II. 特発性肺線維症の治療

1. 最新ガイドラインについて

IPFは特発性間質性肺炎のなかでも、予後不良な一群であるが、進行経過には個人差が大きく、また個々の症例においても、進行スピードは一定でなく、およそ4割の死因を占める急性増悪を発症することもあるため、予後の予測が難しい。

日本では、2023年に、IPF治療の新たなエビデンスを集積して、6年ぶりの改訂となる「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023改訂第2版」²⁾が発刊された。本稿では、この治療ガイドラインの主要ポイントをピックアップし、臨床の現場に応用する際の留意点やガイドラインの限界、さらにIPF診療に関する将来展望を含めて述べる。

「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023改訂第2版」は、IPF患者の合理的な治療法、処置の概説を行うことを主眼としている。CQ (clinical question)としては慢性期9つ、急性増悪7つ、合併肺癌5つ、肺高血圧症1つの合計22個が挙げられており、それぞれについて、GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation)システムに則った推奨の強さが提示されている(表1, 2)。これに加えて進行期の2つのCQについては、根拠となるような比較試験がなく、エビデンスレベルの言及が困難なため、エキスパートコンセンサスに基づいてアドバイスコメントとして提示されている。

— Key words —

抗線維化薬、ガイドライン、ステロイド、免疫抑制薬

* Kensuke Kataoka：公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科 部長

表1 エビデンスの強さ

エビデンスの強さ	記号
高	A
中	B
低	C
非常に低	D

2. 慢性期治療

(1) 抗線維化薬

現在、使用可能な抗線維化薬であるピルフェニドンとニンテダニブはそれぞれについて、複数の RCT (randomized controlled trial; 無作為化比較試験) によりプラセボに対する有効性が証明されており、現在、慢性期 IPF 治療の第一選択と考えられている^{3, 4)}。RCT の統合解析や市販後の使用経験も蓄積され、生命予後延長効果も報告されており、CQ4 と CQ5 にて、投与することを提案されている(エビデンスの強さ B)。この 2 剤の差異や使い分けについての詳細は記載されていない。両剤は作用機序が異なるものの、主要評価項目とされる努力性肺活量低下抑制効果は、およそ同等と考えられている。実臨床においてはそれぞれの有害事象のプロファイル(ピルフェニドンでは 51.7 % に光線過敏症, ニンテダニブでは 56.1 % に下痢)を加味して選択されることが多い。また、ガイドラインでは、CQ7 として、これら 2 剤の併用療法は行わないことを提案されている(エビデンスの強さ D)。作用点が異なるこの 2 剤のコンビネーションは、概念的には、相加もしくは相乗的効果を発揮する期待もあり、複数の試験が行われているが、治療効果に関するエビデンスは不十分であり、併用療法は臨床でも一般には使用されていない⁵⁾。

(2) ステロイドと免疫抑制薬

IPF 以外の特発性間質性肺炎では、薬物療法の主軸とされているステロイドに関連して、ステロイド単独療法(CQ1)、ステロイドと免疫抑制薬

表2 推奨の強さの用語

推奨の強さ	表現
強い推奨	～する／しないことを推奨する
弱い推奨	～する／しないことを提案する

の併用療法(CQ2)の 2 つが挙げられており、これら双方とも慢性期 IPF には行わないことが推奨されている(エビデンスの強さ D と C)。ステロイドによる抗炎症治療は、抗線維化薬登場前の 2004 年の診断と治療の手引き(初版)⁶⁾では慢性期 IPF の薬物治療として例示されていた。しかしながら慢性期 IPF に対するステロイドによる抗炎症療法はエビデンスが乏しく、近年では感染を助長する懸念もあり、一転して、「行わないこと」が推奨されるようになった。一方で、純粋な IPF でなく膠原病合併が否定しきれない、または他の間質性肺炎パターンが混在する分類不能型間質性肺炎の場合には、抗炎症治療が選択肢となりうる。紙一重の診断の差異により、治療推奨が真逆になるという点は、間質性肺炎診療における大きな課題のひとつである。

(3) N-アセチルシステイン吸入

NAC (N-acetylcysteine; N-アセチルシステイン)は、抗酸化活性効果を有するグルタチオンの前駆物質であり、日本では慢性気管支炎や気管支拡張症などに対する吸入薬として用いられている。この、わが国独自の治療法については、本ガイドラインでは NAC 吸入単独療法(CQ3)、ピルフェニドンと NAC 吸入の併用療法(CQ6)の 2 つに取り上げられている。2021 年に公表された最新の RCT⁷⁾の結果をふまえ、NAC 吸入の単独療法は行わないことを提案(エビデンスの強さ C)、ピルフェニドンとの併用療法も行わないことを提案(エビデンスの強さ B)されている。

(4) 非薬物療法

慢性期 IPF に対する非薬物療法として、ガイドラインでは酸素療法(CQ8)と呼吸リハビリテーション(CQ9)について記載されている。安静時の低酸素を伴う慢性期 IPF に対しては酸素療法を行うことを推奨(エビデンスの強さ D)、労作時低酸素を伴う場合には酸素療法を提案(エビデンスの強さ C)となっている。一方の呼吸リハビリテーションは専ら COPD を対象としてエビデンスが構築されてきたが、近年、慢性期 IPF を対象として有効性のエビデンスが蓄積されてきており、エビデンスの強さ B で行うことが提案されている。

3. 急性増悪治療

(1) ステロイドと免疫抑制薬

パルス療法を含めたステロイド療法(CQ10)は提案されているものの、エビデンスの強さは D と非常に低い。科学的に有効性を検証する RCT は存在しないが、現在わが国では IPF 急性増悪に対して 90 % 以上の施設で高用量ステロイド療法が行われており、臨床医の期待度は非常に高い。こういった実情を加味すると、将来的にもステロイド非使用群を対照とした検証試験実行は容易ではなく、エビデンスレベルの向上も困難と考えられる。一方で、免疫抑制薬(CQ11)は投与しないことを提案(エビデンスの強さ C)されている。通常、免疫抑制薬はステロイド療法に併用して使用され、代表的な薬剤としては、シクロスポリン A、タクロリムス、シクロホスファミドなどが挙げられる。これまでに、ステロイド単独群と免疫抑制薬併用群を比較する RCT は行われておらず、後方視的研究や DPC (diagnosis procedure combination：入院診療費)データ研究をもとに集計すると、一貫した有効性は見出せないため、投与しない提案となっている。ただし注釈として、ガイドライン作成の文献レビュー対象期間後の 2021 年 9 月に公表されたシクロホスファミドパルス療法に関する世界初の RCT⁸⁾では、シクロホスファミド併用により 3ヶ月死亡率が高くなる可能性が示唆されており、次改訂の

ガイドラインではこの試験結果も反映されると思われる。

(2) リコンビナントトロンボモジュリン

2019 年以前に複数の観察研究により生存率の改善効果が報告された rTM (recombinant thrombomodulin；リコンビナントトロンボモジュリン)(CQ14)は、国内で行われた多施設共同 RCT⁹⁾にて有用性が否定されたため、このガイドラインでは投与しないことを提案(エビデンスの強さ B)されている。

4. 合併肺癌

IPF を含む間質性肺炎合併肺癌の手術や化学療法についての CQ に対する推奨が簡潔にまとめられている。

5. 肺高血圧

近年、複数薬剤が市販されている肺血管拡張薬は、肺動脈性肺高血圧症に保険適用がある。これらの薬剤はそれぞれの作用機序を有するが、CQ22 にて、いずれの選択的肺血管拡張薬も IPF に合併した肺高血圧症に対して投与しないことを提案(エビデンスの強さ A)されている。ただし注釈として、ガイドライン作成の文献レビュー対象期間に間に合わなかったが、2021 年 1 月に公表されたトレプロスチニル吸入の RCT¹⁰⁾では対照に比してトレプロスチニル吸入群において、運動耐容能の改善が報告されており、この薬剤は近日中に保険収載される見込みである。

6. 進行期

本ガイドラインにおいて、「呼吸困難を伴う IPF 患者の症状緩和にオピオイドは推奨されるか?」という CQ23 に対しては、十分なエビデンスがないためエキスパートコンセンサスという形式で、「適応・効果判定・副作用対策に十分に留意したうえでの使用を助言する」とのアドバイスコメントが提示されている。参考として、経口モルヒネ速放製剤、徐放製剤、持続注射の具体的な処方例が記されている。

おわりに

治療ガイドラインは、文献レビュー対象の 2020 年までのエビデンスに基づいた推奨が的確にまとめられている。前述以外にも、ベッドサイド診療の際に早速役立つ CQ が挙げられており、IPF 診療におけるランドマーク的存在といえる。ただし、IPF および間質性肺炎に関する臨床研究は着実に進歩しており、ガイドライン作成のレビュー期間後の 2 年余りで、大規模なレジストリー研究などによる新たなエビデンスも上積みされているため、最新の文献にも目を向ける必要がある。

利益相反

筆者は本論文について、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社において、利益相反を有している。

文献

- 1) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2022 改訂第 4 版. 東京, 2022.
- 2) 「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023 改訂第 2 版. 東京, 2023.
- 3) Taniguchi H, et al : Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 821-829.
- 4) Richeldi L, et al : Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J med* 2014 ; 370 : 2017-2082.
- 5) Sakamoto S, et al : Pirfenidone plus inhaled N-acetylsysteine for idiopathic pulmonary fibrosis : a randomized trial. *Eur Respir J* 2021 : 57 : 2000348.
- 6) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：突発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 東京, 2004 ; 35.
- 7) Hisata S, et al : Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis : A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig* 2021 ; 59 : 819-826.
- 8) Naccache JM, et al : Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022 ; 10 : 26-34.
- 9) Kondoh Y, et al : Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201 : 1110-1119.
- 10) Waxman A, et al : Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 325-334.

特集

肺線維症の画像診断

藤田 浩平* 大久保 仁嗣*

はじめに

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)は、慢性かつ進行性に肺の不可逆的な線維化をきたす、原因不明の予後不良な疾患である¹⁾。主に高齢者に発症し、呼吸困難や呼吸機能が進行性に悪化することで特徴づけられる、特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)のなかでも最多を占める主要な病型である。IPFの診断には、間質性肺疾患(interstitial lung disease : ILD)の様々な原因や、背景因子となり得る膠原病、環境の有機物質・無機物質の反復吸入で発症する過敏性肺炎、石綿肺や塵肺などの職業性曝露に起因する肺疾患、薬剤性肺障害などが除外される必要がある。また、高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) (1mm以下のスライス厚で撮影されたCT画像から、空間分解能を重視したアルゴリズムで再構成された画像を指す)の画像パターン、あるいは病理組織学的所見が通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia : UIP)と合致する必要がある。IPFを診断するうえで、HRCT画像でUIPパターンを呈する膠原病や過敏性肺炎などの他のILDとの鑑別がしばしば難しい。よって、ILDに精通した呼吸器内科医、放射線科医、病理医が合同でカンファレンスを行い診断する必要がある。この

多職種カンファレンスはMDD (multi-disciplinary discussion)と呼ばれ、ガイドラインにも診断に必須と記載されている。

現在、抗線維化薬とよばれる2つの作用機序の異なる薬剤(ピルフェニドン、ニンテダニブ)が保険で認可されており、IPFの進行が抑制されることがわかっている。また昨年の国際ガイドライン²⁾で初めて、IPF以外の慢性進行性の線維化性間質性肺炎の一群が進行性肺線維症(progressive pulmonary fibrosis : PPF)と定義された。PPFに対しても、疾患ごとに抗炎症療法等の適切な疾患管理が行われたにもかかわらず線維化が悪化する場合は、抗線維化薬の投与が考慮される。ILDのMDD診断は学問的な分類診断のみならず、将来的には抗線維化薬が有効であるかどうかの予測にも役立つであろう。そのような背景の中で、HRCTの画像所見は重要な役割をはたす。

本稿ではIPFの2022年国際ガイドラインによるHRCTの画像診断、および近年目覚ましい発展を遂げている人工知能(artificial intelligence : AI)を用いた診断手法について述べたい。

I. 新ガイドラインによるHRCT画像診断

IPFのHRCT画像のパターンは、2011年の国際ガイドラインでは3分類(UIP, Possible UIP, Inconsistent with UIP)であったが、2018年の国際ガイドラインからは4分類(UIP, Probable UIP, Indeterminate for UIP, Alternative diagnosis)に変更となり、最新の2022年の国際ガイドラインでも同分類が踏襲されている(表1)。

— Key words —

IPF 国際ガイドライン 2022, HRCT, 人工知能(AI)

* Kohei Fujita, Hirotsugu Ohkubo : 名古屋市立大学大学院 医学研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学分野

表 1 2022 年 IPF 国際ガイドラインにおける HRCT パターン

	UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
組織学的 UIP に対する確信度	高確診度 (>90%)	暫定的な高確診度 (70~89%)	暫定的な低確診度 (51~69%)	低い~非常に低い確診度 (≤ 50%)
病変の分布	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下および肺底部優位 ・多くは不均一な分布(正常肺と線維化領域が混在) ・時にびまん性に分布 ・非対称性のこともある 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下および肺底部優位 ・多くは不均一な分布(正常肺と線維化領域が混在) 	<ul style="list-style-type: none"> ・びまん性に分布し、胸膜直下優位とはならない 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下の病変は少なく、気管支血管束優位(NSIP) ・リンパ管周囲優位(サルコイドーシス) ・上中肺野優位(線維性 HP, CTD-ILD, サルコイドーシス) ・胸膜直下をスペア(NSIP, 喫煙関連)
CT 所見	<ul style="list-style-type: none"> ・蜂巢肺±牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張 ・小葉間隔壁の不整な肥厚 ・多くは網状影や軽微なすりガラス陰影を伴う ・肺骨化を伴うこともある 	<ul style="list-style-type: none"> ・牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張を伴う網状影 ・軽微なすりガラス陰影を伴うこともある ・Subpleural sparing(胸膜直下の肺病変が少ない)は認めない 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の病因を示唆しない線維化所見 	<ul style="list-style-type: none"> ・嚢胞(LAM, PLCH, LIP, DIP) ・モザイクパターンあるいは three-density sign (HP) ・すりガラス陰影優位(HP, 喫煙関連, 薬剤性, 線維症の急性増悪) ・多数の小葉中心性小結節(HP, 喫煙関連) ・結節(サルコイドーシス) ・浸潤影(器質化肺炎) ・胸膜プラーク(石綿肺) ・食道拡張(CTD)

2018 年版から 2022 年版への主な変更点は、①それぞれのパターン分類において、組織学的 UIP に合致するかどうかの確診度(UIP パターンは高確診度(>90%)、Probable UIP パターンは暫定的な高確診度(70~89%)、Indeterminate for UIP パターンは暫定的な低確診度(51~69%)、Alternative diagnosis は低い~非常に低い確診度(≤ 50%))が追記されたこと、② UIP パターンに、「小葉間隔壁の不整な肥厚」の所見が追加されたこと、③ Indeterminate for UIP パターンから「early UIP」の表現が削除されたこと、である。

同ガイドラインでは、HRCT 画像で UIP パターンを認め、明らかな原因が認められなければ、多くの場合病理組織学的検査を行わなくても、呼吸器内科医師と放射線科医師のディスカッションのみで IPF と診断が可能である。さらに Probable UIP パターンの場合も、IPF の臨床像(両肺底部の吸気時の捻髪音、年齢 60 歳以上、男性、喫煙者など)に矛盾しないか、IPF 以外の可能性を示唆する所見や経過がなければ、多くの場合は IPF

と臨床診断が可能である。そのため IPF 診断において HRCT 画像診断の果たす役割は大きい。一方 Indeterminate for UIP パターンの場合は、IPF である確診度が高くなく他疾患の可能性もあり得るため、気管支鏡検査や外科的肺生検などの病理組織学的検査を積極的に行い、MDD による診断が必要である。Alternative diagnosis パターンを認めた場合は、IPF 以外の疾患の可能性が高いため、こちらも気管支鏡検査や外科的肺生検などの病理組織学的検査を可能であれば行い、確定診断に努める必要がある。

II. HRCT 画像での UIP パターン

HRCT 画像で UIP パターンと診断するためには、蜂巢肺(honeycombing)の存在が必須であり、他に牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張、小葉間隔壁の不整な肥厚、網状陰影や軽微なすりガラス陰影を伴うことがあるとされている。HRCT 画像での蜂巢肺の定義はこれまでの歴史で変化をとげてきた。Fleischner Society による

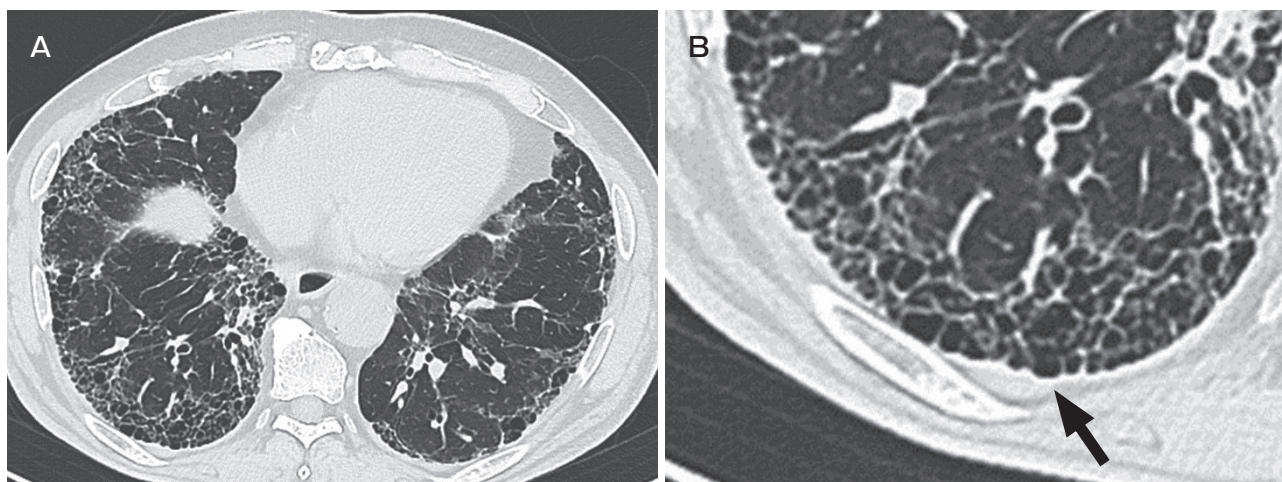


図1 特発性肺線維症のHRCT画像(UIPパターン、肺底部レベル)
両肺の胸膜直下・肺底部優位に蜂巢肺と牽引性気管支拡張を認める。
矢印(➡)に示すように嚢胞が胸膜側に突出する画像所見は、蜂巢肺の特徴である。

White Paper では、蜂巢肺は「嚢胞の大きさが類似した径3~5 mm (時に25 mm)の厚い壁をもつ嚢胞が密集したもの」と記載されている³⁾。厚い壁とは厚さ1~3mmの明瞭なものを指し、嚢胞とはCTで空気の濃度と同等である気腔を意味する。蜂巢肺は通常胸膜直下に観察され、2層(複数層)以上並ぶことが多いこともその診断に有用である。蜂巢肺と混同しやすい画像所見として、傍隔壁性肺気腫(主に上葉に存在する比較的大きな胸膜直下嚢胞、通常単層であり蜂巢肺の嚢胞よりも大きい(通常1 cm 超))、喫煙に関連した線維化を伴う気腔拡大などが挙げられる。図1にUIPパターンのHRCT画像を示す。矢印に示すように嚢胞が胸膜側に突出するCT所見は蜂巢肺の特徴のひとつである。慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)などの気腫性嚢胞ではこのような胸膜側に突出するような嚢胞の所見はみられないため、蜂巢肺かどうかの判断の一助となる。

今回のガイドラインから、UIPパターンに「小葉間隔壁の不正な肥厚」の所見が追加されている。胸膜直下から内層に伸びる長短の線状影(図2)を指し、IPFの線維化の初期像と考えられている。このような変化は病変が進行した領域内では観

察が難しいが、IPFは肺底部優位に病変進行するため、逆に病変が少ない上肺野の胸膜直下で観察しやすく、UIPと判断する手がかりとなる。

病変の分布も重要であり、UIPパターン(および後述するProbable UIPパターン)では、病変の局在は胸膜直下、肺底部優位であることが特徴であり、また多くの場合正常肺と線維化領域が混在し不均一な分布になるとされている。これはUIPパターンにおける、正常の肺泡領域から進行した線維化、終末線維化所見までの新旧の病変が混在する「空間的および時間的不均一性」を評価している。

Ⅲ. HRCT画像でのProbable UIPパターン

HRCT画像でProbable UIPパターンと判断されるのは、蜂窩肺がなく、牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張を伴う網状影であり、軽微なすりガラス陰影を伴うこともある。病変の分布はUIPパターンと同様に、胸膜直下、肺底部優位、不均一な分布とされており、Subpleural sparing (胸膜直下の肺病変が少ない)がないことも特徴の一つである。

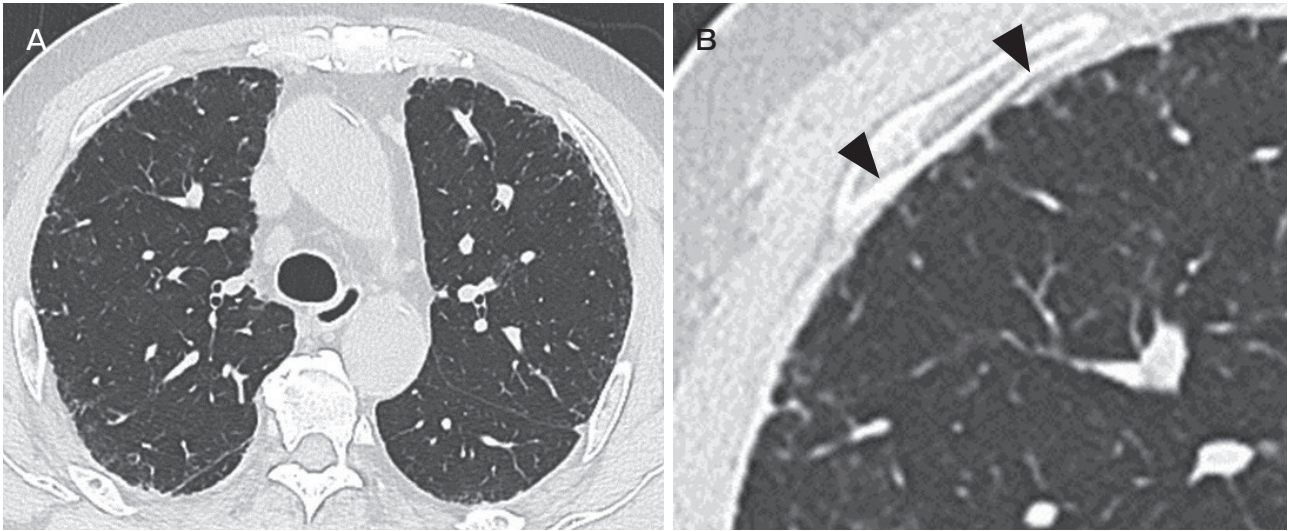


図2 特発性肺線維症のHRCT画像(UIPパターン、上肺野レベル)
 両上葉の胸膜下から内層に伸びる長短の不整な線状影(▶)を認める。
 小葉間隔壁の肥厚(線維化)を表し、UIPパターンの初期像である。

IV. HRCT 画像での Indeterminate for UIP パターン, Alternative diagnosis

Indeterminate for UIP パターンは UIP パターン, Probable UIP パターン, Alternative diagnosis のいずれにも該当しない線維化所見と定義され、びまん性に分布するが胸膜直下優位とはならないとされている。2018年国際ガイドラインでは、この Indeterminate for UIP パターンの中に、「early UIP (発症早期の UIP)」が含まれていたが、最近新たに提唱されている間質性異常影(Interstitial lung abnormalities: ILA)との混同を避けるため、2022年版では early UIP の表現は削除されている。

HRCT 画像で UIP の所見が明らかでなく IPF とはいえない症例や、肺野のどこかに UIP が疑われる場合でも UIP 以外の所見が多く混在している症例では Alternative diagnosis に分類される。過敏性肺炎や、非特異性間質性肺炎(Non-specific Interstitial Pneumonia: NSIP)など別の疾患の方が疑われる場合に、この Alternative diagnosis という用語が用いられる。

V. 人工知能による IPF 画像診断の可能性

人工知能(artificial intelligence: AI)とは、「『計算』という概念と『コンピュータ』という道具を用いて『知能』を研究する計算機科学の一分野」を指す。「推論、問題解決などの知的行動を人間に代わってコンピュータに行わせる技術」、または、「コンピュータによる知的な情報処理システムの設計や実現に関する研究分野」ともされる。IPF の HRCT 画像の領域においても、主に「定量化」や「診断」に関する AI の研究が行われている。

「定量化」に関しては、Mayo Clinic が開発した CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating)⁴⁾や、京都大学と富士フィルムが共同開発した AIQCT (AI-based quantitative CT)などの深層学習をベースとした AI ソフトウェアが報告されている。AIQCT は、HRCT 画像所見を蜂巣肺や気管支など 10 種類の陰影パターンに判別・定量化することができ(図 3)、AIQCT を用いた検討では、IPF において正常肺の容積減少と気管支容積増加が予後不良因子であることが報告されている⁵⁾。

「診断」に関しては、IPF の国際ガイドライン

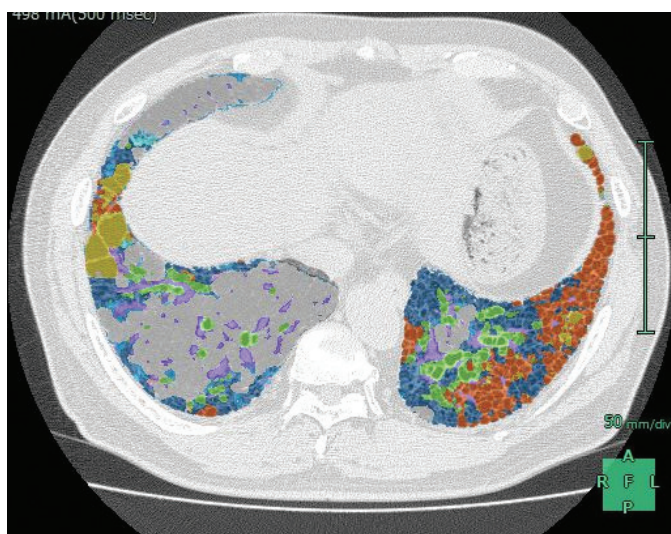


図3 AIQCTによる陰影パターン分類
(京都大学半田知宏氏提供)

(2011年版)のCTパターン分類を提示するAI⁶⁾や、UIP所見がありそうかどうかを判断するAI⁷⁾などが開発されている。また、Furukawaら⁸⁾は、HRCT画像と患者の臨床情報を統合してIPFを診断するAIを開発し、MDD診断と同等の診断精度と優れた予後予測能力を有することを報告している。

一般の呼吸器内科医ではIPFの正確な診断が難しいことがあり、わが国および世界のガイドラインでもILDを専門とする呼吸器内科医、放射線科医、病理医によるMDD診断がゴールドスタンダードとされている。しかし、同一施設に多分野の専門家がそろっていることは稀であり、多くの施設ではMDD診断を実施することが困難であるため、AIのさらなる発展によって、一般病院においても自動化された再現性の高いIPFの画像定量評価や画像診断が可能になることを今後期待したい。

おわりに

最新のIPF国際ガイドラインのHRCTパターンおよびAIによるIPF画像診断の現状について概説した。

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) Raghu G, et al : Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198 : e44-e68.
- 2) Raghu G, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ; 205 : e18-e47.
- 3) Lynch DA, et al : Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6 : 138-153.
- 4) Bartholmai BJ, et al : Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2013 ; 28 : 298-307.
- 5) Handa T, et al : Novel artificial intelligence-based technology for chest computed tomography analysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2022 ; 19 : 399-406.
- 6) Walsh SLF, et al : Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6 : 837-845.

7) Shaish H, et al : Deep learning of computed tomography virtual wedge resection for prediction of histologic usual interstitial pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2021 ; 18 : 51-59.

8) Furukawa T, et al : A comprehensible machine learning tool to differentially diagnose idiopathic pulmonary fibrosis from other chronic interstitial lung diseases. *Respirology* 2022 ; 27 : 739-746.

特集

肺線維化の細胞分子機序

阪本 考司*

内容紹介

間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)は様々な原因により肺の間質に炎症と線維化が起こる疾患群の総称である。原因や経過は多様であるが、予後不良・治療抵抗例に共通する病態が肺の線維化である。肺線維化の分子機序に直接アプローチする治療が登場したことにより、線維化を伴う間質性肺炎に対して初めて有効性のエビデンスを伴う薬物治療が登場した。しかし現在上市される抗線維化薬は効果と副作用の点でいずれも十分満足とは言えず、優れた治療薬の登場が期待される。高齢化や診断の向上により増加する肺線維症に対し、世界的に近年精力的な研究がなされ、その知見に基づいた創薬の機運も高まっている。本稿では、肺線維化を形成する細胞群および分子機序について最近のトピックを含め解説するとともに、関連する新規治療薬候補についても紹介する。

はじめに

線維化とは慢性炎症などにより組織の傷害に続発する異常な組織修復反応である。線維化組織では、線維芽細胞が産生するコラーゲンやフィブロネクチンといった細胞外マトリクス(ECM)が異常に集積し、正常な組織構造が破壊され、臓器機能の進行性低下から臓器不全に陥る。肝臓

や腎臓、皮膚、心臓など種々の臓器がそれぞれの臓器特異的な原因による持続性細胞傷害に続発して臓器線維化から臓器不全に至る。一方で、肺線維症の病態理解と克服に関しては、大気・外界との接触・曝露に常に晒される肺の臓器特性と病理像の十分な理解が必要と考えられる。

代表的な線維性肺疾患である特発性肺線維症の病理学的な特徴は、UIP (usual interstitial pneumonia)と称され、空間的に多様性のある所見である¹⁾。肺小葉の辺縁を主体に線維芽細胞の増生とECMの異常沈着を伴う線維化が正常の肺胞構造を破壊するように分布する一方、正常に保たれた部分との境界には線維芽細胞巣(fibroblastic foci)という幼弱な線維芽細胞が集まった病巣が点在し、線維化過程の最前線と想定されている。線維芽細胞巣に隣接し表面を覆うように異常な立方上皮細胞が存在し、上皮—線維芽細胞のクロストークが病態形成に関与していると想定される。UIPに特徴的な蜂巢肺は高度な線維化病変の中にみられる嚢胞性の変化で、再生気管支上皮が内腔を覆っている。肺胞壁や末梢気道の肺胞上皮が化生細気管支上皮に置き換わる変化も見られる。線維化部位に軽度の炎症細胞の浸潤が見られることも多い。

このような病的組織像はいかなる機序で形成されるのか。遺伝子組み換えマウスモデルによるlineage tracing (細胞追跡技術)やマイクロ流路技術を活用した単細胞RNA発現解析などの最新の技術を用いて明らかにされた肺線維化の病態理解について、次項で紹介する。

— Key words —

肺胞上皮, 気道上皮, 線維芽細胞, マクロファージ, TGF- β

* Koji Sakamoto : 名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学
病院助教

I. 肺線維化の病態モデル

IPF (idiopathic pulmonary fibrosis) をはじめとする肺線維症の病態として、以下のようなモデルが現在受け入れられている²⁾。①繰り返す誘因への曝露や免疫学的な異常、遺伝子異常などにより肺胞傷害(上皮傷害を主とする)が繰り返され、②上皮下ではマクロファージをはじめとした免疫系の活性化など病的微小環境が異常な創傷治癒機転を誘導し、③線維芽細胞の増殖・活性化と ECM の産生により線維化が誘導される。

病的微小環境の中で線維芽細胞は α -SMA 陽性で収縮性の筋線維芽細胞に分化することで組織の硬度を上げ、線維化組織 ECM の改築を促す。組織硬化はさらに筋線維芽細胞への分化を促す正のフィードバックループを形成して組織構造破壊を伴った不可逆な線維化へ陥る。肺に存在する細胞種は 50 以上にも上ると報告されるが、この中から肺線維症に寄与する代表的な細胞群として上皮細胞・線維芽細胞・マクロファージを取り上げ、それぞれに関連する分子機序と治療薬候補について解説する。

肺線維症の形成には遺伝的背景や老化、喫煙や粉じんへの曝露による繰り返す上皮傷害が間質マクロファージなどを誘導、DAMPs (damage-associated molecular patterns) や炎症性メディエータが局所の病的な微小環境を形成する。創傷治癒のために増殖する線維芽細胞が病的環境の持続により細胞外マトリクスを異常産生し、アポトーシス抵抗性で組織の硬度を増す筋線維芽細胞へと分化することにより、feed-forward loop を形成し線維化が進行する。図 1 肺線維症に関与する代表的なメディエータや分子機序を開発中の治療標的と合わせて例示した。また、単細胞解析の革新による新たに見つかった肺線維症に特徴的な細胞群として、異常基底細胞、SatM、Meflin 陽性線維芽細胞などがあげられる。今後これらの細胞を標的とした病態解明および治療開発の発展が期待される。

II. 肺線維症における上皮細胞の役割

肺線維症の発症危険因子として、喫煙や職業粉塵¹⁾、PM2.5 への曝露³⁾が知られており、上皮細胞傷害を惹起することが病因と想定されてきた。家族性肺線維症家系の遺伝子解析や IPF の GWAS 解析(全ゲノム上の遺伝子多型解析)から肺線維症発症リスクの遺伝子多型の多くが上皮細胞の機能に密接に関係する遺伝子領域(MUC1, DSP, SP-C 等)に存在することも病態形成への上皮の重要性を示唆する。

IPF の肺胞 2 型上皮細胞に認められる特徴的な変化として、アポトーシスの増加、細胞老化および異常分化、自己再性能の低下が挙げられる。背景の分子機序として、テロメア長の短縮、小胞体ストレス、ミトコンドリア代謝異常などが見つかると、治療標的への開発が模索されている。中でも細胞老化は治療の直接標的としても注目される⁴⁾。

細胞老化とは老化した個体・臓器に見られる細胞の変化で、繰り返すストレスや DNA 損傷を受けた細胞が増殖を停止し、がん化を抑制するなど生理的な意義も知られる一方、SASP (senescent associated secretory phenotype) という一連の炎症性メディエータを放出、病的微小環境を形成し周囲の細胞にも細胞老化を誘導する。肺線維症に見られるテロメア長短縮や小胞体ストレスも肺胞上皮細胞に細胞老化を誘導する。マウス肺線維症モデルの研究では、p16INK4A 陽性の老化細胞を除去することにより肺線維化が軽減されることが示された⁵⁾。これらの結果に基づき、老化細胞を特異的に除去する老化細胞除去薬 (senolytic) の治療効果を検討する臨床治験が開始されている⁶⁾。

また近年のトピックスとして単細胞 RNA 発現解析の普及により IPF に特徴的な新たな肺細胞群の発見が挙げられる。多数の臨床検体を用いたシングルセル RNA シークエンス解析では、IPF に特徴的な細胞群が複数見つかった⁷⁾。中でも aberrant basaloid cell (異常基底様細胞) は、COPD および正常肺には見られない特異な細胞

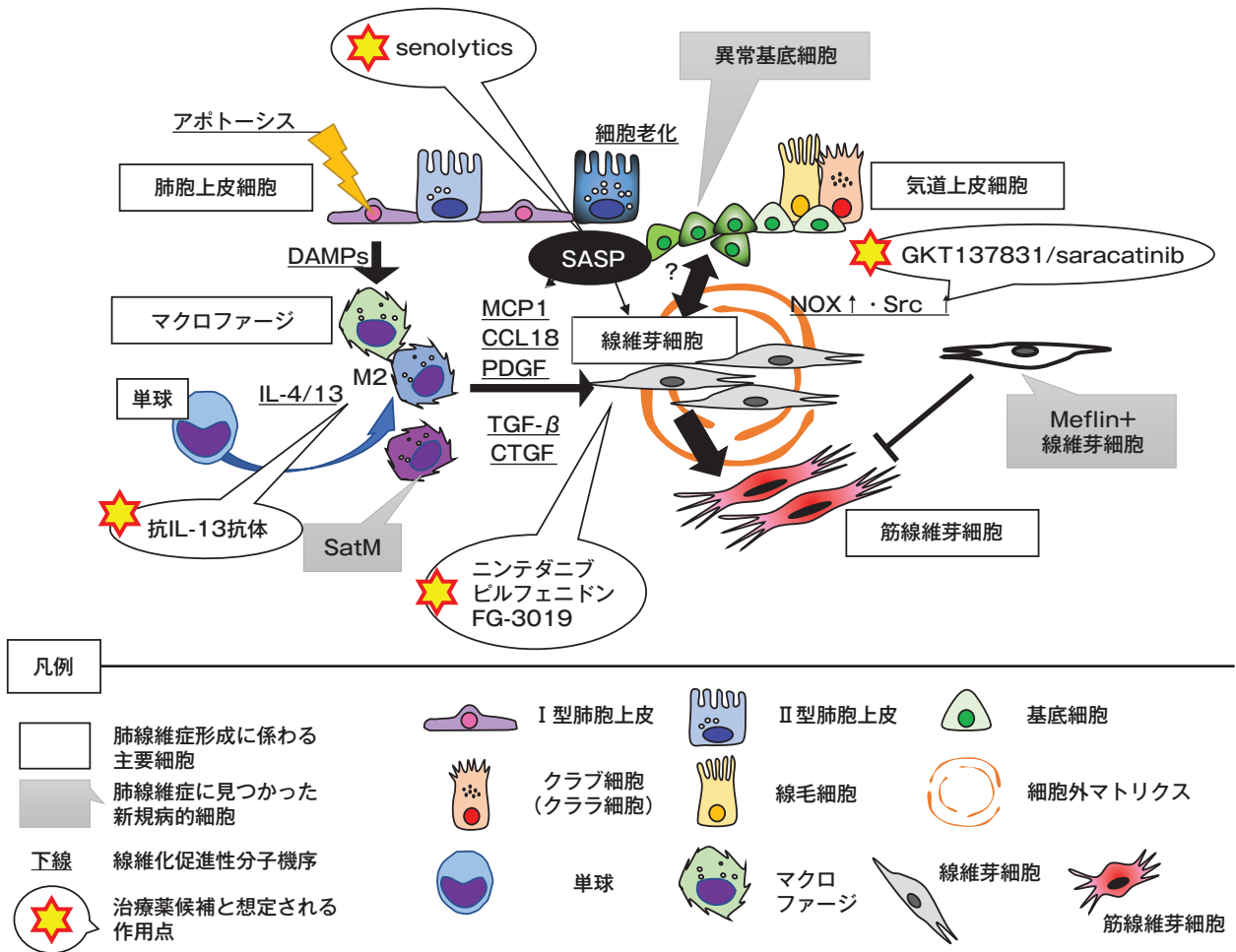


図1 肺線維症の形成に係わる主な細胞群と分子機序

肺線維症の形成には遺伝的背景や老化、喫煙や粉じんへの曝露による繰り返す上皮傷害が間質マクロファージなどを誘導、DAMPsや炎症性メディエーターが局所的な病的な微小環境を形成する。創傷治療のために増殖する線維芽細胞が病的環境の持続により細胞外マトリクスを異常産生し、アポトーシス抵抗性で組織の硬度を増す筋線維芽細胞へと分化することにより、feed-forward loopを形成し線維化が進行する。ここでは肺線維症に関与する代表的なメディエーターや分子機序を開発中の治療標的と合わせて例示した。また、単細胞解析の革新による新たに見つかった肺線維症に特徴的な細胞群として、異常基底細胞、SatM、Meflin陽性線維芽細胞などがあげられる。今後これらの細胞を標的とした病態解明および治療開発の発展が期待される。

SASP：senescence associated secretory phenotype (細胞老化関連分泌形質)

SatM：Segregated-nucleus-containing atypical monocytes

DAMPs：damage-associated molecular patterns (ダメージ関連分子パターン)

集団であり、肺線維化に関連するECM改築因子MMP7、TGF-βの活性化に重要な $\alpha V \beta 6$ インテグリンなどを発現、細胞老化の特徴も有する。この細胞は、線維化の最前線である線維芽細胞巢を取り囲むようにIPF肺に分布しており、病態形成に重要な働きを演じている可能性が注目されている。今後この細胞群の更なる機能解明と新規標的治療開発も期待される。

Ⅲ. 肺線維症における線維芽細胞の役割

前述の通り、線維芽細胞は肺線維症の病態形成に中心的な役割を果たす。肺線維症における線維芽細胞の特徴として、 α -SMA陽性の筋線維芽細胞への分化、ECMおよびその改築因子の異常産生、アポトーシス抵抗性が挙げられるが、これら病的表現型の誘導因子として上皮細胞やマ

クロファージから分泌される TGF- β , PDGF, CTGF など液性因子, インテグリン $\alpha v \beta 6$, およびレドックスバランス異常などが報告された。抗線維化薬ニンテダニブは PDGF・VEGF・FGF 受容体型チロシンキナーゼの阻害薬であり, TGF- β 刺激による線維芽細胞からの ECM 産生を抑制する。ピルフェニドンはその正確な分子作用機序が不明だが, TGF- β 刺激による線維芽細胞の ECM 産生や増殖抑制, 活性酸素種の抑制が知られており, いずれも線維芽細胞が主たる治療標的である。同様に線維芽細胞に係わる分子経路の遮断を治療標的に想定した複数の臨床試験が行われている。

Src ファミリーキナーゼは, 細胞増殖や遊走, 分化などに関わるシグナル伝達に重要なチロシンキナーゼである。TGF β など成長因子の受容体チロシンキナーゼにより SFK が活性化されると下流の PI3K・MAP キナーゼ・STAT 経路などをリン酸化し活性化する。線維化に関連する TGF- β や PDGF などによる線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化や上皮細胞の上皮間葉転換を媒介する。肺線維症でも Src 経路が活性化しており, 動物モデルでも Src 阻害は優れた治療標的⁸⁾であることから現在 saracatinib の IPF に対する治験が進行中である。

CTGF は CCN2 とも呼ばれる ECM 蛋白である。マウス線維芽細胞から分泌され, 線維芽細胞の増殖や遊走を誘導する因子として発見された。TGF- β 下流の主要なメディエータとして知られており, 肺線維症で増加している。マウス肺線維症モデルにおいて CTGF 阻害の治療効果が示され⁹⁾, 現在 CTGF に対するモノクローナル抗体である FG-3019 の治験¹⁰⁾が進行中である。

細胞老化は肺線維症の上皮だけでなく線維芽細胞においても認められる変化であり, 筋線維芽細胞への分化や線維化促進性の SASP の分泌などを介して病態形成に関わる。老化細胞ではレドックスバランスの異常が認められるが, ROS 産生酵素 NOX の機能異常が治療標的として注目される。老化関連肺線維症の線維芽細胞に異常発現する NOX4¹¹⁾を標的にした特異的阻害薬によ

る臨床試験が進行中である。

またシングルセル RNA 解析により線維芽細胞においても多様性の理解が進んだ。我々は前述の IPF 肺の大規模シングルセル RNA シークエンス解析から IPF の線維芽細胞巢に集簇するメフリン陽性の幼弱な線維芽細胞が肺線維症の進行を抑制する機能を見出した¹²⁾。メフリンの詳細な機能は不明である¹³⁾が, これを利用した新たな線維化抑制治療開発が期待される。

IV. 肺線維症におけるマクロファージの役割

組織学的には炎症所見が乏しい IPF においても単球・マクロファージを主体に免疫系細胞群の病態形成への寄与が報告されてきた。IPF 肺においてはマクロファージ由来のケモカイン MCP-1・CCL18 の上昇が予後不良と関連, また肺胞洗浄液には活性化したマクロファージが, 血中では単球が増加¹⁴⁾している。肺には胎生期由来で肺局所において自己複製する肺胞マクロファージと血液中の単球由来で炎症や肺傷害に反応して動員される間質マクロファージの2つのマクロファージが存在する。後者が肺線維化に中心的な役割を演じているとされる¹⁵⁾。一方, マクロファージは組織環境に反応して M1 と M2 の2つの異なった表現型に分化すると考えられている。前者は IFN- γ ・IL-1・IL-6・TNF- α といった炎症性因子を分泌し炎症を惹起する一方, 後者は IL-4, IL-13 に誘導され線維化誘導に寄与する IL-10 や TGF- β を発現するとされる。IL-13 を標的とした治療開発も行われた¹⁶⁾。最近の検討では肺線維化に係わる単球・マクロファージの集団は M1/M2 という単純な二極分化よりもより多様であることが分かってきた。マウス線維症肺に出現する単球系細胞の解析より見出された CEACAM陽性の SatM (Segregated-nucleus-containing atypical Monocytes)細胞は, 顆粒球の特徴を持ち合わせた単球系細胞で, 組織に強力な線維化を誘導すること¹⁷⁾が示された。マウス線維症肺シングルセル RNA 解析では, 肺胞マクロファージと間質マクロファージの中間の性質を持つマクロファージが線維化病巣に集積し PDGF 分泌を介

して線維化誘導すること¹⁸⁾、同様の細胞がヒト IPF にも増加していること¹⁹⁾が報告されていてこの細胞群を標的にした薬物探索も報告²⁰⁾された。

マクロファージの携わる自然免疫についても複数の分子機序を通じて線維化への関りが指摘されている。持続性の傷害を受ける上皮などから DAMPs (damage-associated molecular pattern) と呼ばれる物質が放出されるとマクロファージがパターン認識受容体を介して免疫反応を惹起させる。cGAS-STING 経路は細胞内に侵入した外来性 DNA を検知し免疫反応を惹起する経路として見出されたが、ミトコンドリア代謝異常により細胞質に放出された自己のミトコンドリア DNA(mtDNA) を感知して免疫反応を惹起することが分かった。IPF では傷害された上皮や活性化された線維芽細胞から放出される mtDNA が肺線維症の予後不良²¹⁾と相関することが報告された。肺内遊離 DNA が STING 経路を介して肺炎症や線維化に寄与する²²⁾という報告もあり、将来的な治療標的に開発として注目される。

おわりに

米国の試算では全死亡の 45% が臓器線維症に関連するとも言われており、線維化の分子機構の研究と治療標的開発はますます活発になっている。本稿では最近のトピックスからその一部を取り上げて概説した。ここでは取り上げられなかった新規病態機序や治療標的も複数あり、肺線維症を対象にした臨床試験も増加の一途を辿っている。今後一層の進展が期待される病態解明の加速と、患者の予後や QoL の改善に寄与する新たな治療法の開発が大いに期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Raghu G, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults : an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ; 205(9) : e18-e47.
- 2) Wijsenbeek M, et al : Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020 ; 383(10) : 958-968.
- 3) Cui F, et al : Air pollutants, genetic susceptibility and risk of incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2023 ; 61(2) : 2200777.
- 4) Moss BJ, et al : Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2022 ; 17 : 515-546.
- 5) Schafer MJ, et al : Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat. Commun.* 2017 ; 8 : 14532.
- 6) Nambiar A, et al : Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis : results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability. *EBioMedicine* 2023 ; 90 : 104481.
- 7) Adams TS, et al : Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Adv* 2020 ; 6(28) : eaba1983.
- 8) Ahangari F, et al : Saracatinib, a selective src kinase inhibitor, blocks fibrotic responses in preclinical models of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ; 206(12) : 1463-1479.
- 9) Bonniaud P, et al : Connective tissue growth factor is crucial to inducing a profibrotic environment in "fibrosis-resistant" balb/c mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004 ; 31(5) : 510-516.
- 10) Richeldi L, et al : Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE) : a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020 ; 8(1) : 25-33.
- 11) Hecker L, et al : Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med.* 2014 ; 6(231) : 231ra47.
- 12) Nakahara Y, et al : Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic properties in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021 ; 58(6) : 2003397.
- 13) Suzuki A, et al : BMP3b is a novel antifibrotic molecule regulated by meflin in lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022 ; 67(4) : 446-458.
- 14) Kreuter M, et al : Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 ; 204(1) : 74-81.
- 15) Misharin AV, et al : Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med* 2017 ; 214(8) : 2387-2404.
- 16) Maher TM, et al : Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021 ; 57(2) : 1902442.
- 17) Satoh T, et al : Identification of an atypical monocyte

1) Raghu G, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults :

- and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature* 2017 ; 541(7635) : 96-101.
- 18) Aran D, et al : Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage. *Nat Immunol* 2019 ; 20(2) : 163-172.
- 19) Morse C, et al : Proliferating SPP1/MERTK-expressing macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019 ; 54(2) : 1802441.
- 20) Ayaub EA, et al : Single cell RNA-seq and mass cytometry reveals a novel and a targetable population of macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *bioRxiv*. 2021 ; 2021.01.04.425268.
- 21) Ryu C, et al : Extracellular mitochondrial DNA Is generated by fibroblasts and predicts death in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ; 196(12) : 1571-1581.
- 22) Benmerzoug S, et al : STING-dependent sensing of self-DNA drives silica-induced lung inflammation. *Nat Commun* 2018 ; 9(1) : 5226.

特集

肺線維化におけるメカニカルストレスの役割

伊藤 理*

内容紹介

呼吸器は、呼吸運動や咳反射、肺循環に伴って、伸展(ストレッチ)、圧縮、ずり応力などの機械的刺激(メカニカルストレス)を受けている。また、細胞が接着している基質の硬度や粘度などのメカニカル環境 (mechanical environment) の違いも、メカニカルストレスの一種である。これらのメカニカルストレスは、成長の過程においては肺の正常な分化や発達のために必須であり、また、呼吸器の恒常性と正常な生理機能を保つために不可欠である。一方で、負荷されるメカニカルストレスと呼吸器を構成する細胞や組織との間に、力の不均衡が生じることで、疾患の発症や病状の悪化を来すと考えられている。ほとんどの呼吸器疾患が何らかのメカニカルストレスの関与があると言っても過言ではない。特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) に代表される肺線維化を来す疾患においても、メカニカルストレスが病態形成に関与することが注目されている。

本稿では、メカニカルストレスの中でも特に、ストレッチと基質硬化に焦点を当て、肺の線維化との関連について概説する。また、肺癌の病態と基質硬化の関連についても言及する。

はじめに

生体は、重力、浸透圧変化、ストレッチ、圧縮、ずり応力など、常に外部からメカニカルストレスを受けている。加えて、細胞運動などによって生体内部で発生する力(内力)も、メカニカルストレスとして作用する。あらゆる細胞は、これらメカニカルストレスを感知し、応答する機構を備えている¹⁾。メカニカルストレスを感知するセンサー(メカノセンサー)として働く分子の一つに、機械感受性イオンチャネルがある²⁾。温度受容体(transient receptor potential vanilloid 1: TRPV1)³⁾と触覚受容体 Piezo2⁴⁾が機械感受性イオンチャネルであることを発見した功績がたたえられ、David Julius 博士と Ardem Patapoutian 博士に対し、2021年ノーベル生理学・医学賞が授与されたことは、記憶に新しい。

これら、TRPV1とPiezo2は、呼吸器における重要なメカノセンサーでもある。トウガラシの辛味主成分カプサイシン受容体としてクローニングされたTRPV1が、温度受容体であることが判明した³⁾。カプサイシンは、気道に分布するTRPV1を活性化して咳を誘発する。GronebergとNiimiらは、慢性咳患者および健常人に対して気管支鏡検査による気管支生検を行い、採取した検体におけるTRPV1発現を比較検討した。その結果、慢性咳患者では、健常人と比べTRPV1発現とカプサイシン吸入試験による咳感受性が有意に亢進していた⁵⁾。以上から、TRPV1が慢性咳における咳感受性亢進に深く関与していると考えられた。Piezo2に関しては、肺の過度の

—Key words—
ATP, カルシウムイオン, 基質硬度, ストレッチ,
メカニカルストレス

* Satoru Ito: 愛知医科大学医学部 内科学講座(呼吸器・アレルギー内科)教授

膨張を防ぎ、呼吸を調節する、「ヘーリング・ブロイウェル反射(Hering-Breuer reflex)」を制御する肺伸展受容器であることが、Patapoutian 研究室の Nonomura らにより解明された⁶⁾。

IPF などでみられる肺線維化には、免疫細胞、肺胞上皮細胞、肺線維芽細胞など多種の細胞と、炎症性メディエーターや成長因子などの液性因子に加え、メカニカルストレスが寄与する複雑な機序がある。病態制御の鍵となるメカノセンサーは特定されておらず、重要な研究課題となっている^{7~10)}。以下、肺の線維化とメカニカルストレスに焦点を当て、最近の基礎及び臨床研究の知見を踏まえて解説する。

I. ARDS 病態におけるストレッチ刺激の役割

急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)においては、肺での炎症が制御困難となり遷延すると、不可逆的な線維化につながる。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行時には、肺炎が悪化して ARDS に進展した患者が世界中で続出した。その結果、肺線維化の後遺症を合併することが大きな問題となった^{7~11)}。ARDS における肺線維化には、メカニカルストレスが大きな役割を果たしている。ARDS や IPF 急性増悪など重症呼吸不全に陥った場合、人工呼吸器が装着されうる。人工呼吸器管理下では、人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-induced lung injury: VILI)の併発がしばしば問題となる¹²⁾。VILI には、肺に対する繰り返しのストレッチや過伸展、気流によるずり応力など、メカニカルストレスが、直接肺に損傷を与える機序がある^{12, 13)}。加えて、サイトカイン産生や炎症性メディエーター放出、炎症細胞活性化など細胞応答を介して病態を悪化させる biotrauma (バイオトラウマ)とよばれる機序も存在している^{12, 13)}。通常の人工呼吸器療法では酸素化の維持が難しい場合に、膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)が導入されることもある。ECMO 療法の目的には、肺への伸展刺激を減らす、すなわち「肺を休ませる」ことで、VILI の重症化

を防ぐことも含まれている。

筆者らは、VILI を模した研究として、細胞伸展装置を用いて、ヒト肺毛細血管内皮細胞にストレッチ刺激を与える実験を行った^{14~17)}。繰り返しのストレッチ刺激により、肺毛細血管内皮細胞が、IL-6, IL-8, MCP-1 を産生することがわかった^{14, 15)}。IL-6 は炎症と線維化に関与する多機能サイトカイン、IL-8 は好中球を活性化するケモカインである。肺毛細血管内皮細胞は、ストレッチ刺激に応答して、何らかの機械感受性イオンチャネルを介して細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を生じ¹⁶⁾、ATP を放出する¹⁷⁾。細胞外 ATP は danger-associated molecular pattern (DAMP) として肺の炎症と線維化に関与することが注目されている¹⁸⁾。これらの知見も含め、肺へのストレッチ刺激は、毛細血管内皮細胞や肺胞上皮細胞に作用して炎症を惹起することで、biotrauma の一因となり、ARDS および肺線維化の病態悪化に関与すると考えられている^{12, 13, 15)}。

II. 肺線維症に対するストレッチの影響

肺線維化の病態機序の一つに、メカニカルストレス、特にストレッチと基質硬化が重要視されている^{7~11)}。IPF には、肺の末梢側、特に下葉の胸膜下から病変が広がるという特徴がある。線維化が始まる部位は、吸気の際大きく伸展される場所でもあることから、ストレッチが IPF の疾患進行に関与すると推定されている^{19, 20)}。

線維化を形成するためには、コラーゲンの産生源となる肺線維芽細胞の活性化が必要である。Froese らは、*TGF-β1* 遺伝子を強制発現させて作製したラット肺線維症モデルを用いた検討を行った。摘出肺の肺組織切片に対してストレッチ刺激を与えると、Smad リン酸化および活性化 *TGF-β1* の放出が誘導された²¹⁾。筆者らが行った実験では、ヒト肺線維芽細胞は、ストレッチ刺激に応答して、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇や細胞外への ATP 放出を引き起こした^{22, 23)}。これらの知見から、肺に対するストレッチ刺激は、肺線維芽細胞を活性化し、炎症や線維化に関わる細胞応答を誘導すると考えられる。

Ⅲ. 肺線維症は「肺が硬いから硬くなる」： 基質硬化の影響

肺線維症の肺は硬く膨らみにくい、すなわち肺コンプライアンスが低下しているため、呼吸機能検査では総肺気量や肺活量が減少する。この肺の硬化自体が、線維化進行と密接につながっている^{7-10, 20)}。肺組織の構造を保った状態で、高張食塩水やDNA分解酵素などにより細胞成分のみを除去するacellularizationもしくはdecellularizationという実験手法がある。Boothらは、IPF患者から摘出した肺と摘出正常肺を用いて、decellular肺モデルを作成し、培養肺線維芽細胞を生着させる実験を行った。正常由来と比べIPF由来の肺モデルに接着した線維芽細胞において、筋線維芽細胞マーカー(α -smooth muscle actin: α -SMA)発現の有意な増強が見られた⁸⁾。このことから、IPF肺の硬い基質が、肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に寄与することが分かった。

IPF患者から採取した肺線維芽細胞を軟らかなゲルの上で培養すると、細胞活性が低下するという興味深い報告もある²⁴⁾。Asanoらは、正常ヒト肺線維芽細胞を異なる硬さのゲルもしくはプラスチック皿上で培養し、基質硬度の細胞機能への影響を検討した²⁵⁾。軟らかい2 kPaゲル上と比べ、硬い基質上(25 kPaゲルとプラスチック皿)ではストレスファイバー形成と α -SMA蛋白発現が増強した。加えて、硬い基質上(25 kPaゲルとプラスチック皿)で培養した線維芽細胞は、軟らかい2 kPaゲルで培養した細胞と比較して、遊走能が亢進していた²⁵⁾。これらの知見から、IPFでは、基質硬化が肺線維芽細胞の活性化を介して更なる線維化の進行につながるfeed-forward loopが存在すると考えられている。

Ⅳ. 肺線維症と基質硬化の肺癌への影響

最後に、肺線維化および基質硬化と肺癌との関連について触れる。肺線維症の存在は肺癌の発生母地となり、発症頻度の上昇につながることが知られている²⁶⁾。癌細胞は、硬い基質に接

着することで増殖や上皮-間葉転換を促進する²⁷⁾。Miyazawaらは、免疫チェックポイントに関わる分子programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)を発現する肺癌細胞株を、異なる硬度のゲルとプラスチック皿上で培養する実験を行った。軟らかなゲル上と比べ、硬い基質上では、アクチン細胞骨格を介してPD-L1発現が増強することがわかった²⁸⁾。基質硬化が、癌細胞のPD-L1発現増強を介して抗腫瘍免疫からの逃避につながることを示唆された。肺癌を含む固形癌においても、メカニカル環境としての硬い腫瘍間質が癌細胞の悪性度を高め、癌の進行を促進するfeed-forward loopの機序が存在すると考えられている²⁶⁾。

おわりに

肺線維化の進行に関わるメカニカルストレスの影響について、ストレッチ刺激と基質硬化に焦点を当て解説した。硬い基質と肺癌の進行に関しても言及した。肺線維化を制御するメカノセンサーの特定など、解明すべき課題は数多く残されており、今後の更なる研究が望まれる。

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。

文献

- 1) 曾我部正博：入門メカノバイオロジー：細胞力覚の世界． 曾我部正博編． メカノバイオロジー． 化学同人， 京都， 2015； 3-16.
- 2) Douguet D, et al : Mammalian mechanoelectrical transduction : structure and function of force-gated ion channels. Cell 2019 ; 179 : 340-354.
- 3) Caterina MJ, et al : The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997 ; 389 : 816-824.
- 4) Coste B, et al : Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science 2010 ; 330 : 55-60.
- 5) Groneberg DA, et al : Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170 : 1276-1280.
- 6) Nonomura K, et al : Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. Nature 2017 ; 541 : 176-181.

- 7) Hinz B : Mechanical aspects of lung fibrosis : a spotlight on the myofibroblast. *Proc Am Thorac Soc* 2012 ; 9 : 137-147.
- 8) Booth AJ, et al : Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for in vitro investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 186 : 866-876.
- 9) Freeberg MAT, et al : Mechanical feed-forward loops contribute to idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2021 ; 191 : 18-25.
- 10) Nho RS, et al : Biomechanical force and cellular stiffness in lung fibrosis. *Am J Pathol* 2022 ; 192 : 750-761.
- 11) Gorman EA, et al : Acute respiratory distress syndrome in adults : diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet* 2022 ; 400 : 1157-1170.
- 12) Slutsky AS, et al : Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2126-2136.
- 13) Dos Santos CC, et al : The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006 ; 68 : 585-618.
- 14) Iwaki M, et al : Mechanical stretch enhances IL-8 production in pulmonary microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 389 : 531-536.
- 15) Ito S, et al : Mechanical stretch and cytokine synthesis in pulmonary endothelial cells. In : Kamkin A, Kiseleva I, editor. "Mechanosensitivity in cells and tissues" No 5. Mechanical stretch and cytokines. New York, Springer, 2012 ; 165-187.
- 16) Ito S, et al : Actin cytoskeleton regulates stretch-activated Ca^{2+} influx in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010 ; 43 : 26-34.
- 17) Ito S, et al : Cellular ATP release in the lung and airway. *AIMS Biophys* 2016 ; 3 : 571-584.
- 18) Riteau N, et al : Extracellular ATP is a danger signal activating P2X7 receptor in lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 774-783.
- 19) 伊藤理. 呼吸器とがんのメカノバイオロジー : 気道, 肺, 肺胞. 曾我部正博編. メカノバイオロジー. 化学同人, 京都, 2015 ; 173-183.
- 20) Wang C, et al : Mechanical forces : The missing link between idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. *Eur J Cell Biol* 2022 ; 101 : 151234.
- 21) Froese AR, et al : Stretch-induced activation of transforming growth factor- β 1 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 ; 194 : 84-96.
- 22) Murata N, et al : Ca^{2+} influx and ATP release mediated by mechanical stretch in human lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 ; 453 : 101-105.
- 23) Takahashi K, et al : Real-time imaging of mechanically and chemically induced ATP release in human lung fibroblasts. *Respir Physiol Neurobiol* 2017 ; 242 : 96-101.
- 24) Marinkovic A, et al : Matrices of physiologic stiffness potentially inactivate idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013 ; 48 : 422-430.
- 25) Asano S, et al : Matrix stiffness regulates migration of human lung fibroblasts. *Physiol Rep* 2017 ; 5 : e13281.
- 26) Ozawa Y, et al : Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009 ; 14 : 723-728.
- 27) Paszek MJ, et al : Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005 ; 8 : 241-254.
- 28) Miyazawa A, et al : Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells. *Biophys Biochem Res Commun* 2018 ; 495 : 2344-2349.

特集

間質性肺炎に対する肺移植

松田安史* 星川康**

はじめに

わが国では1998年に岡山大学で日本初の生体肺移植が行われ、2000年には東北大学と大阪大学で日本初の脳死肺移植が行われた。その後20年以上が経過し、2022年末現在の肺移植実施数は1,039例(脳死肺移植752例、生体肺移植284例、心肺同時移植3例)となった¹⁾。適応疾患のうち、特発性間質性肺炎に対する脳死肺移植は192例(25.5%)で最多である(図1)。2010年に臓器移植法改正が行われた後増加していた肺移植数が、コロナパンデミックにより2020年には一時減少したが、2023年には増加傾向となっている²⁾。

本稿では、肺移植の現状、肺移植の適応、間質性肺炎に対する肺移植のタイミング、肺移植の手術、間質性肺炎に対する肺移植後の管理、肺移植後の予後について概説する。

I. 肺移植の現状

わが国では、2022年12月末現在、脳死肺移植752例、生体肺移植284例、心肺同時移植3例の計1,039例の肺移植が施行された。最近では2020年75例、2021年95例の肺移植が実施され増加傾向であり、2022年1年間では脳死肺移植94例

(両肺移植46例、片肺移植48例)、生体肺移植14例の計108例と、これまでで最多の肺移植が行われた(図2)。一方、日本臓器移植ネットワーク(JOTNW)への新規脳死肺移植待機登録患者数は、2020年174名、2021年179名と漸増傾向であったが、2022年は221名とこれまでで最多となった。2023年2月末現在の累積登録者数は2,194名となり、このうち816名(37%)が肺移植を受けている(脳死肺移植738例、生体肺移植74例、渡航移植4例)。累積登録者数のうち527名(24%)が現在待機中で、待機中死亡は798名(36%)に及ぶ。現在待機中の527名の原疾患で最も多いのが、特発性間質性肺炎(134名、25%)で、その他の間質性肺炎(107名)と合わせると241名(45%)が間質性肺炎である。間質性肺炎は、その他の肺移植適応疾患と比較し、進行が早く脳死肺移植待機期間中に死亡に至ることが多い³⁾。間質性肺炎患者を肺移植により救命するためには、脳死ドナーを増加させる医療界全体の取組みに加え、適切な時期の肺移植実施施設への紹介と待機登録が求められる。

II. 肺移植の適応

2015年に肺移植関連学会協議会より「I. 一般的適応指針(表1)」「II. 適応となり得る疾患」「III. 除外条件(表1)」が示された。一般的適応指針では、内科的治療を最大限に行なっても進行する慢性進行性肺疾患であり、肺移植以外に救命の方法がないこと、移植医療を行わなければ臨床医学的に予後が限定されている患者であることが挙げられる。海外では年齢制限がない国

—Key words—
間質性肺炎、肺移植、適応

* Yasushi Matuda : 藤田医科大学医学部 呼吸器外科学講座 准教授

** Yasushi Hoshikawa : 藤田医科大学医学部 呼吸器外科学 講座 主任教授

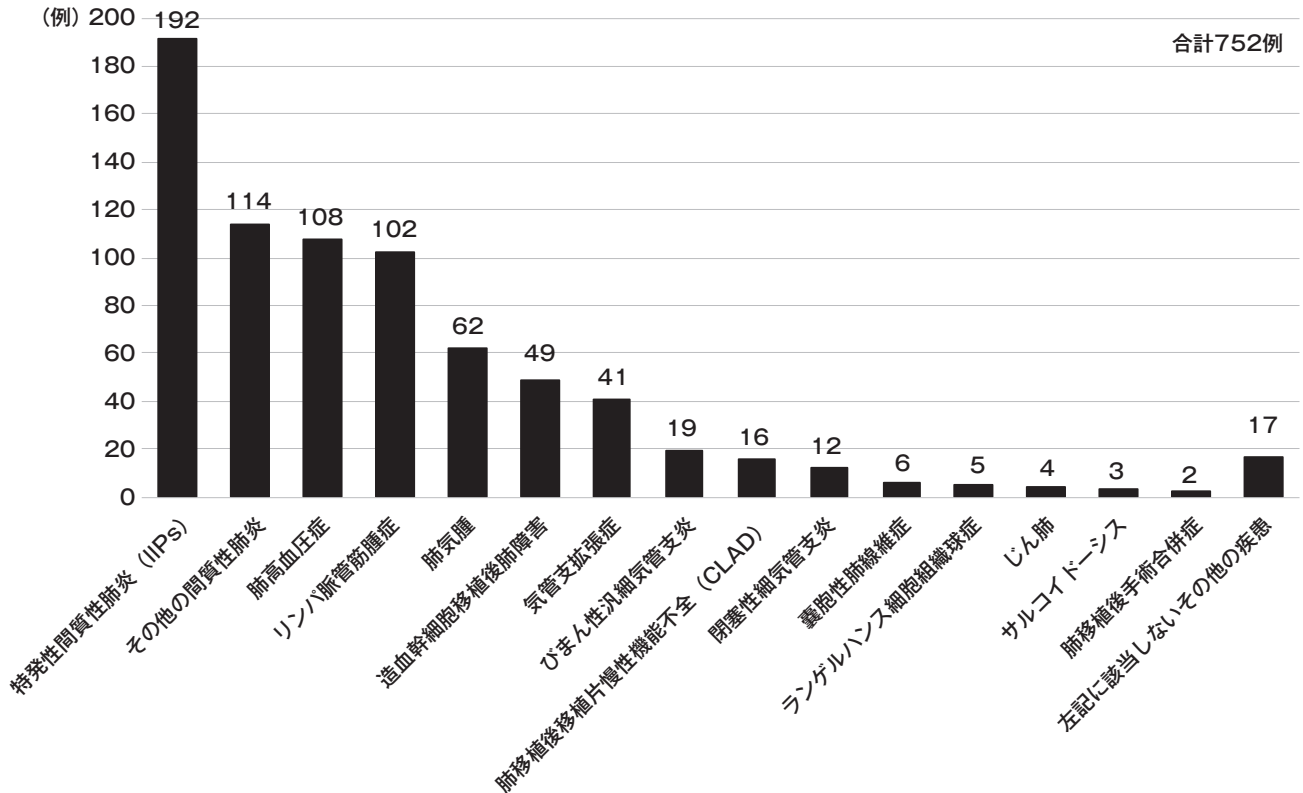


図1 脳死肺移植レシピエントの原疾患(片肺移植+両肺移植)

(文献1より引用)

もあるが、日本ではドナー不足と60歳以上の高齢者に対する肺移植の予後が若年者よりも低いことから⁴⁾、レシピエントの年齢を両肺移植で55歳未満、片肺移植で60歳未満(脳死肺移植待機登録時)と制限している。また、肺移植はリスクの高い治療であるため、そのリスクを理解した上でレシピエント本人と家族が肺移植に対して積極的に希望していることが必要である。また、レシピエント本人が肺移植後の厳格な免疫抑制療法に精神的、身体的に耐えられることが条件となっている。

除外条件としては、肺以外に活動性の感染があれば、移植後に感染巣が残存することとなるため適応外となり、また腎機能や肝機能が一定の条件以下であれば適応外となる。癌などの悪性疾患の既往がある場合は、治療後に一定期間再発がないことを確認した上で肺移植の適応となる。肺移植待機登録前6ヶ月以上の禁煙が求め

られている。BMI 30以上のレシピエントでは肺移植後の予後不良のため⁵⁾、極端な肥満に該当するとして適応外としている。また、側弯や漏斗胸などの胸郭変形のある症例では、移植肺機能不全となることがあり適応外となる。2023年に肺移植の除外条件が改定され、HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性患者の項目が削除となり、HIV抗体が陽性であっても肺移植の適応となった。

Ⅲ. 間質性肺炎に対する肺移植のタイミング

日本呼吸器学会より示された間質性肺炎患者を肺移植実施施設へ相談・紹介するときのタイミングとしては⁶⁾、組織学的あるいは画像でUIP (usual interstitial pneumonia) パターンがあること、努力肺活量(FVC)が予測値の80%未満、または拡散能(DLco)が予測値の40%未満であることが挙げられている。その他にFVC, DLcoの悪

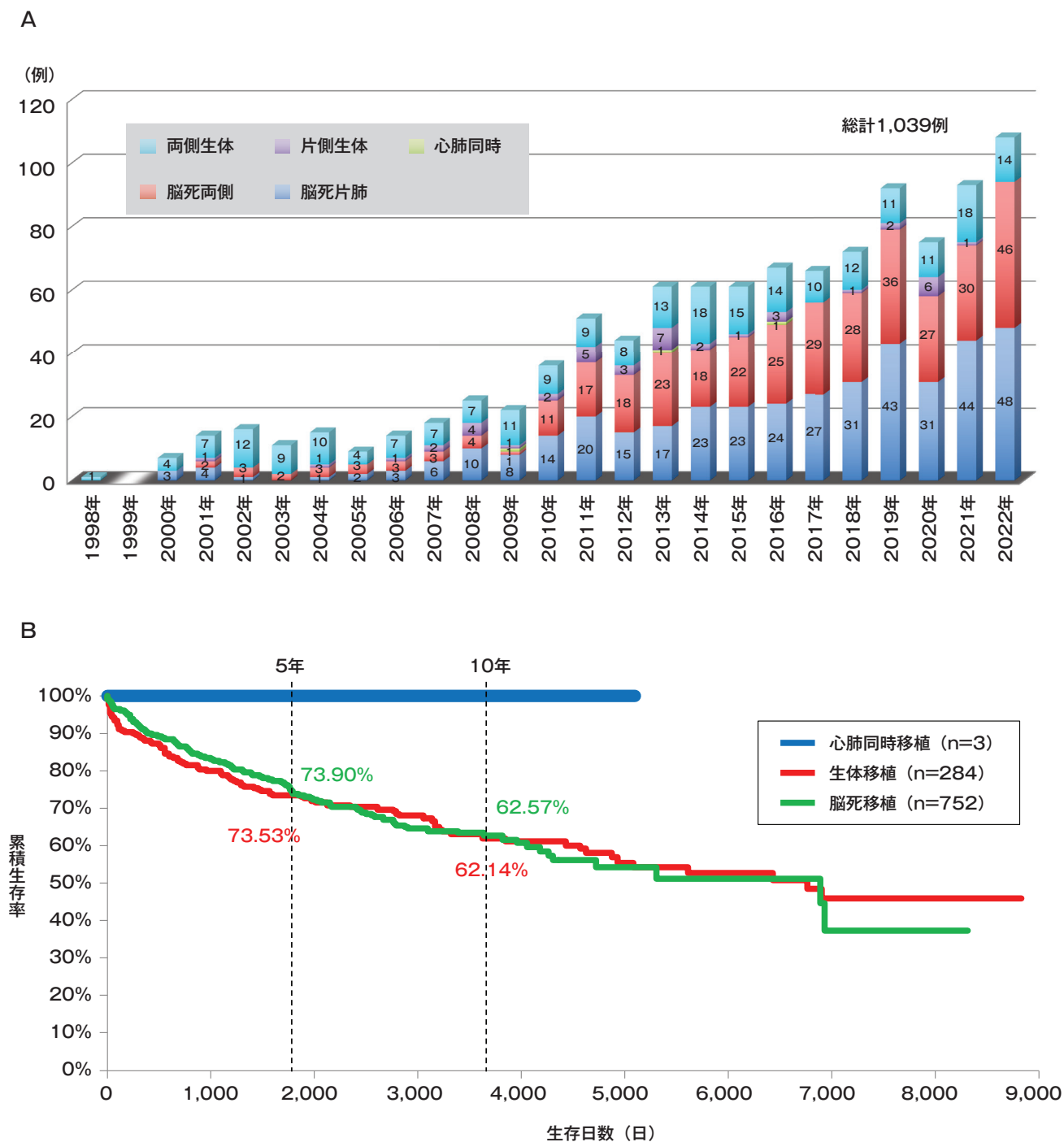


図2 日本の肺移植の実施数の推移と肺移植の予後

A：肺移植実施数の推移，B：肺移植の予後
(日本肺及び心肺移植研究会レジストリーデータ 2022年より改変)

(文献1より引用)

化が進行する特発性間質性肺炎であること，在宅酸素療法が導入されていることが挙げられている。以上のことから内科的治療にも関わらず

経時的に悪化傾向のある間質性肺炎関連疾患であれば，肺移植実施施設への相談が望ましい。

脳死肺移植待機登録を行うタイミングとして

表 1 肺移植の一般適応と除外条件(肺移植関連学会協議会 2023 年より)

I. 一般適応指針
1. 治療に反応しない慢性進行性肺疾患で、肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない。
2. 移植医療を行わなければ、残存余命が限定されると臨床医学的に判断される。
3. レシピエントの年齢が、原則として、両肺移植の場合 55 歳未満、片肺移植の場合には 60 歳未満である。
4. レシピエント本人が精神的に安定しており、移植医療の必要性を認識し、これに対して積極的態度を示すとともに、家族及び患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる。
5. レシピエント症例が移植手術後の定期的検査と、それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき、心理学的・身体的に十分耐えられる。
III. 除外条件
1. 肺以外に活動性の感染巣が存在する。
2. 他の重要臓器に進行した不可逆的障害が存在する。 悪性疾患 骨髄疾患 冠動脈疾患 高度胸郭変形症 筋・神経疾患 肝疾患(T-Bil > 2.5 mg/dL) 腎疾患(Cr > 1.5 mg/dL, Ccr < 50 mL/min)
3. 極めて悪化した栄養状態
4. 最近まで喫煙していた症例
5. 極端な肥満
6. リハビリテーションが行えない、またはその能力が期待できない症例
7. 精神社会生活上に重要な障害の存在
8. アルコールを含む薬物依存症の存在
9. 本人及び家族の理解と協力が得られない
10. 有効な治療法のない各種出血性疾患及び凝固能異常
11. 胸郭に広汎な癒着や瘢痕の存在

は、内科的治療を最大限行っても FVC, DLco の悪化と画像上の悪化がある場合、6 分間歩行試験で最低酸素飽和度(SpO₂)が 88% 未満となる場合や歩行距離が過去 6 カ月の間に 50 m を超えて減少する場合が挙げられる。間質性肺炎の悪化による二次性肺高血圧を示す場合や間質性肺炎急性増悪を経験した症例も登録が望ましい。修正 GAP モデルのポイント⁷⁾で Stage II 以上の症例(表 2)は肺移植待機登録を行うこととしている。間質性肺炎に対する脳死肺移植は、感染症がな

く重症肺高血圧がなければ片肺移植が選択されることが多い(図 3)。

IV. 肺移植の手術

肺移植の手術は全身麻酔の上、スワンガンツカテーテルと経食道エコーによって術中に心機能評価を行いながら行われる。術前評価で心機能が良好で術中片肺換気に耐えられない場合には、V-V ECMO (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation)を併用し、肺高血圧があ

表2 修正 GAP モデル(ポイント)と修正 GAP stage

変数		ポイント	修正 GAP stage	合計ポイント
性別	女性	0	Stage I	0~3
	男性	1		
年齢	< 60 歳	0	Stage II	4~7
	60 歳 - 65 歳	1		
	> 65 歳	2		
% VC (%)	> 75%	0	Stage III	8~14
	50~75%	4		
	< 50%	8		
% DLco (%)	> 55%	0		
	36~55%	1		
	≤ 35%	2		
	施行せず*	3		

*呼吸機能低下のために DLco が評価できなかった。

(文献7より引用)

る場合や心機能の補助が必要な場合には、V-A ECMO (veno-arterial ECMO) や人工心肺を用いて肺移植手術を行う。両肺移植ではクラムシェル切開(胸骨を横切開して第4肋間で両側開胸)で開胸する。片肺移植ではヘミクラムシェル切開(胸骨を横切開し第4肋間で片側開胸)で行われることが多い。ECMO を使用して循環を維持しながら肺移植手術を行う場合には、片側ごと(片肺摘出→片肺移植→対側肺摘出→対側肺移植)に移植を行い、人工心肺を使用する時には両肺摘出後(両肺摘出→片肺移植→対側肺移植)に移植を行うことが多い。レシピエントの肺は肺動脈本幹、上下肺静脈、主気管支で切離して摘出し、血管と気管支のトリミングを行った後、気管支は主気管支で吻合、肺動脈は主肺動脈で吻合、肺静脈は左房で吻合する。吻合後は換気を行い、血管遮断鉗子を解放して再灌流を行う。ドナー肺がうまく機能すればECMO から離脱できるが、再灌流障害による移植肺機能不全の場合にはECMO を用いてICUで術後管理を行う。

V. 間質性肺炎に対する肺移植後の管理

肺移植の免疫抑制は、カルシニューリン阻害剤(CNI)、代謝拮抗剤、ステロイドの3剤で行われる。肺移植実施施設によっては、免疫抑制導入療法としてバシリキシマブ(抗CD25モノクローナル抗体)を使用する場合がある。肺移植は他の臓器に比較して拒絶反応を起こしやすいため、CNIの血中濃度を比較的高めに保たなければならず、血中濃度が下がると肺移植後急性拒絶反応のリスクが上昇する。ステロイドは肺移植手術中より開始し、漸減していく。肺移植術後は非常に強力な免疫抑制を行うために日和見感染のリスクが高く、サイトメガロウイルス感染やニューモシスチス肺炎、真菌感染に対する予防投与を行う。特に間質性肺炎に対する肺移植の場合、肺移植前に抗線維化剤に加えてCNIやステロイドなどの免疫抑制療法が行われていることが多く、術前に非定型抗酸菌(NTM)や真菌に感染の既往があれば感染症の再燃に注意す

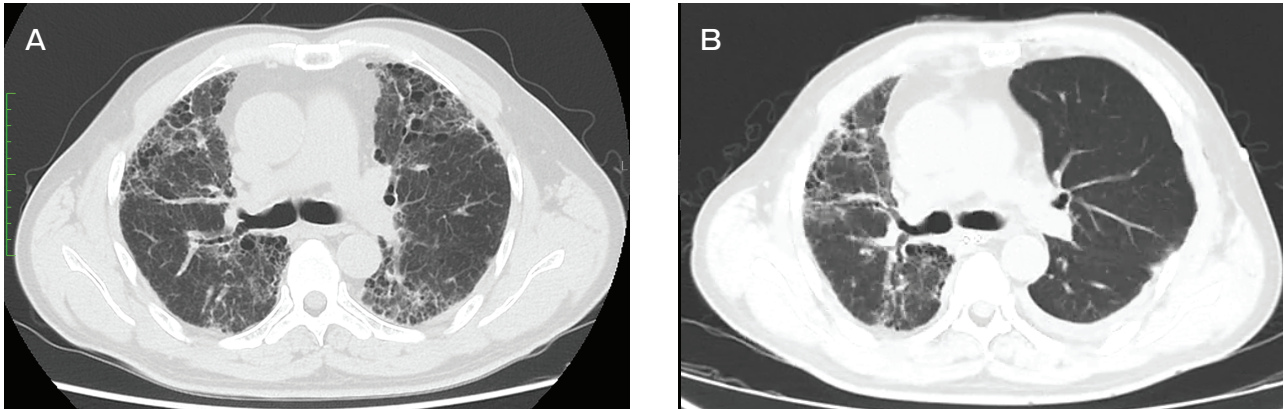


図 3 間質性肺炎に対する脳死左片肺移植前後の CT (A : 移植前, B : 左片肺移植後)

る。真菌感染症対策として投与されるアゾール系抗真菌薬は CYP3A4 の競合阻害により CNI の血中濃度を上昇させるので、CNI の投与量を調整する必要がある。非定型抗酸菌感染の場合には、アジスロマイシンを含む抗菌薬の複合投与を少なくとも半年以上は継続して行う。喀痰培養や採血検査を頻回に行って、NTM やアスペルギルスなどの真菌、MRSA、CMV などの感染モニタリングを行う。急性拒絶反応や肺移植後感染症、MRSA 感染、逆流性食道炎、副鼻腔炎は肺移植後慢性拒絶反応のリスクとなるため、管理を厳格に行うようにしている。

VI. 肺移植後の予後

日本ではドナー不足によるドナー肺シェアリングの観点から、感染症がなく二次性肺高血圧がない間質性肺炎では片肺移植が選択されることが多い。国際心肺移植学会からのレジストリーデータでは、肺移植の 5 年生存率はおよそ 55% で片肺移植より両肺移植でやや高いが⁸⁾、これは片肺移植では残存した疾患肺 (native lung) に感染などの合併症を起こす可能性があり、両肺移植を行った方が肺移植後の呼吸機能の回復が良いことが影響していると考えられる。特に間質性肺炎に対する肺移植後 5 年生存率は肺気腫に比較して低いとの報告もある⁴⁾。日本の肺移植後 5 年生存率¹⁾は片肺移植で 71.8%、両肺移植で

76.2% と諸外国と比較しても良好である。

おわりに

肺移植後に社会復帰したレシピエントはおよそ 80% であり、肺移植前には予後が限定されるとされていたレシピエントが社会復帰を果たし、再度自分らしい人生を歩めるようになる肺移植という治療は、レシピエントの救命にとどまらず社会貢献にも繋がっていると考えられる。

利益相反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 日本肺および心肺移植研究会：レジストリーレポート．2022 年レポート，2023 年 4 月 14 日閲覧，<http://www.2idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg185.html>
- 2) 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク：臓器移植解説集．臓器移植後の生存率 (5 年)，2023 年 4 月 14 日閲覧，<https://www.jotnw.or.jp/explanation/04/04/>
- 3) Oishi H, et al : Prognostic factors for lung transplant recipients focusing on age and gender : the Japanese lung transplantation report 2022. Surg Today 2023.
- 4) Chambers DC, et al : The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation : thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021 ; Focus on recipient characteristics. J Heart Lung Transplant 2021 ; 40 : 1060-1072.

- 5) Fernandez R, et al : Association of body mass index with lung transplantation survival in the United States following implementation of the lung allocation score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018 ; 155 : 1871-1879.e3.
- 6) 一般社団法人日本呼吸器学会：肺移植検討委員会．肺移植紹介のタイミング，2023年4月14日閲覧，https://www.jrs.or.jp/activities/reports/lung_transplantation.html
- 7) Nishikiori H, et al : A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2020 ; 58 : 395-402.
- 8) Brown AW, et al : Lung transplantation in IIP : A review. *Respirology* 2016 ; 21 : 1173-1184.

臨床トピックス

胸部大動脈血管内治療と脊髄障害

坂野比呂志* 李昌史** 池田脩太**
川井陽平** 杉本昌之** 新美清章**

要旨

我々は以前より胸部大動脈瘤(thoracic Aortic Aneurysm, 以下 TAA)に対する胸部大動脈血管内治療(thoracic endovascular aortic repair, 以下 TEVAR)後脊髄障害(spinal cord injury, 以下 SCI)は脆弱な壁在血栓による微小塞栓症である可能性を報告してきた。逆に壁在血栓の少ない大動脈解離(Aortic Dissection, 以下 AD)に対する TEVAR では SCI や塞栓症の発症が少ない傾向にあり, それを裏付ける結果の一つと言える。AD に対する TEVAR 時 SCI 予防には, 側副血行, 圧抜けなど脊髄への血流に留意する必要があると考えられる。

はじめに

SCI は胸部大動脈手術後に起こる悲惨な合併症の 1 つである。Vascular Quality Initiative (VQI) データを用いた報告¹⁾によれば, TEVAR 後の生存率と明白な関連を認めた。彼らの報告によれば術後2年の生存率がSCIなし群で $84 \pm 1\%$ であったのに対し, 一時的 SCI 発症群で $77 \pm 7\%$, 永久的 SCI 発症群で $53 \pm 7\%$ と有意に低下して

いた¹⁾。TEVAR では人工血管置換術(Open Surgical Repair, 以下 OSR)と同様に SCI が発症するリスクがあるが, OSR のように脊髄への血流供給源である肋間動脈の温存, 再建ができないにも関わらず, 一般的にその発症率は低いことが知られている。実際に下行胸部大動脈疾患に対する OSR と TEVAR 後の SCI 発症率はオッズ比 0.42 (95%CI: 0.28~0.63) で TEVAR 群に少なかった, というメタ解析の報告がある²⁾。このことはこれら2つの術式における SCI の発症機序が異なる可能性があることを示唆している。

TEVAR 後 SCI 発症の危険因子として①広範囲大動脈被覆(例: 20 cm 以上), ②下位胸椎被覆(例: Th9~Th12), ③側副血行路の閉塞(例: 左鎖骨下動脈, 内腸骨動脈), ④周術期低血圧などが一般的に挙げられている。しかし, 先述の VQI データの解析によると SCI 発症群は非発症群と比較して有意に一時的脳虚血発作/脳梗塞, 新規血液透析, 下肢動脈塞栓症, 上肢動脈塞栓症, 動脈閉塞, 腸管虚血の発症が多かった¹⁾。これらは全て塞栓性合併症であり, これらの結果は TEVAR における SCI の主な発症機序も塞栓症である可能性を示唆している。

I. Shaggy Aorta

Shaggy aorta は大動脈内に存在する高度でびまん性の粥状硬化病変によって, 大動脈内面が麻生地のように毛羽立っている様相を指す。大動脈治療において塞栓症を起こす危険因子として Shaggy aorta は必ず挙げられる病態ではあるが,

—Key words—
Spinal cord injury, Thoracic endovascular aortic repair

* Hiroshi Banno: 名古屋大学大学院医学系研究科 血管外科 教授

** Lee Changi, Shuta Ikeda, Yohei Kawai, Masayuki Sugimoto, Kiyooki Niimi: 名古屋大学大学院 医学系研究科 血管外科

2020年の改訂版大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインにも記載があるように、画一的な定義は定まっていない(4~5 mm以上の厚みを有する不整形で内腔に突出した粥腫病変が広範囲に及んでいる状態、との記載はある)³⁾。Hosakaらは弓部大動脈病変に対するTEVAR後脳梗塞発症の危険因子としてShagginess scoreを提唱した⁴⁾。不整形の内腔の輪郭長を計測し、想定される円の直径との比をShagginess scoreとした。すなわち内腔の形態的な不整さを数値化することによりShaggy aortaを定義した。同様にMaedaらは大動脈内腔の形態からShaggy scoreを提唱した。①潰瘍様の血栓、②5 mm以上の厚みの血栓、2/3周以上血栓をそれぞれ1ポイントとし、その総和をShaggy scoreとした。Shaggy scoreはTEVAR後塞栓性合併症の有意な予測因子であったが、有意ではないもののShaggy score高値はSCI発症と関連する傾向も認められた⁵⁾。すなわちこの研究もTEVAR後SCI発症の機序が塞栓症である可能性を示唆している。我々は胸部大動脈壁在血栓の性状を評価した⁶⁾。その結果、CT値(CT検査上の画像濃度値)の低い脆弱な血栓/プラーク量がTEVAR後SCI発症の危険因子となることを報告した。これはTEVAR後SCI発症の機序が微小塞栓症である可能性を念頭においた研究であった。

II. 大動脈解離に対するTEVAR後SCIの発症頻度

一方、大動脈解離、解離性大動脈瘤ではTEVARの治療の対象となる真腔には壁在血栓を認めない、あるいは少ないことが多い。慢性B型解離に対するTEVARとOSRの成績を比較したメタアナリシスがある⁷⁾。39報告のメタアナリシスの結果、TEVAR後SCIの発症を2.2% (11/1,193名)に認め、オッズ比3.3 (95%CI: 0.97~11.25)と有意差はないもののTEVARで少ない傾向を認めた。また同様に慢性B型解離に対するTEVARに関する48の研究のメタアナリシスではSCIの発症率は0.9% (95%CI: 0.3~1.6)と極めて低率であった⁸⁾。

III. 当科におけるTEVAR後SCI (大動脈解離と大動脈瘤症例の比較)

1. 方法

当科において2008年10月から2022年6月の間にTEVARを行った患者を対象として、後方視的に検討を行った。

2. 結果

大動脈解離症例が95例、大動脈瘤症例が387例であった。患者背景を表1に示す。大動脈解離症例で年齢が有意に低く、また脂質異常症、肝動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患の合併が少なかった。American Society of Anesthesiologists (米国麻酔科学会、以下ASA)における全身状態分類のクラスも有意に低かった(表1)。中枢固定部のゾーン分類も有意に異なっており、それらの点も留意する必要がある。(今回の検討で背景をマッチングさせるほどの症例数はなかった)(表2)。術後早期の結果を表2に示す。SCI発症率、塞栓症発症率、在院死亡率は有意差を認めないものの、大動脈解離群で少ない傾向にあった。

症例1 一般的にTEVARにおいては治療長(大動脈被覆長)が長いこと(20 cm以上、あるいは15 cm以上などの報告がある)が、SCIの危険因子とされている。本症例は全弓部置換術+エレファントトランク留置後に下行胸部大動脈全長にステントグラフトを留置し、その結果、胸部の偽腔は全て血栓閉塞した症例である。つまり全ての肋間動脈はTEVARによって閉塞したが、SCIは発症しなかった。

症例2 一般的にTEVARにおいては胸髄への血流供給源となり得る血管(腰動脈、左鎖骨下動脈、内腸骨動脈など)の閉塞もSCIの危険因子とされている。本症例も全弓部置換術+エレファントトランク留置後に下行胸部大動脈全長にステントグラフトを留置した症例である。全弓部置換の際に左鎖骨下動脈は再建されていなかった。腹部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術(EVAR)の既往があり、初回手術で片側の内腸骨動脈の塞栓が行われており、その後対側の末梢固定部エンド

表 1 患者背景

症例数(%), あるいは中央値[四分位範囲]で表示

	AD (n = 95)	TAA (n = 387)	P 値
男性	73 (76.8)	315 (81.4)	N.S.
年齢	68 [57, 75]	75 [71, 80]	<0.0001
高血圧症	87 (91.6)	336 (86.8)	N.S.
脂質異常症	26 (23.4)	164 (42.4)	0.007
糖尿病	10 (10.5)	67 (17.4)	N.S.
冠動脈疾患	12 (12.6)	115 (29.7)	0.0007
脳血管障害	11 (11.6)	60 (15.5)	N.S.
慢性腎臓病 ≥ 3b	32 (33.7)	114 (29.5)	N.S.
透析	6 (6.4)	14 (3.7)	N.S.
慢性閉塞性肺疾患	18 (19.0)	151 (39.0)	0.0002
ASA 分類	1 : 0 2 : 60 (63.2) 3 : 24 (25.3) 4 : 11 (11.6)	1 : 9 (2.3) 2 : 200 (51.7) 3 : 167 (43.2) 4 : 11 (2.8)	<0.0001

AD : 大動脈解離, TAA : 胸部大動脈瘤, ASA : 米国麻酔科学会, N.S. : 有意差なし

表 2 手術データおよび早期結果

症例数(%)

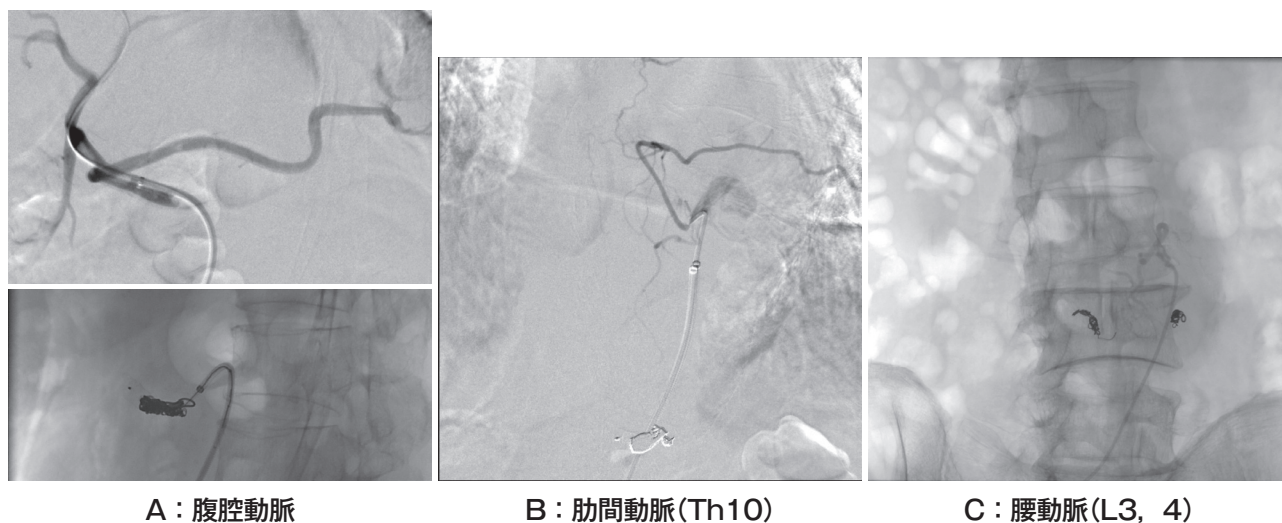
	AD (n = 95)	TAA (n = 387)	P 値
中枢固定部(ゾーン)	0 : 5 (5.3) 1 : 0 2 : 26 (27.4) 3 : 23 (24.2) 4 : 22 (23.2) ET : 19 (20.0)	0 : 49 (12.7) 1 : 10 (2.6) 2 : 48 (12.4) 3 : 53 (13.7) 4 : 159 (41.1) ET : 68 (17.6)	< 0.0001
脳梗塞	4 (4.2)	19 (4.9)	1.00
脊髄障害	1 (1.1)	23 (5.9)	0.062
塞栓症	1 (1.1)	21 (5.4)	0.10
在院死亡	0	11 (2.9)	0.13

AD : 大動脈解離, TAA : 胸部大動脈瘤

リークのため、残存内腸骨動脈塞栓が行われ、内腸骨動脈は両側閉塞していた。さらに TEVAR により全ての肋間動脈も閉塞したため、胸髄への血流は極めて乏しくなったと思われるが、SCI は発症しなかった。それぞれの血流供給源の閉鎖が時間差で行われ、それにより側副血行路が発達していた可能性がある。

症例 3 大動脈解離に対する TEVAR で唯一 SCI

を発症した症例である。急性大動脈解離による破裂症例で、緊急 TEVAR を行った。術前に肋間動脈は血栓閉塞した偽腔起始であり、全て閉塞していたが、術前に SCI 症状は認めなかった。緊急のゾーン 2 TEVAR (左総頸動脈直下からステントグラフトを留置する)であり、左鎖骨下動脈は単純閉鎖を行った。当院到着時には循環動態は安定しており、術中も含めて低血圧は認めなかつ



A：腹腔動脈

B：肋間動脈(Th10)

C：腰動脈(L3, 4)

図1 症例4. 偽腔内の盗血現象を防ぐために、ゾーン2 TEVAR と EVAR の前に、偽腔起始の側枝を塞栓。

ステントグラフトにより内膜裂孔が閉鎖され、偽腔への血流を減少させることが治療の目的である。これにより偽腔圧が低下すると、偽腔から起始している側枝は逆行性血流となり、偽腔から側枝へ流れていた血流が、逆に偽腔へ流入するようになる。その盗血現象により脊髄への血流が低下することを防ぐために、あらかじめ偽腔から起始している側枝を塞栓した。

たが、術後SCIを発症した。血流供給源となり得る左鎖骨下動脈を温存すれば、SCIを予防できた可能性がある。

IV. 大動脈解離に対するTEVAR後SCIの予防

我々は、大動脈解離に対するTEVARにおいてSCIを予防するためには、①脊髄への血流供給源をできる限り温存すること、②偽腔における側枝動脈(肋間動脈など)からの盗血現象を防ぐことが重要と考えている。1例を呈示する。

症例4 解離性の遠位弓部および腹部大動脈瘤の症例

1stステップとして、偽腔側枝からの盗血を防ぐために、偽腔起始の腹腔動脈、Th10肋間動脈、L3,4腰動脈の塞栓術を施行した(図1)。2ndステップとして左総頸-鎖骨下動脈バイパスとzone2 TEVAR、腹腔動脈近傍の内膜裂孔の塞栓を施行。最後に右内腸骨動脈塞栓と腹部大動脈ステントグラフト内挿術(EVAR)を施行した。広範囲大動脈へのステントグラフト留置となったが、SCIの発症は認めなかった。

V. SCI予防目的の胸腹部大動脈瘤術前肋間動脈塞栓術

ドイツのグループが胸腹部大動脈瘤治療時のSCI予防目的で脊髄動脈を術前塞栓した2例の報告を行なった⁹⁾。1例はOSR、1例は枝付きステントグラフト内挿術が施行され、SCIを発症することなく、また塞栓術自体にも特に合併症を認めなかった。彼らの発想は、肋間動脈を事前に塞栓しておく事により、脊髄への側副血行ネットワークを発達させるpreconditioningが目的であった。その後、胸腹部大動脈瘤50例への血管内治療前に肋間動脈の塞栓を行い、その安全性を評価した¹⁰⁾。技術的難度が高く、1セッションで塞栓できたのが22例、2セッションが24例、5セッションを要した症例もあった。最終的に77.7%の肋間動脈が塞栓され、SCIの発症は1例も認めなかった。この結果をもって国際多施設無作為比較試験が組まれており、その結果が待たれるところであるが、COVID-19パンデミックの影響で試験への患者の組込みが滞っており、研究の遅延が生じている¹¹⁾。

まとめ

真性瘤に対する TEVAR 時 SCI の発症機序は主に塞栓症が関与していると思われる。そのため真腔の壁在血栓が少ない大動脈解離、解離性大動脈瘤に対する TEVAR における SCI の発症頻度はより低率である。とはいえ、SCI の発症はゼロではなく、患者にとっては悲惨な合併症であることには変わりはない。これを予防するためには、できる限り側副血行となり得る血管を温存すること、偽腔での盗血を防ぐことが重要と思われる。塞栓症あるいは盗血予防、および側副血行の発達促進目的で、大動脈術前の肋間動脈塞栓は有効な可能性がある。

利益相反

本論文の内容に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Scali ST, et al : National incidence, mortality outcomes, and predictors of spinal cord ischemia after thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2020 ; 72(1) : 92-104.
- 2) Cheng D, et al : Endovascular Aortic Repair Versus Open Surgical Repair for Descending Thoracic Aortic Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55(10) : 986-1001.
- 3) 萩野 均. 2020 年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. Published online 2020.
- 4) Hosaka A, et al : Quantification of aortic shagginess as a predictive factor of perioperative stroke and long-term prognosis after endovascular treatment of aortic arch disease. *J Vasc Surg* 2019 ; 69(1) : 15-23.
- 5) Maeda K, et al : Novel Shaggy Aorta Scoring System to Predict Embolic Complications Following Thoracic Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020 ; 60(1) : 57-66.
- 6) Banno H, et al : Low-density vulnerable thrombus/plaque volume on preoperative computed tomography predicts for spinal cord ischemia after endovascular repair for thoracic aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2021 ; 73(5) : 1557-1565.e1.
- 7) Boufi M, et al : Endovascular versus open repair for chronic type B dissection treatment : A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2019 ; 107(5) : 1559-1570.
- 8) Williams ML, et al : Thoracic endovascular repair of chronic type B aortic dissection : a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2022 ; 11(1) : 1-15.
- 9) Etz CD, et al : First-in-man endovascular preconditioning of the paraspinal collateral network by segmental artery coil embolization to prevent ischemic spinal cord injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 ; 149(4) : 1074-1079.
- 10) Branzan D, et al : Ischaemic preconditioning of the spinal cord to prevent spinal cord ischaemia during endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysm : first clinical experience. *EuroIntervention* 2018 ; 14(7) : 828-835.
- 11) Petroff D, et al : Paraplegia prevention in aortic aneurysm repair by thoracoabdominal staging with 'minimally invasive staged segmental artery coil embolisation' (MIS²ACE) : Trial protocol for a randomised controlled multicentre trial. *BMJ Open* 2019 ; 9(3) : e025488.

臨床トピックス

植込型補助人工心臓治療における ドライブライン感染制御

六鹿雅登*

内容紹介

植込型補助人工心臓の電源供給のもととなるドライブラインの感染は、植込型補助人工心臓患者においては日常的に起こり得る合併症であり、注意を要する。その予防方法に関して概説した内容となっている。

はじめに

植込型補助人工心臓は2011年に保険償還され、わが国でも体外式補助人工心臓装着状態にて病院内で待機し、移植を何年も待つ時代から、在宅で移植を待機する時代に突入した。在宅管理することで社会復帰も可能となり、患者のQuality of Lifeも向上した。植込型補助人工心臓治療開始に伴い、心臓移植希望登録者数も年々増加し、2022年には心臓移植待機期間が平均1,700日を超え、さらなる期間の延長が予想されている。安心安全に生活するためには、在宅での自己管理が重要となり、退院前の植込型補助人工心臓の機器管理、ドライブライン感染管理、抗凝固療法の管理などの教育も重要となる。(*ドライブラインとは、体内から皮膚を貫通して体外にでるコーティング

された電線であり、これとコントローラーとバッテリーとを接続することで植込型補助人工心臓が稼働するものである。)

I. 植込型補助人工心臓の在宅管理中の合併症

植込型補助人工心臓の在宅管理中に起きうる合併症は、装置の不具合、主要な感染(菌血症、敗血症、縦隔炎、ドライブライン感染、ポケット感染)、神経機能障害(脳梗塞、脳出血)、出血、右心不全、不整脈、溶血、消化管合併症など多岐にわたる。

植込型補助人工心臓の患者は、術前重度の心不全状態であり、肝機能障害、腎機能障害、低栄養状態、高度浮腫などを合併していることが多く、術後感染症を合併するリスクが、通常の開胸術と比較すると高い。術後急性期では、カテーテル関連血流感染症のリスクも高く、術後30日までの敗血症発症率も約10%とされている。皮膚を貫通しているドライブラインの感染は、約10~30%発生すると言われ、日本の植込型補助人工心臓の最新のデータベースの報告(2022)でのKaplan-Mierによるドライブラインの感染回避率は、90日以内で94%、180日以内で87%、1年で78%、2年で68%、3年で61%と年々増加する重大な合併症であり、長期在宅管理を要する日本の患者にとっては、特に避けたい合併症の一つである。

— Key words —

埋込型補助人工心臓, ドライブライン感染

* Masato Mutsuga : 名古屋大学大学院医学系研究科
病態外科学心臓外科 教授

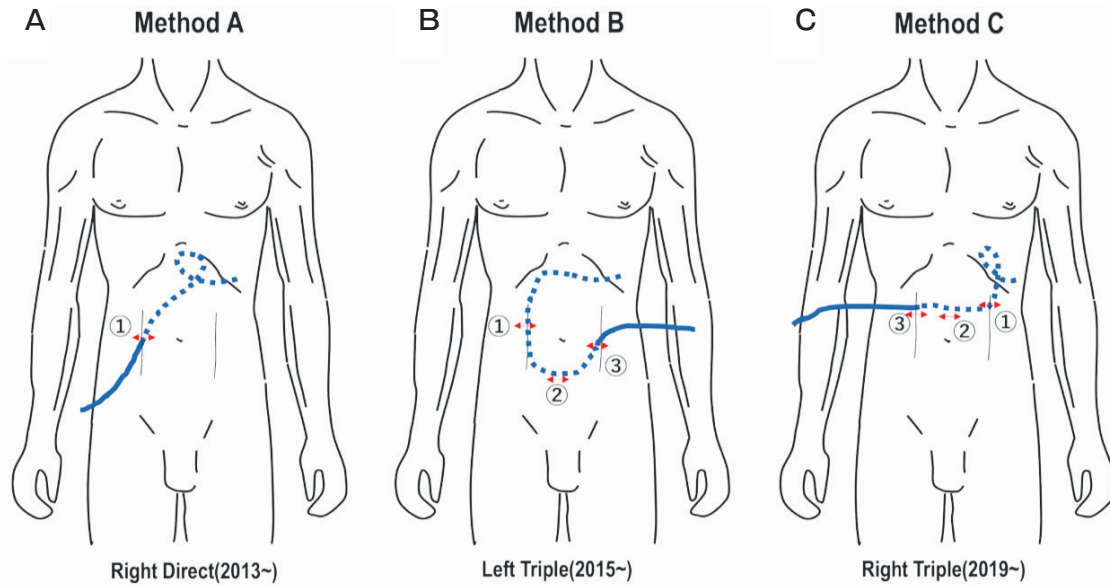


図1 ドライブライン貫通方法

II. ドライブライン感染を防止する取り組み

名古屋大学心臓外科教室の植込型補助人工心臓治療は、2013年に施設認定を取得後、現在までに交換も含めて97例(HeartMate II[®]; Abbott, USA:HMII 54例, HeartMate 3[®]:HM3 42例, HVAD[®]; Medtronic Inc, USA: 1例)を実施してきた。開設当初は、HMIIというアメリカ製のデバイスを使用し、ドライブラインは、心臓の下で左側の腹膜上のポケット(人工心臓をおさめる部分)からポケット内でループを一つ作成し、長さを調整した後に右側の腹直筋外縁方向にdirectに貫通させる方法(図1; Method A)を使用した¹⁾。

これは、海外では一般的に施行されている方法である。しかし、この方法は、一度感染すると腹直筋のバリアーはあるものの、人工心臓があるポケットに近く、デブリードメントを行い、感染制御を試みようとする、どんどん人工心臓に近くなるというデメリットがあることが判明した。実際に、あと5cmで人工心臓に感染してしまうという患者もいて、外来でドライブラインを消毒するたびに肝を冷やした経験もある。この患者は感染の再発もなく、心臓移植に到達することができ

た。この方法でのドライブライン感染率は、13例中6例に発生し、46%であった。次に採用したドライブライン貫通方法は、ポケットから腹直筋膜下を右側から臍下中央の筋膜下を通り、左側の腹直筋外縁方向に出す方法に変更した。筋膜下を通る距離が長く、一度感染してもデブリードメントを繰り返すことでポケット感染を予防できると考え、採用した(図1; Method B)。

ドライブラインが体の真横に出るため、固定もしやすく可動時のドライブラインのひきつれもなく、感染率を有意に下げることが可能となった。この方法のドライブライン感染率は、42例中2例であり、5%であった。時代の変遷とともに植込型補助人工心臓も進化し、磁力で浮くタイプの遠心ポンプ(HM3)が登場した。HM3は、randomized control trialの結果、軸流ポンプであったHMIIにポンプの血栓イベント、stroke イベントおよび生存率で有意に勝り、HMIIは臨床の場から去ることとなった^{2,3)}。

HM3を臨床使用することになり、ドライブラインが若干短くなり、ドライブラインの皮下トンネルも作成方法を変更せざるをえなくなった。

ポケットから腹直筋膜下を左側から臍上中央の

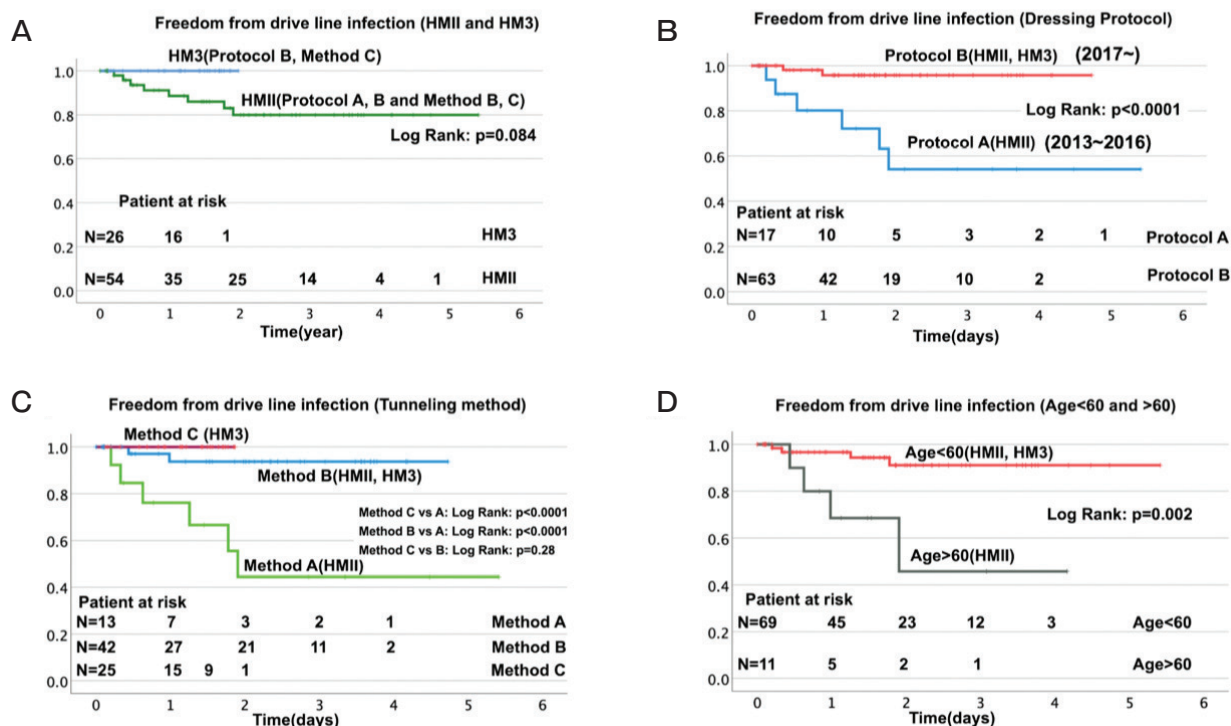


図2 ドライブライン感染回避率

筋膜下を通り，右側の腹直筋外縁方向に出す方法に変更した(図1；Method C)。このドライブライン感染率は，論文³⁾で紹介した際は，感染症例が2年ほどなく0%(0例/25例)であった。(図2C)現在は，2例感染症例を認め，5%(2例/39例)となっている¹⁾。HM3とHMIIの感染回避率は有意差はないもののHM3の方が高いものであった。(図2A)。このドライブライン貫通方法の変更は，有意に感染率を減少させることができた方法の一つと考えている。

もう一つ変更した方法は，植込型補助人工心臓患者のシャワー方法である。開設当初は，ドライブラインにシャワーを直接あてることを禁止した。しかし，学会および国際心肺移植学会でのシャワープロトコールにおいてもシャワーをあてても水道水から感染することはないとあるか，もしくははっきりとしたプロトコールはなかった^{4,5)}。創部感染した患者の創部洗浄も直接シャワー洗浄を行った経験もあり，一部の患者でシャワーをドライブラインに直接あて，洗浄す

る試みを行った。しかしながら，ドライブラインの緑膿菌感染を3例経験した。この3症例は数ヶ月のドライブライン処置でも改善せず，ドライブラインおよびポンプ全交換を余儀なくされたが，感染の再発なく2例は心臓移植に到達し，1例は感染もなく移植待機中である。感染原因としては，2例は入院中に感染したが，病棟のシャワーヘッドに緑膿菌が検出され，これが原因であろうと推測された。これ以降は，完全プロテクト法に変更した。ドライブライン感染率は，完全プロテクト法以前(Protocol A)；6例/17例(35%)，完全プロテクト法以後(Protocol B) 2例/63例(3%)で有意に低下した¹⁾(図2A, B)。60歳以上，60歳未満での非感染率を比較したが，60歳未満において有意に非感染率が高いものであった(図2D)。

他施設でも様々な方法で，ドライブライン感染を減らす試みがなされているが，海外に比べて日本のほうが移植までの待機期間が長く，感染制御はさらに重要な項目である。

おわりに

植込型補助人工心臓治療におけるドライブライン感染制御の施設としての試みを中心に、わが国および世界の現状を比較しながら概説した。2年間ほど新規デバイスでドライブライン感染なく経過していたが、その後発生したことから、個人での創部管理の問題もあり、まだ容易に解決できない問題であり、患者教育も含めてさらに改善していきたいと考えている。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Mutsuga M, et al : Impact of an improved driveline management for HeartMate II and HeartMate 3 left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2023 ; 47 : 387-395.
- 2) Mehra MR, et al : Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1386-1395.
- 3) Mehra MR, et al : A fully magnetically levitated left ventricular assist device—final report. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 1618-1627.
- 4) Kusne S, et al: An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant* 2017 ; 36 : 1137-1153.
- 5) Cannon A, et al : Variability in infection control measures for the percutaneous lead among programs implanting long-term ventricular assist devices in the United States. *Prog Transplant* 2012 ; 22 : 351-359.

臨床トピックス

縦隔腫瘍に対する低侵襲手術

奥田勝裕*

はじめに

縦隔腫瘍は比較的稀な疾患ではあるが、その中でも頻度の多い胸腺上皮性腫瘍(胸腺腫・胸腺癌)は、様々な自己免疫疾患を合併することがあり、治療をしないと致死的となる悪性腫瘍である^{1,2)}。外科的完全切除術が治療の基本となるが、左右の肺・胸骨・大動脈もしくは心臓に囲まれた前縦隔にできるため、以前は胸骨縦切開などによる侵襲の大きな手術アプローチが必須であった。現在では、胸腔鏡や手術器具の開発・改良により、大きな腫瘍・周囲臓器に浸潤があるような進行した腫瘍に対しても、安全かつ侵襲の少ない手術アプローチによる摘出術が可能となっている。進化した最新の縦隔腫瘍に対する手術治療法を紹介する。

I. 縦隔腫瘍に対する手術術式の変遷

縦隔腫瘍に対する手術は、開胸手術(胸骨縦切開、後側方切開など)から胸腔鏡下手術へと侵襲の少ない手術に移行している。2018年4月には縦隔腫瘍に対するロボット支援下手術が保険収載(重症筋無力症に対するロボット支援胸腔鏡下拡大胸腺摘出術は2020年4月に保険収載)され、悪性・良性問わず縦隔腫瘍に対してロボット支援下手術

が可能となった。拡大視・手振れの無い繊細な操作・術者にてカメラ操作が可能といった今までにない改善がなされ、狭い空間でも固定した術野がしっかり確保できることから、大きな腫瘍や周囲臓器浸潤(特に左右の横隔神経と左腕頭静脈)が疑われる腫瘍に対しても安全に鏡視下手術が可能となり、縦隔腫瘍に対する低侵襲手術の適応が拡大したと考えている。

II. 後縦隔腫瘍に対するロボット支援胸腔鏡下手術

神経原性腫瘍の多い後縦隔腫瘍に関しては、骨性胸郭(椎体や肋骨)に囲まれた狭い範囲での手術操作が必要となるため、大きな開胸創で手術を施行しても、交感神経や迷走神経などの重要な神経や細かな周囲血管を確実に温存することは難しくなる。一方で胸腔鏡下手術、特にロボット支援下手術では、固定された拡大視野で、手振れなく狭い胸腔内で手首のように鉗子を曲げられるため、開胸手術以上に手術操作がやりやすく、細かな神経や血管を温存した手術が可能となる。

後縦隔腫瘍(神経鞘腫)のロボット支援下胸腔鏡下手術症例を提示する。症例は30代の女性、検診胸部X線上異常陰影を指摘され(図1A)、胸部CT上最大径4cm大の後縦隔腫瘍を認め(図1B, C)、手術切除目的に当院紹介となった。椎間孔や周囲の血管への浸潤が疑われ、また腫瘍の大きさから悪性腫瘍の可能性も否定できないと判断された。そのためロボット支援下切除術を行った。手術創としては、第7肋間の8mmのda Vinciポー

—Key words—
縦隔腫瘍, 胸腔鏡下手術, ロボット支援下手術, 低侵襲手術, 剣状突起下アプローチ

* Katsuhiro Okuda : 名古屋市立大学大学院医学研究科
呼吸器・小児外科学分野 教授

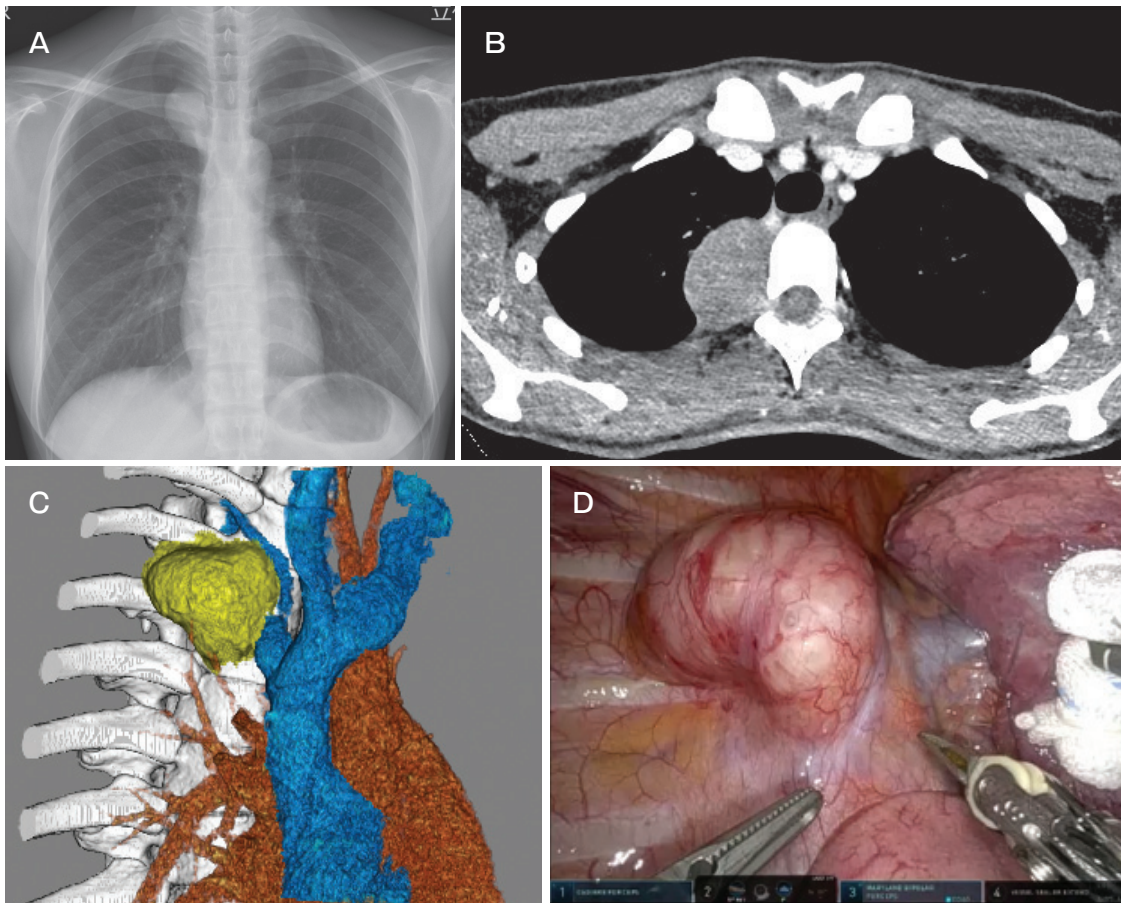


図1 後縦隔腫瘍手術症例(症例1)

A: 胸部レントゲン写真, B: 胸部CT横断面, C: 胸部CT 3D構築像, D: 術中所見(腫瘍全体像)

ト3つ, 第9肋間の8mmのda Vinciポート1つ, 第4肋間の2cmの小開胸であった。術野所見を示す(図1D)が, 弾性硬の4cm大の腫瘍が椎体近くにはまり込んでおり, 可動性がないため全周性に胸膜を含めた剥離が必要であった。拡大視での固定視野が得られ, 鉗子も手首のように屈曲するため, 様々な方向から腫瘍周囲の剥離が可能であった。腫瘍は上記2cmの創部より摘出, 術後疼痛も軽く, 術後3日で軽快退院された。

Ⅲ. 前縦隔腫瘍に対するロボット支援を含めた胸腔鏡下手術

左右の肺・胸骨・大動脈もしくは心臓に囲まれた前縦隔の腫瘍に対する手術においては, 側胸部アプローチによる胸腔鏡下手術, 剣状突起下アプローチによる胸腔鏡下手術へと低侵襲手術

に移行している。縦隔腫瘍の中でも頻度の一番多い胸腺上皮性腫瘍に対する手術アプローチにおいて, 2015年以降我々の施設では胸腔へのCO₂送気を用いた剣状突起下アプローチによる胸腔鏡下手術を基本術式としている。剣状突起下アプローチにおいて, 手術のやり易さと安全性への配慮から左右の肋間に5mmポートを追加することが多いが, 腫瘍を取り出すための創が心窩部であり, 術後の肋間神経障害による慢性疼痛が軽減できる点, 多くの症例において通常挿管(片肺換気の必要性がない)で行える点, 見慣れた胸骨正中切開と同じような視野が得られる点で非常に有用であると考えている。現在我々の施設では, 大血管浸潤にて血行再建を必要とする症例や腫瘍があまりに大きく, 鏡視下手術では視野・術野が確保できない縦隔腫瘍症例を除

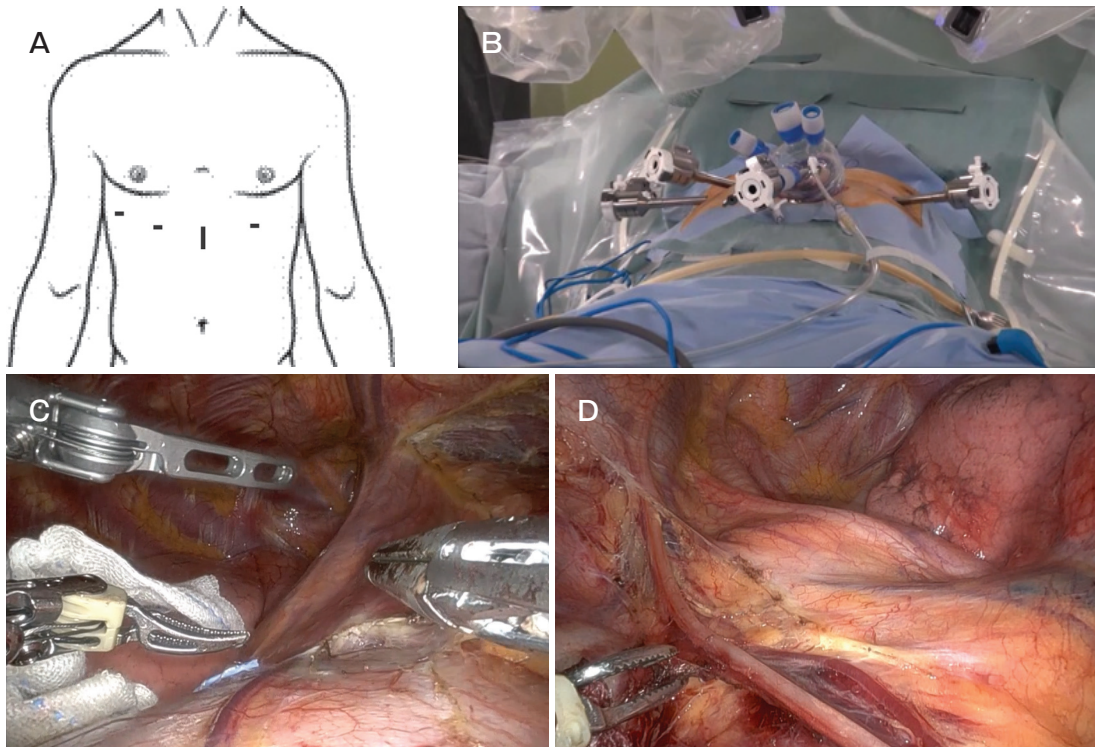


図2 前縦隔腫瘍手術症例(症例2)

A：手術ポート位置 剣状突起下尾側3cm創＋右第5 or 6肋間に8mmポート2ヶ所＋左第5 or 6肋間に8mmポート1ヶ所，B：実際の手術ポート位置，C：胸骨裏面剥離後の術野，D：左横隔神経周囲の剥離

き，ロボット支援胸腔鏡下剣状突起下アプローチによる低侵襲手術を施行している^{3, 4)}。

IV. ロボット支援胸腔鏡下剣状突起下アプローチ縦隔腫瘍手術

広範囲の肺合併切除を要さない症例においては，分離肺換気の必要はなく，硬膜外麻酔は基本行わず，術野での肋間神経ブロックのみで術後疼痛管理は十分だと考えている。体位は両下肢を開いた開脚位で行い，剣状突起尾側の約3cmの創，右第5もしくは第6肋間の8mmポート2ヶ所，左第5もしくは第6肋間の8mmポート1ヶ所で行う(図2A, B)。CO₂を送気することで，縦隔組織および左右の肺が圧排され，十分な手術操作スペースが確保できると共に，適切な剥離層が容易に確認できるようになる(図2C, D)。胸腔鏡下剣状突起下アプローチ手術を行うようになり，手術手技が安定してからは，5cmを越える大きな腫瘍・周囲臓器浸潤症例(肺・心膜・横隔神経・左腕

頭静脈)に対しても鏡視下手術の適応を拡大している。ロボット支援下に行うことで，良好な視野で繊細な手術手技が安定して行えるようになり，より安全で確実な手術が可能となったと実感している。特に左右の横隔神経，左腕頭静脈，甲状腺下極周囲の手術操作が非常にやり易いと感じている。

巨大悪性胸腺腫の手術例を提示する。症例は30代男性，検診胸部X線上異常陰影を指摘され，前医受診後，精査加療目的に当院紹介となった(図3A)。胸部CT検査にて前縦隔に105×55×30mmの腫瘍を認めた(図3B, C)。腫瘍は左腕頭静脈・左横隔神経に広範囲に接していたが，明らかな浸潤所見はないと判断し，手術切除方針とした。手術はロボット支援胸腔鏡下剣状突起下アプローチにて施行，手術時間3時間33分，出血量18mLであった。術後経過は良好で，術後1日目に胸腔ドレーン抜去し，術後3日目に軽快退院，術後1週間で職場復帰された。術後の最終病理検

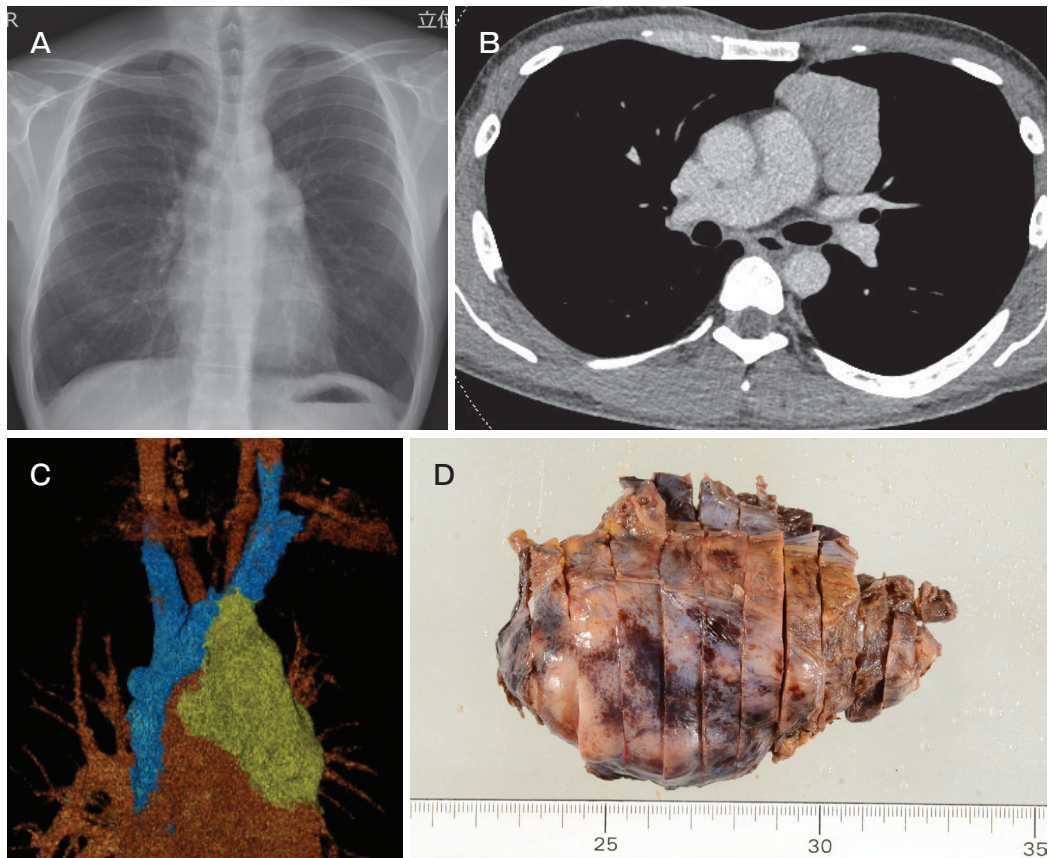


図3 前縦隔腫瘍手術症例(症例3)

A: 胸部レントゲン写真, B: 胸部CT 横断面, C: 胸部CT 3D 構築像, D: 切除標本

査結果は, Type B1 Thymoma, 正岡分類Ⅱ期であった(図3D)。術後5年無再発にて外来通院中である。

V. 縦隔腫瘍に対する低侵襲手術の成績

胸腺腫に対する開胸手術と胸腔鏡下剣状突起下アプローチ手術の短期的および長期的成績の比較検討を後ろ向きに行った結果を示す(表1)。2004年3月から2022年3月までに当院で手術治療を行った術前正岡Ⅰ期及びⅡ期145例を対象とした。胸腔鏡下剣状突起下アプローチ群62例(胸腔鏡下28例, ロボット支援胸腔鏡下34例)と開胸手術群83例につき, 周術期因子および長期予後について検討を行った。手術時間は開胸手術群で優位に短かったが, 出血量・術後胸腔ドレーン留置期間・術後在院期間・術後合併症発症率に関しては明らかに胸腔鏡下剣状突起下アプローチ群が優れて

いた。また, 5年無再発生存率に差を認めなかった。

次に周囲臓器(肺, 横隔神経, 心膜, 左腕頭静脈)合併切除を要した進行胸腺腫に対する開胸手術と胸腔鏡下剣状突起下アプローチ手術の短期的成績の比較検討を後ろ向きに行った結果を示す。2004年1月から2022年3月までに当院で手術治療を行った血行再建を伴わない隣接臓器(肺, 横隔神経, 心膜, 左腕頭静脈)合併切除を行った47例を対象とした。胸腔鏡下剣状突起下アプローチ群14例(胸腔鏡下11例, ロボット支援胸腔鏡下7例)と開胸手術群29例につき, 周術期因子について検討を行った(表2)。手術時間は開胸手術群で短い傾向にあったが, 出血量・術後胸腔ドレーン留置期間・術後在院期間・術後合併症発症率に関しては明らかに胸腔鏡下剣状突起下アプローチ群が優れていた。

表1 開胸手術 vs 剣状突起下胸腔鏡下手術(正岡 I期 or II期)

評価項目	開胸手術(83例)	剣状突起下胸腔鏡下手術(62例)*	p value
手術時間(分)	124.1 ± 45.14	193.82 ± 76.14	<0.01
出血量(mL)	197.06 ± 138.94	15.83 ± 34.64	<0.01
術後胸腔ドレーン留置期間(日)	3.71 ± 1.66	1.06 ± 0.25	<0.01
術後在院日数(日)	10.69 ± 7.42	4.32 ± 2.62	<0.01
術後合併症発症数(%)	14 (16.9%)	0	<0.01
5年無再発生存率	95.6%	100%	0.4

* 胸腔鏡下: 28例 ロボット支援胸腔鏡下: 34例

表2 開胸手術 vs 剣状突起下アプローチ胸腔鏡下手術 (周囲臓器浸潤症例)

評価項目	開胸手術(29例)	剣状突起下胸腔鏡手術(18例)*	p value
手術時間(分)	242.0 ± 90.8	285.0 ± 132.5	0.198
出血量(mL)	509.6 ± 403.7	71.3 ± 137.8	<0.01
術後胸腔ドレーン留置期間(日)	3.6 ± 1.6	1.4 ± 0.8	<0.01
術後在院日数(日)	10.8 ± 4.1	4.7 ± 1.4	<0.01
術後合併症発症数(%)	6 (21%)	0	0.069

* 胸腔鏡下: 11例 ロボット支援胸腔鏡下: 7例

おわりに

縦隔腫瘍は比較的稀な疾患ではあるが、最も頻度の多い胸腺上皮性腫瘍は悪性腫瘍であり、進行症例は命に係わる疾患である。肺癌のように薬物療法が確立されていないこともあり、手術により完全切除できるかによって長期予後および患者のQOLが大きく左右されてしまうため、適切な手術治療を行う必要がある⁵⁾。殊に重症筋無力症などの自己免疫疾患を合併している症例において、手術による大きな侵襲は術後に致命的な状態を引き起こすこともある。また、胸骨正中切開による手術アプローチでは、胸骨骨髓炎や胸骨の偽関節化などの重大な合併症のリスクがある。ロボット支援を含めた胸腔鏡下剣状突起下アプローチは安全かつ低侵襲であり、我々の今までの検討では長期予後も開胸手術に劣らないことが示された。基礎疾患のある患者、高齢の患者にも手術治療の適応が広げられる非常に有用な術式だと考えている。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Sakane T, et al : Prognostic value of systemic inflammatory markers and the nutrition status in thymic epithelial tumors with complete resection. Thorac Cancer 2022 ; 13 : 2127-2133.
- 2) Nakajima J, et al : Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour : a retrospective analysis of a Japanese database. Eur J Cardiothorac Surg 2016 ; 49 : 1510-1015.
- 3) Okuda K, et al : Thymothymectomy with pulmonary partial resection using the subxiphoid approach : how to do it? Surg Today 2018 ; 48 : 1096-1099.
- 4) Suda T, et al : Trans-subxiphoid robotic thymectomy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015 ; 20 : 669-671.
- 5) Okuda K, et al : Thymoma patients with pleural dissemination : nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. Ann Thorac Surg 2014 ; 97 : 1743-1748.

臨床トピックス

ネフローゼ症候群：診断と治療の進歩

石本卓嗣*

はじめに

ネフローゼ症候群は、腎臓のろ過装置である糸球体における毛細血管壁(係蹄壁)の障害による大量の尿蛋白(主としてアルブミン)の漏出と、これに伴う低アルブミン血症や全身の浮腫を特徴とする疾患群である¹⁾。成人ネフローゼ症候群の診断は、3.5 g/日以上の多量の尿蛋白と血清アルブミン 3.0 g/dL 以下の低アルブミン血症による。ネフローゼ症候群の主な症状は低アルブミン血症による圧痕性の浮腫であり、早期には眼瞼などの局所浮腫、進行すると両側下腿に拡がり、胸腹水を伴う全身性の浮腫へと拡大する。また、ネフローゼ症候群では血液凝固能が亢進し、血栓症が合併しやすい。また、低タンパク血症に伴う低ガンマグロブリン血症などによる易感染性も生じる。高度の尿蛋白・低アルブミン血症の症例では急性腎障害を呈する例もある。腎予後は持続する尿蛋白の重症度に相関する。高度の尿蛋白が長期間持続すると腎機能が慢性的に低下し、最終的に末期腎不全に至る。

ネフローゼ症候群には、腎臓に疾患が限定され、国の難病に指定されている一次性(原発性・特発性)ネフローゼ症候群と、糖尿病・アミロイドーシ

ス・自己免疫疾患などの全身性疾患に由来する二次性(続発性)ネフローゼ症候群に大別される。一次性ネフローゼ症候群は腎生検による病理診断にて膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体、続いて増殖性糸球体腎炎の病型に分類され、その予後・治療内容・治療反応性が異なる。近年、一次性ネフローゼ症候群の診断および治療において進歩がみられており、診療ガイドラインに沿いつつ最新の知見を紹介する。

I. 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS ; minimal change nephrotic syndrome)

1. MCNS の疾患概念

MCNS は比較的急速に高度の尿蛋白・低アルブミン血症が発症・進行し、急激な体重増加・浮腫を来すことが多い。ステロイド薬に対する治療反応性は良好であるが、高頻度に再発が認められるなど、ステロイド依存性による副作用が主な課題である。これまで MCNS は T 細胞異常が一因と考えられ、またアトピー性皮膚炎や気管支喘息など I 型アレルギーとの関連が指摘されてきたが、近年、後述の B リンパ球を標的としたリツキシマブの有効性が明らかとなったことで B 細胞の関与が示唆され、病因に対する考え方が見直されつつある。

2. MCNS の疫学

MCNS は小児ネフローゼ症候群の 7 割を占める疾患であるが、腎臓病総合レジストリー (J-RBR/

—Key words—

ネフローゼ症候群, 微小変化型ネフローゼ症候群, 膜性腎症, 巣状分節性糸球体硬化症

* Takuji Ishimoto : 愛知医科大学内科学講座 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授

J-KDR)の統計報告によると、成人一次性ネフローゼの約40%であり、全年齢に発症がみられ、60歳以上の年代でも20%以上を占める²⁾。

3. MCNSの予後

MCNSは後述のステロイド薬に対する治療反応性が良好であり、90%以上が初期治療で寛解に至る。一方で、再発率が30~70%と高頻度であることが大きな課題である。再発例においても治療反応性は良好であることが多く、また腎予後は比較良好であるが、後述の免疫抑制治療に伴う感染症には留意が必要である¹⁾。

4. MCNSの治療

(1)ステロイド薬, シクロスポリン

大量のプロドニゾロン(PSL)にて治療を開始し、寛解後に漸減して1~2年程度を目処に中止するとされているが、明確なエビデンスはない。再発例においては、その重症度によりPSLを初回治療と同量あるいは初回治療より減じた用量に増量・再開して投与する。ステロイド減量や漸減中止に伴う再発率は高頻度であり、頻回再発例(6ヶ月に2回以上再発)・ステロイド依存例(ステロイドを減量または中止後再発を2回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合)において漫然とした長期のステロイド使用を避けるため、シクロスポリンの併用を考慮する。シクロスポリンは血中濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

寛解導入後のステロイド薬の継続期間については、近年、小児特発性ネフローゼ症候群にて推奨されているステロイド薬の8週間治療法(国際法)³⁾に倣い、成人においても短期ステロイド治療(8週間)の有効性が検討された⁴⁾。1~2年程度漸減しながら継続し中止する従来治療群に比して、8週間の短期治療群は頻回再発の頻度には両群間で有意差は認められず、ステロイド投与量が有意差をもって低減したと報告されている⁴⁾。成人における短期ステロイド治療については、今後の介入研究による検証が望まれる。

(2)リツキシマブ

2014年にわが国より、小児の頻回再発型もしくはステロイド依存型ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの再発抑制効果が示され⁵⁾、小児期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)にリツキシマブが保険適用となった。その後、成人MCNSの頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す症例に対してもリツキシマブの有効性が報告されており⁶⁾、現在、本邦において成人期発症のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験(UMIN000041475)が進行中である。リツキシマブの投与期間やリツキシマブ単独治療の可能性については、さらなる知見の蓄積が必要である。

II. 膜性腎症

1. 膜性腎症の疾患概念

膜性腎症は、腎糸球体糸球壁を構成する基底膜の糸球体上皮側に免疫複合体が沈着し糸球体上皮細胞(ポドサイト)を傷害することで多量の蛋白尿を呈する疾患である。膜性腎症の約70%がネフローゼ症候群を呈する。ネフローゼ症候群の有無によらずその発症は比較的緩徐で、慢性に経過する疾患である。膜性腎症にも一次性と、自己免疫性疾患・悪性腫瘍・ブシラミンなどの薬剤・ウイルス肝炎などの感染症による二次性があり、70~80%が一次性、20~30%が二次性である¹⁾。

2. 一次性膜性腎症の疫学

J-RBRの統計報告によると、一次性膜性腎症は一次性ネフローゼの約37%であり、MCNSと異なり小児期における発症は少なく、40歳以上の中高年に好発する²⁾。

3. 一次性膜性腎症の責任抗原

一次性膜性腎症の病因について、近年、責任抗原が相次いで報告されている。今後は責任抗原別の知見の蓄積が期待される。

(1) ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R)

一次性膜性腎症の責任抗原としてポドサイトに発現する膜蛋白である M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) が同定され、一次性膜性腎症の 70% に PLA2R に対する自己抗体 (IgG4) が検出された一方で、二次性では検出されないことが報告された⁷⁾。日本人の一次性膜性腎症における PLA2R 抗体陽性率は約 50% と報告されている⁸⁾。その高い感度と極めて高い特異度から、「エビデンスに基づくネフローゼ診療ガイドライン 2020」において、「ネフローゼ症候群を呈し一次性膜性腎症が疑われる症例において、腎生検の実施が難しい場合には抗 PLA2R 抗体の測定をすることは有用である」とされている¹⁾。しかし、本稿執筆時点で一次性膜性腎症の診断における血清抗 PLA2R 抗体測定は保険適用がなされていない。

(2) トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A (THSD7A)

2014 年、第二の責任抗原として、ポドサイトに発現する THSD7A が報告され、PLA2R 抗体陰性の一次性膜性腎症の約 10% が thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) に対する自己抗体 (IgG4) を有することが示された⁹⁾。THSD7A 陽性膜性腎症には癌合併があることも留意が必要である。

(3) その他の抗原

2019 年以降、糸球体のレーザーマイクロダイセクションと質量分析技術を用い、Exostosin 1/Exostosin 2 (EXT1/EXT2)、神経表皮成長因子様 1 タンパク質 (neural epidermal growth factor-like 1 protein, NELL-1)、Semaphorin 3B (Sema3B)、Neural cell adhesion molecule 1 (NCAM-1, CD56) の抗原が同定された¹⁰⁾。

4. 膜性腎症の予後

一次性膜性腎症は 30% で自然寛解するとされるが、腎生存率は 10 年で 90%、15 年で 80%、20 年で 60% であり、高度のネフローゼ症候群が持続する症例における腎予後は必ずしも良好で

はない。

5. 膜性腎症の治療

「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」では、治療選択肢として補助療法・支持療法、ステロイド薬単独療法、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法が併記されている¹⁾。免疫抑制薬はシクロホスファミド・シクロスポリンおよびミゾリピンがネフローゼ症候群に対する保険適用を有し、ガイドラインでも使用が提案されている¹⁾。副作用の懸念からシクロスポリンの併用を第一選択とする場合が多い。近年、MCNS と同様にリツキシマブの有効性の報告が数多く示され、腎臓病学の国際的組織 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) のガイドラインにおいてもリツキシマブはネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対する有用な選択肢として推奨されているが¹¹⁾、本邦では保険適用がないことに注意が必要である。

おわりに

日常診療では、糖尿病性腎症による二次性ネフローゼ症候群を経験することが多い。糖尿病性腎症はステロイド薬が無効であり、また自己免疫疾患やアミロイドーシスについても、今回述べた一次性ネフローゼ症候群とは全く異なる診断・治療が必要となる疾患である。そのため、腎生検による正確な診断による適切かつ副作用の少ない治療や、高齢患者においてしばしば適応が困難となる腎生検に頼らない抗 PLA2R 抗体などの採血検査による診断法は、ネフローゼ症候群患者全体の予後改善につながると考えられる。この解説が日々の診療において遭遇する尿蛋白陽性例や浮腫を認める症例における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、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班：エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020. 東京医学社, 2020.
- 2) 杉山 斉, 他：一般社団法人日本腎臓学会. 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) 2015 年次報告と経過報告ネフローゼ症候群統計, https://jsn.or.jp/news/160617_kp.pdf
- 3) 難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立」：小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020, 診断と治療社, 2020.
- 4) Ozeki T, Et al : Short-term steroid regimen for adult steroid-sensitive minimal change disease. *Am J Nephrol* 2019 ; 49 : 54-63.
- 5) Iijima K, et al : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 : 1273-1281.
- 6) Iwabuchi Y, et al : Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine* 2014 ; 93 : e300.
- 7) Beck LH Jr, et al : M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
- 8) Akiyama S, et al : Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 653-660.
- 9) Tomas NM, et al : Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2277-2287.
- 10) Pierre R, et al : Advances in membranous nephropathy. *J Clin Med* 2021 ; 10 : 607.
- 11) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group : KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021 ; 100 : S1-S276.

臨床トピックス

関節リウマチの实地診療における 整形外科医の役割

高橋 伸典*

内容紹介

関節リウマチ(RA)の薬物治療は近年目覚ましく発達したが、その一方で、一部の整形外科医は薬物治療から徐々に距離をおくようになった。しかし現在では薬物治療戦略が標準化されたことから、RAを専門としない整形外科医でも手を出しやすい分野になりつつあると考えている。典型的RA患者に対する標準治療は劇的な効果を発揮することが少なくなく、整形外科の多彩な外来診療の中でも最もやりがいのある疾患の一つである。日本のRA診療は主に整形外科と内科で担当しており、今後もこの状況は変わらないと思われる。引き続き、实地整形外科医がRA診療に携わっていくことは、80万人を超える日本のRA患者にとって大変重要なことである。

はじめに

RAの薬物治療は、近年飛躍的な進歩を遂げた¹⁾。1999年に現在の第一選択薬であるメトトレキサート(MTX)、2003年にはRAに対して初めての分子標的薬であるインフリキシマブが登場した。その後も次々と新規分子標的薬が発売となり、現

在では、抗炎症性サイトカイン製剤としてTNF阻害薬が6剤、IL-6阻害薬が2剤あり、Tリンパ球共刺激抑制薬が1剤、IL-6を含む様々なサイトカインの細胞内シグナル伝達を抑制するJAK阻害薬が5剤と、先行製剤だけでも14剤の分子標的薬が使用可能となっている。MTXとこれら分子標的薬のコンビネーションにより、約70%の患者が臨床的寛解や低疾患活動性という治療目標を達成するという状況下で、今後はさらに最終目標である患者満足度をいかに向上させるかという点が注目されている。一方、多数の薬剤が次々と登場する中で、整形外科医が薬物療法から距離を置くようになった20年間であったことも事実と思う。整形外科医の日常診療は手術を中心として非常に多忙であり、その中で次々と出てくると感じられた新しい薬剤の勉強を継続することが困難であったことは容易に理解できる。さらに2000年代初頭に治療対象となっていた患者は、疾患活動性が残存したままの長期罹病により、アミロイドーシスや間質性肺炎などの関節外合併症が珍しくなく、多くの患者は長期ステロイド使用者であった。その状況下でMTXや分子標的薬を使用した結果、重症肺炎など様々な有害事象を経験して、遂にRA薬物治療から手を引いた整形外科医が多かったと推測される。

本稿では、薬物治療が進歩した現在だからこそ果たすことができる整形外科医の役割について、改めて考えてみたい。

— Key words —
関節リウマチ、整形外科の役割、診療体制の維持

* Nobunori Takahashi: 愛知医科大学 整形外科学講座 主任教授



図1 関節リウマチの治療は手術だけでは完結しない。

I. 関節リウマチの手術

MTXの登場以前の整形外科リウマチ外来は極めて悲惨な状況であった。ムチランス変形(高度の関節破壊で短縮と不安定性を呈する)を来した患者も多く、車いすどころかストレッチャー上で外来診察を受ける患者もしばしばいた。薬物治療に乏しかった状況下においては、ある意味でRAという疾患の自然経過を観察しつつ、破壊された関節を順番に手術していたともいえる。多関節にわたり人工関節置換術が施行される症例も多く、外科医としての仕事に事欠かなかった時代であった。しかし疾患活動性が抑制されないままに手術を行う場合、人工関節が期待される結果に結びつかない症例も少なくなかった。図1のこの症例は両肘関節、両股関節、両膝関節の6関節置換術後であるが、最終的に両肘と両膝の不安定性に対してサポーターを装着し、かつ車いす中心での生活となった。手術を繰り返しても、軟部組織の脆弱性などの理由により関節としての機能を十分に再建することができず、「人工関節を入れれば入れるほど患者が動けなくなっていく」という絶望的な感覚を抱く整形外科医も多かった。つまりRA治療は手術だけでは全く完結することができないということを、身をもって学んだ時代であっ

たといえる。しかし、現在では多くの場合、RAの疾患活動性を十分にコントロールしてから手術を行うことが可能であり、人工関節がまさに期待通りのパフォーマンスを発揮してくれる状況となっている。

名古屋大学医学部附属病院におけるRAに対する人工関節置換術施行症例の患者背景を検討したところ、2004～2010年に人工関節が施行された群と比較して、2011～2017年の群ではやや高齢であったが、MTXと分子標的薬の使用割合が高くCRPは低値であり、RAの疾患活動性がよりコントロールされた症例が増加していた²⁾。かつてはRAの傍関節性骨粗鬆症による極端な骨質低下で人工関節の設置自体に不安を抱く症例が多かったが、薬物治療で関節炎が抑制されることにより、通常RAでは認められない骨棘形成や軟骨下骨の硬化を伴って、むしろ変形性関節症(OA)様のX線所見を目にすることも珍しくなくなった^{3,4)}。このようにRAの手術成績を向上させるために、適切な薬物治療が同時に重要であることは明らかである。その意味で、薬物治療から手術までを同一の医師が行うことが望ましいと思うが、それが難しい場合には担当する医師同士の密なコミュニケーションが極めて重要である。



図2 関節リウマチの前足部変形に対する手術

十分な薬物治療が困難であった時代には、炎症滑膜組織を外科的に切除して滑膜炎の鎮静化をはかる滑膜切除術が多く施行された。しかし現在では薬物治療による滑膜炎の鎮静化および炎症滑膜組織の消退が十分に期待できるため、本術式が適応される件数は著明に減少している。また、前足部変形に対する考えかたも大きく変化して、現在では MTP 関節温存術式が一般的に行われるようになってきている(図2)。関節炎が残存する状況では関節を温存することに意味がなく、中足骨頭を切除する切除関節形成術(いわゆる Clayton 手術)が数多く行われた。この術式も足趾の背側脱臼が矯正され、中足骨頭部の足底胼胝も消失するので患者満足度は高い術式であった。しかし関節炎がなければ、関節は温存することが自然な考え方である。温存によってより自然な歩容を再獲得することができ、患者満足度もより高いことが報告されており⁵⁾、今後も関節温存式足趾関節形成術が中心に行われていくと思われる。

II. 関節リウマチの薬物治療

日本には 80 万人を超える多数の RA 患者がいて⁶⁾、現在は整形外科と内科がおおよそ半数ずつ診療を分担して何とか診療体制が成り立っている状況である(図3)。今後仮に実地整形外科医が

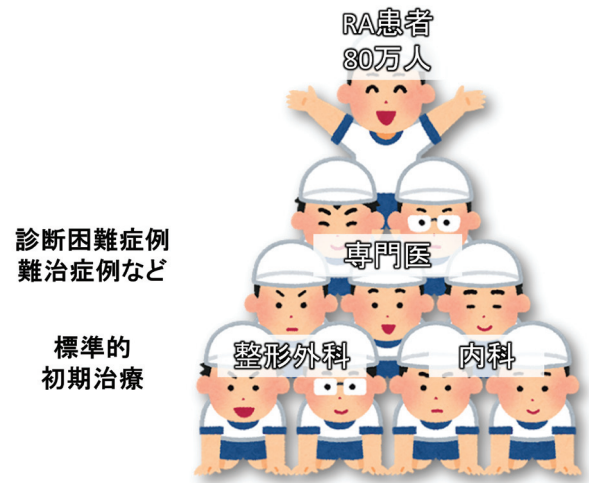


図3 日本の健全な関節リウマチ診療体制

順々に RA 診療から手を引いていくと、多くの患者が適切な RA 診療を受けることができず、診療難民化する可能性が危惧される。一部の大都市圏のように多数のリウマチ内科医が揃っている状況であれば話は別だが、それ以外全ての地方ではそうはいかない。リウマチ内科医が大幅に増えるという見通しもないため、今後も整形外科医が継続して RA 診療に携わっていくことは必須である。

幸いにして現在は整形外科医が RA 診療を始めやすい、もしくは戻ってきやすい環境になっている。その理由は、第一にいわゆる標準薬物治療が確立していること、第二に今後新規の抗リウマチ薬が出てくる予定がほぼないことである。現在の RA 治療は日米欧どこでも、グローバルで標準化されている。すなわち RA の診断がついたら MTX 治療を開始して、効果不十分なら分子標的薬を追加する。ここまでの初期治療は完全に確立しているため、世界のどこで誰が治療しても変わることがない。RA を専門としない整形外科医であっても世界標準の薬物治療を実行することが容易に可能である。ただし、その場合に問題となるのは RA の診断とリスク管理である。自己抗体(特に抗 CCP 抗体)陽性の場合には RA 診断は比較的容易であるが、自己抗体陰性の場合には、2020 年版 ACR/EULAR 分類基準による RA の診断感

度が大幅に低下すると同時に他疾患が含まれてくると報告されている⁷⁾。RA 診療に慣れるまでは抗 CCP 抗体陽性の典型的な RA 患者を対象として標準薬物治療を行い、効果不十分、もしくは自己抗体陰性などの診断困難症例は積極的にリウマチ専門医に紹介する、という方針で診療を行うだけでも日本の RA 診療に対して大きく貢献することが可能である。

また、現在は作用機序的に4クラス(TNF 阻害薬, IL-6 阻害薬, CTLA4Ig, JAK 阻害薬) 14 剤という多数の分子標的薬があり、専門医でも明確な使い分けは難しい。この状況で RA 非専門の整形外科医がすべての分子標的薬を使いこなす必要はないと思われる。MTX 効果不十分で追加併用する場合、すべての分子標的薬は素晴らしいエビデンスをもって推奨されている。つまりグループレベルで考えればどのクラスがベストということもなく、またその中でどの薬剤が良いということもない。さらには先述したように、今後、当面の間はさらなる素晴らしい新薬が登場する予定もないため、今ある分子標的薬の中から何か一つ使いたれた薬剤をつくり、それを中心に使っていくだけで十分に標準治療の実践が可能で状況である。

おわりに

かつて整形外科医であればリウマチを診るという文化があり、それは薬物選択肢の多様化により一旦は廃れかけた。しかしその間に RA の初期薬物治療はむしろ単純化され、幸いにして再建するのに最適な環境が整ってきた。多くの場合、関節痛の初期診療を担当するのは実地整形外科医である。初療医が適切に診断して速やかに治療開始することは RA 患者にとって非常に重要であり、また多数の患者を抱える日本のリウマチ診療体制を健全に維持するために、リウマチ内科との協力体制が重要なことは当然として、今後も実地整形外科医が果たすべき役割は非常に大きい。現在実臨床を支えている RA を専門とする整形外科医が順次引退していくことを考えると、今後は専門医の

みならず RA を専門としない整形外科医を大いに巻き込んで薬物治療の裾野を広げていく必要があると考えている。現在の RA 薬物治療は劇的な効果を示すことが少なくないため、整形外科の外来診療の中でも RA は最もダイナミックな疾患の一つである。現代 RA 診療の楽しさを多くの先生方と分かち合いながら、実地整形外科医による RA 診療をさらに充実させていくことが重要であると考えている。

利益相反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Smolen JS, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 ; 82 : 3-18.
- 2) Asai S, et al : Characteristics of patients with rheumatoid arthritis undergoing primary total joint replacement : A 14-year trend analysis (2004-2017). *Mod Rheumatol* 2020 ; 30 : 657-663.
- 3) Asai N, et al : Factors associated with osteophyte formation in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty. *Mod Rheumatol* 2020 ; 30 : 937-939.
- 4) Asai S, et al : Periarticular osteophyte formation protects against total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients with advanced joint damage. *Clin Rheumatol* 2020 ; 39 : 3331-3339.
- 5) Ebina K, et al : Comparison of the effects of forefoot joint-preserving arthroplasty and resection-replacement arthroplasty on walking plantar pressure distribution and patient-based outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *PLOS ONE* 2017 ; 12 : e0183805.
- 6) Kojima M, et al : Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in Japan : Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2020 ; 30 : 941-947.
- 7) Kaneko Y, et al : Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria *Rheumatology* 2011 ; 50 : 1268-1274.

臨床トピックス

病気だから安静？それとも病気だからこそ運動？ —運動の必要性を再考する—

尾川 貴洋*

はじめに

運動が健康に寄与することは、多くの人が知る事実である。しかし、どのように良い影響をもたらすのかは、曖昧になっていることが多い。そのため、運動が健康に良いと知っていながら健康を害したときは、まず安静にしようとする発想が生まれる。もし、健康を害した原因に運動が好影響をもたらすことが認知されるのであれば、健康を害したときにさえも運動を推奨できるかもしれない。

一般的に医療の現場では、安静にしなければならないと思える状況がある。例えば、高齢者、疾病に罹患した直後や、術前や術後、抗がん剤使用中や発熱、酸素投与中などでは多くの医療機関で安静にする。一方で、罹患した疾病を加療し回復したときには、患者は立位や歩行が困難となり介護が必要な状態になるケースも少なくない。高齢患者では背景要因と疾病要因により安静を強いられることが多い。高齢者は疾病に罹患する前から活動量が低下し筋力や筋肉量が低下している。加えて摂取エネルギーの低下に伴う低栄養状態や高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病、さら

には認知機能低下や、心肺機能や腎機能の低下などもある。これらは、加齢や生活スタイルによって異なっているものの、もともと持っている背景要因といえる。高齢者では、この背景要因に加えて新たな病気も発症する。例えば、脳血管病変、肺炎や尿路感染、骨折などの運動器障害、心不全や心血管疾患、がんなどがあげられる。これらの新たな疾病要因によりさらに状態が悪くなる。

運動の効果

ここで、運動の効果について考えてみたい。例えば、運動は心臓に影響するのか？「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン」¹⁾は 2022 年に更新され、急性期から維持期まで切れ目のない心臓リハビリテーションに対応するようになった。特に急性期の早期は、心筋梗塞や狭心症などで ICU 退出後の身体機能低下(集中治療室獲得性筋力低下)が退院後の QOL に影響するため、呼吸リハビリテーション治療だけでなく、心臓リハビリテーション治療を 3 日以内の早期から行うようにしている。また原則では、急性期経皮的冠動脈インターベンション(PCI)により再灌流が得られた症例においてベッド上安静は 12~24 時間以内とし、1 日以内に離床する方針となっている。

脳についても、運動療法の重要性は多く報告されている。脳血管障害では、発症後 24 時間以内にリハビリテーション治療を介入し、積極的に運動療法をすることで日常生活動作(ADL)が

— Key words —

運動, 全身, 骨格筋, 高齢, 健康寿命

* Takahiro Ogawa : 愛知医科大学リハビリテーション医学講座 教授

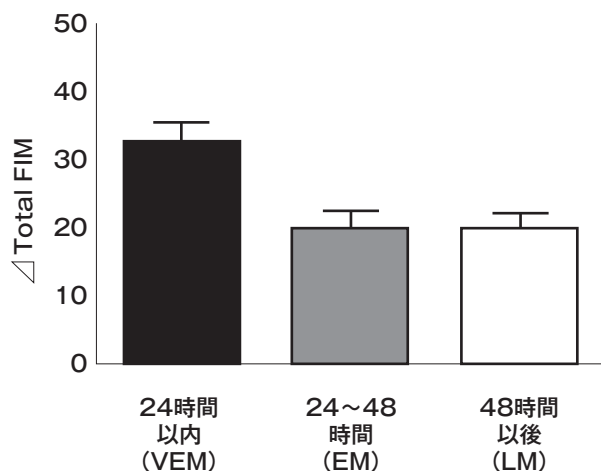


図1 脳血管障害におけるADLの獲得²⁾

脳血管障害患者において、発症後24時間以内に運動療法を提供した群では日常生活動作(ADL)がよいことが示されている。

FIM; functional independence measure

VEM; very early mobilization (started within 24 hours)

EM; early mobilization (started 24-48 hours)

LM; late mobilization (started 48 hours)

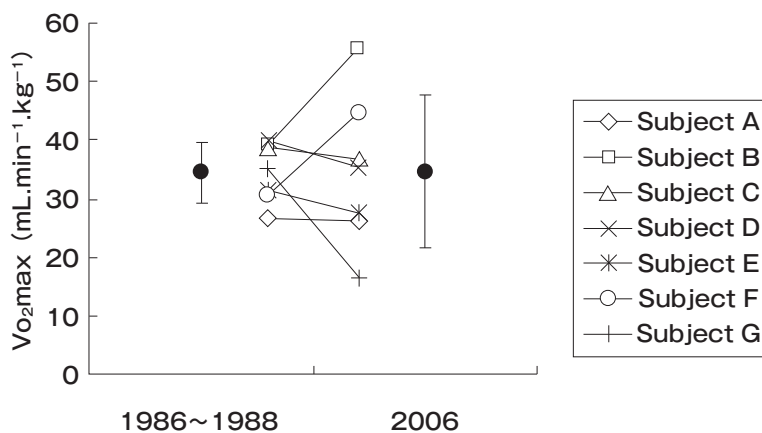


図2 脊髄損傷者の最大酸素摂取量

運動を積極的に継続したSubject BとFでは障害をもっているにもかかわらず最大酸素摂取量が増加する⁵⁾

Vo₂ max: 最大酸素摂取量

有意に改善することが示されている(図1)²⁾。発症後24時間以内とは、発症した日もしくは翌日には運動を導入していることになり、一般的には安静を指示されそうな時期から開始していることを意味する。また、脳細胞の増加に不可欠な液性たんぱく質であり、記憶や学習に大きな役割を果たす³⁾脳由来神経栄養因子(BDNF: brain-

derived neurotrophic factor)は、運動により増加することが知られている⁴⁾。

呼吸機能については、慢性閉塞性肺疾患などは運動療法が推奨されていることが多くの医療者が知るところである。また、運動を継続した患者は、たとえ障害をもっているにもかかわらず最大酸素摂取量が増加することが示されている(図2)⁵⁾。酸素を取り込

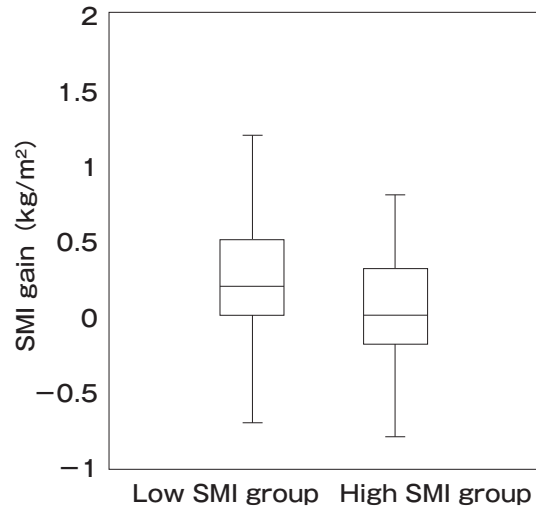


図3 運動による骨格筋指数とその増加の関係

高齢者の骨折後のリハビリテーション入院において、もともと骨格筋が少ない群で有意に筋肉量が増加している。SMI；骨格筋指数

む能力を上げることは、呼吸器疾患を持つ患者にとっても重要なことと言える。血管への影響は、高齢であっても定期的な運動は酸化ストレスが低く、活性酸素の処理能力が高いことから、心血管疾患のリスク低下に關与することがわかっている⁶⁾。

また、運動することで筋肉からマイオカインと呼ばれる物質が産生されることが知られている。多機能を有するサイトカインである IL-6 は、運動により誘導された場合では、脂質代謝・糖代謝・動脈硬化に關与し生活習慣病に効果があるとされる⁷⁾。さらに、身体活動は多くのがんのリスク低下に關連している⁸⁾。日本人の罹患割合では、男性では前立腺がん・大腸がん・胃がん・肺がんが多く、女性では乳がん・大腸がん・肺がん・胃がんが多い。死亡に關しても、大腸がんや肺がん、胃がん、乳がんなどが關連している。これらのがんについて、運動や活動ががん発症のリスクを低下すると報告されている。言い換えれば、動かない生活はがん発症のリスクになるともいえる。また、がんを発症した後であっても、身体活動は死亡率を低下させるとの報告や、転移や再発のリスクを下げる報告もされている。このような背景に、が

ん治療の一環として運動を取り入れることが推奨されてきているだけでなく、手術療法や化学療法など他のがん治療による生活の質や健康上の不利益に対しても運動が勧められていることがある。

このように、運動の効果は一般的に思われるより利点が多い。言い換えれば、運動をしないということは、すべての運動の効果を失うことともいえる。しかし、診療場面では本当に運動効果が得られるのかといった疑問を呈する場面があるかもしれない。例えば、高齢の脳卒中発症後の患者では、本当に積極的に運動を行えるのだろうか。超高齢社会では、男性でも女性でも80歳以上はすでに健康寿命を超える年齢であるが、そういった高齢患者に運動療法を提供する場面に多く遭遇する。適切な管理の下、積極的な運動療法を実施することで、たとえ80歳以上であっても効果を認めることが多い。例えば、80歳以上の脳卒中患者であっても、大腿骨骨折や脊椎の骨折であっても、運動により筋肉量が増加することが示されている^{9,10)}。一見、麻痺や疼痛のため安静を強いられ、筋肉量がさらに減少しうる高齢患者であっても、筋肉量が増加できるのである。さらに、一般的にはサルコペニアやフレイルと呼ばれる加齢に伴い

身体が弱ってしまった状態の高齢患者に運動を勧めることはためられるのかもしれない。しかし、高齢患者において筋肉量が少ない患者こそ筋肉量が増加するという報告がある(図3)¹¹⁾。虚弱で筋肉量が減少した高齢者は、筋肉がつきにくい印象をうけるが、その実は逆の可能性を示唆している。高齢虚弱だからこそ筋肉が増加するという事は、高齢患者であっても運動を勧めていく理由になると思われる。

運動の効果はここに述べることができないほど多く、そして深いものと思われるが、上記に述べた通り、運動を勧めることは、健康を維持したり取り戻したりすることに十分貢献する手段といえる。歩行ができないから歩行訓練を提供するといった、身体の一部に限った運動ではなく、身体全身への影響を考慮して運動を提供すべきであろう。さらに、その運動の効果は、高齢であっても、疾患があっても期待できるものであり、さらに虚弱な高齢者であれば改善がより期待できる可能性もあるということになる。このことから、多くの問題を併せ持つ高齢患者、背景要因と疾病要因を併せ持つ高齢患者こそ運動が必要である。なぜなら、一つの運動が、多くの背景要因にも疾病要因にも同時に効果を発揮するからである。一部分ではなく全身に及ぶ運動だからこそ、多くの問題を同時に解決しうる治療となりうる。

おわりに

総務省統計局によると、2022年度総人口に占める高齢者の割合は29.1%となり過去最高となった。世界保健機関の定義に基づくと高齢者の割合が21%以上を超高齢社会と呼ぶが、現在の日本では、この数字をはるかにしのぐ値となっていることがわかる。また、日常生活動作に介助を要さず生活できる健康寿命は、男性で約73歳、女性で約75歳であり、平均寿命との差、つまり介護を要する期間は約10年である。超高齢社会では、健康寿命の延伸は解決すべき医療の喫緊の課題である。この課題に対し、手術療法や薬物治療といっ

た方法に加えて、運動という名の治療を医療者は勧めていくべきかもしれない。

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) 日本循環器学会：日本心臓リハビリテーション学会、心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2021年改訂版)、2021年改訂版 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(j-circ.or.jp)
- 2) Kinoshita T, et al : Effects of physiatrist and registered therapist operating acute rehabilitation (PROr) in patients with stroke. PLoS One 2017 ; 12(10) : e187099.
- 3) Rasmussen P, et al : Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Exp Physiol 2009 ; 94(10) : 1062-1069.
- 4) Cotman CW, et al : Exercise : a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002 ; 25(6) : 295-301.
- 5) Shiba S, et al : Longitudinal changes in physical capacity over 20 years in athletes with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2010 ; 91(8) : 1262-1266.
- 6) Pierce GL, et al : Habitually exercising older men do not demonstrate age-associated vascular endothelial oxidative stress. Aging Cell 2011 ; 10(6) : 1032-1037.
- 7) Pedersen BK, et al : Muscle as an endocrine organ : focus on muscle-derived Interleukin-6. Physiol rev 2008 ; 88(4) : 1379-1406.
- 8) Moore SC, et al : Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. JAMA Intern Med 2016 ; 176(6) : 816-825.
- 9) Ogawa T, et al : Elderly patients after stroke increase skeletal muscle mass by exercise therapy in rehabilitation wards. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021 ; 30(9) : 105958.
- 10) Ogawa T, et al : Factors associated with skeletal muscle mass increase by rehabilitation in older adults with vertebral compression fractures. J Aging Phys Act 2022 ; 30(1) : 12-17.
- 11) Ogawa T, et al : Older patients with less skeletal muscle mass gain more skeletal muscle in rehabilitation wards after fractures. Eur Geriatr Med 2022 ; 13(3) : 615-622.

病理の現場から

パーキンソン病患者に発生した
出血性胃潰瘍の 1 剖検例

中村 律子* 関戸 勝基*** 小笹 貴士*** 伊藤 秀明**
陸 美穂** 大西 紘二** 小野 謙三**** 笠井 謙次**

内容紹介

症例は 80 歳代女性、パーキンソン病などに対する薬剤を複数内服中であった。死亡前日より吐血あり血圧低下を伴ったため緊急搬送され、搬送後心拍低下および意識消失をきたした。輸血などにより心拍や血圧が安定するも再度吐血および血圧低下を認め死亡となった。搬送後の CT にて胃内部に血腫が確認され消化管出血が疑われていた。病理解剖にて肉眼的に胃体部小弯から後壁にかけて露出血管を伴う潰瘍が確認され、組織学的には潰瘍は漿膜に達していた(通称、村上分類 UI-IV)。各消化管粘膜には大量出血による虚血性変化を認め、死因は出血性胃潰瘍によるショックと推測された。また甲状腺右葉摘出後状態であり、解剖にて甲状腺には乳頭癌が存在した。

はじめに

胃潰瘍や十二指腸潰瘍は、日本において比較的身近な疾患であるが、現代において死に至ることは少なくなっている。少なくなったとはいうものの現在でも年間数千人が胃潰瘍および十二指腸潰瘍で亡くなっている¹⁾。我々はパーキンソン病治療の経過中に出血性胃潰瘍が原因で死亡した 1 症例を経験したので報告する。

I. 症 例

【患者】

80 歳代、女性。

【主訴】

吐血、低血圧、食思不振

【既往歴】

右腎摘出後、甲状腺右葉摘出後(数十年前に甲状腺腫大に対して)、数年前より動作緩慢ありパーキンソン病と診断、数年前より透析導入あり。

【内服薬】

パーキンソン病に対してレボドパ、ゾニサミド、セレギリン、クエチアピン、消化管症状に対してモサプリド、ランソプラゾールを内服中であった。その他選択的 β_1 アンタゴニストや活性型ビタミン D₃ が投与されていた。

【病歴】

1 病日早朝に吐血あり、口腔内からの出血と思い様子をみるが、同日夕方再度吐血および血圧低

— Key words —

出血性胃潰瘍, パーキンソン病

* Ritsuko Nakamura: 愛知医科大学医学部病理学講座
講師

** Hideaki Ito, Miho Riku, Koji Ohnishi, Kenji Kasai:
愛知医科大学医学部病理学講座

*** Masaki Sekido, Atsushi Ozasa:
労働者健康安全機構旭労災病院消化器内科

**** Kenzo Ono:
労働者健康安全機構旭労災病院病理診断科 部長

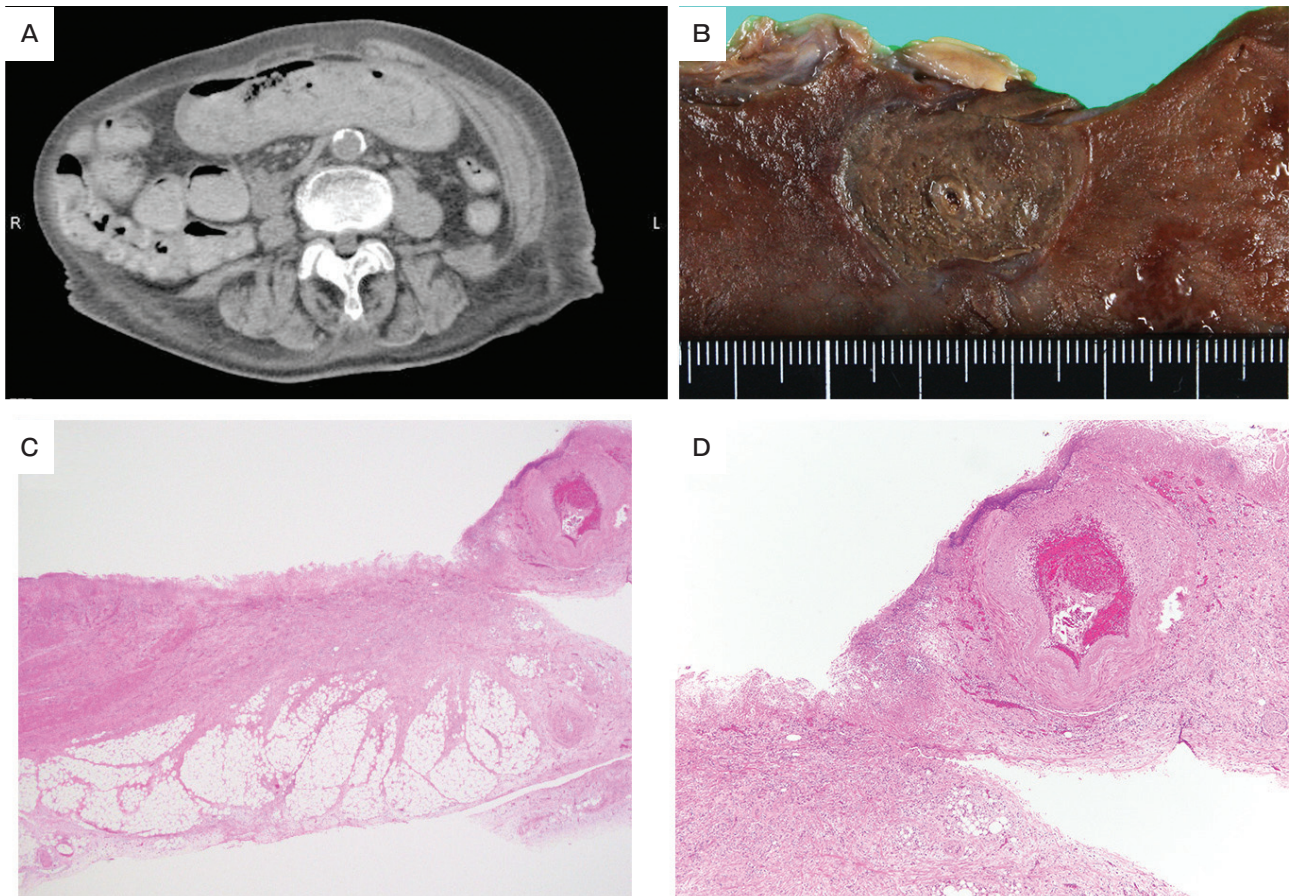


図1 CT画像，肉眼所見および病理組織所見

A：腹部CT画像。胃内部に血腫を認めた。B：胃肉眼所見。露出血管を伴う潰瘍性病変を認めた。C，D：胃潰瘍部組織所見（ヘマトキシリン・エオジン染色）。漿膜下層まで達する潰瘍および露出血管が確認された（C：×20，D：×40）。

下を認め救急要請された。搬送中に黒色便および意識レベル低下が出現し上部消化管出血が疑われた。

【入院後経過】

救急隊到着時，体温36℃台，血圧108/78mmHg，大腿動脈鼠径部・橈骨動脈の触知微弱，脈拍115回/分，SpO₂：酸素5L/minマスクにて79%，頻呼吸あり，意識レベルはJCS-100で発語は認められた。血液検査（所見は以下の入院時血液検査所見に記載）を施行し輸液を開始した。またCTにて胃内に血腫（図1A）が確認された。輸血オーダーシランソプラゾール30mgを静脈注射するも心拍低下し意識消失が生じた。吸引挿管およびアドレナリン1mg静脈注射したが反応弱く心肺蘇生を開始，同時期に輸血を開始した。数分後に心拍

再開したためICUにて治療を続け心拍100回/分，収縮期血圧90mmHg程度で推移していた。翌朝（2病日）腹部膨満あり，CTにて胃内血腫は前日と著変ないものの腸管内に血液とみられる液体が著明に貯留しており持続出血を疑った。その後吐血し血圧低下が生じ心肺蘇生を開始するものの死亡確認となった（救急搬送より約18時間後）。なお，既往疾患や内服治療中の疾患および透析治療は他院で施行されており経過等詳細は不明であった。

【入院時血液生化学検査所見】

白血球6,500/μL，赤血球178×10⁴/μL，ヘモグロビン5.8g/dL，ヘマトクリット18.9%，MCV105.9fl，MCH32.3pg，MCHC30.5%，血小板135×10⁴/μL，PTs16.2秒，PT60.2%，APTT32.7秒，Dダイマー5.32μg/mL，Na140mmol/L，K4.8

mmol/L, Cl 106 mmol/L, Ca 8.6 mg/dL (補正 Ca 10.3 mg/dL), 尿素窒素 37.4 mg/dL, クレアチニン 4.6 mg/dL, eGFR 8 mL/min, アルブミン 2.3 g/dL, AST 8 U/L, ALT 2 U/L, CRP 0.98 mg/dL

【剖検所見】

死後 1 時間 40 分より解剖を行った。胸腹部のみの検索で開頭は施行されなかった。胃には大量の血性内容物があり、体部小弯から後壁に約 30 × 30mm 大の潰瘍を認め、潰瘍には露出血管があり(図 1B-D), ここからの出血による失血と推測された。組織学的には、漿膜に達する潰瘍(胃潰瘍の深さによる分類(通称、村上分類) UI-IV) がみられた(図 1C)。大量出血に伴う変化として、小腸および大腸は全体的に暗赤色調を呈し、粘膜細胞の脱落が認められ虚血性腸炎の状態であった。腹腔内、両側胸腔内および心嚢には血性腔水を認めた。肉眼的には穿孔は明確ではなかったが、組織学的に潰瘍部に壁の壊死・菲薄化の強い領域がみられた。

甲状腺は数十年前に甲状腺腫大のため右葉摘出後状態であった。残存甲状腺には肉眼的に 9 mm 大までの白色結節があり、組織学的にはスリガラス様核、核溝や核内細胞質封入体を認める腫瘍細胞が乳頭状に増生しており乳頭癌(ラテント癌)であった。乳頭癌は甲状腺に限局し、他臓器への浸潤や転移は確認されなかった。

その他副病変として次のものが確認された。肺は部分的に水腫および肺胞内出血、軽度気腫性変化があり、小血管内にフィブリン血栓や脂肪血栓を少量認めた。右肺下葉には径 2 mm 大のテューモレット(神経内分泌細胞の小型増殖病変)がみられた。子宮体部には径 20 mm 大までの平滑筋腫を 2 個認めた。

【剖検診断】

〈主病変〉

- A. 甲状腺乳頭癌
甲状腺右葉摘出後(30 年前: 甲状腺腫大)
径 10 mm 大まで複数箇所
- B. 胃潰瘍
胃体中部小弯から後壁, 30 × 30 mm 大,

UI-IV

潰瘍部からの大量出血による虚血性変化(小腸, 大腸, 胆嚢など)

〈副病変〉

1. 肺水腫および肺胞内出血(局所的, 左肺 352 g, 右肺 455 g)
2. 血性腔水(左胸水 220 mL, 右胸水 600 mL, 腹水 500 mL, 心嚢水約 25 mL)
3. テューモレット(右肺下葉, 2 mm 大)
4. 子宮筋腫(径 20 mm 大まで 2 個)

II. 考 察

厚生労働省の資料では、日本における令和 3 年(2021 年)の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が原因の死亡数は 2,329 人、死亡率(人口 10 万対)は 1.9 である¹⁾。昭和 45 年(1970 年)の同死亡数 5,419 人、死亡率(人口 10 万対) 7.8, と比較すると減少しているものの、近年は横ばい状態である²⁾。

胃潰瘍の原因は、ヘリコバクター・ピロリ(HP)の感染、NSAIDs をはじめとする薬剤、ストレスや喫煙などが挙げられる。本症例はパーキンソン病の治療中でもあったため、パーキンソン病患者における HP および薬剤と胃潰瘍との関連性について調査した。

解剖時胃粘膜は虚血による胃粘膜の脱落が強く検索できる陰窩が限られている影響もあり HP の存在は不明であり、胃潰瘍の原因が HP であると確証は得られなかった。HP 感染がパーキンソン病のリスク上昇を示唆するデータは複数報告されている^{3~5)}。L-dopa を含めた薬物療法中のパーキンソン病患者を対象とした研究では、HE 除菌により日中の‘オン’の増加、‘オフ’の減少が認められたり⁶⁾、レボドパの吸収が改善した報告⁷⁾がある一方、HP 除菌とプラセボを比較した研究では movement disorder society unified PD rating scale (MDS-UPDRS) 運動機能スコアや QOL の改善がみられなかったとの報告⁸⁾もある。パーキンソン病と HP 感染および除菌の効果は、今後のさらなる調査が必要と思われる。

薬剤性胃潰瘍の原因としては NSAIDs が有名ではあるが、副作用として胃潰瘍が挙げられてい

る薬剤は他にも存在する。本症例が内服中の薬剤の中で副作用として消化器症状に関する記載があるものは、レボドパ(胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者：症状が悪化するおそれがある)⁹⁾、およびセレギリン(MAO-B阻害薬：胃潰瘍があらわれることがある)¹⁰⁾が挙げられる。

日本人患者を対象とした調査¹¹⁾では、各種パーキンソン病薬におけるパーキンソン病関連症状の比較を行っている。胃潰瘍についてはゾニサミド使用群では ergot-derived dopamine agonists, droxidopa および amantadine の使用群と比較し、ハザード比の有意な低下が認められた。パーキンソン病の症状緩和はもちろんであるが、各患者において基礎疾患を考慮した薬剤の選択が必要と思われる。本症例ではモサプリドおよびランソプラゾールにより胃潰瘍を含めた消化器症状の緩和を行っていたものの、潰瘍を制御することが結果的に困難であった。

本症例では、経過中上部消化管からの出血が疑われたものの、根治的治療が最終的に施行できなかった。その大きな理由として、救急搬送後ショック状態であったこと、輸血などにより一時回復されたものの再度ショックに陥ったことがある。消化性潰瘍診療ガイドライン2020では、高齢者の場合はより迅速な手術移行を推奨しているが、ショックを呈した状態での内視鏡や手術を施行することは困難であり、ショックを離脱させる必要性が述べられている¹²⁾。いかにバイタルサインを安定させ、ショック状態から回復させるかが初期治療において重要であると考えられた。

おわりに

パーキンソン病の治療中に出血性胃潰瘍による大量出血にて死亡し剖検に至った1例を経験したので報告した。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省：令和3年(2021)人口動態統計(確定数)の概況．2023年2月16日閲覧，https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/15_all.pdf
- 2) e-Stat 政府統計の総合窓口：統計で見る日本．死因(死因年次推移分類)別にみた性・年次別死亡数及び率(人口10万対)2020年，2023年2月16日閲覧，https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=data_list&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&tclass4val=0%EF%BC%89https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Ftoukei%2Flist%2F81-1.html
- 3) Charlett A, et al : Peterson Parkinsonism : siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999 ; 99 : 26-35.
- 4) Weller C, et al : Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 2005 ; 10 : 288-97.
- 5) Shen X, et al : Meta-analysis : Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter* 2017 ; 22.
- 6) Lolekha P, et al : *Helicobacter pylori* eradication improves motor fluctuations in advanced Parkinson's disease patients : A prospective cohort study (HP-PD trial). *PLoS One* 2021 16:e0251042.
- 7) Pierantozzi M, et al : *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006 ; 66 : 1824-1829.
- 8) Tan AH, et al : *Helicobacter pylori* Eradication in Parkinson's Disease : A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Mov Disord* 2020 ; 35 : 2250-2260.
- 9) アルフレッサファーマ株式会社：医療用医薬品情報，ドパゾール錠200mg，2023年2月16日閲覧，https://www.alfresa-pharma.co.jp/product/attach/PRODUCT_ID/545/FILE_ID/TENPU_BUNSHO/545_TENPU_BUNSHO
- 10) 武田テバ：製品情報，セレギリン塩酸塩錠，2023年2月16日閲覧，https://www.med.takeda-teva.com/dinet/product/doc/1/03/1103_Selegiline_HCl_tab_TAIYO_PL.pdf
- 11) Iwaki H, et al : Comparison of zonisamide with non-levodopa, anti-Parkinson's disease drugs in the incidence of Parkinson's disease-relevant symptoms. *J Neurol Sci* 2019 15 ; 402 : 145-152.
- 12) 日本消化器病学会ガイドライン：消化性潰瘍診療ガイドライン2020(改訂第3版)，2023年2月16日閲覧，https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/pdf/syokukasei2020_2.pdf

高齢者の皮膚の特徴と疾患

春原晶代*

はじめに

日本では、2021年に65歳以上の高齢者が人口の28.9%、後期高齢者にあたる75歳以上が14.9%となり、年々その比率が増加し高齢社会となっている。そのため、一般診療の場面でも高齢者を診察する機会が多い。皮膚も他の臓器と同様に年齢により変化し、高齢者に特有の疾患がみられる。また、皮膚は外界に接する臓器であり、老化した皮膚では外傷を受けやすく、重篤な病態を示すことがある。今回は、高齢者の皮膚の特徴と老化した皮膚に関連するいくつかの疾患及びその対処法について説明する。

I. 高齢者の皮膚の特徴^{1,2)}

高齢者の皮膚は乾燥しやすく、シミやしわが目立つ。また、外見の変化だけでなく、皮膚の生理機能も低下している。皮膚の老化は内因性老化と外因性老化に分けられている(表1)。通常の老化は内因性老化に相当する。外因性老化の内、紫外線曝露によって生じるものを「光老化」といい、外因性老化の代表的なものである。

内因性老化皮膚は乾燥、菲薄化し、皮膚の弾力性が低下している。表皮では、加齢に伴い角化細胞の増殖能が低下し、若年者の10~50%程度の厚さになっている。一方、角化細胞が基底層から

角層に至る時間は延長し、角層は厚くなっている。角質水分量は減少しており、潤いのない皮膚となっている。また、表皮突起が平坦化し、表皮・真皮間の結合が弱まり、表皮剥離のリスクが高くなっている。真皮では、線維芽細胞、膠原線維、弾性線維のいずれも減少し、その結果として、しわができ弾力性の低下が生じる。脂腺などの付属器の萎縮もみられる。真皮内の小血管網は減少し、血管壁の構造も変化し、血管が脆弱化する。皮下脂肪組織も減少する。

光老化は紫外線照射を多く受ける顔面・手背などに多く見られ、固く厚い皮膚となり、弾力を失い、深いしわがみられる。色調は黄色調および褐色調となり、種々の色素斑が増加する。表皮は肥厚し、メラノサイトの数と異型性は増加している。真皮内では、均一な染色性を示す変性した弾性線維が増加している。これを日光弾性線維症と呼び、光老化に特徴的な所見である。膠原線維は減少している。日光弾性線維症と膠原線維の減少により、深いしわが生じる。

II. 皮膚の老化に関連する皮膚疾患・外傷・腫瘍

1. 皮脂欠乏症

内因性老化の皮膚では、前述のように、角質水分量の減少や付属器の萎縮による皮脂の減少などにより、皮膚の乾燥がみられる。特に冬期には乾燥が著明となり、細かい鱗屑が多くみられ、掻痒も出現する。部位は体幹、下肢に多い。掻破により湿疹状態となり、悪化すると貨幣状湿疹なども

— Key words —
皮膚老化, 光老化, スキン-テア, 深部皮下血腫

* Akiyo Sunohara: 社会福祉法人聖霊会 聖霊病院 院長

表1 内因性老化と外因性老化

	内因性老化	外因性老化(光老化)
臨床症状	皮膚の乾燥・こまかいしわ	深いしわ, シミ
病理組織 表皮	角層の肥厚 表皮の菲薄化 表皮突起の消失 表皮メラノサイトの減少	表皮肥厚 メラノサイトの数と異型性の増加
病理組織 真皮	線維芽細胞の減少 膠原線維の減少 弾性線維の減少	日光弾性線維症 膠原線維の減少
関連してみられる疾患	乾皮症 スキン-テア 深部皮下血腫	脂漏性角化症 日光角化症 基底細胞がん 悪性黒色腫など

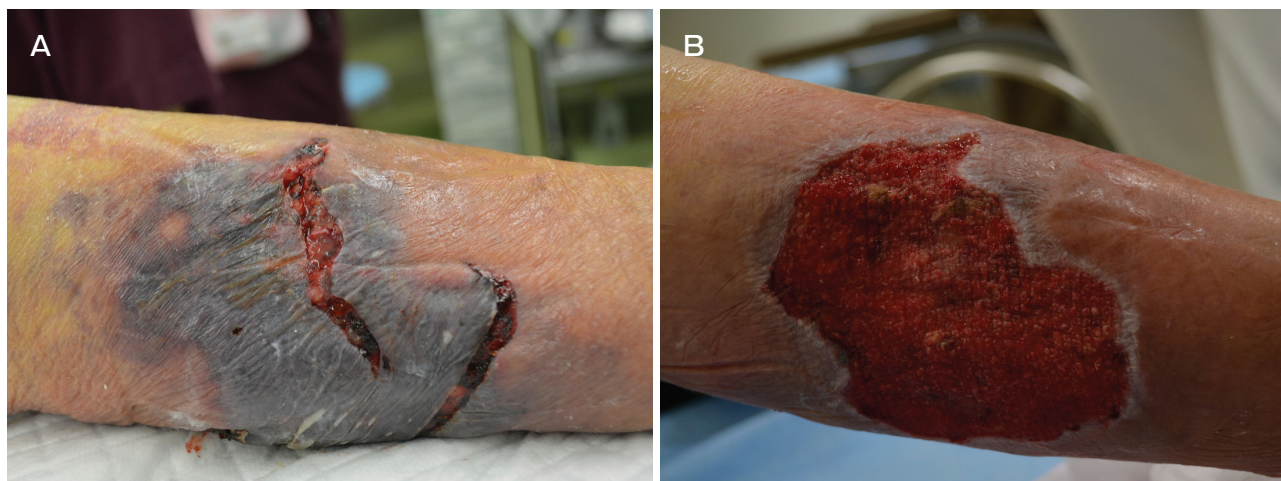


図1 深部皮下血腫

A：デブリードマン直前(血腫形成4日後), B：図1Aの14日後(局所陰圧閉鎖療法施行13日)

起こす。保湿剤の外用が有用であるが、充分な量を外用するよう指導が必要である。また、高齢者では、健康のために乾布摩擦を行っている、ごしごし洗う習慣があるなど間違ったスキンケアを行っている例があるので、生活習慣を確認し、指導することが必要である。湿疹化した場合には、ステロイド剤の外用が有効である。

2. スキン-テア・深部皮下血腫(図1A,1B)

高齢者は、さまざまな臓器の老化により認知機能や運動機能が低下しており、転倒などで外

傷を受けることが多い。高齢者の皮膚外傷として、スキン-テアと呼ばれる皮膚裂傷がある。軽度の外的刺激により、皮膚に裂傷をきたす。これは、内因性皮膚老化における皮膚の萎縮や表皮・真皮の結合性の低下によると考えられる。スキン-テアは2018年度の診療報酬改定で、入院時の「褥瘡に関する危険因子の評価」の項目に加えられており、皮膚の脆弱性の指標の一つになっている。スキン-テアができた場合は、圧迫止血し、充分洗浄したうえで、はく離した皮膚をできるだけ元に戻すことが必要である。この場合、生理食塩水な

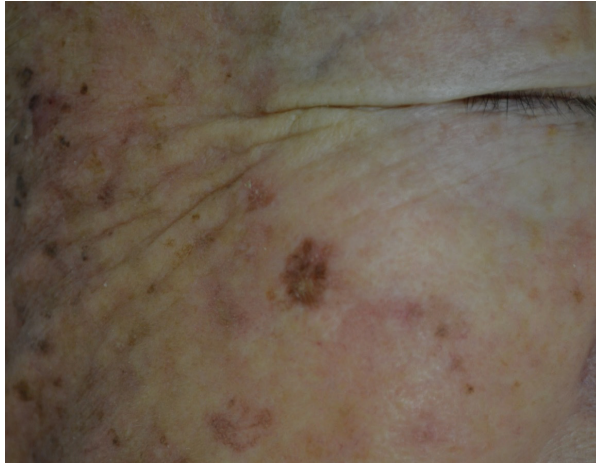


図2 日光角化症

どで、はく離した皮膚を湿らせ、皮膚の辺縁を巻き込まないようにする。しっかり元に戻すことができた場合は、外科用テープなどで皮膚を固定しておくことと癒傷にならず治癒する。びらんになった場合は、創傷被覆材、外用剤などでの治療を行う。新たな損傷を起こさないように、固着しないガーゼを使用することや、固定にはテープを使用せず包帯などを使用することが望ましい。

深部皮下血腫は、特に下腿に多く見られる皮下血腫で、抗凝固剤内服を行っている高齢者に発生しやすい³⁾。脂肪層と筋膜の間に血腫ができるため、初期には、紅斑、腫脹がみられ、蜂窩織炎などと誤診されることもある。波動を触れる場合もあり、早期に血腫内容物を除去することが必要である。進行すると皮膚の全層壊死となり、皮膚欠損を生じる。また、出血により貧血や凝固能異常がみられる場合があり、その治療も並行しておこなうことが必要である。局所では血腫内容を十分に除去し、圧迫止血するが、皮膚が壊死した場合はデブリードマンおよび皮膚潰瘍の治療が必要となる。図1の症例は、血腫が拡大し、皮膚壊死を起こした症例である。デブリードマン後、局所陰圧閉鎖療法を施行し、良好な肉芽形成を得た。デブリードマン14日後に極薄分層植皮を行い、潰瘍は治癒した。

3. 日光角化症(図2)・有棘細胞癌

日光角化症は光老化に関連して起きる病態である。顔面・手背に角化性紅斑局面が単発あるいは多発している。一部にびらんを伴う場合もある。臨床所見から湿疹と間違われる場合もあるが、ステロイド外用薬には反応しない。組織学的には、表皮では基底層を中心とした異型細胞の増殖、真皮内には日光弾性線維症がみられる。露光部に見られる有棘細胞癌の前駆状態とも考えられている。治療は、切除、凍結療法、イミキモド外用療法などがある。イミキモド外用は、細胞性免疫の賦活化により異型細胞を傷害し排除するが、副作用として塗布部位に発赤、びらん、疼痛などが出現する。この反応は治療効果があることを示しているため、これらの副作用症状のみで治療を中断することがないように、患者へは事前に十分な説明が必要である⁴⁾。塗布部位・方法などについては、添付文書を参照されたい。

有棘細胞癌は、日光角化症や、熱傷瘢痕などを母地として発症することがある。表皮細胞の悪性腫瘍である。顔面、手背のような露光部位に角化を伴う紅色結節の単発が見られる場合に有棘細胞癌を疑う。

4. 老人性色素斑・脂漏性角化症(老人性疣贅^{ゆうざい})

光老化を反映した病態である。メラニン色素の増強を主体とする茶褐色の平坦な斑が老人性色素

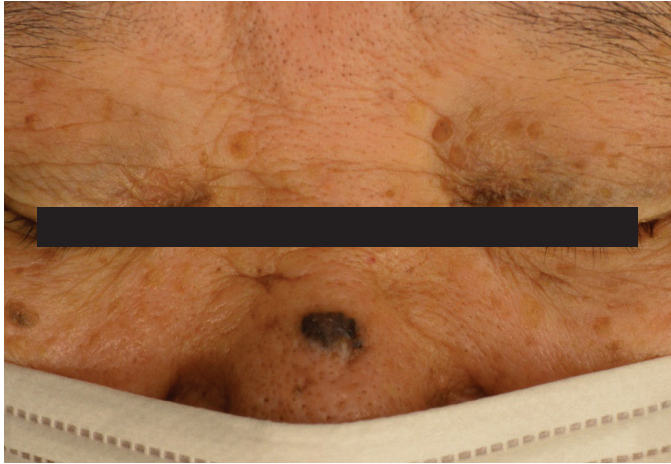


図3 基底細胞癌

斑であり，これに表皮細胞の増生が加わったものが脂漏性角化症である。顔面，手背などに多く見られる。悪性黒色腫とはダーモスコピーで鑑別ができる。脂漏性角化症が体幹を中心に短期間で急激に数が増加する場合は，内臓悪性腫瘍の随伴症状である可能性があり，注意が必要である（レーザー・トレラ徴候）。

5. 基底細胞癌(図3)

高齢者の顔面に見られる皮膚癌であり，日本人では黒色調を呈することが多い。顔面の正中部に黒色の境界明瞭な結節を示すことが多い。中央部が潰瘍化することもある。組織学的には，基底細胞類似の細胞が表皮内で増殖する。腫瘍の辺縁では，細胞が柵状に配列し，腫瘍胞巣と周囲間質の間に裂隙が形成される。転移することは少ないが，局所での浸潤，破壊性の増殖がみられる。ダーモスコピーで悪性黒色腫と鑑別できる。

おわりに

高齢者の皮膚の特徴と疾患について説明した。外傷においても高齢者特有の皮膚の状態を理解したうえで診療にあたることで，診療の質の向上につながると考えられる。また，腫瘍性病変については，ダーモスコピーで鑑別できる場合もあるが，生検での診断が必要となる場合もあるので，診断に迷った場合は皮膚科専門医に診察を依頼することが望ましい。

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) 牧野輝彦：高齢者の皮膚の脆弱性．Monthly Book Derma 2021；316：1-6.
- 2) 川田暁：皮膚の老化とは—通常の老化と光老化の違い．日本皮膚科学会雑誌 2022；132：2665-2669.
- 3) 春原晶代：高齢者の皮膚外傷，解離性皮下血腫への対応．Monthly Book Derma 2021；316：24-30.
- 4) 種井良二：高齢者の皮膚疾患—よく見る皮膚疾患を中心として—．皮膚病診療 2021；43：976-995.

グラフ ECG の読み方

心室肥大と QT 間隔の読み方

渡邊 英一*

内容紹介

心室肥大は、血行動態の負荷による適応であるだけでなく、心血管疾患の発生や死亡の強力な危険因子でもある。しかし、これまで提唱された心電図の左室肥大基準は、心エコーや MRI など他の検査法と比較して感度が低い。次いで、健診心電図で QT/QTc 延長という自動判定に遭遇することがあるが、その解釈と対応について述べる。

はじめに

QRS 波形は心室筋の脱分極により形成される。R 波高は①心起電力、②心臓周囲組織の伝導率、③ internal cancellation 効果などで変化する。R 波が増高するのは心肥大が最も多いが、他に脚ブロックや顕性 WPW 症候群などでも認められる。反対に減高は心嚢液貯留、気胸、肺気腫、肥満などで認められる。

I. R 波増高と心室肥大

R 波増高は心筋重量の増加による心起電力増加が主な原因である。これまで左室肥大の心電図基準が数多く提唱されているが、いずれも感度は低いが特異度が高い。心電図自動診断で汎用される Sokolow-Lyon voltage criteria は V5 誘導の R 波

と V1 誘導の S 波の波高を加算したものが 35 mV を超え、かつ aVL 誘導の R 波高が 1.1mV を超えていることで判定するが¹⁾、電極と心臓の距離が近い痩せ型の人では左室肥大と誤判定することがある(図 1A)。逆に電極と心臓の距離が離れる肥満型の人では左室肥大を見逃すことがある。voltage criteria に加えて V3-V6 でストレイン型の ST 変化がみられると左室肥大の可能性が高まる(図 1B~D)。また、右室肥大は右胸部誘導の R 波増高とストレイン型の ST 変化が合併すると特異度が高くなる(図 2)。

II. R 波減高

R 波増高のもう一つの機序は internal cancellation の減弱である(図 3)²⁾。Internal cancellation は極性が反対の電位同士が打ち消し合って電位が低く記録される現象であるが、肥大心筋や WPW 症候群では internal cancellation の減弱によって R 波が増高する(図 3)。また、心筋虚血や低酸素、電解質異常(低 Na 血症、高 K 血症)、低体温、抗不整脈薬、ジギタリス、向精神薬中毒では心起電力が減少するため、R 波は減高する。

III. QT 延長

QT 間隔の過度な延長によりトルサードポアンツ型の多形性心室頻拍や心室細動が起きる例がある(図 4)。このため Bazette の補正式で求めた QTc 間隔は男性では 470 msec 以上、女性では 480 msec 以上であれば先天性 QT 延長症候群(long-QT syndrome : LQTS)の可能性を考慮して

— Key words —

左室肥大, 肥大型心筋症, 右室肥大, QT 延長症候群

* Eiichi Watanabe : 藤田医科大学 ばんだね病院循環器内科教授

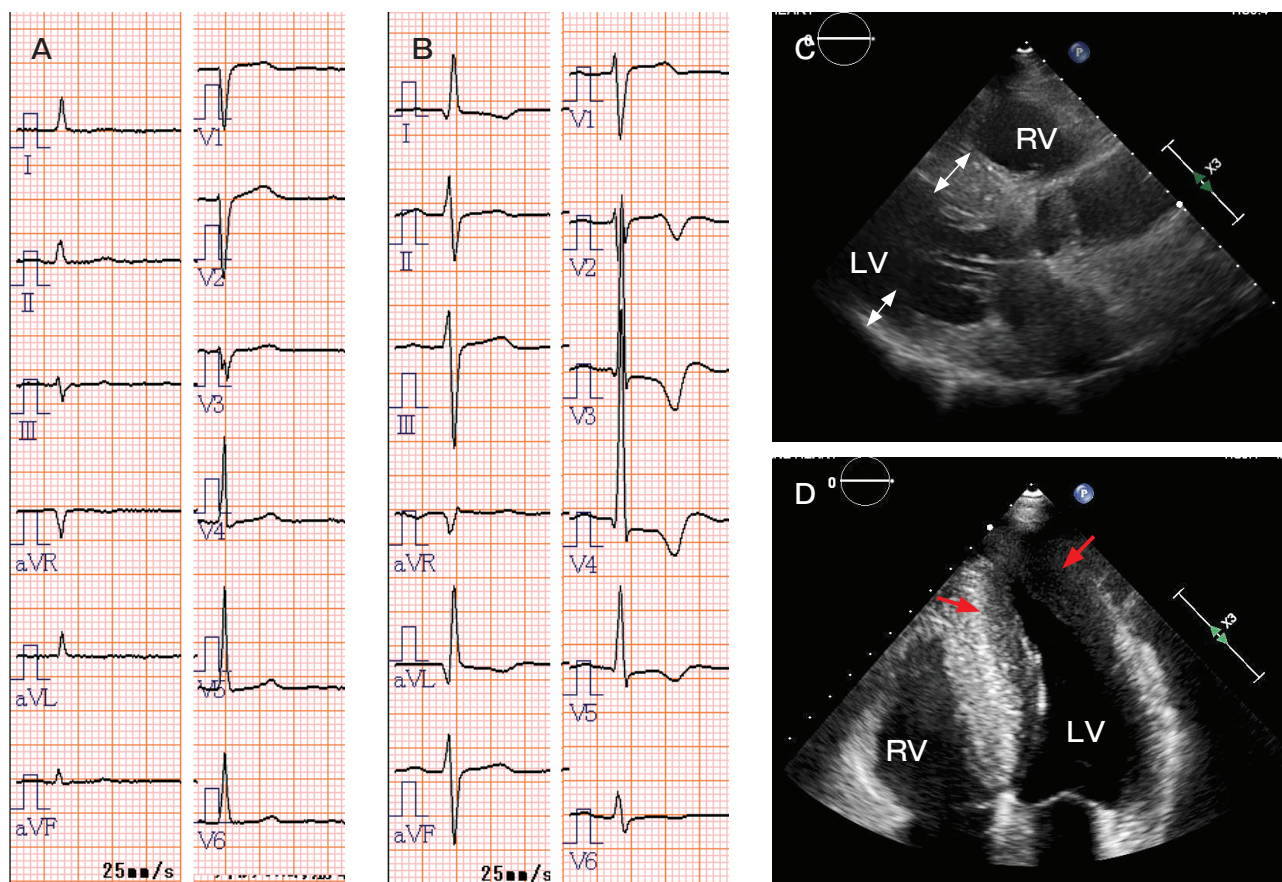


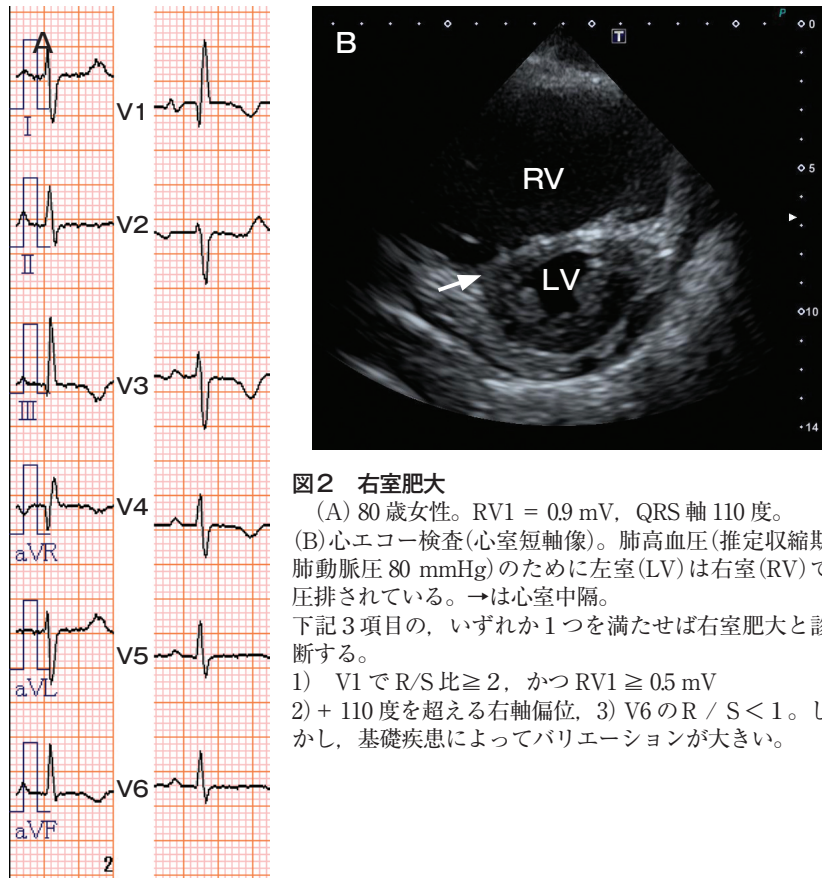
図1 左室肥大

(A)左室肥大の過剰診断。86歳女性。身長140 cm、体重40 kg。Sokolow-Lyon voltage criteriaでは $RV_5+SV_1=4.77\text{mV}$ で 35mV を超えており、心エコー検査では左室中隔7 mm、後壁9 mmであった。較正に注意。
 (B)心尖部肥大型心筋症。77歳男性。 $RV_5+SV_1=4.94\text{mV}$ 、 $aVL\ 23\text{mm}$ でV3からV5でST部分のストレインパターンを認める。
 (C) Bの症例の心エコー検査(長軸像)。左室中隔17 mm、後壁10 mmであった。
 (D) Bの症例の心エコー検査(2腔像)。➡：心尖部肥大。
 LV：左室、RV：右室

紹介する基準となろう³⁾。自動診断でQT/QTc延長とされた場合でも平低T波や2相性T波、または、陽性U波がみられる場合はT波終点が確定できず自動診断でQT間隔値の記載がなかったり、QU間隔が測定された結果QT延長とされたりすることがある。このため、QT/QTcの絶対値に加えて2相性T波か、またはQU間隔が測定されていないかを確認する必要がある(図5)。

LQTSの約50~75%の症例で心筋イオンチャネルをコードする遺伝子変異が見つかる^{4,5)}。さらに、遺伝子変異が検出されたLQTSの85%は片親からの遺伝であり、15%が新規変異(de

novo)とされる³⁾。LQTSには常染色体顕性(優性)遺伝形式のRomano-Ward症候群と、常染色体潜性(劣性)遺伝形式のJervell Lang-Nielsen症候群があるが、Romano-Ward症候群の方が多い。わが国のLQTS発症頻度は、乳児1ヶ月健診データでは0.09%であり⁵⁾、中学1年生では0.08%であった⁶⁾。LQTSの主なタイプは3つある(図6)。初回の不整脈イベント(失神、痙攣や心停止からの蘇生など)の発生時期には性差があり、男児は15歳まで(平均8歳)に起きることが多く、女児では15歳以降(平均14歳)に起きることが多い。乳児や幼児期から不整脈イベントが認められる例



A: 正常

B: 肥大心筋

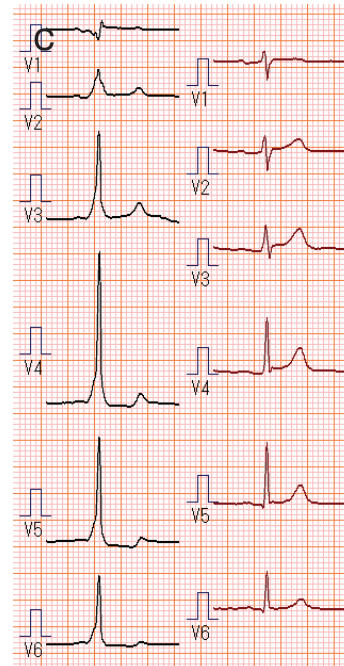
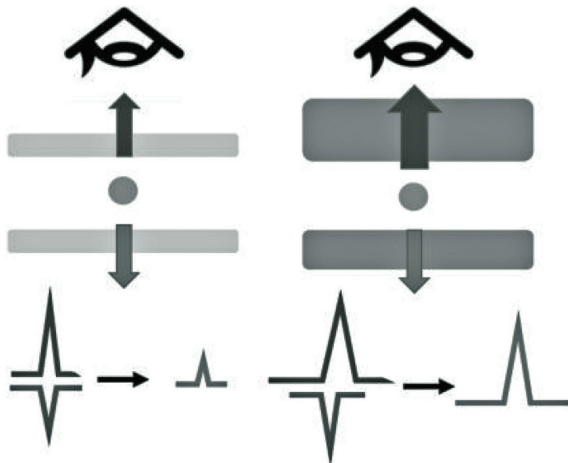


図3 internal cancellation と WPW 症候群のアブレーションの R 波減高

(A) : 遠ざかる電位と近づく電位が打ち消し合って R 波が減高する現象を internal cancellation と呼ぶ。許可を得て転載。
 (B) : 肥大心筋では心内膜から心外膜までの距離が増加し、かつ伝導速度も低下するため、脱分極後半で internal cancellation が減弱して R 波が増高する。脚ブロックでも心室内伝導遅延が生じるため R 波が増高する。
 (C) 71歳男性。左室中隔に副伝導路を認めた。副伝導路離断前後で RV5 は 38 mV から 23 mV に減高した。

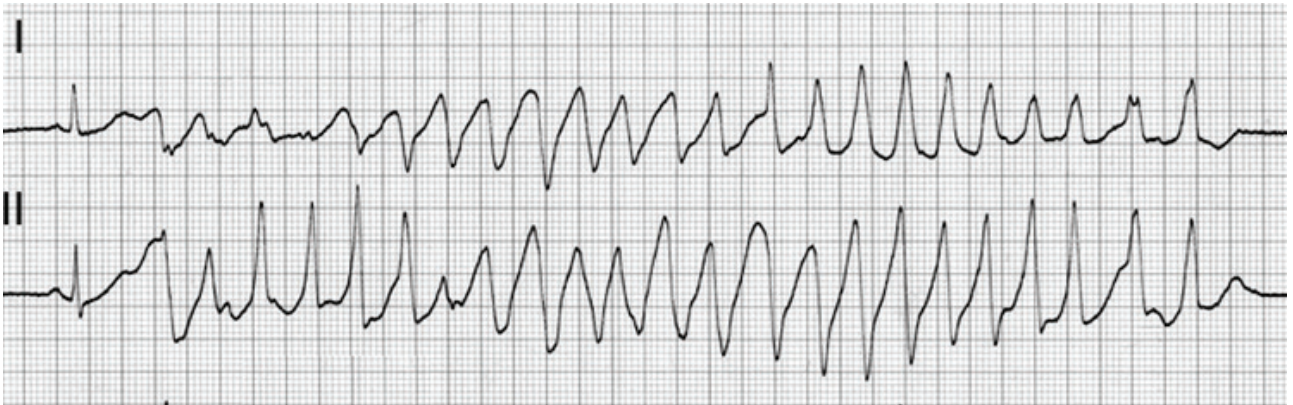


図4 先天性 QT 延長症候群(LQTS)タイプ2に見られたトルサードポアンツ

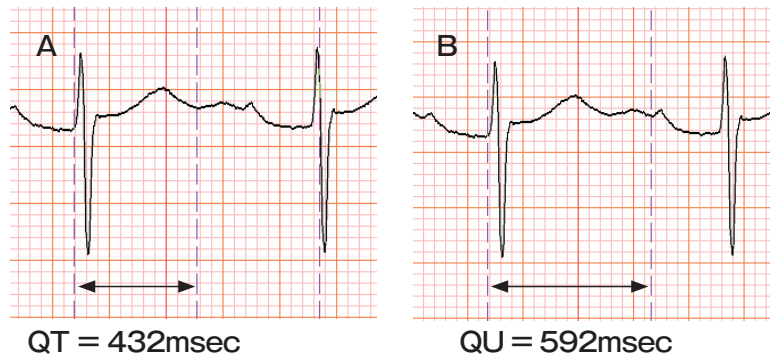


図5 QT 間隔測定の見方

陽性 U 波がみられるケース。78 歳男性。(A) QT 間隔は 432 msec。(B) U 波を含む QU 間隔とすると 592 msec となり、表 2 にあるように QT 間隔延長と診断してしまうことがある。

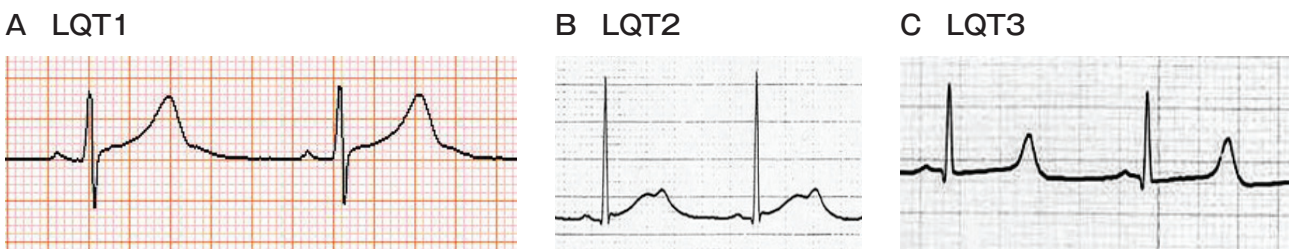


図6 先天性 QT 延長症候群(LQTS)の3型

LQTS は T 波形に特徴がある。LQT1 と LQT2 は心筋遅延整流性 K⁺ 電流の遺伝子異常によって、また、LQT3 は心筋 Na⁺ 電流の遺伝子異常によって発症する。現在約 20 の責任遺伝子が報告されているが、LQTS の 90% は上記 3 型が占める。

は予後が不良であり⁷⁾、LQT2 は残り 2 つのタイプに比べて予後不良である。複数の遺伝子異常を持つものは、さらに予後が不良である⁸⁾。LQTS の突然死回避には遺伝子型に基づく生活上の注意

やβ遮断薬の継続服用が必要である(表 1)。しかし、最近の研究では、LQTS の診断がなされたもののうち約 16% が過剰診断であると報告された。誤った薬物、あるいは心臓植込み型デバイス治療

表 1 先天性 QT 延長症候群(LQTS)の T 波形と臨床特徴

	LQT1	LQT2	LQT3
心電図 T 波形	幅広い	ノッチ, 波高低い	始まり遅い T 波
運動に伴う QT 延長	+	-	データなし
トルサードポアンツ発作の誘因	運動, 水泳	興奮, 驚き	安静, 睡眠
β 遮断薬の効果	++	+	-
Ib 群薬(メキシレチン)の効果	-	-	+

表 2 先天性 QT 延長症候群(LQTS)の過剰診断の原因⁸⁾

1. 臨床的要因 (38%)
反射性失神後の QTc 間隔の延長
一過性の QT 延長(パニック, 胸痛, 敗血症, 低血糖, 低K血症など)
2. 心電図診断 (29%)
QU 間隔測定
ボーダーライン QTc 間隔延長
エピネフリンテストによる QTc 間隔延長
QRS 幅増大
3. 臨床的意義の低い遺伝子異常 (16%)
4. 突然死家族歴 (16%)

メイヨークリニックにおいて LQTS 1,841 例の再検討を行った結果, 290 例 (16%)が過剰診断であった。患者は, 平均年齢 20 歳, 女性 60%, 平均 QTc 間隔 427 ± 25 msec であった。

が生涯にわたって続けられることのないよう, 慎重に診断する必要がある(表2)⁹⁾。

最近の話題として, 分子標的薬による QT 延長の副作用がある¹⁰⁾。分子標的薬は特定の分子を標的として, その機能を低下させることで効果を発揮するが, 対象疾患はがん, リウマチ, C 型慢性肝炎, クロウン病, 加齢黄斑変性症など広範囲に及ぶ。分子標的薬の中でも低分子医薬(一般名の最後に~ニブ(nib)がつく)は細胞膜や核の中まで入り込んで標的タンパク質に結合して効果を発揮する。おそらくは同様の機序でイオンチャネルやトランスポーターの機能が低下して QT 延長やトルサードポアンツが発生すると考えられる¹⁰⁾。

IV. 心房細動の QT 間隔

心房細動では細動波のために Q 波の始点や T 波終点が確定できない場合は, 自動診断で QT 間隔が算出されない。しかし, 心房細動が洞調律化した際に QT 延長が顕性化することがあるため, 心房細動中の QT 間隔を知ることは重要である。Yu らは¹¹⁾ホルター心電図記録中に発作性心房細動を認めた症例で洞調律時と心房細動時の QTc 間隔を検討し, Framingham の補正式($QTc=QT+0.154(1-RR)$)を用いると, 洞調律時と心房細動時の QTc 間隔の違いが少ないと報告した。

A CLBBB

QT472ms



B CRBBB

QT430ms



CLBBB QT 548ms



$$QT_m = QT_{LBBB} - QRS_{LBBB} \times 0.485$$

CRBBB QT 468ms



$$QT_m = QT_{RBBB} - QRS_{RBBB} \times 0.23$$

図7 脚ブロックの影響を除いたQT間隔推定

(A)左脚ブロック時のQT間隔推定式

$$QT_m = QT_{LBBB} - QRS_{LBBB} \times 0.485$$

左脚ブロック前のQT間隔 = 472 ms。左脚ブロック後のQT間隔(QT_{LBBB}) = 548 ms。左脚ブロック後のQRS幅(QRS_{LBBB}) = 163 ms。以上より $548 - 163 \times 0.485 = 469$ msとされ、左脚ブロック前のQT間隔とほぼ同じである。QT_m: 脚ブロック時の(真の)QT間隔

(B)右脚ブロック時のQT間隔推定式

$QT_m = QT_{RBBB} - QRS_{RBBB} \times 0.23$ 。右脚ブロック前のQT間隔 = 430 ms。右脚ブロック後のQT間隔(QT_{RBBB}) = 468 ms。右脚ブロック後のQRS幅(QRS_{RBBB}) = 126 ms。以上より $468 - 126 \times 0.23 = 439$ msとされ、右脚ブロック前のQT間隔とほぼ同じである。

V. 脚ブロックのQT間隔

QT間隔は心筋の脱分極と再分極の両過程を含むため、脚ブロックでは心室内伝導遅延によりQT間隔が延長する。このため、脚ブロックの影響を除いたQT間隔を知ることが求められる。Bogossianらは右室ペースング¹¹⁾や経カテーテル的大動脈弁植込み術(TAVI)時の合併症で左脚ブロックとなった症例を対象にして¹²⁾、QT間隔に対する左脚ブロックの影響を検討した。この結果、左脚ブロックQRS幅×0.485を左脚ブロック時のQT間隔から減じることにより左脚ブロックの影響を除いたQT間隔(図中QT_m)が得られるとした(図7A)。また右脚ブロックの影響を検討した研究では¹³⁾、右脚ブロック時のQRS幅×0.23

を減じることにより、右脚ブロックの影響を除いたQT間隔(QT_m)が得られるとした(図7B)。

おわりに

R波増高は、心室肥大だけでなく脚ブロック、WPW症候群など様々な疾患で認められる。心電図の左室肥大基準は、心エコーやMRIなど他の検査法と比較して感度が低い。健診心電図では、Bazgetの補正式で求めたQT_c間隔は、男性では470 msec以上、女性では480 msec以上であれば病的なQT延長の可能性を考慮して専門医に紹介するとよい。

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) Schillaci G, et al : A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Electrocardiol* 2012 ; 45 : 617-623.
- 2) 一般社団法人日本不整脈心電学会 : 心電図 2022 ; 42 : 237-240.
- 3) 一般社団法人日本循環器学会 : 循環器病ガイドラインシリーズ. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017 年度版), https://www.j-circ.or.jp/cms/wpcontent/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf
- 4) Curran ME, et al : A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995 ; 80 : 795-803.
- 5) Wang Q, et al : SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995 ; 80 : 805-811.
- 6) Yoshinaga M, et al : Electrocardiographic Screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013 ; 6 : 932-938.
- 7) Yoshinaga M, et al : Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 2490-2497.
- 8) Itoh H, et al : Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype : a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010 ; 7 : 1411-1418.
- 9) Bains S, et al : Phenotypes of overdiagnosed long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2023 ; 81 : 477-486.
- 10) Uchikawa et al Drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in spontaneous adverse event reporting: A retrospective analysis using the Japanese adverse drug event report database (2004-2021). *Drugs Real World Outcomes* 2022 ; 9(4) : 551-559.
- 11) Yu Y, et al : Impact of heart rate and rhythm on corrected QT interval during paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2022 ; 168 : 64-70.
- 12) Bogossian H, et al : New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block. *Heart Rhythm* 2014 ; 11 : 2273-2277.
- 13) Bogossian H, et al : A new experimentally validated formula to calculate the QT interval in the presence of left bundle branch block holds true in the clinical setting. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017 ; 22(2) : e12393.
- 14) Alizadeh A, et al : QTc interval measurement in patients with right bundle branch block : A practical method. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2023 ; 28(2) : e13047.

オピニオン

報告要件、届出要件

田 邊 昇*

臨床現場では、診療に伴って、さまざまな報告を官公署などから求められる場合がある。刑事上の罰則があるものなども多く、医師個人が報告等を行うのか、医療機関として長が行うのか条文の規定が異なる場合も多い。医師法などは、もともと個人開業医についての規制法であったのが、現在の大病院についての規定と整合しない規定も残っており、混乱があるのもやむを得ないと思われる。今回、執筆の機会を与えられたので、誤解が多い規定3つについて簡単に述べておきたい。

最初は、薬物犯罪である。誤解率はさほど高くないだろう。麻薬、大麻、覚せい剤、合成麻薬などの違法ドラッグなどが尿検査でチェックできるようになっているが、救急現場で陽性と出た場合、警察への連絡をするべきかどうかで困る場合がある。刑法134条の医師の守秘義務違反の問題があるからである。結論から言えば、薬物使用は患者にとってみれば薬剤による症状があればもちろん(ICD10F190)、使用しただけで「病気」(ICD10F191)あるいはその入り口そのものであり、治療には隔離が必須で、そのためには司法介入が不可欠であるから、刑法134条の「正当事由」があるため守秘義務違反には問われることはないと考えられる

薬物犯罪最高裁も、結論的に「医師が、必要な治療や処置の過程で得られた検査結果をもとに警察に通報することは、正当行為として許容される」

と述べている(最高裁判所第1小法廷決定平成17年7月19日)。として規定があるのは、覚醒剤取締法、麻薬取締法、大麻取締法、あへん法、毒劇法、医薬品医療機器等法、麻薬特例法の各違反の罪並びに刑法第2編第14章のあへん煙に関する罪がある。医師が尿検査で陽性に出た場合に、警察に通報するとすれば自己使用罪であるが、麻薬及び向精神薬取締法第58条の2第1項のような中毒者の知事への届出義務(これも「中毒」が要件であり、届け出も警察ではなく条文上は都道府県知事である。54条5項で知事は薬物犯罪一般について、麻薬取締官に権限を与える規定となっており、司法警察職員は54条6項で麻取との協力義務を規定しているので、警察に薬物犯罪として通報することで問題ない)があればよいが、覚醒剤取締法には通報義務の規定までなく、大麻取締法には自己使用処罰の規定そのものがない(大麻取締法3条4条)ので、ためらう場合もあると思われる。薬物犯罪の包括的な規定法を作る必要があると思われる。

次に誤解率が高いのが医師法21条である。同条は「医師は、死体又は妊娠四月以上の死産児を検査して異状があると認めるときは、24時間以内に所轄警察署に届け出なければならない。」としている。いまだに外因死が届出要件だと誤解している向きがあるが、最高裁平成16年4月13日判決(刑集58巻4号247p)によって「死体が発見されるに至ったいきさつ、死体発見場所、状況等諸般の事情は一切関係がなく、外表面に異状がある場合のみ」が警察への届け出義務の対象となっている(医師法判例百選 第3版、有斐閣)。筆者

— Key words —

薬物犯罪 医師法 21 条 異状死体 医療事故調査制度

* Noboru Tanabe : 中村・平井・田邊法律事務所 医師・弁護士

は 20 年以上もこの最高裁判例を学会や医師会など 100 回以上の講演で取り上げてきたが、医療側の弁護士などの中にもこの最高裁判例を無視する者もあり、誤解が残っている場合もよくある。従って、インスリンの過量投与による死体は届け出義務がないのである。上記最高裁判例は、看護師がヒビテン(一般名: クロルヘキシジングルコン酸液)を誤って注射して死亡させた事案であるが、医師の義務である医師法 21 条の解釈として外表面説を採用し、外表面をじっくり見ていないうちは、誤注射の後胸内苦悶で死亡したとしても届出義務はないとしている。

最後に、医療法第 6 条の 10 に基づく医療事故調査制度の「医療事故」報告制度である。この制度は、私自身、施行に係わる検討部会のメンバーであったので、制度趣旨や成立過程には詳しいつもりである。

この医療事故調査制度に基づく「医療事故」については、報告件数が予想より少ないという声もあるが、その予想とは全く報告要件を異にする特定機能病院の「医療機関内における事故」事故報告制度(医療法施行規則第 9 条の 20 の 2 第 14 号)、による推定数である。

両者は対象医療機関が、特定機能病院と全医療機関という点で全く異なる。後者は、侵襲度の高い医療を行なうので、当然診療関連の死亡事案も多くなる。

報告要件についても、特定機能病院の報告制度は医療過誤事案を要件としているが、医療事故調査制度では医療過誤は要件ではない。もっとも、過誤案件かどうかで報告対象かどうかを決めている医療機関も結構あるようである。過誤の有無は報告要件でないことは厚労省の「平成 27 年 9 月

28 日更新 医療事故調査制度に関する Q&A)」にも明記されている。

また、疾病による死亡は報告対象外であるから、心筋梗塞で左肩の疼痛を訴えている患者に対して、ストレッチを勧めて帰宅したら死亡したような事案については、医療事故調査制度では報告対象ではない。過誤の有無は別として、疾病による死亡は、そもそも医療事故調査制度の俎上に上らない。一部病院団体が、このような案件も報告対象としているようであるが、厚労省の Q&A は原病による死亡や偶発症による死亡は報告対象でないと明確にしている。予算要求上用いた特定機能病院の報告要件に基づいた試算を一人歩きさせていることは厚労省も問題であるが、塩崎厚労大臣が在職中に特定機能病院の報告制度とは要件が異なることを明確に述べている。しかし、未だに医療安全調査機構はあたかも報告件数が少ないかのような表現を継続しており、マスコミの報道も同様である。また、医療事故調査制度に基づいて補助金を得ている医療安全調査機構が組織維持のため、要件を拡大しようというのは司法の世界では、利益相反として慎むべきとされている行為をしているように思われる。

医療事故を科学的に分析して再発防止をはかるのであれば、まずは、法律上の定義に基づいた件数を真摯に受け止めて、それを分析していくべきであろう。対象疾患の定義を恣意的に拡張しても、医療事故を減らすための正しい評価はできないと思われる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

オピニオン

治療抵抗性統合失調症とクロザピン

高木 宏*

医療は居住する国や地域によって、受けられる水準に大きな差が存在する。わが国においては、がん治療をはじめ、その均てん化が進んでいるが、精神科医療においてその差はまだ大きい。代表的なものとして治療抵抗性統合失調症の治療における抗精神病薬クロザピン(商品名：クロザリル)の使用があげられる。

統合失調症は思春期・青年期に好発し、思考(妄想等)、知覚(幻聴等)、感情(易怒性、感情鈍麻等)、自己の感覚(させられ体験等)、行動(意欲低下等)といった人間の活動の多くの面に症状が出現する精神障害である。生涯有病率は1%弱で、決してまれな疾患ではない。日本においては約70~80万人の患者がいるとされ、その約20~30%が治療抵抗性統合失調症であるとされている。

統合失調症の予後は、3分の1が寛解からほぼ寛解状態で認知機能障害の残存が無いか僅か、3分の1が一定の症状や認知機能障害が軽度に残存するが、地域生活はほぼできている状態、残りの3分の1が症状や認知機能障害が一定程度残存しており安定した地域生活が難しい状態であるとされている。このような疾患プロフィールを持つ統合失調症の中で、治療抵抗性統合失調症は、「複数の抗精神病薬」を「十分な量」、「十分な期間」(2種類以上の単剤の抗精神病薬をクロルプロマジン換算600mg以上で4週間以上)使用しても「改善が見られない」GAF(Global Assessment of

Functioning)で41以上になったことがないものである。GAFの40以下と41以上の差は、大雑把に言えば精神病症状の有るか無いかである。このように治療反応性不良および錐体外路系の副作用のために抗精神病薬を十分に増量できず十分な治療効果を得ることができない耐用性不良を合わせたものと定義されている。

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に適応を持つ唯一の抗精神病薬であり、わが国の統合失調症薬物治療ガイドライン2022(日本神経精神薬理学会・日本臨床精神神経薬理学会)¹⁾をはじめとして、世界中のガイドラインにおいて推奨されている。クロザピンの有効率は60%と言われており、私が担当するケースにおいても、幻聴の影響で何度も出奔、自殺企図、入院を繰り返したケースがクロザピン使用后、入院しなくなるなど重症ケースでの著効例が多数存在する。

しかしわが国におけるクロザピンの使用頻度は、2022年2月末で「クロザリル患者モニタリングサービス」に登録されている患者で103人/10万と漸増しているとはいえ、まだかなり少ない。フィンランドなどは189.2人/10万人とわが国の10倍以上の使用頻度である²⁾。わが国の統合失調症患者約80万人の20~30%が治療抵抗性統合失調症とすると、わが国にいる治療抵抗性統合失調症患者は120~180人/10万人程度いると推測され、より多くの使用が望まれる。

なぜわが国においてはクロザピンの使用頻度が低いのだろうか。それには患者側、医療者側の双方に原因があると思われる。患者側要因としては、クロザピンの導入には入院が義務付けられている

— Key words —

治療抵抗性統合失調症, クロザピン, GAF

* Hiroshi Takaki: 愛知県精神医療センター 院長

こと、副作用の心配、頻回な血液検査(順調にいった場合、開始後6ヶ月毎週、次の6ヶ月2週間毎、1年後4週間毎)、クロザピンの効果を含めた知識不足(統合失調症薬物治療の最後の手段的な過剰な意味づけなど)があり、また医療者側の要因としては、クロザピンを使用するにあたっての無顆粒球症の対処のための総合病院などとの連携づくり、クロザピンの効果に対する疑念、過剰な副作用に対する心配、クロザピン導入にあたっての説明の大変さなどがあげられる。

治療抵抗性統合失調症患者に可能な限りクロザピンが使用され、症状が軽快し、少しでも健康的な生活が送れることを願うものである。

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) 日本神経精神薬理学会, 日本臨床精神神経薬理学会 (編): 統合失調症薬物治療ガイドライン 2022. 医学書院, 東京, 2022.
- 2) Bachmann C, et al: International trends in clozapine use: a study in 17 countries. Acta Psychiatr Scand 2017; 136 (1): 37-51.

オピニオン

『現代医学』の歩み

山内一信*

はじめに

『現代医学』誌第1巻の発行(昭和25年11月30日)から73年が経過した。2020年からオープンジャーナル化が実現したという区切りの時ということで、『現代医学』編集委員として30年ほど関わってきた著者の経験から、その歩みについて述べる。これは著者の勝手な考えであるが、経緯を以下のように分けた。

- I. 1950～1973年の創刊時代
- II. 1974～1995年の成熟期
- III. 1996～2005年の変革期
- IV. 2006～2019年のIT化への助走期
- V. 2020年～のIT化の新時代。

I. 創刊時代：1950年(昭和25) 第1巻～1973年(昭和48)第23巻

『現代医学』の発行(昭和25年11月30日)に至る経緯は第1巻、第2巻の編集後記によると以下のようである¹⁾。当時、名古屋大学の久野寧教授が日本にはAnnual Review式の科学の進歩を表現する総説的な出版物がないのが遺憾だと慨嘆された。ところがそういう雑誌の出版社が戦後姿を消してしまった。そんな折、幸いなことに愛知県医師会会長絹川常二博士の持論である「医師会即医学会」の精神を実行するという決意のもとで『現代医学』が発刊されることとなった。当時、この出

版を後押ししていた学者は医師会役員はじめ日比野進教授、藤浪修一教授、八木國夫助教授らであった。その思想は、一地方雑誌の内容・外観でなく、全国的雑誌として羞かしからぬ高級の雑誌で、しかも一般開業医の方々に喜ばれるものでありたいとする気概溢れるもので、治療法ばかりに偏せず現代医学の傾向というところに中心を置く。しかし原著雑誌ではなく、テーマを定めて編集部からお願いする方針で行くとするものであった。

当時の編集への意気込みは日比野進編集委員の言葉にも表れている。「この頃ドイツの医学雑誌の戦後版を二、三見かけるようになった。そしてそれらの雑誌が普通の名前を持ち、普通の名前にもかかわらず堂々たる体裁と内容を備えている事は、羨望に耐えないと共にアヴァンゲールへの郷愁にも似た感傷をさえ我々に感じさせる。それは日本の戦後の医学雑誌氾濫の渦の中にあるものの誰しも感ずるところではなからうか。そうした中であって愛知県医師会が何故『現代医学』を発刊したか。それにはこの雑誌の内容自身がこたえなければならぬ。この雑誌は、まず、ローカルの立場に立って、あらためてその立場を止揚し、世界の医学の進歩に相応し、この地方の医学に寄与するとともに、その視界をはなれ医学全体へ寄与するものであらねばならないであろう。こうした雑誌がこの地方に今まで一つもなかったことはこの地方の医学一般についていつもマイナスにはたっていた事は言うまでもない。編集同人は、雑誌に対する大きな抱負と愛知県医師会の権威と品位をいささかも損なわざらんことに努力している。」

当時の大項目は総説、臨床と研究、寄書、治療、

— Key words —
医師会即医学会, Web化, オープンジャーナル化

* Kazunobu Yamauchi: 東員病院・認知症疾患医療センター院長

臨床と病理, 予防医学, Note, 検査室に分かれていた。

II. 成熟期：1974 年(昭和 49) 24 巻～1995 年(平成 7) 43 巻

編集方針とその特徴は創刊時代のそれとほとんど変わりはない。編集方針は, (1) 投稿原稿は受け付けない, (2) すべて編集委員会で最も適した主体を企画し, この地方で最も適した人に依頼する, (3) 原著論文も掲載するが, 新しい医学, 新しい方法論, 変貌する医学, 医療を素早く紹介する, (4) 温故知新も忘れず, 総合的に編集する, (5) 寄書欄 (letter to editor に相当) を会員に解放する, というものであった。

後半の 10 年 (1986～1995) も前からの伝統を受け継ぎ, 大きな変更はなかった²⁾。愛知県医師会員を対象とするので, すべての専門領域をカバーするものであり, 当地方の執筆者群の層の厚さを反映し, 商業誌とは異なり, 売れるための目玉的テーマにとらわれない「重要だけれども取り上げ難い」と言うテーマも多く取り上げられた。

III. 変革期：1996 年(平成 8) 44 巻～2005 年(平成 17) 53 巻

この頃は経済状況の悪化ということから, 年 3 回の発刊が必要か, あるいは 2 回でもよいのではないか, そしてどの程度愛知県医師会員に読まれているのかなどが話題となった。冊子体の配布先は殆どが愛知県医師会員だけということで, かなり限定されるので, 会員に内容を知らせるには『愛知医報』に目次だけでも掲載したらという議論があった。そんな折, メディカルオンライン社から論文別冊依頼を有料で配布業務を行ないたいとの依頼があった。理事会で認められることとなり 2002 年 (平成 14) から電子配信が可能となった³⁾。オープン化についての反対議論もあったが, 認められることはなかった。

IV. IT 化への助走期：2006 年(平成 18) 54 巻～2019 年(平成 31) 年 67 巻

この頃から, 愛知県内 4 大学の病院長が交代で

編集委員会をまとめるようになった。『現代医学』誌のあり方について, 会員へのアンケート調査が行われ, 廃刊はあり得ない, 会員のニーズに添うように内容や構成を見直す, そして印刷・郵送にかかる費用を節約する等の課題について検討された。2009 年 (平成 21) 57 巻から, 年 3 回発行を廃止し, 6 月と 12 月の年 2 回の発刊となった。さらに多くの内外の雑誌が Web 化されている状況ともあいまって, 『現代医学』誌の Web 化が決まり, 2014 年 (平成 26) 第 62 巻 2 号から冊子体を廃して, 完全 Web 化へと方向転換した。日医会員のための電子書籍サービス「日医 Lib」に掲載されたが, アクセス出来るのは愛知県医師会員のみであった。

V. オープンジャーナル化の新時代： 2020 年(令和 2) 67 巻～

直江知樹委員長になって, 『現代医学』を完全オープンアクセスとすることが検討され, 2020 年 (令和 2) 12 月発行の第 67 巻 2 号より愛知県医師会ホームページにてオープンジャーナル化となった。2019 年, 2020 年, 2021 年と本誌へのアクセス数を比較すると漸増ではあるが, 明らかに増加している。ジャンル(項目)は座談会, 特集, 臨床トピックス, グラフ, オピニオンに整理された。

おわりに

『現代医学』が発刊されてから, 既に 73 年になる。各県医師会が発行する学術雑誌で現代医学ほど継続して発刊されているものはない。論文内容をオリジナルとして求めるのではなく, あくまでも医師会員や医学界全体に役立つ視点を大切にしていることが続いて発刊されている理由の一つであろう。そう考えると世界にも発信する必要があると思われ, 論文の要約を英訳することも良いかもしれない。この地域で学術の発展・発信に燃える医学研究者や医師, そして編集委員の意欲に期待し, さらなる本誌の発展を願う。

利益相反

本論文に関して, 筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 小林靖彦ら：愛知県医師会雑誌『現代医学』。愛知県医師会史 1979；3：908～913
- 2) 坂 行雄ら：『現代医学』誌の10年間。愛知県医師会史 1987；4：777～782
- 3) 川原弘久ら：『現代医学』誌の10年間。愛知県医師会史 2007；6：464～469

編集後記

『現代医学』創刊は昭和 25 年(1950 年) 11 月である。今年 73 年目にして第 70 巻を迎えることができた。編集委員を代表し、これまで執筆や編集に携わられた多くの方々、そして支援を惜しまなかった愛知県医師会に対し、あらためて敬意と感謝を表したい。

『現代医学』の歴史については、本号のオピニオンで山内委員も触れているが、創刊号の編集委員は、名大生化学教授・堀田一雄(55 歳)、名大第一内科教授・日比野進(42 歳)、名市大第 2 外科教授・藤浪修一(43 歳)、名大生化学助教授・八木國夫(31 歳)と藤田啓介(25 歳)、同予防医学助教授・岡田博(38 歳)、同第一内科・小野三郎(27 歳)、同病理学・飯島宗一(28 歳)である。出版に至った経緯として、堀田と岡田の構想から始まり、日比野らの協力を得たこと、途中で中部地区の医科大学にも声を掛けたが頓挫し、最終的には愛知県医師会が支援したと記述されている。そして、『現代医学』は“一地方雑誌の内容外観でなく全国雑誌として羞かしからぬ高級の雑誌で、而も一般開業医の方々に喜ばれるもの”を目指すと結ばれている。戦後復興の時代、名古屋の地に医学雑誌を発刊せんという気概と意地を感じる。編集委員に若い有為俊才を揃えたということ、8 人のうち 5 人が基礎医学者であることも注目される。

それから 73 年、医学は長足の発展を遂げた。多くの医学雑誌が出版されており、最近では Web サイトからの情報も氾濫している。私は令和元年(2019 年)に編集委員長に就任したが、まず愛知県医師会員のみを対象とした医学雑誌を出版する意義があるのか、あるとすればどこにあるか、自問自答することとなった。原稿執筆のモチベーションが低い、校正作業も滞る、従って出版が遅れるといった状況もあった。そこでオープンジャーナル(ネット上で誰でも無料で閲覧できる)とすること、編集・校正は出版社に委ねることを提案し、柵木愛知県医師会長をはじめ幹部らの快諾を得た。以後、『現代医学』アクセス数は順調に伸びているようだ。

『現代医学』の特徴は?と聞かれたならば、この地区での新進気鋭、第一線の医師らが執筆することだと答えたい。グローバル時代にローカルな話と笑われそうであるが、顔の見えるヒトが書くということは、情報の信頼性を高めることになるのではないかと、書く方にとっても宣伝や紹介にもなるのではないかと考えている。さらには、県医師会という公的組織が管理するサイト上に、すべてが蓄積・保存されていくことも安心できる。今後とも専門性の高い医学情報をわかりやすく提供することを心がけていきたいので、積極的な投稿もお願いしたい。

「現代医学」誌編集委員会 委員長兼編集責任者
直江 知樹

「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5年6月30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
