

# 現代醫學

Vol. 70 No. 2

## —座談会—

- 1 がん検診—検診の現状と近未来への展望—：若林俊彦<sup>ほか</sup>

## —特集：認知症—

- 14 序 認知症の早期発見とエビデンスに基づくリスク低減：櫻井孝  
 16 認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究(J-MINT研究)：杉本大貴  
 20 レビー小体型認知症の早期発見と治療：平賀経太<sup>ほか</sup>  
 24 アルツハイマー病 疾患修飾薬と血液バイオマーカー：赤津裕康  
 29 エビデンスを社会に届けるための実装科学：認知症予防プログラムを事例として：  
 黒田佑次郎<sup>ほか</sup>  
 34 認知症のスティグマ：野口泰司<sup>ほか</sup>

## —特集：アレルギー疾患—

- 40 序文 アレルギー疾患医療拠点病院5年間の活動とトピックス：松永佳世子  
 43 藤田医科大学総合アレルギーセンター・ばんだね病院総合アレルギー科の  
 活動と診療のトピックス：矢上晶子  
 48 藤田医科大学での呼吸器アレルギー診療：今泉和良<sup>ほか</sup>  
 52 名古屋大学医学部附属病院アレルギー疾患治療チーム5年間の活動：若原恵子<sup>ほか</sup>  
 56 名古屋市立大学病院—アレルギー疾患医療拠点病院の5年間の活動と診療のトピックス：  
 新実彰男  
 61 愛知医科大学病院呼吸器・アレルギー内科における診療のトピックス：伊藤理  
 66 あいち小児保健医療総合センターの活動と診療のトピックス：伊藤浩明

## —原著—

- 70 膀胱留置カテーテルを用いた経皮経肝胆嚢ドレナージの有用性について：永田二郎<sup>ほか</sup>

## —臨床トピックス—

- 75 転移性前立腺癌 治療の変遷と未来展望：赤松秀輔  
 79 人間拡張について：山本美知郎  
 82 精神疾患ゲノムワイド関連解析(GWAS)の成果とその臨床応用：池田匡志  
 86 婦人科疾患に対する単孔式ロボット手術の進歩：西澤春紀  
 93 WHO 血液腫瘍分類第5版と成熟T/NK細胞リンパ腫の分類：加藤省一  
 97 薬物治療の進展を目指した医療情報データベース研究の実践と将来展望：古関竹直<sup>ほか</sup>  
 101 末梢閉塞性動脈疾患 最近のガイドライン：児玉章朗

## —病理の現場から—

- 104 胃癌術後11年で発症した播種性骨髄癌症、肺腫瘍塞栓微小血管症の1剖検例：藤野雅彦<sup>ほか</sup>

## —グラフ—

- 111 プライマリ・ケア漢方のすすめ：佐藤寿一  
 115 眼底検査総論：平野耕治  
 120 皮疹の見方：アレルギー性接触皮膚炎：鈴木加余子  
 124 ECGの読み方：新しい心電計—長時間記録心電計とウェアラブル心電計—：渡邊英一

## —オピニオン—

- 131 新型コロナウイルス感染症専門病院の経験：市橋卓司<sup>ほか</sup>  
 135 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムについて：神谷英紀  
 137 認知の進まない不育症：現状と問題点：杉浦真弓

# GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 70 No. 2

December 2023

## CONTENTS

### —SYMPOSIUM—

- 1 Cancer Screening-Evaluation of Current Status And near Future Perspectives. : T. Wakabayashi et al.

### —SPECIAL FEATURES : Dementia—

- 14 Early Detection and Evidence-Based Risk Reduction of Dementia : T. Sakurai  
 16 Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT) : T. Sugimoto  
 20 Early Detection and Treatment of Dementia with Levy Bodies : K.Hiraga et al.  
 24 Disease-Modifying Drugs and Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease : H. Akatsu  
 29 Implementing Science to Deliver Evidence to Society : A Case Study of Dementia Prevention Programs : Y. Kuroda et al.  
 34 Stigma Against Dementia : T. Noguchi et al.

### —SPECIAL FEATURES : Allergic disease—

- 40 Preface to the Special Issue on "Activities and Topics During the Five Years of the Base Hospital for Allergic Diseases : K. Matsunaga  
 43 Activities and Topics of Fujita Health University General Allergy Center and Bantane Hospital for 5 years : A.Yagami  
 48 Recent Topics in Clinical Allergy at Fujita Health University : K. Imaizumi  
 52 Allergic Disease Treatment Team , Nagoya University Hospital for 5 years : K. Wakahara et al.  
 56 Clinical Activity and Topics of Nagoya City University Hospital: Focusing on Allergic Disorders : A. Niimi  
 61 Clinical Topics in Department of Respiratory Medicine and Allergology, Aichi Medical University Hospital : S. Ito  
 66 Activity and Topics of Aichi Children's Health and Medical Center : K. Ito

### —TREATISE—

- 70 Usefulness of Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage Using a Bladder Indwelling Catheter : J. Nagata

### —CLINICAL TOPICS—

- 75 The Past, The Present, and the Future of Treatment for Metastatic Prostate Cancer : S. Akamatsu  
 79 Human enhancement : M. Yamamoto  
 82 Genome-Wide Association Study (GWAS) of Psychiatric Disorders and its Clinical Application : M. Ikeda  
 86 Recent advances of single-port robotic surgery for gynecological diseases : H. Nishizawa  
 93 WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th Edition and Classification of Mature T/NK-Cell Lymphomas : S. Kato  
 97 Challenges in Advancing Pharmacotherapeutics Using Medical Information Databases : T.Koseki et al.  
 101 Recent Guidelines in Peripheral Arterial Disease : A. Kodama

### —FROM PATHOLOGY PRACTICE—

- 104 An Autopsy Case of Disseminated Carcinomatosis of the Bone Marrow and Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Manifested 11 Years After Resection of Gastric Cancer. : M. Fujino et al.

### —GRAPHS—

- 111 Recommendation of Primary Care Kampo : J. Sato  
 115 Fundus Examination an Outline : K. Hirano  
 120 Allergic Contact Dermatitis : K. Suzuki  
 124 New Electrocardiography – long-Term Recording Electrocardiography and Wearable Electrocardiography : E. Watanabe

### —OPINION—

- 131 Experience of Hospital Specializing in Novel Coronavirus Infections : T. Ichihashi et al.  
 135 A Proposed Algorithm for Pharmacotherapy in People with Type2 Diabetes : H. Kamiya  
 137 Recurrent Pregnancy Loss : M. Sugiura

座談会 (2023年11月開催)

## がん検診 ―検診の現状と近未来への展望―

【座長】直江知樹\*  
【出席者】濱嶋信之\*\*\*  
松尾恵太郎####

若林俊彦\*\*  
長縄慎二# 佐谷秀行##  
(発言順)

### はじめに

**直江** 来年度から国の方では新しいがん研究10ヵ年戦略が始まります。がん早期診断によって、治療成績を大幅に変えられるのではないだろうかということが一つの期待になっています。その一方で、がん検診には大きな課題もあります。今回は疫学の先生お二人と、新しい診断技術に大変詳しいお二人をお呼びして、現状と問題点、将来展望を語っていただき、課題も指摘していただきたいと思います。

**若林** 本日は、最先端の研究に取り組む4名の先生にお集まり頂き、日頃抱いている思いを語って頂きたいと思います。「現代医学」の読者は一般開業医が多いということもありますので、患者に対するサジェスションとなるような座談会になることを期待しております。また、10年～20年先



直江 知樹氏

のがん検診ではなく、目前のがん検診についてのあり方についても、その実施の可否などに対するご意見等もお聞かせいただけたら幸いです。

### 1. がん検診の現状と問題点

**濱嶋** 集団検診の対象となる疾患とは、1)一定以上の頻度があるもの、2) QOLを低下させるもの、3)早期発見によって予後を改善させることができるものになります。検診に利用する検査は、1)短時間で実施可能であり、2)高額でなく、3)侵襲性が低く、4)文化的に受け入れられるという特性を持つことが必要です。

また、病气を持っている者が検査陽性となる確率：感度(sensitivity)が高いことや、病气を持っていない者が検査陰性となる確率：特異度(specificity)も同時に高くなければなりません(表)。想定される感度や特異度を維持するためには、精度管理が必要であって、それができない場

\* Tomoki Naoe: 名古屋大学名誉教授, 名古屋医療センター名誉院長, 「現代医学」誌編集委員長

\*\* Toshihiko Wakabayashi: 医療法人五一六五ナゴヤガーデンクリニック・健診センター理事長・院長, 「現代医学」誌編集委員

\*\*\* Nobuyuki Hamajima: 名古屋大学名誉教授

# Shinji Naganawa: 名古屋大学大学院医学系研究科量子医学教授

## Hideyuki Saya: 藤田医科大学がん医療研究センター長

### Keitaro Matsuo: 愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野分野長

表 感度, 特異度, 陽性反応的中度の計算方法

	検査陽性	検査陰性	合計
病気あり	a	b	a + b
病気なし	c	d	c + d
合計	a + c	b + d	
感度 $a / (a + b)$	特異度 $d / (c + d)$	陽性反応的中度 $a / (a + c)$	

合には, 感度, 特異度は低下することになります。

検診受診者をハイリスク群(有病率が高い集団)に限定するのは, 検査で陽性になった人の中で本当に病気を持っている人の割合(陽性反応的中度)を高くすることを目的としています。

### 1. 対策型検診と任意型検診

検診は, 「対策型」と「任意型」に分かれます。「対策型検診」は, 早期発見・早期治療により地域全体または集団全体での死亡を減少させることを目的に, 行政が主体となって実施するものです。地域および集団全体での疾病による損失を低減することが目的になりますので, 公的な補助金を用いて実施されます。市区町村が行う「住民検診」などがこれに該当します。

一方, 「任意型検診」は, 疾病の早期発見, 即時治療により生活の質を保持, 死亡リスクの低減, 不安の解消を通して, 参加者個人が満足できることを目的として提供するもので, 人間ドックが代表例となります。費用とその効果を自分にあてはめて, メリットがあると考える人に, 原則的に全額自己負担で検診を受けて頂きます。ただ, 健康保険組合や自治体が補助金を出すことにより, 参加しやすくする場合があります。検査内容, サービス, 金額は医療機関によって異なり, 自分で選択して受けることになります。

両者の違いは, 「対策型」は原則検診方法が一律, 料金も一律であるのに対し, 「任意型」は, 多様な検査が提供され, 本人の希望に応じて選択できることです。需要があれば, 高度最新機器使用の検査や遺伝子検査などの高額な価格が設定されてい

るものもあります。

### 2. がん検診のエビデンス

検診参加には, 費用と時間が必要となりますので, メリットを参加者に示さなければなりません。「対策型」では, 地域もしくは集団全体での対象疾患による死亡率の低下を目的とすることから, そのような検診となっているかどうか問われます。

「任意型」では, 自分が求めるメリットがあることを判断できるように情報提供することが必要になります。がん検診に関する科学的根拠に基づく評価方法は, 国立がんセンター研究所がホームページに提示されています。

([https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/cancer\\_screening/about/gankenshin.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/cancer_screening/about/gankenshin.html))

この「科学的根拠に基づくがん検診」では, 無作為割付比較試験による死亡率の減少に関する評価が最も信頼できる評価方法とされています。ただ, そのような研究は十分にあるわけではありませんので, これまでに行われた研究に基づいて, 各部位のがん検診についての科学的根拠が示されているにすぎません。わが国の対策型がん検診で受診



若林 俊彦 氏



濱嶋 信之氏

できるのは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの5つとなっています。

### 3. 職域検診の位置付け

平成28年の国民生活基礎調査では、30～60%の人が職域でがん検診を受けたと報告されています。しかし、職域におけるがん検診は根拠となる法律がなく、福利厚生の一環として「任意型検診」として実施されています。検査方法や対象年齢等は様々であり、「対策型検診」のように精度管理がされているわけではありません。そのため、保険者や事業主ががん検診を職場内で任意で実施する際に参考になるように、厚生労働省は平成30年3月に「職域におけるがん検診に関するマニュアル」を作成しました。

そこには、前述の5つの部位のがんについて、検査項目、対象年齢、受診間隔が規定されています。

例えば、胃がんの検診では、「(1)受診者は、胃部エックス線検査又は胃内視鏡検査のいずれかを選択するものとする。(2)対象年齢は50歳以上の者。ただし、胃部エックス線検査については、当分の間、40歳以上の者を対象としても差し支えない。(3)受診間隔は、原則として2年に1回。胃部エックス線検査に関しては年1回実施しても差し支えない。」となります。

「ヘリコクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコクターピロリ抗体検査の併用法」については、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、利益と不利益のバランスが判断できない。このため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検

診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない」との評価となっています。

ここに、対策型検診と任意型検診の違いが端的に示されています。

がん検診の効果については、必ずしもエビデンスが十分整っているわけではないため、対策検診として公費を用いての実施については評価が難しく、また、任意型検診として実施するにしても、検診参加者にとってはがん検診の有効性に関するエビデンスの理解は難しいと思われます。これまでわが国では社会に必要な調査について、あまりシステマティックに対応してきませんでした。対策型検診については特に調査に必要な予算を付け、地域として得策であるかどうかの検討が必要です。

## II. がん検診の画像診断(AI診断を含む)

**長縄** がん検診の画像診断は、対策型の住民検診でも任意型の人間ドックでも使われていますが、共通する問題点として十分なエビデンスが得られていないことが挙げられます。さらに、CT、MRI、マンモグラフィーなどのモダリティは着々と高度化しているのですが、どれをとっても完璧なものはありません。従って、感度、特異度ともに100パーセントとなるものはなく、ハイリスク群など検診対象をどのように絞るかという点が最も大切になると思います。また、画像診断においては、偽陽性による過剰診療が非常に大きな問題となっています。検診によって不幸になる人が出てくることを、画像診断医としては危惧しているところ



長縄 慎二氏

です。

AIの活用については、各モダリティの高度化に伴う膨大なデータ量や画像数の適正な処理や診断の質を担保するという観点から、期待が高まっているものと思います。

画像診断におけるAI活用の実際は、画像の取得時に使われるものが最も多く、短時間でなるべく良い画像を作るためにAIが活躍しているということであり、それによって画像診断そのものが変わってきています。

次に、ワークフローを改善するAIが使われるようになっていきます。例えば、放射線技師が位置決めを行う場合や画像の読影順のトリアージにAIを活用するなど、人が行う仕事をAIが代替するような局面が増えています。

診断用のAIには、肺結節や脳の動脈瘤などをひとつひとつ見つける単機能のものがありますが、それぞれ検出する量が多すぎて、読影に余計に時間がかかることがあります。又、AIは想定外の間違いをします。「何故これを見逃すのか」という間違いもあるので、まだまだ難しい面があります。将来的には、AIが複数のAIを組み合わせで上手く機能するような仕組みが必要になると思いますが、まだまだ時間を要するものと思います。

画像診断そのものの進歩については、任意検診で使われているFDG-PET以外の新しいトレーサーが使えるようになることが予想されます。

またマンモグラフィーは、片側の乳房をたった二枚の写真で診断しようとするために、乳腺組織が重なってしまうという欠点がありました。しかし、3D超音波により全乳房を自動でスキャンして大量の画像が得られますし、複数断面を生成する「トモシンセシス」(3Dマンモグラフィ)は、従来のマンモグラフィーではわからない病変を見つけてくれるため、得られた大量の画像の診断にAIが使えるということになります。

AIは責任を取らない以上、人間が最終責任を取らなければいけません。そのため、住民検診ではどのように使用し、人間ドックの場合にはどのように使用するのかといった、責任の所在を明確にする必要を感じています。



佐谷 秀行氏

実際にターゲットになるのは、乳腺、肺などですが、早期肺癌を検出したいと考える医師も多いと思います。

### Ⅲ. 超早期癌の liquid biopsy, 低侵襲高精度のがん検診の将来

**佐谷** がんは遺伝子の変異によって生じる病気であり、そして変異が重積していくことにより、がんの性質が変化することが判っています。それ故、がんの遺伝子変異を検出することによりがんの状態を診断するのが、非常に理にかなった方法であると考えられます。

しかし、近年、造血系で見出されたことですが、実は正常の組織ががん化していく過程において、すでに遺伝子の変異が入っているということが判ってきました。特定の遺伝子の変異を持ったクローンが骨髄の中に存在し、それ自身が前がん状態のような状況が続け、さまざまな免疫的コンディションや、さらに加わった遺伝子変異が生じることによって、本格的にがんになっていくという現象があることが分かってきました。このような状態を「クローン造血」と言います。つまり、まだがんになっていない状態でも既に遺伝子変異のある細胞は存在するので、遺伝子変異が検出されたからと言って、その人ががんかと言えるか否かは疑問が呈されてきています。

また、造血系のみならず、たとえば食道などでまだがん化していない状態の食道上皮を調べても、すでに体細胞変異が入ったクローンが見つかるということが報告されており、遺伝子変異検査をがん検診に用いることについては慎重な判断が必要だということはまず申し上げたいと思います。

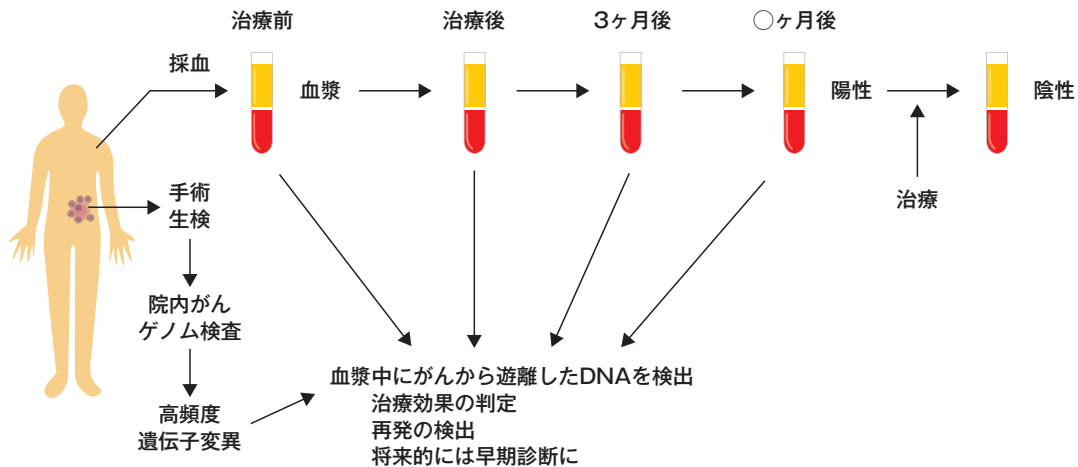


図1 がんゲノム検査に基づくリキッドバイオプシー解析

ただし、本日紹介するリキッドバイオプシー (liquid biopsy) というのは、極めて有用ながん診断であることは間違いがないと考えています。

リキッドバイオプシーは、血液においてがんを検出する方法です。主に、血液の中を流れているがん細胞から流出したDNA (cell free DNA, cfDNA) を検出する方法、またがん細胞自身が少数ではあるが血管の中を泳いでいるので、これ CTC (Circulating Tumor Cells) を検出する方法、エクソソームというがん細胞の薄片が放出されて血管の中を動いているのを検出する方法があります。巨核球から血小板が放出されるのとよく似たように、がん細胞からも膜を持った細胞の薄片が放出されます。このようにセルフリーDNA (cfDNA)、CTC、エクソソームを検出することによって、どこかにがんがあることを血液で検出できる方法です。

当然、血管の中を流れる DNA やエクソソーム、CTC の量は非常に少ないので、それで検出できるようになったということは、かなりがんが進行していることを示します。しかし既に述べたように、まだがんになっていない細胞でも遺伝子の変異はすでに起こっているということが判っていることを踏まえると、感度や特異度に関しては慎重に判断していくべきです。現状では、リキッドバイオプシーは、がんが既にあることが画像等の診

断法で明確になっている人達において、治療の効果を判定したり、再発を検出したりするには非常に有用な手段ですが、検診に用いるためには、今後の検討がまだまだ必要であろうと思います。

最近、原発巣のがんゲノム解析が一般に行われるようになりました。がんで変異が報告されている特定の数十から数百の遺伝子の変異を検出するパネル検査は、今は保険収載されていて、それが一般に行われています。保険診療ではありませんが、全ての遺伝子を調べるエクソソーム検査もかなり高い精度で、そして安価に行えるような時代がやってきました。今後、がんゲノム検査は、限られた遺伝子を調べるパネル検査から、エクソソーム検査に移りゆくことになると思います。そうになると、がんの遺伝子変異プロファイルは非常に精密に行えるようになってきます。プロファイリングが正確に行えるようになると、ゲノム検査の応用範囲も増えてくるのではないかと考えています。

原発巣で特定の遺伝子の変異が見つかったと、それを cfDNA を用いて血液の中で検出するというのはかなり精度の高い検査として用いることができます。現在、藤田医科大学でも、患者さんの原発巣のゲノム検査をパネルで行い、その中で検出した遺伝子変異を cfDNA で検出するという臨床研究を行っています。(図1)

進行がんの場合は、ほぼ原発巣と同じ変異を

cfDNA で検出できているので、治療後の再発診断に対しては、かなり有効な方法として今後使えるのではないかと考えています。原発巣のゲノム検査を終えた後、原発巣の治療を行い、そして cfDNA で変異陰性になった患者さんに関して、定期的にそれをフォローアップすることによって再発を検出するという目的で、現在検査を行っています。

今後については、次世代シーケンサーという検出方法が DNA の遺伝子変異を検出するには非常に有用な方法として使われていますが、その精度が上昇し、安価になるに従い、こうした診断がもっと一般化するのではないかと考えています。

リキッドバイオプシーの製品化についてですが、流血中の cfDNA を用いた検査が多く使用されてきていますが、意外に感度が高いのはエクソソームであるということが最近わかってきています。がん細胞は大量のエクソソームを放出することが知られていて、正常細胞ではエクソソームの放出は少ないということがわかっています。エクソソームの検査は必要な血液量が 1ml も必要とせず、それで十分にがんのキャラクターを見ることが可能という利点があります。まずは、再発の診断、将来的には検診などにも用いられる可能性があるのではと期待をしています。

もう一つ、がんゲノム検査が広く行われるようになって判ってきた重要なことは、遺伝性のがんが意外に多いということです。報告では 1 割程度のがんが遺伝性素因によって起こることが判っています。元々は乳がんの発がん遺伝子である *BRCA1*、*BRCA2* のような遺伝子が生殖細胞系列変異していると、その家系では乳がんや卵巣がんが発生しやすいということは知られてはいたわけですが、そのみならず、様々な遺伝子が生殖細胞系列変異していることによって、遺伝的に若年でがんが起りやすい家族が想像以上に多く存在することが判ってきました。これは、本人のみならず子孫のがんにも関わるからです。遺伝的にハイリスクな方々に対するカウンセリングや定期的な検診については、是非とも議論をさせていただきたいと思います。



松尾 恵太郎 氏

#### IV. がん検診：一律検診から、がんリスク因子(がん素因や環境)にあわせた検診へ

**松尾** 一律検診からがんリスク因子にあわせた検診については、関係要因として酒・煙草・感染症といった明らかに圧倒的にリスクを上げる因子が既に判っています。これらに関し対策型検診の中で実際に使われているものは、肺がんに対する喫煙者や受動喫煙者に関する喀痰細胞診を付けるという応用がなされています。しかし、近年、ほとんどの肺がんが扁平上皮がんから腺がんに移っていることを見ると、そもそも喀痰細胞診が役に立つのかどうか。その関係要因を上手に使えているかということ、使えていないというのが現在の対策型検診の問題点かもしれません。また、ピロリは感染症の例として代表的なものですが、検診での利用に関してエビデンスがないままに一部実施がなされています。いかにエビデンスを作るかということも踏まえた上での応用、現場での研究を伴う実践がない限り、永久にエビデンスは出てきません。総じて関連が確実な環境要因に関して、検診で上手く使えていないというのが現状であると思います。

遺伝子に関しても同様で、*BRCA1/2* のような遺伝性の腫瘍の原因となる頻度は希ではあるものの影響力の強いものもある一方で、お酒を飲むと赤くなるという *ALDH2* という酵素の遺伝子多型などのように頻度が高く、各種のがんに関連しているものもあります。後者に関して、赤くなる人がお酒をたくさん飲むと、少なくとも頭頸部、食道、胃のがんに関しては明らかにリスクが上がる



ことが分かっているのですが、赤くなるという情報を使って検診しているかといえば、使っていません。遺伝子の検査などは必要なく、問診によってその遺伝子が見えるものもあるわけで、敷居は低いはずなのに上手く使えていないという状況があります。

こうした疫学情報を使えば、理屈としてはハイリスク群とそうではない人達とを分けることができることとなります。例えば、煙草を吸い且つお酒も飲んで赤くなる人達は、明らかに食道がんのハイリスクグループです。しかし、それらの因子を生かしていないのが現状です。その原因の一つは、いったい誰がその情報を管理し、検診を受けるように干渉するのかということに関わると思います。

現在の公的な検診には、そのようなリスク情報を役所側が持って、その情報に基づいて役所が干渉するといった仕組みは当然ありません。万が一情報が漏れたらどうするか、ハイリスクの家系であるというレッテル貼りにつながるかということが危惧されるわけです。そのため、自分の情報を守りながら検診に活かしていく社会システムが必要だということになります。

例えば、話題のマイナンバーカードに関連して考えると、自分のリスク情報がカードに収納され、その情報を使って検診を推奨するが、役所はその情報を持たないということが可能であれば、ハイリスク者を対象にした対策型検診ができるかもしれません。しかし、現状は関係するインフラがまだないために、マイナンバーカードにリスク情報を収納するところには至っていないのではないかと思います。

また、対策型検診では精度管理ができていと言われていますが、必ずしもそうとは限らないと思います。現状は、がん登録情報と検診情報を用いておらず、感度、特異度を計算できる仕組みにはなっていません。がん検診実施までは各自治体が行い、精検受診率までは測っていますが、感度、特異度を計算する時に、がんの罹患情報(最終的にがんになったか/なっていないか)が必要なのにも関わらず、行政はサボって行っていないのは

問題だと思います。そうすると、現在行われている検診が本当に一定の精度を持っているのかどうか、評価が出来ません。

例えば、胃の透視によるがん検診では、昔のように進行期の胃がんで見つかるというのが当たり前の状況であれば、明らかに有効だと言えます。一方で、内視鏡のみでしか見つけられないような早期胃がんが胃の透視による検診でどれだけ見つけられるのかは、あまり検証されていない難しい問題だと思います。通常実施されている胃の検診は、内視鏡よりも胃の透視、特に職域を通じてのものだと思われませんが、がん登録情報を用いた精度管理がなされないままに検診が行われていることは問題です。

そもそも現状の検診方法を評価した上で、使用可能な社会インフラを使うべきなのに使っていないことが問題だと思います。さらに新しい検診方法を導入する場合は、本当に良いものを残し広めて行くというスタンスが求められています。情熱だけで検診を実施するのではなく、情熱をサイエンスに昇華させるがん検診の仕組みを社会として持たないといけないと思います。

さらに、何歳まで検診を行うかも問題です。国の目標には、がん対策の指標として75歳までの年齢調整死亡率が用いられておりますが、75歳で終わりにするか、それともそれ以上まで実施するのかということは、社会の中で議論して決めていくものになると思います。

エクソソームなどの新しい検査方法が次々と出てきている中で、実際にそれらの有効性を評価することは大切なことです。例えば、普通の検診と平行にこれらの新しい検査方法を行えば、少なくともどのレベルの信頼度なのかの比較ができるはずです。

愛知県の2020年国勢調査情報によると、胃がんの検診の対象となる50歳以上の人は330万人です。2年に1回胃がん検診を実施するとすると、100%の受診であれば165万人が対象人数となります。これだけの人数を対象に、2年に1回の間隔で、しかも実臨床を崩すことなく実施できるかどうかを考える必要があります。いかなる最新の

検診においても、最新の検診方法の提供の実現可能性を考慮する必要があります。そこが、対策型と任意型の棲み分けのポイントになりますし、議論が必要な点だと考えます。

## V. 質疑応答 & ディスカッション

**松尾** 画像診断における過剰診療の問題について、長縄先生にお尋ねします。例えばBRCA1/2変異は、乳がん、卵巣がん、膵臓がんのハイリスク因子であり、これらのがんに対するサーベイランスが必要であることに異論はありません。だが、研究が進むほどに、それ以外のがんとBRCA1/2変異の関連が明らかになり、臨床上考慮されるがんサーベイランス対象がんがどんどん増えることになるのではないかと。BRCA1/2変異を持っているだけで、どこまでも検査をしなければならなくなります。やり過ぎを懸念するのは間違いでしょうか？

**長縄** 仰る通りで、いろいろと広がってくると難しくなってキリがありません。また、その他の遺伝子も出てくることも予想されます。そのため、ハイリスクに何らかの適切な設定がないと画像診断は破たんします。名古屋大学では、住民検診の読影から手を引いた経緯があります。そこに注力する体力がないということが理由ですが、大きな課題だと思っています。

**濱嶋** 任意型検診においては、個人の理解を図るためにも、佐谷先生が取り組む科学的技術を活用したがん検診が非常に重要になることだと思います。

**佐谷** 遺伝子を用いた検査は、まずは任意型検診としてエビデンスを蓄え、良いものは将来的に対策型に落としていくのが自然的な方法であると思います。また、松尾先生ご指摘のように、信頼性が高いと既に評価されている検査と並行して行った群により、遺伝子検査の信頼性を見て行くことが大事だと思います。

リキッドバイオプシーを用いて、がんを発症している患者の感度、特異度を検出すると、既に優れた管理下で実施することで精度を出すことが出来るようになってきました。さらに検査会社が安定した数値を出すことができれば、任意

型に落としこめるようになるのではないかと思います。

**直江** 任意型では様々な腫瘍マーカー検査が提供されていますが、その中で今のところ明らかにエビデンスになりそうなものはまだ少ないのかというのが第1点、第2点目は、任意型で良さそうなものを対策型に持ってこようという先行事例は海外でまだないのか、教えていただければと思います。

**松尾** アメリカがん協会の対策型検診のガイドラインを見ると、新しいものは入っておらず、対象年齢や頻度などが違うくらいで、日本の基準とあまり変わりません。バイオマーカー的なものを推奨して出している状況もアメリカではないものと思われま。示唆的なエビデンスがある程度あるという点では、ピロリ菌の話はリスク層別ということ踏まえた上での検診になる可能性があると思います。リスクが高い際に内視鏡によるサーベイランスを続けていけば早期で見つけることは可能なので、除菌するかどうかは除いても、ピロリとピロリペプシノーゲン、あるいはピロリ単独で胃がん検診のリスク層別化というのは、現在のピロリ感染者が多いこの日本においては、あと数十年は意味のあるものになるのではないかと期待します。ただし、このような実験的な検診をする際には、がん検診層別化のためのエビデンスに出来るような仕組みで実施される必要があると思います。

**濱嶋** 対策型は税金を使うために、きちんと社会や地域が利益を上げるようなエビデンスが必要であり、行政のサービスですから平等である必要もあります。しかし、本当に効率を上げて地域での損失を減らすということになると、平等性はなくなります。ハイリスクに絞ると、ローリスクだから参加資格が無いことになり、平等性は崩れてしまう。つまり、対策型検診に関しては、精度が高く、かつ地域にとって利益があることを証明しなければいけません。一方、任意型というのは、お金は参加者が出すわけだから、参加者がOKと言えればよいことになります。参加者が納得できる情報を提供すればよく、そうすると感度と特異度だ

けで済みます。二泊三日の100万円、200万円と高額のもので、遺伝子も含めて検診するというサービスがあるわけですから、任意型ではやれるのです。ですから、任意型と対策型は、別の世界で議論すべきなのです。

**松尾** 平等性は大事なことであるが、その議論そのものが悪平等をもたらしているような気がします。平等性がないと言っているのは役所の人間であり、平等性がなくなると言って及び腰になっているのではないか。公衆衛生的に国民を守るという観点からすれば、良くない悪習を続けていることになるのではないかと考えます。

**直江** 集団的には最初は任意でやるしかない。ただ任意も、例えば大企業検診等に乗かって、リスクで層別化して、「あなたはハイリスクだから、こういう検査が必要です。あなたはローリスクですけど、こういう検査が必要です」ということを並行して実施する。ハイリスク者は、例えばキッドバイオプシーを2年に1回ずつやっていく。それを前向きにずっと見ることによって何年後にどうなったかという既存の方法と抱き合わせて実施して、評価する。それでエビデンスのあるものについては、それを対策型に持っていった場合、いくらのコストといくらのベネフィットを得るかを行政が考えればよいということですかね。

**松尾** 行政あるいは行政担当者としては、リスク情報は絶対に持ちたくない。どこどこに住んでいるある人はBRCA1/2陽性で乳がん・卵巣がんの高度のハイリスク者である、といった情報は見たくないはずです。個人としても行政にそのような情報を知られたくない。求めているものが同じものであるとすれば、社会システム、ここではマイナンバーカードのようなものの中にそういう情報を搭載し、それを個人がコントロールする機能さえ入れれば、がんリスク情報をがん検診に利用する事が可能かもしれない

**直江** 自分が管理するということになりますか。

**松尾** そうです。

**長縄** 現在、任意検診はある意味で野放しに行われており、任意検診でFDG-PETとかキッドバ

イオプシーによって、例えば膀胱にがんがあるらしいというような話が出てきた患者さんに対して、我々が病院において保険診療で濃密な精密検査をしているわけです。これは、お金がある人は勝手に見つけてきたがんを保険で調べてもらえるが、お金がない人はそれに引っかけられないということになり、かなり不公平な世界じゃないかと思えます。これについて、医療政策的な議論は行われているのでしょうか。

**濱嶋** 私が関与しているアジアの国々は感染症対策で手一杯であり、がんと診断された途端に鎮痛剤だけを処方して、「もう来なくていいよ」というのが現状です。平等性というのは、地域の豊かさや文化によるものであって、サービスの違いが主張できる国や地域というのは、限られていると思います。

**長縄** 日本では、将来、保険が逼迫してくると、任意型で認めたものは任意型で精査するという議論が出てくるのでしょうか。

**松尾** がん登録のデータから、居住地ごとの社会経済的な格差ががん死亡の格差に影響を及ぼしていることは明らかです。もし任意型検診が受けられるか否かが地域の社会経済格差により異なるとすると、地域間格差にさらに拍車が掛るかも知れません。なので、任意型に偏ること無くがん検診を行う事が大事であると思います。

**直江** 任意型でなかなかエビデンスが出ないという話で思い出すことは、日本の早期がんの患者さんがどういう機会に診断されているのかということ調べてみたデータを前に見たことがあります。血圧とか糖尿とかにおいて、開業医さんに健康相談をした時に、胃の調子が少し悪いとか、糖尿病が少し悪くなったということで検査してみると、どうも少しおかしい。そこで専門病院に行くという患者さんの割合が結構多いですね。そういうものが全くなければ、任意型検診でやると結構エビデンスが出てくるように思います。ただ日本は保険で恵まれているので、本来かかっている医療機関で何らかの機会に検査をされて引っかけられるのも、結構大きい。そこはなかなか統計には載りにくいと思います。

**濱嶋** 開業医に診てもらっている人達は、がんが見つかりやすいということについては、確かに、膵臓がんが診断される人には、黄疸が出てからエコーをとって膵臓がんが見つかる人と、定期的に腹部エコーを実施し、膵臓がんを調べる糖尿病の人がいます。膵臓がんによって糖尿病も起こるし、糖尿病を持っている人は膵臓がんも起こるといことがあって、黄疸が出る前に膵臓がんが見つかるわけです。糖尿病の人は見つかるが、受診していない人は、膵臓がんは黄疸が出るまで見つからない。受診による膵臓がんの早期発見のチャンスは大きいと思います。

**松尾** そういう情報をトレースする仕組みがないことも問題です。レセプトにつなげることもできないし、どういう経緯でがんになったのかを見る仕組みも必要だと思います。

**佐谷** 膵臓がんは最も生命に脅威に感じる疾患ですから、多くの研究者が膵臓がんの早期検出法開発に挑戦しています。膵臓がんは95%の症例に*KRAS* 遺伝子(発がんを促進する*RAS* がん遺伝子の一つ)の変異があります。もちろん膵臓がんになる前にも、すでに*KRAS* 変異は慢性膵炎の段階でも起こっていることは知られていますが、cfDNA で*KRAS* の変異が検出できるというのは、ある程度がんが大きくなっているということなので、セルフフリーDNA で*RAS* の変異を検出するのは膵臓がんの診断にはかなりの決定盤になる可能性があると思います。将来、任意型検診で使うためにも、多くの症例で臨床研究を行う必要があります。その際、エビデンスに縛られて先進的な検査や医療がスムーズに開発されて行かないと、欧米に比べて国民は恩恵を失ってしまうことを懸念しています。

**松尾** エビデンスのある・なしが呪縛になって、結局、新しいアプローチが出来なくなっていることが問題だと感じています。膵臓がんに関連して言えば、愛知県では膵臓がんはメジャーながんに次いで死亡が多い。その原因が早期に発見できていないことにあるのなら、早期に発見できる方法で、短時間で実施可能な、高額でない、侵襲性が低いといった特性を満たす検査を作っていく必要

があるということになります。

**佐谷** 膵臓がんの治療の現状は、手術後に抗がん剤治療を行う昔の方法とは違い、先に抗がん剤を用いて治療を行い、がんを小さくしてから手術する方法が増えています。それによって、かなり予後が改善してきていると感じています。

**長縄** 最近のCTが非常に高性能化することで、多くの医師がどんな疾患でも全身を撮るようになってきました。そうすると、元の疾患のほかのところを見ることになるため、偶発的にがんが見つかるケースが高い確率で生じて、有意な病変が見つかります。膵臓がんもPanINといって、早期の膵臓がんを示すような画像所見が明らかになってきているということと、CTでも極小的な萎縮とか、MRCPでは膵管も見えますし、加えて、膵臓のフォーカスした拡散強調であれば、かなり小さな病変も見えるので、超音波、内視鏡の前にそういったものを使うことは、膵臓がんの予後改善につながるのではないかと思います。ただし、全員に高度な画像診断を行うことはできないため、対象を絞ることが必要になります。

**若林** AI診断の画像の変化は、近い将来、高精度のCTで自動的にAIで何パーセントの確率とかが出てくる可能性は高いのでしょうか。

**長縄** 可能性はあると思いますが、現状は膵臓専門とする画像診断医が診る方が確率は高いと思います。AIが得意なのは、非常に多くの情報を統合化することです。リキッドバイオプシーであるとか、遺伝的な背景であるとか、アルコールに弱いとか、そういうものがVNA (Vendor Neutral Archive) という電子カルテの統合サーバーに入っておりますので、それらを画像も含めて全部集めて、「この人は危ない」と教えてくれるようなことができると思います。もちろん、膵臓だけに特化した画像AIは作れますが、作ったとしても、教師データを作っているのは人間ですから、多分それを超えることはないと思います。

**濱嶋** 画像診断で使うAIというのは一つですか？それとも、いくつかあって、みんなが勝手に判断の基礎となる情報を入力しているのでしょうか？入力しているデータが違ってくれば、違うAIを

使うと違う判断になるということになると思うのですが、それはどうですか？

**長縄** 教師データで偏ったデータを使ってしまうと、オーバーフィッティングと言いますが、その施設ではパフォーマンスはよいが、他所の施設に行くと全然ダメだというAIがたくさんあります。汎用性の高いものを作るのは非常に難しいことで、技術的な問題のほかにも、許認可や責任、個人情報などの社会的な問題がこれからの進展に関わるものと思います。

**濱嶋** 今後のAIの展開は国による違いもあるでしょうが、日本では学会または企業が中心となる可能性はあるのでしょうか。

**長縄** 日本医学放射線学会では、全国の大学病院からたくさんの症例を集めた日本医用画像データベース (Japan Medical Image Database : J-MID) を構築しています。しかしAIを作ろうとすると教師データのラベリングに膨大な費用がかかり、学会レベルでの実現はかなり厳しいため、企業が作成したAIをJ-MIDのデータベースで審査するという方向で展開を検討しています。

**若林** 画像診断として、今後検診に伸びていくと思われる診断法はどのようなものがありますか。

**長縄** フォトンカウンティングCTという高精度のCTは、ますます精密になっています。MRIについては、中国のUnited Imagingという会社が作った5-teslaのMRIがあります。これはもちろん集団検診には使えない高級マシンなので、潤沢な資金のある施設でないと使えませんが、任意型のものには素晴らしい画像を提供してくると思います。加えてAI技術を使った低磁場の0.55-teslaです。10分の1の磁場で相当よい画像が出てくるようになったので、それらを使って膵臓の検診とか、卵巣を見るとか、脳を見るとか、いろんなことができると思います。

さらに、3Dの超音波をどう使っていくかが鍵になると思います。加えて、光超音波で非常に細かい手の血管等も見えるので、動脈硬化の早期診断も出てくるかもしれません。

**若林** 女性に多く乳がんが発生しているのに、痛いからという理由でマンモグラフィーの検診率が

低下している状況があります。この3Dの超音波によって状況が改善することになりますか。

**長縄** 3Dの超音波は、多分精度はあがると思いますが、非常に枚数が多いので誰が見るのだろうかというところでAI技術が期待されると思います。痛くない乳がん検診については、DWIBS (全身MRI検査) というMRの方法で、任意型の検診を行っている会社があります。将来は伸びていくと思いますが、まだエビデンスがしっかりとしていません。

**若林** 膵臓がんのRAS遺伝子の変異のことですが、膵臓がんをはじめ難治性のがんはまだたくさんあると思います。脳腫瘍もそうですが、そういったものは今後ますますcDNAやエクソソームなどで出てくるのでしょうか。

**佐谷** 基礎研究のレベルでは、おそらくこれから加速度的に出てくると思います。エクソソームはかなりの可能性があると思います。細胞膜が膨らんで引きちぎられる感じで出てきますので、がんの膜上で起こっている変化を如実に再現することができ、それを複数の抗体を用いて臨床検査に持ち込もうとする開発が進んでいて、かなりよい感度で検出できるようになっています。

KRASは膵臓がんでは非常に変異率が高いので、まずはKRAS検出からスタートしていくものと思います。それと同時にエクソソームは、中に含まれているマイクロRNAも検出範囲になってきますので、今後臨床検体を用いた基礎研究が行われ、それをもとにがんがあることが分かっている患者さんの治療効果評価や再発診断、次にそれが早期診断に使えるかどうかということ、最終的に任意型検診に落とし込めるかがポイントになってくると思います。

**松尾** かなり早期のものを見つけられる新しいバイオマーカーをどのように取り扱うのがよいのでしょうか。成人T細胞性白血病のように発症直前が把握出来るような新たな感度の良いマーカーが出来たとしても、実際に発症しないと治療に踏み込むことはできません。このような状況をどのように扱うかは、サイエンスの応用を考える上で重要だと思います。

**佐谷** 介入のタイミングについては、非常に難しいと思っています。リキッドバイオプシーで再発検出検査をするときに我々が直面している問題は、最初はポジティブだった患者さんが、治療をするとネガティブになる→ネガティブになる→ネガティブになる。そして4回目にとった時にもポジティブになったというような場合です。このときに画像診断ではまだ再発が認められていないときに、果たして治療を行うか否かについて、今まさに議論しているところです。介入する/介入しないという臨床研究を地道に実施する方法以外にはないのではないか。少なくとも画像で次に現れてくるまでの時期を延長できるというようなデータがでてくれば、これはまた任意型の検診に持っていけるとしています。

**直江** リキッドバイオプシーの世界は非常に高感度に展開しており、例えばKRASの上皮性腫瘍が見つかるようになった時に、多分すぐ必要になるのは、「じゃあ、どこにできたか」というのが、画像診断です。だからリキッドバイオプシーと画像診断は、車の両輪ですよ。

**佐谷** その通りです。

**直江** どこに何ができたか、その次に治療介入ができるか、あるいはする必要はあるのか、例えば、何かレーザーとか、光免疫療法とか、ピンポイントでそれを消滅することができれば、エビデンスかどうかというのはともかく、患者さんが安心するということも、これからの医療の一つの側面ではないかと思っています。私は癌を抱えながら毎年検診しなきゃいけない人と、いや、見つかったけれども、ポリープの段階で取ってもらったからしばらく安心だというのは、どちらを選ぶかという、ほとんどポリープで取ってくださいでしょ。つまり、治療法も進歩すれば考え方も変わってくると思います。ただ、検査法だけ進歩して、治療とのギャップが生じると、そこで新たな医療の問題が起こり、むしろ患者さんの不安が増すという。ここは非常に重要なポイントじゃないかなと思いました。

**長縄** 今後は、リキッドバイオプシーで「どこかに癌があるから見つけるように」というオーダー

が我々のところに来ることになると思います。その際には、セラノスティックスという治療と画像診断を融合させた方法の導入が期待されると思います。例えば、前立腺癌の治療では行われており、日本ではまだ認可が出ていないため、有名な俳優がオーストラリアにまで行ったということがニュースになりましたが、診断から治療までを一気通貫でできるようなものが、世界的に開発が進んでくると思います。

**佐谷** そこが、私たちもポイントになるだろうと思っています。フッ素で標識したPETプローブを使ってがんを検出し、同じ化合物でフッ素をアスタチンなど $\alpha$ 線を出す核種に変更して治療に用いていくというスマートな方法として今後の治療に用いることができるとよいと思っています。

**若林** 脳腫瘍への活用は可能でしょうか。

**長縄** 脳の場合はBBBがあるし、それを超えられたとしてもグリオーマは厳しいとしか言いようがありません。

**若林** 個人情報の管理や年齢の問題はどうですか。何歳まで行くかということの動向は今後どうなるのでしょうか。集団検診を75歳で制限するのはどうなのか。

**濱嶋** 年齢は難しい問題です。検診現場で、年齢を隠したり、参加できる年齢ではないのに受診させてくれという方もいます。地域の検診などでは、住民の不満を高めないように対応しているのが現状だと思います。

**松尾** がん治療に年齢制限がないように、がん検診にも年齢制限はないと思います。最新の治療を何歳まで公的保険で行うかということと同様の議論の中で、検討されるのではないかと思います。

**直江** 一方で、がん検診の受診率はなかなか向上しません。これも大きな問題です。数字が曖昧になっていることも問題だと思います。

**松尾** 受診率の測定が間違っているのではないかと。対策型検診と企業が実施する任意型検診のなかの対策型検診のような検診を突合する仕組みがないことが、受診率が低く報告される原因になっているのではないのでしょうか。

**佐谷** 患者さん自身で管理できる健康情報や医療

情報を統合した「パーソナルヘルスレコード (PHR)」が本格的に稼働していくことは、研究者の立場からすると非常に素晴らしいことです。患者さんの貴重な過去の検体やデータを再利用できるようにするためには、患者さんに再同意を取りに行く必要があるのですが、スマホからあなたの検体やデータを用いて解析を行いたいと連絡をして、同意を頂くことが出来たら、一瞬にして解析できる事になるからです。将来、自分自身の診療データと任意型などの検診データとがともにパーソナルヘルスレコードの中でオーガナイズされるようになるとすれば、「あなたは5年ほど検査に行っていない」との情報を送れるようなことになり、もっと受診率が上がるようになると思います。

**直江** 以前から、データの利活用に関しては、リンクの重要性和セキュリティの問題が共存してきたと思います。データは誰のものかと考えると、医療機関でもドクターでもなく患者さんのものであり、その都度同意を得るためのツールとしては、PHRしかないというのが現状です。しかし、そこまでのリテラシーが国民全体に及んでいるのかまだまだと言えます。また患者さんの多くは他人任せであり、高齢化が進めば、できるかどうかも問題である。

一方、検診を実施するための予算額は、対策型に任意型や企業型のものを含めると、結構な金額が投じられているものと推測できます。それが、本当に役に立っているのでしょうか。検査結果が十分に反映されているのでしょうか。必要な人達に届けられているのでしょうか。本当に必要な検診

が実施されているのかという観点から、ずいぶん改善の余地があるのではないかと思います。医療には査定やガイドラインがあるが、予防の世界は自由診療であるために自由にやっているように思われる。

**松尾** 子宮頸がんワクチンの登場は、これからの状況を変えるものになると思います。またピロリや肝がんなどの感染関連がんにおいても、感染をコントロールできるようになってきているところで大きく状況が変わっていくでしょう。ピロリ菌の感染率が自然減少している中、胃がんの罹患率が非常に低くなる状況が近未来に現れます。その時、現在行っている胃がん検診は本当に必要なか？ということになるでしょう。肝臓がんに関しても HCV がコントロール可能となったことで、加速度的に罹患率が下がっていくでしょう。

原因となるものが減ることに伴って検診も自ずから変わっていくべきだと考えられますが、変わらずにきたのが現状であると言えます。新しい方法や疾患のトレンドを踏まえた上で対策型検診を考えて行く必要があると思われま

**若林** 今の検診の問題点、今後の方向性とその模索について、また新たな診断法や取り入れるべき診断内容などについての具体的な議論を行うことが出来ました。数年後の変化を感じさせるあたらしい情報もいただくことができ、非常に有意義な座談会であったと感じております。

**直江** 私自身が非常に楽しみにしていたテーマであり、実際に勉強にもなりました。みなさまのご協力により、期待を上回る議論ができたことを感謝申し上げます。ありがとうございました。

## 特集

# 序 認知症の早期発見とエビデンスに 基づくリスク低減

櫻井 孝\*

最近 20 年間で認知症の診療は大きく変化した。「痴呆症」から「認知症」に病名が変わり、認知症の人を中心とした医療を見直すきっかけとなった。ドネペジルに代表される抗認知症薬が臨床適応され、認知症を対象にした介護保険サービスが充実し、認知症は医療や介護により支えられる疾患であるとの認識が広がった。また、2023 年、これまで停滞していたアルツハイマー病の疾患修飾薬の開発において、レカネマブが厚生労働省の製造販売の承認を得たことは記憶に新しい。今後とも多くの疾患修飾薬が登場することが期待される。さらに、認知症の人が自立して、安心して他の人々と共に暮らすことができることを目的とした認知症基本法が制定された。認知症の早期発見とリスク低減についても多くの知見が集積されつつある。つまり、認知症診療の対象は、従来の認知症ステージから、軽度認知障害(MCI)にまで広がり、将来的にはさらに認知機能低下も明らかでない前臨床期にまで広がる可能性が期待される。まさに、認知症診療の新しい時代が到来しようとしている。

認知症の早期発見、早期治療の可能性が見えてきた現状において、認知症の背景病理を早期から診断できる技術は必須である。認知症の背

景病理のバイオマーカーとして、脳脊髄液のアミロイド $\beta$ 、リン酸化タウ、アミロイド・タウ PET の妥当性がこれまで確認されている。しかし、これらの検査では侵襲性や医療経済性が課題である。近年、背景病理の存在を簡便に安価に評価するツールとして、血液バイオマーカーの開発が急速に進んでいる。これらのバイオマーカーの解析から得られる知見は、認知症の病態解明にも大きく貢献している。

認知症の治療における非薬物による認知症リスク低減についても新たな潮流が世界的にみられる。Lancet International Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care (ランセット国際委員会)は、認知症の修飾可能な危険因子を次のように報告している<sup>1)</sup>。小児期の教育歴、中年期(45 歳以上 65 歳未満)の聴力障害、高血圧、肥満、頭部外傷、アルコール(> 168g/週)、高齢期(65 歳以上)の喫煙、うつ病、身体不活動、社会的孤立、糖尿病、大気汚染である。これら 12 の改善可能な危険因子について対策を講じることで世界の認知症発症の約 40%を遅延・予防できる可能性がある。しかし、危険因子に個別に介入を行っても認知機能低下・認知症の抑制効果は限られている。そこで、複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究が世界に広がっており、わが国でも J-MINT 研究が行われた。

認知症診療の新しい時代をより早期に実現するために、認知症の人が安心して暮らせる社会

— Key words —

認知症, 早期発見, リスク低減

\* Takashi Sakurai: 国立長寿医療研究センター 研究所長



を創造すること(共生), また, 早期診断・リスク低減を達成することは車の両輪である。認知症の共生のみならず, リスク低減を目指した活動にも社会の理解が必要である。すべての世代に対して認知症に対する理解を促し, 認知症を自分事としてとらえていく啓発活動が重要である。上記のような認知症診療の将来展望をもとに, 本特集では5名の著名な研究者に総説をお願いした。認知症の血液バイオマーカー開発の現状について赤津裕康先生に, レビー小体型認知症の早期発見と治療を勝野雅央先生にご紹介して頂いた。杉本大貴先生には, わが国における大規模な認知症リスク低減のための多因子介入研究であるJ-MINT 研究の結果を, 黒田佑次郎先生にはその

社会実装について記載して頂いた。また, 齊藤民先生には認知症のスティグマに関する最新情報をまとめていただいた。本特集が, 認知症診療の新たな展開について, 読者のご理解に少しでも役立てれば幸いである。

### 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) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. 2020 ; 396 (10248) : 413-446

## 特集

# 認知症予防を目指した多因子介入による ランダム化比較研究 (J-MINT 研究)

杉本大貴\*

## 内容紹介

フィンランドで行われた FINGER 研究を先駆けとして、認知症の改善可能な複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究に期待が集まっている。わが国では、2019 年度より「認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究 (Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia : J-MINT 研究)」が開始された。J-MINT 研究は、日本で初となる多因子介入プログラムの認知機能低下の抑制効果を検証することに加えて、そのメカニズムを明らかにすること、さらに、民間企業と連携して、新たな認知症予防のサービスの創出・社会実装を目指している。本稿では、J-MINT 研究の概要と得られた最新の成果について紹介したい。

## I. はじめに

我が国では、人口の高齢化に伴い認知症患者が急速に増加している。2023 年 9 月にアルツハイマー病の疾患修飾薬「レカネマブ」が厚生労働省により正式に承認されたが、脳内出血をはじめとする副作用や高額となる見込みの薬価など、広く臨床で実用されるにはさらなる検討が必要

であり、認知症の発症予防、進行抑制は喫緊の課題である。

ランセット国際委員会は、2020 年に認知症の改善可能な 12 の危険因子を次のように報告している<sup>1)</sup>：小児期の教育歴、中年期の聴力障害、高血圧、肥満、アルコール(> 168g/週)、頭蓋内損傷、高齢期の喫煙、うつ病、身体不活動、社会的孤立、糖尿病、大気汚染。

また、これらの危険因子について対策を行うことで世界の認知症発症の約 40% を遅延・予防できる可能性があるとしているが<sup>1)</sup>、これらの因子に対する介入によって認知症発症を抑制できるとするエビデンスは十分ではない。また、危険因子に個別に介入を行っても認知機能低下・認知症の抑制効果は限られており、近年では Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) 研究<sup>2)</sup>をはじめとして、複数の危険因子に同時に介入する多因子介入研究に期待が集まっている。

## II. FINGER 研究と Word Wide FINGERS ネットワーク

FINGER 研究は、60 歳以上の Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) 認知症リスクスコアが 6 ポイント以上の 1260 名を対象としたランダム化比較試験である<sup>2)</sup>。介入群は、食事指導、運動指導、認知トレーニング、血管性危険因子の管理が 2 年間にわたって行われ、対照群は健康に関する一般的なアドバイスが行

— Key words —

認知症、軽度認知障害、多因子介入、予防、J-MINT

\* Taiki Sugimoto : 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 予防科学研究部

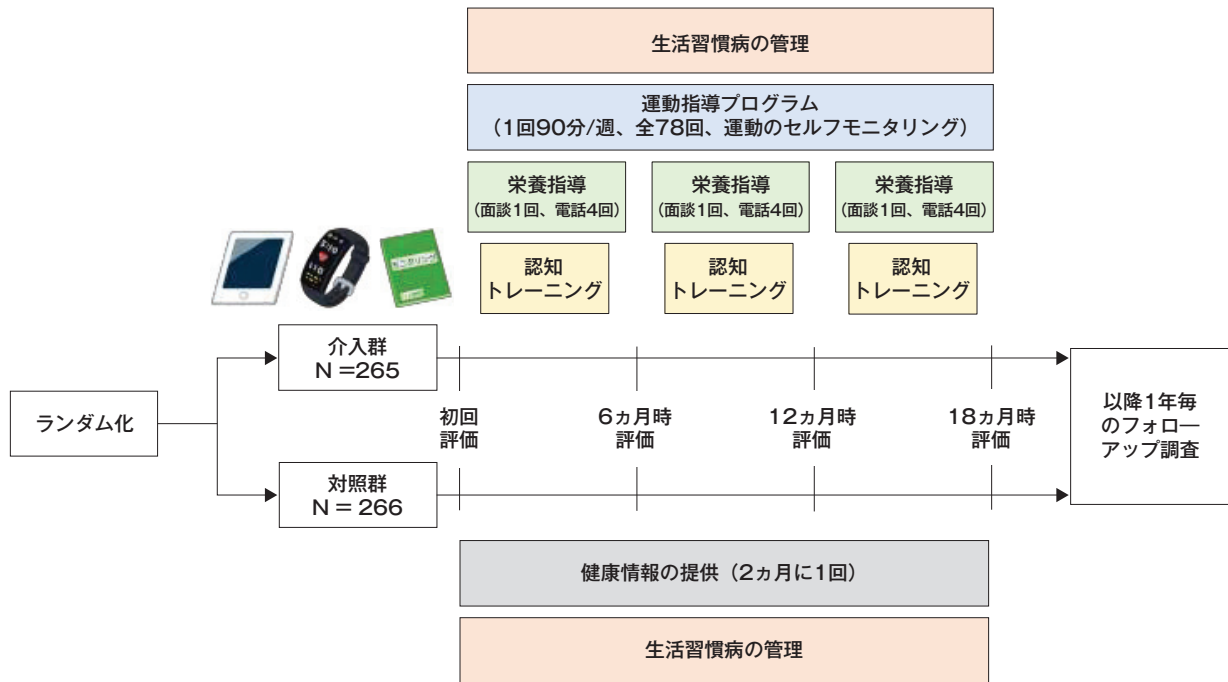


図1 J-MINT 研究のフロー

われた。結果、介入群は対照群と比較して遂行機能、処理速度、認知機能のトータルスコアで有意な改善を認めた<sup>2)</sup>。記憶機能については対照群と有意な差は認められなかった。近年では、FINGER 研究のサブ解析にて、多因子介入は、アルツハイマー病の危険因子として知られているアポリポ蛋白 E 遺伝子の E4 多型の保因者において、より効果が得られる可能性があることも示された<sup>3)</sup>。さらに、介入プログラムのアドヒアランス別の解析も実施され、各介入へのアドヒアランスが高い集団で認知機能の改善効果が示されただけでなく、主要解析では認められなかった記憶機能に対する介入効果も報告されている<sup>4)</sup>。

FINGER 研究の結果をうけて、ライフスタイルや文化的背景の異なる様々な国においても、認知症予防のための多因子介入研究が開始されている。2017年7月にはWord Wide-FINGERS (WW-FINGERS) ネットワークが発足し、2019年時点で25か国以上<sup>5)</sup>、2023年7月現在では60か国以上が参加する全世界的な認知症予防の活動に進展している。WW-FINGERS ネットワークは、世界の多因子介入研究を支援し、方法を調和

(harmonization)、また経験やデータを共有することを目指している。研究方法を調和し、データ共有を行うことで、研究間の共同解析や比較が可能となり、多因子介入による認知症予防の新たなエビデンスの創出が期待される。わが国においても2019年度よりJ-MINT 研究が WW-FINGERS の1つとして開始された<sup>6)</sup>。

### Ⅲ. J-MINT 研究

#### 1. J-MINT 研究の概要

J-MINT 研究は、認知症はないが認知機能が同年代のレベルより少し低下している高齢者を対象とした18ヵ月間の多施設共同のランダム化比較試験である<sup>6)</sup>。J-MINT 研究は、我が国で初となる多因子介入プログラムの認知機能低下抑制に対する有効性を明らかにすることに加えて、血液バイオマーカー、遺伝子解析、脳画像解析を駆使し認知機能低下抑制のメカニズムを明らかにすることを目的としている。さらに、民間企業と連携して研究を行うことで、新たな認知症予防のサービスの創出・社会実装を目指している。

図1にJ-MINT 研究のフローを示す。18ヵ月

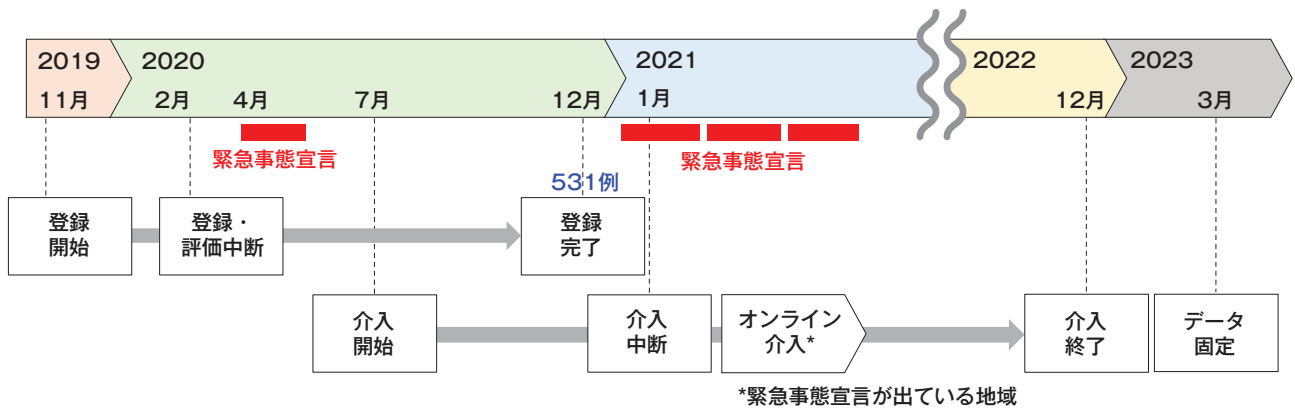


図2 J-MINT 研究の進捗

間にわたる多因子介入プログラムは、生活習慣病の管理、運動指導、栄養指導、認知トレーニングで構成される。介入群へは、試験開始時にリストバンド型活動量計やリストバンド型活動量計と同期されたタブレット PC、セルフモニタリング用のファイルが配布された。

生活習慣病の管理は、各実施医療機関または、かかりつけ医によって、糖尿病、高血圧、脂質異常症に対して各疾患の最新のガイドラインに準拠した管理が行われた。対照群に対しては、2か月に1回の頻度で健康に関する資料(認知症、フレイル、低栄養、生活習慣病、睡眠、腰痛、転倒、活動量の向上、閉じこもり)を送付した。

運動指導は、1回90分、週に1回の頻度で運動教室を開催し(計78回)、有酸素運動、筋力トレーニング、運動と認知課題を組み合わせた2重課題運動、行動変容を促すためのグループミーティングを行った。

栄養指導は、健康相談員による面談(1回60分)と1ヶ月毎の電話相談4回(1回10~15分)を1セットとし、3セット実施した。指導内容は、食事回数や起床・就寝時間などの生活リズムや、日本人の食事摂取基準に基づいた食品摂取の目安量、多様性豊かな食事、認知症予防に対する有効性が示されている栄養素・食材の情報提供や摂取、禁煙支援、オーラルフレイルに対する口腔ケアの指導を行った。

認知トレーニングは、配布したタブレットを用いて、1日30分、週4回以上の認知機能訓練プログラム(Brain HQ)を提供した。認知トレーニングは実施強化期間を設け、3ヶ月おきに実施と休止を繰り返し、実施強化期間には、運動プログラムの終了時にも実施する時間を設けた。

神経心理検査を含むアウトカムの評価は、初回評価、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月時に実施した。主要アウトカムは、初回評価から18ヵ月時点までの認知機能のコンポジットスコアの変化とし、副次的アウトカムは、各神経心理検査の変化や、認知症の発症、血液バイオマーカーの変化、日常生活動作やフレイルの変化、頭部MRIまたはCTの変化などを挙げた。

## 2. J-MINT 研究の進捗と成果

J-MINT 研究の進捗を図2に示す。J-MINT 研究は2019年11月よりリクルートを開始したが、2020年2月には、COVID-19の感染拡大の影響を受け、対象者のリクルートを停止した<sup>7)</sup>。その後、2020年6月にリクルートを再開し、7月には対象者の一部で介入プログラムを開始した。最終的には、目標症例数である531例の登録を完了し、全対象者の介入プログラムが開始された。介入プログラム開始後も、J-MINT 研究はCOVID-19の感染拡大の影響を受け、2021年1月の緊急事態宣言が発出された際には、介入プログラムの

提供を中断した。しかし、研究プロトコルの修正を行い、2021年5月に緊急事態宣言が再発出された際には、WEB会議サービスである「Zoom」を活用し、運動教室を実施した。参加者は、タブレットPCを活用して自宅からZoomに接続し、画面上に映るインストラクターの指示に従って運動を行った。2022年12月には、全共同研究施設の介入および最終評価の完了し、2023年3月データ固定を完了し主解析を行った。

主解析の結果、主要評価項目である認知機能のコンポジットスコアの18か月後の変化に、介入群と対照群で統計学的な有意差は認められなかった。しかし、運動教室のアドヒアランス別の検討を行ったところ、全78回の運動教室の70%以上に参加したグループでは(介入群の約84%)、70%未満のグループ、対照群と比較して有意に認知機能のコンポジットスコアが改善していた。さらに、70%以上参加していたグループは、対照群と比較して、認知機能だけではなく、食物多様性、血圧、body mass index、身体組成(脂肪量、筋肉量)、運動機能(歩行速度、5回椅子立ち座り時間)などの改善が認められ、身体的フレイルの割合が少なかったことも示された(manuscript in preparation)。

現在では、多因子介入プログラムの長期的な効果、認知症発症抑制効果まで検証することを目的に、研究終了後より1年毎のフォローアップ調査を開始している。また、J-MINT研究の成果を広く社会実装するため、J-MINT研究の社会実装プログラムを開発し、愛知県大府市において社会実装プログラムの実現可能性の検証を開始している。

## おわりに

J-MINT研究は、日本で初めて多因子介入プロ

グラムの認知機能低下の抑制効果を検証し、継続して多因子介入プログラムに参加することで認知機能が改善すること、そしてフレイル予防にも効果があることを示した。J-MINT研究は、わが国の認知症発症を減少させる第一歩となるばかりではなく、WW-FINGERSネットワークを通して世界の認知症の抑制に寄与することが期待される。

## COI (利益相反)

本論文に関して筆者に開示すべきCOI状態はない

## 文 献

- 1) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020 ; 396(10248) : 413-446.
- 2) Ngandu T, et al : A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 385(9984) : 2255-2263.
- 3) Solomon A, et al : Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention : A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(4) : 462-470.
- 4) Ngandu T, et al : The effect of adherence on cognition in a multidomain lifestyle intervention (FINGER). *Alzheimers Dement*. 2022 Jul ; 18(7) : 1325-1334.
- 5) Kivipelto M, et al : World-Wide FINGERS Network : A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement* 2020 ; 16(7) : 1078-1094.
- 6) Sugimoto T, et al : The Japan-Multimodal Intervention Trial for Prevention of Dementia (J-MINT) : The study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021 ; 8(4) : 465-476.
- 7) Röhr S, et al : Impact of the COVID-19 pandemic on statistical design and analysis plans for multidomain intervention clinical trials : Experience from World-Wide FINGERS. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 ; 7(1) : e12143.

## 特集

## レビー小体型認知症の早期発見と治療

平賀 経太\* 勝野 雅央\*\*

## 内容紹介

レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies : DLB)は、アルツハイマー型認知症(Alzheimer type dementia : AD)について頻度の高い変性性認知症であり、変動する認知機能障害、反復する具体的な幻視、パーキンソニズム、レム期睡眠行動異常症を中核的特徴とする。これら中核的特徴に加え、ドパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)、MIBG心筋シンチグラフィの撮影や前駆症状の有無を確認することで、DLBの早期診断の精度を向上することができる。DLBの疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、多彩な症状に対する対症的治療が中心となる。本稿ではDLBの早期診断と治療について概説した後に、我々の超早期診断・先制治療へ向けた取り組みについて述べる。

## はじめに

レビー小体病は、 $\alpha$ -シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体の神経細胞内蓄積を病理学的特徴とし、パーキンソン病(Parkinson disease : PD)とレビー小体型認知症(DLB)とを含む疾患概念である。DLBはアルツハイマー型認知症について頻度の高い変性性認知症であり、国内総数

60~90万人と推定される。病理学的には、大脳皮質のレビー小体の出現を特徴とし、臨床的には、変動する認知機能障害、反復する具体的な幻視、パーキンソニズムを特徴とする<sup>1)</sup>。一方、パーキンソニズムを主体としたPDとしての経過中に認知症を発症した場合、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson disease with dementia : PDD)と呼ばれる。DLBとPDDの異同については議論があるが、パーキンソニズムが認知症発症の1年以上前から存在する場合はPDDとし、認知症発症がパーキンソニズム発症前、あるいはパーキンソニズム発症後1年以内であればDLBとする“1年ルール”が研究などで用いられる操作的診断基準として提唱されている。本稿ではDLBの早期発見と治療について述べる。

## I. レビー小体型認知症の診断基準

1995年の第1回国際ワークショップでDLBの名称と臨床診断基準が提唱され<sup>2)</sup>、現在は、2017年に第4回国際ワークショップで改訂された診断基準<sup>1)</sup>が用いられることが多い(図1)。進行性の認知機能低下によって認知症の定義を満たすことが必須事項となっており、中核的特徴として、注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動、繰り返し出現する具体的な幻視、レム期睡眠行動異常症(rapid eye movement sleep behavior disorder : RBD)、パーキンソニズムが挙げられる。そして、指標的バイオマーカーとして、SPECTまたはPETで示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下、MIBG心筋シンチグラフィの取り込み低下、睡眠ポリグラフ

—Key words—  
レビー小体型認知症(DLB)、パーキンソニズム、疾患修飾療法

\* Keita Hiraga : 名古屋大学 大学院医学系研究科 神経内科学 医員

\*\* Masahisa Katsuno : 名古屋大学 大学院系研究科 神経内科学 教授

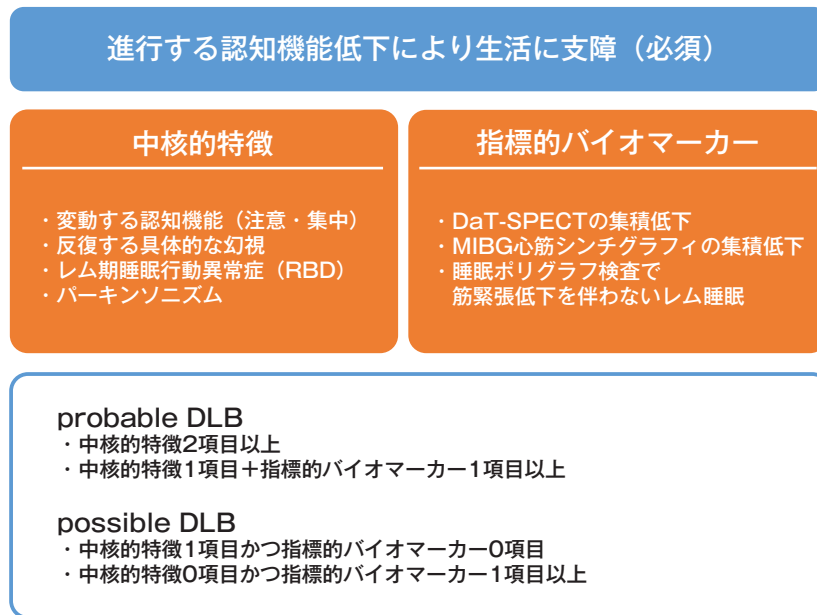


図1 レビー小体型認知症診断基準のまとめ

(文献1より作図)

検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認が挙げられている。2つ以上の中核的特徴が存在すれば probable DLB と診断するほか、中核的特徴が1つしか該当しない場合でも、指標的バイオマーカーが1つ以上該当すれば probable DLB と診断する。1つの中核的特徴が存在するが、指標的バイオマーカーが存在しない場合や、1つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核的特徴が存在しない場合は possible DLB と診断する。

その他、支持的特徴として、抗精神病薬に対する重篤な過敏性、姿勢の不安定性、繰り返す転倒、失神または一過性の無反応状態のエピソード、高度の自律神経障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)、過眠、嗅覚鈍麻、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、アパシー、不安、うつが挙げられる。また、支持的バイオマーカーとしてCTやMRIで比較的保たれる側頭葉内側部、SPECTやPETによる後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下、FDG-PETによるcingulate island sign、脳波における後頭部の著明な徐波活動が挙げられている。

## II. レビー小体型認知症の早期診断

DLBは病初期に記憶障害が目立たない例が少ないため、記憶障害以外に注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害などの有無を検討することが早期診断に重要である。神経心理学的検査として、mini-mental state examination (ミニメンタルステート検査)は、DLBにおける全般的認知機能障害を検出するのに有用であるが、記憶と言語に重点が置かれているため、早期診断には、その他の認知ドメインを含めた検査を実施することが推奨される。レビー小体型認知症の全般的認知機能のスクリーニングとしてはMoCA-Jが、視空間認知機能検査としてはline orientation test、遂行機能検査としてはtrail making testやStroop test等が有用である<sup>3)</sup>。また、進行性の認知機能低下が認められ、DLBの中核的特徴を認めた場合、DLBの診断が考慮されるが、中核症状の出現時期に注意する必要がある。すなわち、認知機能の変動、幻視、パーキンソニズムは他の認知症の進行期でも生じうるため、これらの症状が早期に認められることがDLBの診断上重要である<sup>1)</sup>。

また、近年 PD では、神経症状の発症 10~20 年前から便秘や嗅覚障害、RBD などの前駆症状を呈することが注目されている<sup>4)</sup>。DLB においても便秘、嗅覚障害、うつ、RBD などが認知症発症に 1.2~9.3 年先行することが報告されており<sup>5)</sup>、これらの症状の有無を確認することが DLB を早期より疑う契機となる。とくに、RBD は DLB における疾患特異性が高く、睡眠ポリグラフ検査で筋緊張低下を伴わないレム睡眠が確認された RBD 症例では、シヌクレイン病理を有する可能性が 90% 以上であることが知られている<sup>6)</sup>。RBD の多くが認知症発症と同時期あるいは先行して出現するため、RBD 症状の検出によって病初期の DLB 診断率向上が期待される。

画像検査としては、ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DaT-SPECT) および MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下が診断基準の指標的バイオマーカーとして挙げられている。DLB と AD との鑑別に関する DaT-SPECT の有用性は臨床病理学的検討で確立しており(感度 80%、特異度 92%)<sup>7)</sup>、とくにパーキンソニズムを認める症例で DaT-SPECT 異常率が高い<sup>8)</sup>。パーキンソニズムのみを認める possible DLB 症例に対し、DaT-SPECT を追加実施することで 70% 以上の陽性率を期待できる。

一方で、パーキンソニズムを有しない possible DLB 症例に関しては、DaT-SPECT の陽性率が約 3 分の 1 程度であることに留意が必要である。MIBG 心筋シンチグラフィについては、probable AD との鑑別診断において、probable DLB の診断感度が 69%、特異度が 89% で、MMSE22 点以上の症例を対象とした場合、感度 77%、特異度 94% まで上昇することが示されている<sup>9)</sup>。特発性 RBD 症例では、MIBG の集積低下がみられることや、RBD を伴う DLB 症例では、伴わない症例と比較して MIBG 異常率が高いことが報告されている<sup>10)</sup>。RBD のみを認める possible DLB 症例に対し MIBG 心筋シンチグラフィが診断確度を上昇させることが期待される。

### Ⅲ. レビー小体型認知症の治療

DLB に対する疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、対症の治療が中心となる。DLB は薬剤で有害事象が現れやすいため、適切なケアや環境整備などの非薬物療法が重要となるが、エビデンスに乏しい。DLB には認知機能障害のほか、幻覚、妄想、うつ症状、アパシー、RBD をはじめとする認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD)、パーキンソニズム、自律神経症状が認められ、患者ごとに治療の標的とすべき臨床症状を見定め、治療方針を立てる必要がある<sup>11)</sup>。DLB の認知機能障害および幻覚に対してコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルの有用性が示されており<sup>12)</sup>、本邦で保険適用されている。リバスチグミンやメマンチンも DLB の認知機能障害および精神症状に対し有用であることが示されているが、本邦での保険適用はない。BPSD に対する治療として、幻覚妄想や興奮に対して抑肝散や非定型抗精神病薬の報告があるが、抑肝散では低カリウム血症の、非定型抗精神病薬では抗精神病薬に対する過敏性に注意が必要である。

認知症診療ガイドライン 2017 の DLB の薬物療法アルゴリズムでは、日常生活に支障があれば、コリンエステラーゼ阻害薬を使用し、易怒性、攻撃性などの陽性 BPSD があれば抑肝散や非定型抗精神病薬の使用を、早期から明確なパーキンソニズムを合併している場合には、レボドパの併用を考慮するとされている<sup>11)</sup>。また、レボドパを使用してもパーキンソニズムが残存する場合、ゾニサミドの使用を考慮する。

### Ⅳ. レビー小体病ハイリスク者抽出および先制治療の試み

我々は 2017 年より、久美愛厚生病院、だいでうクリニック、中東遠総合医療センターの健康診断受診者に対し前駆症状に関する質問紙調査を実施しており、これまでに 50 歳以上の健康診断受診者 20,449 名の中から、自律神経障害、嗅覚障害、RBD の 3 つの前駆症状のうち 2 つ以上を有する



ハイリスク者 1,375 名(6.7%)を同定した<sup>14)</sup>。また、ハイリスク者の約3分の1が DaT-SPECT または MIBG 心筋シンチグラフィのどちらか一方の集積低下を有し、DaT-SPECT の画像異常保有率は前駆症状を1つも有しないローリスク者と比較して約4倍であることを見出した<sup>15)</sup>。これらの結果をもとに、2021年2月から DaT-SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィの異常を有するハイリスク者に対し、ゾニサミドを用いた先制治療に関する特定臨床研究を実施しており、2023年6月までに試験薬の投与を完了した。

## おわりに

本稿では、DLB の早期診断と治療について述べた。早期診断のポイントとして、前駆症状として自律神経障害、嗅覚障害、RBD などがあり、とくに、RBD は疾患特異性が高く DLB を疑う契機となること、病初期には記憶障害は目立たず、注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害が目立つ例が多いこと、中核的特徴としてパーキンソニズムのみを認める症例では DaT-SPECT が、RBD のみを認める症例では MIBG 心筋シンチグラフィが有用と考えられることが挙げられる。また、治療については認知機能障害のほか、多彩な症状に対し並行して治療することが重要である。DLB に対する疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、発症前の超早期診断および先制治療の開発が望まれる。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) McKeith IG, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 ; 89(1) : 88-100.
- 2) McKeith IG, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 ; 47(5) : 1113-1124.
- 3) Litvan I, et al : Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease : Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 ; 27(3) : 349-356.
- 4) Kalia LV, et al : Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 ; 386(9996) : 896-912.
- 5) Fujishiro H, et al : Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013 ; 13(2) : 128-138.
- 6) Boeve BF, et al : Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013 ; 14(8) : 754-762.
- 7) Thomas AJ, et al : Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology*. 2017 ; 88(3) : 276-283.
- 8) Walker Z, et al : Evolution of clinical features in possible DLB depending on FP-CIT SPECT result. *Neurology*. 2016 ; 87(10) : 1045-1051.
- 9) Yoshita M, et al : Diagnostic accuracy of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies : a multicenter study. *PLoS One*. 2015 ; 10(3) : e0120540.
- 10) Shimizu S, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 ; 43(1) : 184-192.
- 11) 日本神経学会. 認知症診療ガイドライン 2017. 医学書院. 東京. 2017.
- 12) Watts KE, et al : Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging Ment Health*. 2023 ; 27(2) : 203-216.
- 13) Howell MJ, et al : Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol*. 2015 ; 72(6) : 707-712.
- 14) Hattori M, et al : Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees : cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. *J Neurol*. 2020 ; 267(5) : 1516-1526.
- 15) Hattori M, et al : Clinico-imaging features of subjects at risk of Lewy body disease in NaT-PROBE baseline analysis. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023 ; 9(1) : 67.

## 特集

# アルツハイマー病 疾患修飾薬と血液バイオマーカー

赤津 裕康\*

## 要 旨

アルツハイマー病(AD)に対する疾患修飾薬の承認により、今後アルツハイマー病を中心とした認知症に対する診断、治療が新たなフェーズに入る。

超高齢社会の中でさらに後期高齢者が増えていく本邦において、認知症施策において予防と共生が重要とされる中、疾患修飾薬の出現によりより脳内病理を反映した診断が求められるものと思われる。

本稿では AD に対する疾患修飾薬の歴史を振り返りつつ、主に我々が共同で取り組んで来た血液バイオマーカーの現状について概観したい。

## I. はじめに

AD は脳内に老人斑と神経原線維変化(NFT)、神経細胞死の確認により確定診断される(図 1)。その発生機序は未だ解明されていないが、老人斑には主要構造物のアミロイド  $\beta$  タンパク質(A $\beta$ )が、NFT にはリン酸化タウタンパク質が蓄積している。A $\beta$  は臨床的に認知機能低下が始まる 20 年近く前から蓄積が始まる事が分かっている<sup>1)</sup>。

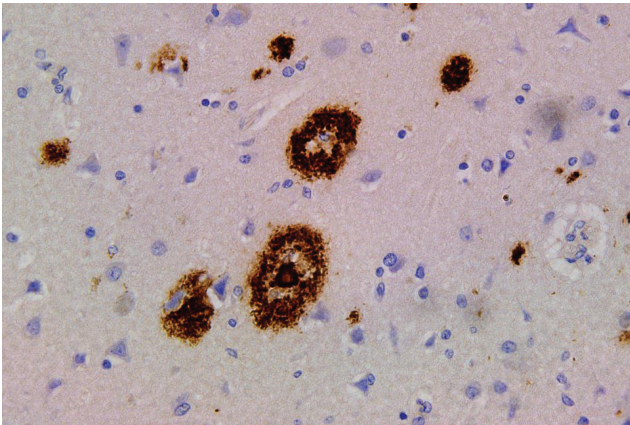
2023 年 7 月に、米国食品医薬品局(FDA)により「レカネマブ」(LEQEMBI<sup>®</sup> 注射 100mg /mL 溶液)が承認された後、本邦でも 2023 年 9 月 25 日に厚生労働省が製造・販売を承認した。これまで対症的な治療法しか無かった中、疾患の原因と考えられている A $\beta$  を標的とした疾患修飾薬が開発され、開発された事は画期的な事である。ただ病状の回復や根治までは期待できず、脳浮腫(ARIA-E)や脳出血(ARIA-H)などの副作用にも注意しないとイケない。

本剤は中等度以上の AD に対する治療効果は無効であり、脳内に A $\beta$  蓄積を認め、生活に支障が出始めた軽度の AD 患者とその前段階の軽度認知障害(MCI)の方が治療対象であり、添付文書では承認を受けた診断方法(アミロイド PET や脳脊髄液検査等)でのアミロイド病理の確認が必要となる。また無症候例にもその使用は認められていない。

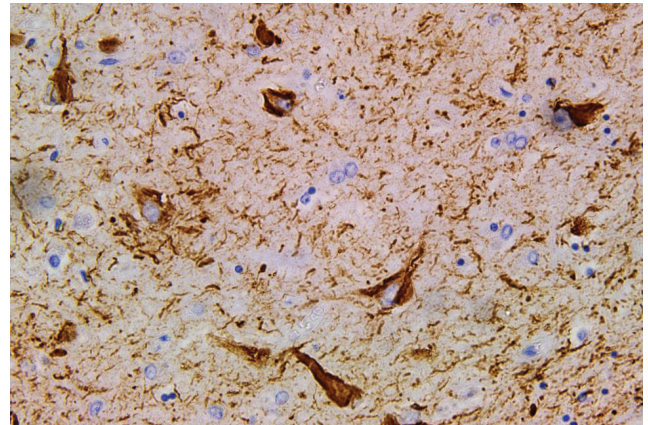
レカネマブ開発の歴史は 1999 年、Schenk らが行った AD モデルマウスへの A $\beta$  の接種と言うワクチン実験にその端緒を辿る事ができる<sup>2)</sup>。当時はセンセーショナルな報告であったが、追試によりその有効性が確認され、時を置かずしてヒトへの応用が進められた。しかし Phase II の段階で急性髄膜脳炎発症例が報告され、治験は中止となった。2003 年には脳炎死亡例の病理解析で脳内のリンパ球浸潤と共に老人斑も消失していることが報告され<sup>3)</sup>、ワクチン療法の効果なく死亡した患者の剖検で脳内の A $\beta$  沈着の A $\beta$

—Key words—  
アルツハイマー病, 疾患修飾薬, アミロイド  $\beta$  タンパク質 (A $\beta$ ), 血液バイオマーカー

\* Hiroyasu Akatsu: 名古屋市立大学医薬学総合研究院  
地域医療教育学 教授



老人斑 (12B2抗体による染色)



神経源線維変化 (AT8抗体による染色)

図1 アルツハイマー病に見られる2大神経病理所見

対物 × 40；福祉村病院 金田大太 先生よりご供与

減少が8例中6例で確認された<sup>4)</sup>。免疫学的介入で老人斑を除去する効果を示しながら、それにより起こる脳内炎症の克服が課題となった。その後、老人斑の蓄積が始まるごく初期、臨床症状が出現していない状態を preclinical AD と定義し、A $\beta$ 可溶性凝集体(プロトフィブリル)の神経毒性に注目が集まり、有効な抗体薬の研究が20年近く続けられ、2023年初頭の認知機能抑制効果の報告<sup>5)</sup>などを経て現在の状況を迎えた。今後、この治療薬の適切な使用のためにもより一層、AD に対して早期で的確な診断が求められている。

## II. 診断の難しさ

認知症にはいろいろな原因疾患があるが、ADの占める割合が最多と考えられ、今回の新薬への期待は大きい。そこで初期の老人斑形成を如何に的確に見定めるかが大きな鍵となる。また臨床的にAD類似の症状を呈する認知症患者(脳内にはA $\beta$ -)の鑑別が必須となってくる。特に老人斑を認めずNFTのみが認められる原発性年齢関連タウオパチー (PART)<sup>6)</sup>などは、高齢化が進む本邦ではさらに患者数が増えていく可能性がある。また認知症は加齢が最大のリスクであると言われており、加齢に伴い認知機能低下を起してくる原因疾患が複数重なる事もまれではない<sup>7)</sup>。

この様にADの臨床診断において、脳内病理を正しく反映させるサロゲートマーカーが極めて重要となる。現行ではA $\beta$ に親和性を持つプローブを用いたアミロイドPETが最もそれ近いと考えられており、「レカネマブ」に連動した保険適応改定が検討されている。しかしプローブ合成に費用がかかり気軽に行い得る検査とは言い難い。また髄液検査もAD診断においては、髄液リン酸化タウタンパク質量のみが保険適用になっており今後見直される可能性がある。さらに髄液検査はクリニックなどの外来で行うにはハードルが高く、より安価で簡便かつ正確に脳内病理を反映できる血液検査が求められている。

この様な観点から我々の知見を中心に血液でのADサロゲートマーカーの現状の一部を報告したい。

## III. 血中アミロイド $\beta$ 測定とその関連因子

髄液を用いた検索は1990年代より行われていたが、血液中のA $\beta$ 解析はリン酸化タウタンパク質の解析と共にその断片の比などから検討が続けられて来た<sup>8,9)</sup>。しかし、本邦よりアミロイドベータ前駆体タンパク質(669-711)/A $\beta$ (1-42)比、A $\beta$ (1-40)/A $\beta$ (1-42)比、およびそれらのコンボジットマーカーを用いてアミロイドPET、髄液解析と検証され脳内病理を反映している満

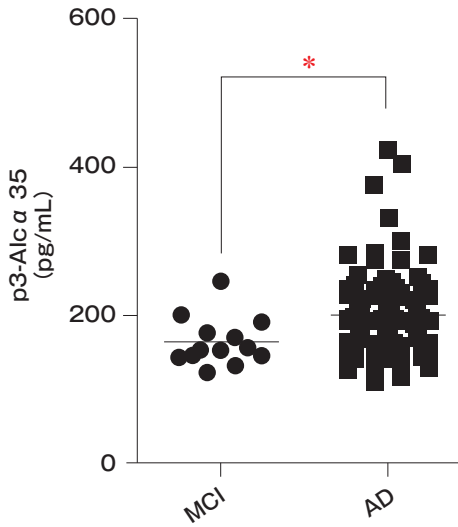


図2 血液中 p3-Alc α 値

足行く結果が報告され<sup>10)</sup>, 解剖症例を用いた検証報告も見られている<sup>11)</sup>。

また, アミロイド前駆体蛋白(APP)の切り出しに関わる3つ( $\alpha$  /  $\beta$  /  $\gamma$ )のセクレターゼはA $\beta$ 産生に重要な役割を果たしているが,  $\alpha$ 切断サイトに関わるADAM10<sup>12)</sup>の測定がAD診断で注目されている。その血漿中濃度はAD患者では高く, 血小板レベルは低い傾向にある<sup>13)</sup>。ただ, 認知障害のない高齢者と識別するためのADAM10のカットオフ値の確立が今後の課題となっている。

APPと同じI型膜蛋白のアルカデイン(Alc)は $\alpha$ セクレターゼおよび $\gamma$ セクレターゼによる, 切断を受けp3-Alcフラグメントを分泌する。p3-AlcはA $\beta$ のように凝集性を示さないため, p3-Alcの量的もしくは質的变化はA $\beta$ の生成のsurrogateマーカーになり得るのではないかとの仮説の下に, 発見者の鈴木利治博士(北海道大学名誉教授)と共同研究を進めている<sup>14)</sup>。髄液では満足のいく結果を得ているが, 血液解析においてAD群で高値となる傾向にあるものの(図2), サロゲートマーカーとしては, さらなる研究, 改良が必要な状況となっている。

一方, 血漿タウタンパク質を用いた研究では

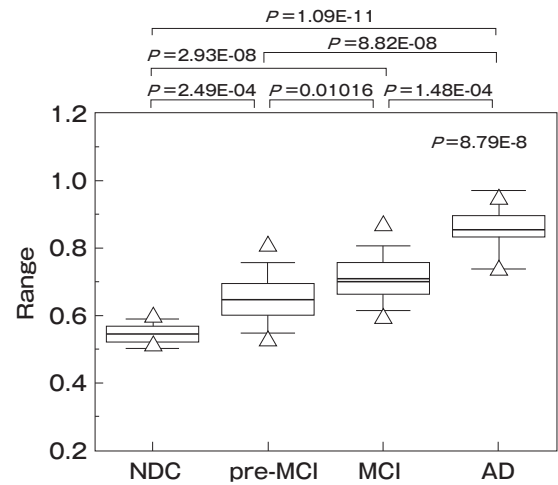


図3 ApoA-I, TTR, C3レベルにMMSEスコアを考慮したLASSO解析結果

部分的にAD病態を反映しているが, 正常老化やPART群などを考慮すると単独でADの血液バイオマーカーとしての測定的意義は低いと考えられている<sup>15)</sup>。

#### IV. Neuroinflammation と神経, 毛細血管損傷

A $\beta$ が老人斑の構成成分であるとの発見以前より補体が老人斑に沈着していることが知られており<sup>16)</sup>, AD脳内での補体の活性化が注目されていた<sup>17)</sup>。その後の研究により, 補体を含めた神経炎症がAD病理において重要な役割を担っている可能性が明らかになりつつある<sup>18,19)</sup>。

この点に注目した筑波大内田和彦博士(元筑波大学, 現MCBI取締役会長)は, 我々との共同研究で網羅的質量分析によりA $\beta$ クリアランスや健全な血管維持に関わるアポリポタンパク質AI (apolipoprotein A-I: ApoA-I), トランスサイレチン(transsthyretin: TTR), 補体タンパク質C3 (C3)の血中レベルが認知機能障害で低下していることを見出し, 回帰分析手法の一種であるLASSO解析においてApoA-I, C3, TTRレベルを組み合わせることで, 臨床的にADばかりでなく, 早期のMCIを認知機能健常者から識別できるこ

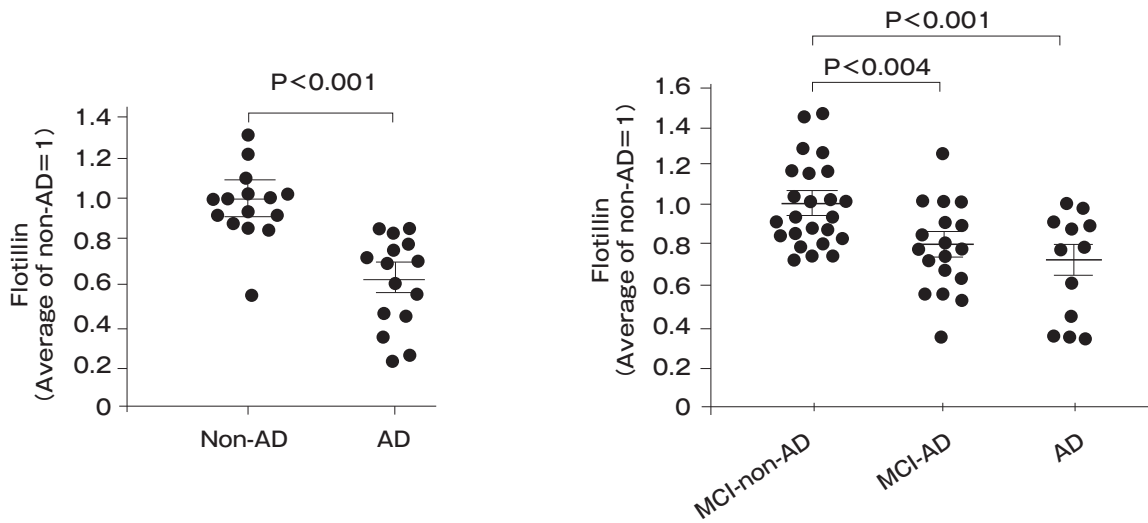


図4 血中フロチリン値の各群間比較

Abdullah M et al, J Alzheimers Dis 72: 1165-1176, 2019

と、さらに MMSE スコアを加えることで臨床有効性が高くなることを示した。(図3)<sup>20)</sup>。

また、道川 誠博士(名古屋市立大学名誉教授 現日本歯科大学)は Aβ の脳内排出におけるエクソソームに着目し、脂質ラフト関連タンパク質で、主に脂肪組織、横紋筋組織、および肺で発現し複数の細胞プロセスにおいて重要な役割を担っているフロチリンが脳アミロイド沈着と負の相関がある事を示した。これにより我々も共同研究に加えていただき、血清フロチリン値が脳アミロイド沈着の推定や AD の早期診断のための血液マーカーになり得る事を示すことが出来た(図4)<sup>21)</sup>。

### 結 語

レカネマブの臨床応用がいよいよ開始される。これに呼応して、AD 病理を反映したより早期で、簡便かつ正確、安全、安価な血液マーカーの確立が求められている。本稿では Aβ ワクチンからレカネマブに至るまでの流れを概観し、その診断の重要性から特に我々が共同で研究開発を進めている血液 AD マーカーの概要を紹介した。まだまだ検証が必要な状況であるが、既に健診レベルで展開され知見が蓄積しつつある血液

マーカーも存在する。さらに進む超高齢社会の中で単純な AD 病理のみを持つ早期症例は必ずしも多くはないが、疾患修飾薬の更なる開発に呼応して研究が進む事と思われる。

### 謝 辞

図1 をオリジナル画像として金田大太先生(福祉村病院)よりご供与いただきました。

また図2~4 は共同研究者の鈴木利治博士(北海道大学名誉教授)内田和彦博士(元筑波大学、現MCBI 取締役会長)道川 誠博士(名古屋市立大学名誉教授 現日本歯科大学)から頂き、文面に関するコメントも頂いた。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

### 利益相反

本原稿作成にあたり、特に利益相反はありません。

### 文 献

- 1) Trojanowski JQ, et al. : Update on the biomarker core of the alzheimer's disease neuroimaging initiative subjecats. *Alzheimers Dement* 2010 ; 6 : 230-238.
- 2) Schenk D, et al. : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999 ; 400 : 173-177.

- 3) Nicoll JA, et al. : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med* 2003 ; 9 : 448-452.
- 4) Holmes C, et al. : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 216-223.
- 5) van Dyck CH, et al. : Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 9-21.
- 6) Yamada M : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) : neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003 ; 23 : 311-317.
- 7) Akatsu H, et al. : Multiple findings in elderly adults with confirmed Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60 : 2169-2170.
- 8) Mehta PD, et al. : Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 100-105.
- 9) Kim HJ, et al. : Elevation of the plasma abeta40/abeta42 ratio as a diagnostic marker of sporadic early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015 ; 48 : 1043-1050.
- 10) Nakamura A, et al. : High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018 ; 554 : 249-254.
- 11) Wang ZB, et al. : Associations of the A/T/N profiles in PET, CSF, and plasma biomarkers with Alzheimer's disease neuropathology at autopsy. *Alzheimers Dement* 2023.
- 12) Nakamura M, et al. : GDE2-RECK controls ADAM10 alpha-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein. *Sci Transl Med* 2021 ; 13.
- 13) Oliveira Monteiro EPdAMP, et al. : ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease : A systematic review. *Rev Neurol (Paris)* 2023.
- 14) Omori C, et al. : Increased levels of plasma p3- $\alpha$ 35, a major fragment of A $\beta$ 42 by gamma-secretase cleavage, in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 39 : 861-870.
- 15) Mattsson N, et al. : Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* 2016 ; 87 : 1827-1835.
- 16) Eikelenboom P, et al. : Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol* 1982 ; 57 : 239-242.
- 17) Rogers J, et al. : Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 ; 89 : 10016-10020.
- 18) Leng F, et al. : Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease : where do we go from here? *Nat Rev Neurol* 2021 ; 17 : 157-172.
- 19) Uchida K : Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation : A Novel perspective on biomarker and drug target discovery in Alzheimer's disease. *Cells* 2022 ; 11.
- 20) Uchida K, et al. : Amyloid-beta sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015 ; 1 : 270-280.
- 21) Abdullah M, et al. : Flotillin is a novel diagnostic blood marker of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2019 ; 72 : 1165-1176.

## 特集

# エビデンスを社会に届けるための実装科学： 認知症予防プログラムを事例として

黒田 佑次郎\* 藤田 康介\* 櫻井 孝\*\*

## 内容紹介

近年、研究により得られたエビデンスを効率的・効果的に日常診療や実社会の保健医療活動に取り入れ、医療の質を上げるための手法として、実装科学(Implementation Science)が着目されている。本稿では、実装科学の基本的な考え方を概説した上で、具体的な事例として認知症のリスク低減のための多因子介入プログラムの実装研究を紹介する。

## はじめに

実装科学は、いくつかの学問分野を基盤として、研究から得られた知見やエビデンスを、保健医療分野における政策、公衆衛生、臨床活動に取り入れる戦略を研究する学問領域と定義される<sup>1)</sup>。その背景には、エビデンスが示されているにも関わらず、実際のプラクティスに反映されていない状況、つまり「エビデンス・プラクティスギャップ」への問題意識がある。著者らが推進する認知症とそのリスク低減の領域では、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment；MCI)の人を

対象に複数の危険因子に同時に介入する「多因子介入」の有効性が示され<sup>2)</sup>、認知症のリスク低減に「何が有効か？(What)」が明らかにされつつある(図1)。しかし、そのエビデンスに基づく介入(Evidence Based Intervention；EBI)が、標準的な臨床・保健医療の実践に反映されるには、介入を「どのように届けるか？(How)」を検討する必要がある。エビデンス・プラクティスギャップを埋め、EBIを効率的・効果的に届ける手法を研究するのが実装研究である。

認知症のリスク低減のための多因子介入プログラムは、高リソース(プログラム提供に多くの人的・財政的リソースを費やした場合)での有効性研究がある一方で、現実的な条件下(地域コミュニティ等)での効果検証はまだ行われていない。地域特性や人的リソースの質や量には幅があり、必ずしもひとつの固定化されたプログラムが地域社会に受け入れられる訳ではない。そこで、特定の地域に適応(Adaptation)した多因子介入プログラムを開発し、地域社会のセッティングで適切に運用できるかを調べる実装研究を行うこととした。

## I. 実装研究のアプローチ

### 1. EBIの特定

実装研究は、EBIの特定、実装戦略の設計、そして実装戦略の検証の順に行う。まず「実装する介入＝EBI」を決定するが、ここでの介入とは、多因子介入のような複合的運動プログラムのみ

—Key words—

実装科学、多因子介入プログラム、エビデンス・プラクティスギャップ

\* Yujiro Kuroda, Kosuke Fujita：国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 予防科学研究部

\*\* Takashi Sakurai：国立長寿医療研究センター 研究所長

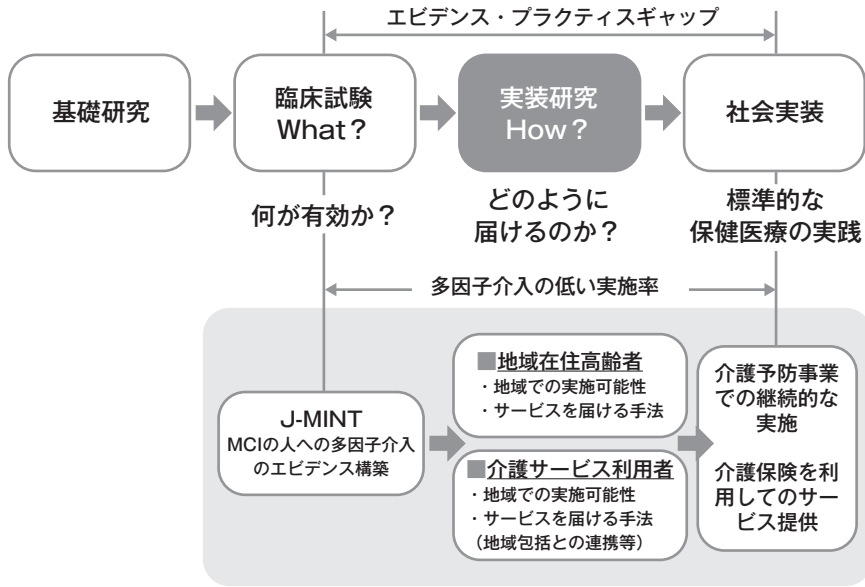


図1 基礎研究・臨床試験から実装研究・社会実装への流れ

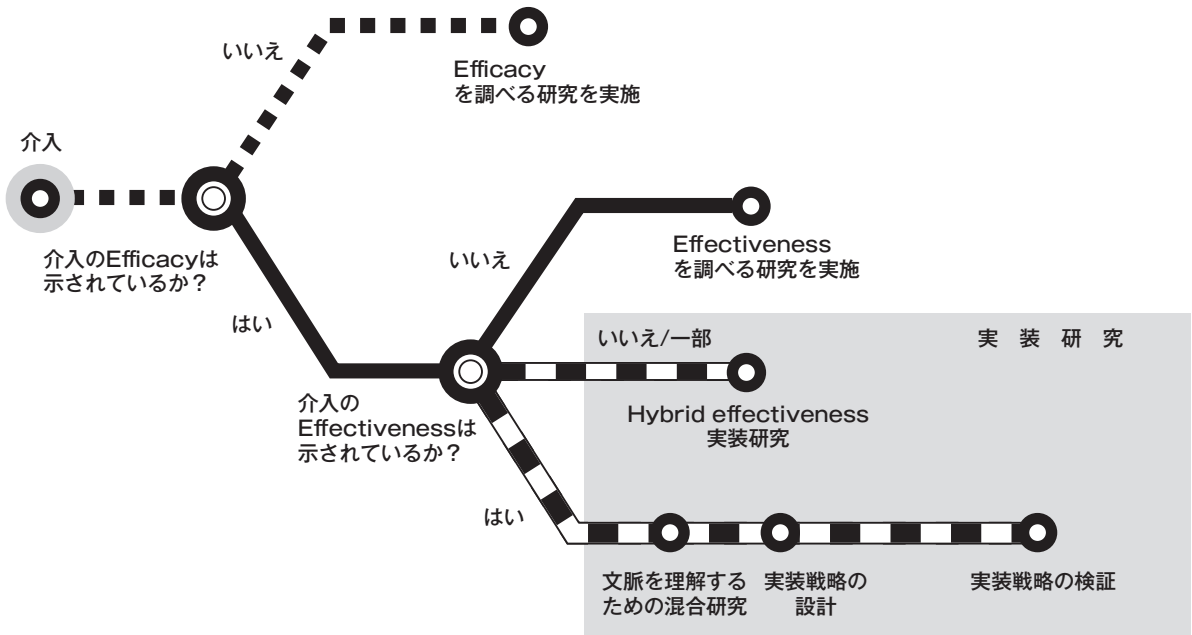


図2 トランスレーショナル研究の地下鉄の路線図：実装研究の基本的な流れ

(文献3より改変引用)

ならず、個々の診療行為や行政による政策も含まれる。その上で、特定されたEBIが、トランスレーショナル・リサーチ(TR：基礎から臨床研究、日常診療への応用までの一連の研究過程)のどの段階にあるかを整理することを実装科学は

提案する。

米国で実装科学を推進するLane-Fallらは、特定された介入の位置付けを確認するために、地下鉄の路線図(subway line)を用いて説明している<sup>3)</sup>(図2)。臨床研究の段階では、有効性を理



想的な条件下で提示された「効能(Efficacy)」と、現実的な条件下で示された「効果(Effectiveness)」に大別する。介入の Effectiveness が示されていることを確認してはじめて、実装研究の段階に至る。ただし、特定された介入の健康アウトカムに対する Effectiveness が十分に確立されていない場合においても、Effectiveness の検証と実装アウトカムに対する効果検証を同時に行うハイブリッドデザインも存在する。社会実装、つまり標準的な臨床・保健医療への反映を視野にいれた研究プロジェクトでは、研究デザインの選択の時点から、実装科学の専門家を交えて検討することが推奨される。多因子介入の事例では、Efficacy は検証されているが、様々な阻害・促進要因が混在する現実的な状況下における Effectiveness は十分に検証されていないことから、ハイブリッドデザインによる研究を行うこととした。

## 2. 実装戦略の設計

EBI が特定されると、具体的な実装の方法(実装戦略)を組み立てるフェーズに移行する。実装戦略とは「介入の進め方のコツ」とも説明され<sup>4)</sup>、EBI の現場での採用・実施を助け、持続可能にし、スケールアップさせるための特定の手法や技法を指す。実装戦略を整理した ERIC プロジェクトでは<sup>5)</sup>、73 種類の実装戦略を特定しており、たとえば、「双方向型の援助を提供する」「ステークホルダー間の結びつきを構築する」「ステークホルダーを訓練し教育する」「臨床家を支援する」等、現場における阻害要因に対応した複数の戦略を選択していくことになる。

なお、実装戦略を効果的に組み立てるためには、EBI を実装する上での「阻害・促進要因」を特定することが役立つ。阻害・促進要因の評価方法には、しばしば質的な調査手法、例えば半構造化面接やフォーカスグループ等が用いられる<sup>6)</sup>。多因子介入の事例では、EBI を地域の介護予防事業で実装するための阻害・促進要因を特定するために、自治体保健師や地域ボランティアへのインタビュー調査を行った。その結果、ニーズはある

ものの多因子介入のやり方がわからないことや、実施場所の不足等の課題が挙げられた。その結果を受けて、「ステークホルダーの訓練と教育：教育会議を行う、継続的なトレーニングを実施する、共同学習を開始する、教材を開発する、教材を配布する、継続的な相談を提供する」や「文脈に合わせて調整する：状況に合わせた戦略、データ専門家の活用」等の実装戦略が有効と考えられた。

## 3. Adaptation の手法

近年、EBI を地域特性の異なる集団に、系統的に「適応(Adaptation)」させる手法が実装科学の分野で一般的になっている。エビデンスを保持しつつ、地域に適応させることで、効果を最大限に引き出し、健康格差を是正するために重要と考えられている。EBI の適応には、主要な要素(Core Function) と周辺要素(Peripheral Elements)に分け、主要な要素を保持したまま、後者を地域の特性に合わせる手法をとる。実装科学の Bash らは、EBI の適応を 10 のステップで、対象地域のステークホルダーやパイロットテストを重ねて行う手法を提案している(図3)。多因子介入プログラムでは、はじめのステップとして、対象地域の管理職(健康福祉、企画、地域振興)と介護予防を担当する保健師に対するニーズアセスメントを行い(Step 1)、適応することの理由とゴールを特定した。

つぎに、実装科学の専門家によるネットワークである N-EQUITY<sup>\*</sup>)にコンサルテーションを行い、実装研究としての研究プロトコールを作成した(Step 2)。対象地域の保健師と 3 回にわたって意見交換を行い(Step 3)、阻害要因とその解決策について協議した。その後、プログラムの改訂を重ね(Step 4-5)、プログラム提供に係るインストラクターや支援スタッフの教育を行い(Step 6)、現在パイロットテストの実施中である(Step 7)<sup>7)</sup>。

<sup>\*</sup>健康格差是正のための実装科学ナショナルセンターコンソーシアム(6つの国立高度専門医療研究センターが2019年12月に連携して設立された。(https://www.ncc.go.jp/jp/icc/behav-sci/n-equity/index.html 参照))

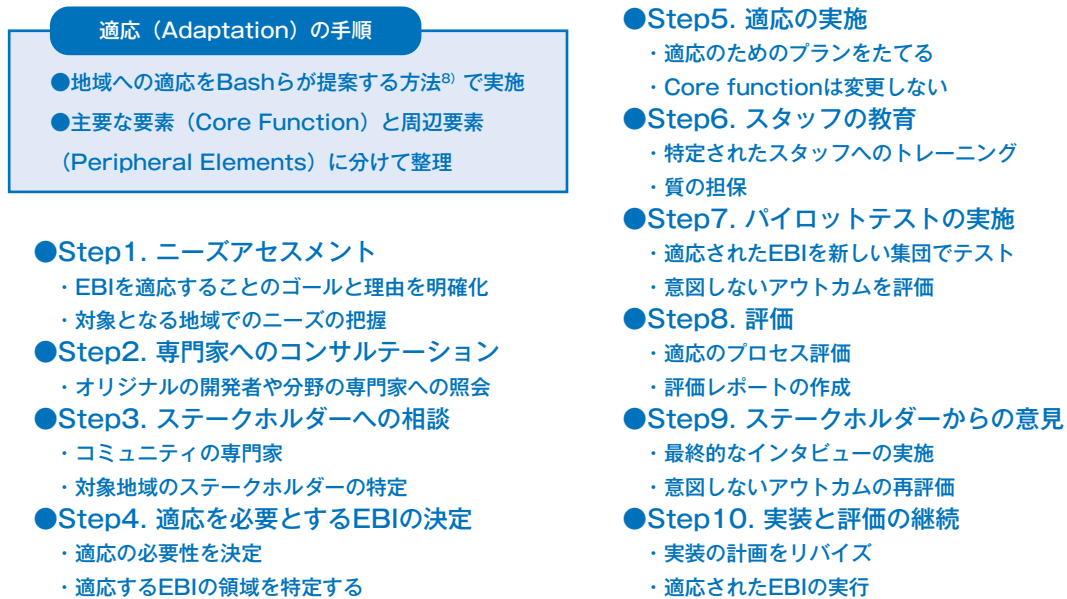


図3 実装科学に基づく適応(adaptation)の手順

#### 4. 実装戦略の検証

実装研究においても、従来の臨床研究と同様のアウトカム、すなわち、寿命の延伸やQOLの向上等が用いられる。ただし、実装研究の特徴として「実装アウトカム」を測定することで、実装戦略そのものの効果を評価することが可能である。

Proctorらは、実装アウトカムを、1) Acceptability (受容性：ステークホルダーの満足度)、2) Adoption (採用：集団や組織は参加・採用したか)、3) Appropriateness (適切性：現場に適合しているか)、4) Feasibility (実施可能性：実施できる程度)、5) Fidelity (忠実度：どれほどプロトコルを遵守できたのか)、6) Cost (費用)、7) Penetration (浸透度：組織の中に浸透している程度)、8) Sustainability (持続可能性)の8つに整理をしている<sup>9)</sup>。

そこで、筆者が推進する多因子介入の実装研究においては、次のような計画とした。それぞれのアウトカムは、定量的に把握する方法と定性的な方法があり、多因子介入の事例では、地域での実装可能性を評価するために、プログラム継続参加割合を主要評価項目とし、副次的に、

プロトコル実施遵守度、介入の受容性、介入の適切性、介入の忠実性、介入の実施費用を評価することとした。地域に適応された多因子介入を、最初の6ヶ月間は研究チームが主導し、後半の6ヶ月は対象地域の保健師が主導となりプログラムを提供する。研究プログラムは隔週で行い(年26回)、自治体が実施する運動プログラムをその間に実施することで、毎週プログラムが提供される構成とした。プログラムは60分の運動と30分のグループワークで構成され、グループワークは、認知症リスクの低減のコンテンツ(生活習慣病、食生活、社会参加等)を用意し、研究チームと自治体からファシリテーターが参加することで、参加者間の交流を促進する。

#### おわりに

認知症のリスク低減のための多因子介入の取り組みは、臨床研究として国際的に広く実施されている一方で、地域での展開を想定した実装研究は限定的である。本取り組みによって実施可能性が検証されれば、今後さまざまな地域での広域展開が期待できる。

近年、実装科学への期待が広がるとともに、実

装研究を推進するための研究会(RADISH)や、研究者を支援するための専門家コミュニティの形成(N-EQUITY),そして若手研究者による勉強会が盛んに行われている。実装科学を効果的に進めるためのフレームワークや支援ツールの翻訳書の作成も進み,実装科学に取り組むための基盤が徐々に整備されつつある。

### 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) Eccles, M.P, et al : Welcome to Implementation Science . Implementation Science. 2006 ; 1:1
- 2) Ngandu T, et al : A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. Lancet. 2015 ; 385(9984) : 2255-2263.
- 3) Lane-Fall MB,et al : Scoping implementation science for the beginner : locating yourself on the "subway line" of translational research. BMC Med Res Methodol 2019 ; 19(1) : 133.
- 4) 島津太一, 他 : 産業保健における実装科学 . 産業医学レビュー.2021 ; 34(2) : 117-153.
- 5) Waltz, T. J, et al : Use of concept mapping to characterize relationships among implementation strategies and assess their feasibility and importance : results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) study. Implementation Science .2015 ; 10:109.
- 6) Nilsen, P, et al : Making sense of implementation theories, models, and frameworks. Implementation Science 3.0. Springer, Cham, 2020. 53-79.
- 7) Kuroda Y, et al : Feasibility of a Community-adapted multi-domain intervention for dementia prevention among older adults : a research protocol. Archives of Public Health. 2023 ; 81(1):191
- 8) La Bash,H.et al : Adapting evidence-based psychotherapies while maintaining fidelity. Current Treatment Options in Psychiatry 2019 ; 6,198-209.
- 9) Proctor Enola et al : Outcomes for implementation research : conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. Administration and policy in mental health and mental health services research .2011 ; 38(2) : 65-76.

## 特集

## 認知症のスティグマ

野口 泰司\* 齋藤 民\*\*

## 内容紹介

スティグマはネガティブなレッテルを意味する負の表象・烙印であり、疾病・障害を有する人など特定の社会集団への偏見・差別である。本稿では、認知症スティグマの概説と、著者らの行った認知症スティグマに関する研究成果も示しながら、世界的課題である認知症スティグマの克服と、今後の日本における共生社会の実現について考えていきたい。

## はじめに

我が国では、2023年6月に、「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」(以下、認知症基本法)が成立された<sup>1)</sup>。本法令は、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができ、認知症の人を含めた一人ひとりが個性と能力を発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合う共生社会の実現を目指したものである。その基本施策として、①認知症の人に関する国民の理解の増進、②認知症の人の生活におけるバリアフリー化の推進、③認知症の人の社会参加の機会の確保、④認知症の人の意思決定の支援及び権利利益の保護、⑤保健医療サービス及

び福祉サービスの提供体制の整備、⑥相談体制の整備、⑦研究等の推進、⑧認知症の予防が示されている。産官学の関係する多様なステークホルダーによる総合的な認知症施策の推進が特徴であるが、注目すべき点は、一貫して認知症の人の社会参加とその障壁の除去としての国民の理解や社会環境整備による共生社会の推進を強調している点である。これらの施策の実現に不可欠であると考えられるのが、「認知症スティグマ」の克服である。

## I. 認知症スティグマとは

スティグマという言葉は「マーク」や「ブランド」を意味するギリシャ語に由来し、個人や特定の社会集団に押し付けられた負の表象・烙印であり、ネガティブなレッテルを意味する。元々スティグマとは、奴隷や犯罪者を示す刺青などの肉体的刻印を示す言葉であったが、今日広まっている用法は社会学者ゴフマンの主張に影響されている。ゴフマンは、スティグマを負った人々への劣等視が社会的に正当化される結果、これを負った人々は偏見や差別という形で様々な社会的不利を被ることを問題視している<sup>2)</sup>。

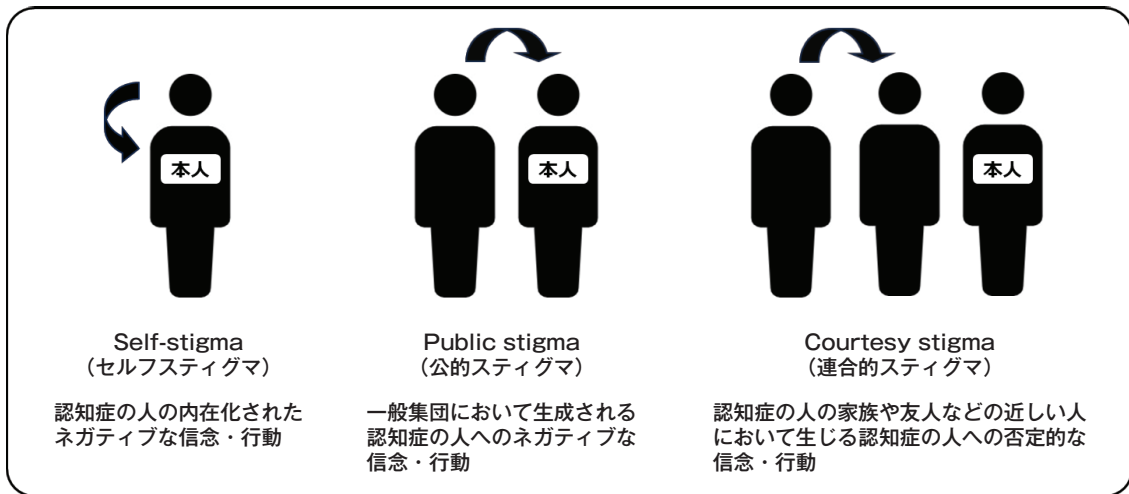
スティグマの現代モデルは多数あるが、認知症関連のスティグマの理解に役立つのが、①権力、②固定観念、③偏見、④差別の4つの要素から成るモデルである<sup>3)</sup>。スティグマは、相対的な社会、経済、または政治的権力を持つ人々が、一般化された否定的な信念(固定観念)を持ち、それが否定的な感情反応(偏見)や行動的反応(差別)として現れるときに発生する。例えば、認知

—Key words—

スティグマ, 認知症基本法, 認知症スティグマ評価尺度, PDSA-J

\* Taiji Noguchi: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 研究所 老年社会科学研究部

\*\* Tami Saito: 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 研究所 老年社会科学研究部 部長



※本人は、認知症の本人を意味する

図1 認知症スティグマの種類

(文献6より作図)

症の人(または認知症である自分自身)を、弱く、何もできない存在であるとする固定観念は、それが恐怖や動揺、自己不信という偏見を生じ、さらには話すことを避けたり、手助けを拒否したり、自己隔離(self-isolation)といった行動として現れる<sup>4)</sup>。

認知症スティグマについて広く受け入れられているモデル(図1)は、セルフスティグマ(self-stigma)と公的スティグマ(public stigma)に分けるものである<sup>5,6)</sup>。これらに加えて連合的スティグマ(courtesy stigma)を加える考え方もある<sup>6)</sup>。セルフスティグマは認知症の本人に生じるスティグマであり、認知症に対する否定的な信念や態度が内在化されたものである。一方で、公的スティグマは認知症を有していない(または当事者家族でない)、医療者も含めた一般市民において生成される認知症への否定的な信念、態度、行動である。連合的スティグマは、認知症の人の家族や友人など近しい人において生じるものである(特に、認知症の人の家族に生じるものをfamily stigmaと取り上げる場合もある)。セルフスティグマを抱くことで、認知症の本人が医療や社会的サポートを受けることに消極的になり、診断や治療の遅れ、また社会的交流から遠ざかっ

てしまう可能性がある。公的スティグマは、認知症の人を社会的交流や社会的役割から排除し、本人の意思決定への参画を阻害する。重要なことは、一般の人々における公的スティグマは認知症当事者家族に影響し、セルフスティグマや連合的スティグマを引き起こし、増幅させる。つまり認知症の人本人の認知症に対する否定的な態度や行動は、その人を取り巻く認知症に対する無理解や否定的な態度といった社会的な環境に影響を受ける可能性がある。

これらの影響から、英国アルツハイマー協会は2008年の活動宣言文書「Dementia: Out of Shadow (認知症を表舞台に)」において、認知症に関する公共的理解の促進や認知症の人の社会的統合の向上を宣言している<sup>7)</sup>。2013年のG8ロンドン認知症サミットでは、認知症スティグマの克服が1つの重要課題として最終宣言の「Global Action against Dementia」にて訴えられている<sup>8)</sup>。また、2012年の国際アルツハイマー協会による「World Alzheimer Report」では、「Overcoming the stigma of dementia (認知症スティグマの克服)」が提言され、認知症に対する心理社会的な障壁の克服に向けた勧告が各国政府に行われた<sup>9)</sup>。世界保健機関(WHO)は、認知症スティグマの解

消を 2025 年までの行動計画に位置づけており<sup>10)</sup>, 認知症スティグマの克服は世界的課題として重要視されている。

## II. 認知症スティグマ評価尺度

我が国では認知症にやさしいまちづくりの推進が図られているにも関わらず, 認知症スティグマの克服については明記されておらず, その対応は必ずしも十分ではない。また, 日本での認知症スティグマを評価する尺度や指標の開発が不十分であり, 認知症スティグマの克服を念頭においた施策や事業の評価が効果的に実施できない可能性がある。そのため著者らは, 日本において使用可能な認知症スティグマの評価尺度を作成し, その関連要因の探索や改善可能因子の特定を試みた。

認知症スティグマは先に述べたとおり, 様々な主体において発生し得るが, 著者らは認知症の理解の普及によるポピュレーション戦略の重要性と, 認知症当事者のスティグマの内在化の一要因としての社会環境を構成し得るものである理由から, 一般市民において生じ得る認知症に対する公的スティグマの評価尺度の日本語版の作成を行った<sup>11)</sup>。原尺度として一定の妥当性を有していると考えられた Phillipson らの認知症スティグマ評価尺度 (Phillipson dementia stigma assessment scale : PDSA) を選択し<sup>12)</sup>, 26 項目から成る日本語版 PDSA (PDSA-J) を作成した (表 1)。本日本語版は, エイジズム (年齢差別) や認知症への前向きな態度などとの外的基準と一定程度の相関関係を示し, その妥当性が確認された。また, 原尺度と同様に, ①回避 (認知症の人の社会的排除や回避行動・態度), ②診断の恐怖 (認知症と診断された際の不安や恥の意識), ③尊重 (認知症の人に対する前向きな態度や尊重の意識), ④差別の恐怖 (認知症と診断された際の医療や社会からの差別の恐怖) の 4 因子構造が確認された。①回避, ②診断の恐怖, ④差別の恐怖のドメインは, 点数が高いほど認知症への偏見や差別的な態度・行動のレベルが高く, ③尊重のドメインは, 点数が高いほど認知症への尊重とパーソン

センタードな態度を有していることを示す。

一方で, 開発された PDSA-J は項目数がやや多く, 回答負担等を考えると実際の自治体施策や市民調査において使用するには障壁となることが考えられた。そこで, 本 PDSA-J の短縮版としての 12 項目版 (PDSA-J12) の開発も行っている (表 1)<sup>13)</sup>。これらの認知症スティグマ評価尺度を用い, 認知症施策や事業の効果評価, または認知症スティグマの低いまちや地域の特定, その特徴把握といった地域診断などを通じ, 我が国の認知症スティグマの克服, さらに認知症にやさしいまちづくりを推進することが必要である。

## III. 認知症スティグマの低減方法

認知症についての多くの誤解は, 認知症スティグマの生成に影響する。認知症になると何もできなくなり, 社会の一員ではないという通説は払拭されなければならない。認知症の正しい理解は, 否定的な信念を変え, 認知症に対する社会的な共感を高め, 恐怖を低減し, スティグマの克服につながる<sup>9)</sup>。例えば, 認知症についての教育と交流プログラムは人々の認知症スティグマを低減することを示している<sup>14)</sup>。また, 日本のコンビニエンスストアの従業員を対象にした認知症についての教育プログラムは, 認知症の知識と前向きな態度を向上させている<sup>15)</sup>。日本では認知症についての正しい理解の促進と地域での緩やかな支援者の普及を目的として認知症サポーター養成講座が広く実施されており, 一定の役割を果たしていると考えられる。

一方で, 国内において認知症スティグマの低減に関する実証的な証拠は限られている。著者らは横断的な調査データを用いて, 認知症との交流経験や学習経験がその個人の認知症スティグマと関連しているか検討を行った<sup>16)</sup>。認知症の交流経験について, 「なし」, 「交流したことがある」, 「同居したことがある」の 3 群に分類し, 学習経験は学校・職場・自己学習での経験から「なし」と「あり」の 2 群に分類した。PDSA-J により評価されたドメイン別の認知症への意識・態度と

表 1 認知症スティグマ評価尺度日本語版(the Japanese version of Phillipson Dementia Stigma Assessment Scale : PDSA-J ; 文献 11, 13 より作表)

#1. ほとんどの認知症の人には、複雑で面白い会話は期待できない
#2. 認知症の人は知恵があるために尊敬される
#3. 認知症の人は、ほとんど自立して生活している
#4. 認知症の人は、公共の施設を利用する必要があまりない
#5. 認知症の人は、誰にも迷惑をかけないところに住むのが一番だ
#6. ほとんどの認知症の人との付き合いは、かなり楽しい
#7. その人が認知症だと思ったら、私は目を合わせないようにするだろう
#8. 認知症の人は、大切な伝統を受け継いでいる(※)
#9. 私は、認知症の人が私と会話をしようとするのが好きではない(※)
#10. 私は、個人的には認知症の人とあまり多くの時間を過ごしたくない
#11. 認知症の人は、幅広い種類の活動や関心事に参加している(※)
#12. 認知症の人は、知識が豊富だ(※)
#13. もし認知症の人も招待されたら、私はその会に参加したくない
#14. 私が訪ねたことを覚えていないだろうから、私はわざわざ認知症の人を訪問しない(※)
#15. 認知症の人は、他人への気遣いや気配りをする
#16. 私の言っていることを理解できないので、認知症の人に話しかける意味はない(※)
#17. もし私が認知症だったら、屈辱的に感じるだろう
#18. もし私が認知症だったら、もう相手にされないだろう
#19. もし私が認知症だったら、ばかで何もできないと思われるだろう
#20. もし私が認知症だったら、恥ずかしかったり、きまりが悪かったりするだろう(※)
#21. もし私が認知症だったら、落ち込むだろう(※)
#22. もし私が認知症だったら、不安になるだろう(※)
#23. もし私が認知症だったら、人生を諦めるだろう
#24. もし私が認知症だったら、主治医は私の他の病気に最善の治療をしてくれないだろう(※)
#25. もし私が認知症だったら、主治医や他の医療専門職は私の話を聞いてくれないだろう(※)
#26. もし私が認知症だったら、そのことを健康保険会社に知られたくないだろう(※)

回答選択肢：1 = まったくそう思わない, 2 = そう思わない, 3 = どちらともいえない, 4 = そう思う, 5 = とてもそう思う

回避：#1+#4+#5+#7+#9+#10+#13+#14+#16 (9-45 点)；診断の恐怖：#17+#18+#19+#20+#21+#22+#23 (7-35 点)；

尊重：+#6+#8+#11+#12+#15 (7-35 点)；差別の恐怖：#24+#25+#26 (3-15 点)

(※)短縮版 PDSA-J12 (全 12 項目)

交流・学習経験との関連性をみると、「認知症との交流経験がある」者では、「回避」、「診断の恐怖」、「差別の恐怖」のスコアが有意に低かった。「認知症との同居経験がある」者では、「回避」、「差別の恐怖」のスコアが有意に低かった。また、認知症の学習経験は、低い「回避」スコアと関連し、さらに高い「尊重」スコアとも関連した。

これらの結果は、認知症サポーター養成講座をはじめとした認知症に対する正しい理解の普及・啓発などの教育・学習プログラムの有効性を示唆するものであると考えられる。一方で、学習経験の結果は PDSA-J の一部のドメインスコアとは関連しなかった。本研究は横断研究デザインであることと、認知症サポーター養成講座などの実際のプログラムを必ずしも反映しているとは言えないが、この結果は認知症スティグマの低減には学習や教育だけでなく、認知症の人との交流や、またそれに準じた体験活動の重要性を示している可能性がある。認知症の人に普及・啓発プログラムに実際に参加してもらうことは障壁があるかもしれないが、それでも地域において認知症の人の参加機会を促進し、また介護施設等をより地域に開かれたものにするには、認知症の人と住民との接触機会を自然と増加させ、認知症スティグマの克服を推進するかもしれない。

#### IV. 認知症の人の社会参加の推進

認知症になると、社会生活に支障を生じ社会参加が困難になる。また、認知症診断を受けることは、セルフスティグマも含め他者との交流も含めた社会活動が大きく減少する<sup>17)</sup>。これらを克服するには、認知症の人が患者や要介護者としてケアや支援を受ける対象であるという視点よりも、社会と関わり続ける一生活者であるという視点が重要であり、それらを十分に理解し、認知症の人の社会参加を後押し・支援する意識の形成を社会全体で行っていく必要がある。

著者らはこのような認知症の人の社会参加に対し前向きな態度を示し、またそれを積極的な支援する人々（以下、積極的な支援者）の関連要

因を検討した<sup>18)</sup>。「認知症の人は地域活動などに参加した方がよいと思うか?」、「認知症の人や家族が参加できる居場所づくりの活動に関わってみたいと思うか?」の2つの質問に対して、いずれも肯定的な回答をした者を「積極的な支援者」として定義した。注目すべき結果として、友人との交流や地域住民への信頼が高いほど積極的な支援者であるオッズ比が高く、地域における交流や包摂的な社会づくりといった社会関係の豊かな地域の醸成が関係することが示唆された。また、認知症との同居、交流経験、加えて学習経験は積極的な支援者であることと有意に関連し、認知症の正しい理解や普及・啓発、積極的な交流促進が重要である可能性が示唆された。

一方で本研究では、分析対象者のうち多くが認知症の人の社会参加に対して前向きな態度を取っているにも関わらず、認知症の人や家族の居場所づくり等の活動に参加したいと考えている積極的な支援者は約20%に留まった。認知症に「やさしい」まちとは、単に親切である・優しいという意味ではなく、認知症の人やその家族の社会参加も含めた生活活動のアクセス性が高いまちである。本研究は探索的な段階であるが、認知症の人の社会参加に資する人々の態度・行動を醸成するさらなる研究が必要とされる。

#### おわりに

認知症スティグマの克服は世界的課題であり、英国をはじめ諸外国では認知症スティグマ低減のための国家的な総合計画が定められている。認知症基本法は認知症との共生を推進する我が国の総合計画であるが、その推進のためには認知症スティグマの克服が鍵になると考えられる。認知症についての正しい理解と認知症の人との交流の促進は、人々の認知症スティグマを是正し、認知症の人も含めた尊重と支え合いによる共生社会の実現に寄与する。日本での認知症スティグマの克服に向けて、さらなるエビデンスの蓄積と実践が求められる。



## 利益相反

本論文に関して、著者らが開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 厚生労働省：共生社会の実現を推進するための認知症基本法について. 2023年9月27日閲覧, <https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/001119099.pdf>
- 2) Goffman E: Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity. Engelwood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1963.
- 3) Rusch N, et al: Mental illness stigma: Concepts, consequences, and initiatives to reduce stigma. *European Psychiatry* 2005; 20(8): 529-39.
- 4) Nguyen T, et al: Understanding public-stigma and self-stigma in the context of dementia: A systematic review of the global literature. *Dementia* 2020; 19(2): 148-181.
- 5) Livingston JD, et al: Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Social Science & Medicine* 2010; 71(12): 2150-61.
- 6) Alzheimer's Disease International: World Alzheimer report 2019: attitudes to dementia. 2023年9月27日閲覧, <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
- 7) Alzheimer's Society: Dementia: Out of the shadows. 2023年9月27日閲覧, [https://www.alzheimers.org.uk/sites/default/files/2018-08/out\\_of\\_the\\_shadows.pdf?fileID=454](https://www.alzheimers.org.uk/sites/default/files/2018-08/out_of_the_shadows.pdf?fileID=454)
- 8) GOV. UK: G8 dementia summit: Global action against dementia - 11 December 2013. 2023年9月27日閲覧, <https://www.gov.uk/government/publications/g8-dementia-summit-global-action-against-dementia/g8-dementia-summit-global-action-against-dementia-11-december-2013#:~:text=In%20the%20declaration%20and%20communiqu%C3%A9,clinical%20trials%20and%20studies%20on>
- 9) Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2012 Overcoming the Stigma of Dementia. 2023年9月27日閲覧, <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2012.pdf>
- 10) World Health Organization: Global status report on the public health response to dementia. 2023年9月27日閲覧, <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344701/9789240033245-eng.pdf?sequence=1>
- 11) Noguchi T, et al: Establishment of the Japanese version of the dementia stigma assessment scale. *Geriatrics & Gerontology International* 2022; 22(9): 790-796.
- 12) Phillipson L, et al: Correlates of dementia attitudes in a sample of middle-aged Australian adults. *Australasian Journal on Ageing* 2014; 33(3): 158-63.
- 13) Noguchi T, et al: Development of a short version of the dementia stigma assessment scale. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2023; 35(6-7): 456-458.
- 14) Kim S, et al: Dementia stigma reduction (DESeRvE) through education and virtual contact in the general public: a multi-arm factorial randomised controlled trial. *Dementia* 2021; 20(6): 2152-2169.
- 15) Matsumoto H, et al: A randomized control trial for redesign: A dementia-friendly mobile microlearning training for store workers in Japan. *Gerontologist* 2023; 63(8): 1300-1310.
- 16) Noguchi T, et al: Role of interacting and learning experiences on public stigma against dementia: an observational cross-sectional study. *Dementia* 2023; 22(8): 1886-1899.
- 17) Amano T, et al: The effect of receiving a diagnosis of alzheimer's disease and related dementias on social relationships of older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2021; 50(4): 401-406.
- 18) Saito T, et al: Strategies for fostering residents' positive attitude toward social participation of people with dementia: A cross-sectional analysis. *Geriatrics & Gerontology International* 2023; 23(11): 882-884.

## 特集

# 序文

## アレルギー疾患医療拠点病院 5 年間の活動とトピックス

松永佳世子\*

### はじめに

アレルギー疾患対策基本法は 2014 年 6 月 27 日公布、2015 年 12 月 25 日施行された。本法は、アレルギー疾患に対する対策の必要性を法的にサポートすることを目的とし、その対象疾患は第 2 条で、「気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、食物アレルギーその他のアレルゲンに起因する免疫反応による人の生体に有害な局所的又は全身的反応に係る疾患であって政令に定めるもの」となっている。

### I. 愛知県アレルギー疾患医療拠点病院とは

愛知県は 2018 年 10 月 1 日、アレルギー疾患を有する人が、住んでいる地域にかかわらず、等しく適切な医療を受けられるよう、アレルギー疾患対策の中心的な役割を担う「愛知県アレルギー疾患医療拠点病院」（以下「拠点病院」と称す）を指定した。拠点病院の役割は、(1)重症及び難

治性アレルギー疾患の正確な診断・治療・管理、(2)患者やその家族、地域住民に対する適切な情報の提供、(3)医療従事者等に対する人材育成、(4)アレルギー疾患の実情を継続的に把握するための調査・分析、(5)学校・児童福祉施設等におけるアレルギー疾患対応への助言・支援とされている。また、拠点病院、医師会、市町村、患者家族会などを構成員とする「愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会」を設置し、拠点病院を中心とする診療連携体制の在り方を検討するなど、アレルギー疾患対策の推進を図ることとなった。そして、拠点病院には、藤田医科大学ばんだね病院（愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会事務局担当）、愛知医科大学病院、あいち小児保健医療総合センター、名古屋市立大学病院、名古屋大学医学部附属病院、藤田医科大学病院の 6 病院が指定されている<sup>1)</sup>。

### II. 激動の 5 年間の活動と診療のトピックスはなにか？

2018 年 11 月 12 日に第 1 回愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会が開催され、6 つの拠点病院において、その役割に沿った多様な活動が開始された。しかし、2020 年 1 月 15 日に日本国内ではじめての新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者が確定され、国内外で大流行する中、医療現場は COVID-19 患者への対応に追われることになっ

—Key words—  
愛知県アレルギー疾患医療拠点病院、診療連携体制、MINERVA

\* Kayoko Matsunaga : 藤田医科大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学 教授

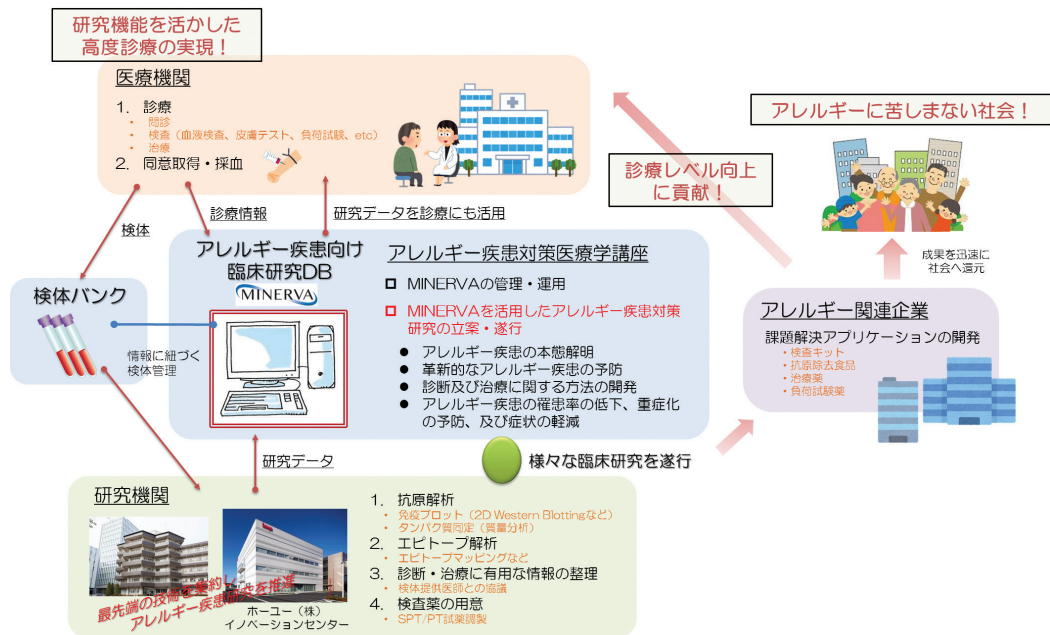


図1 MINERVA システムを軸としたアレルギー疾患対策の全体像

た。特に呼吸器内科医は重症患者の対応に迫られ、耳鼻科医、小児科医をはじめ、アレルギーの分野でも、COVID-19による影響は大きいものがあつた。一方、舌下免疫療法、分子標的薬・生物学的製剤等の新薬の開発が進み、アレルギー疾患の治療は大きく変化してきた。COVID-19への対応は、多職種連携の在り方にも変化を与えたことと思う。

そこで、この特集では、この激動の5年間に6つのアレルギー疾患医療拠点病院で、アレルギーの診療やその仕組みがどのように変わったのか、どのような活動ができたのかを振り返っていただき、また、その中で成し得た診療のトピックスについて紹介していただく特集を企画させていただいた。

### Ⅲ. アレルギー疾患対策医療学講座の活動

筆者は藤田医科大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学講座(ホーユー株式会社寄附講座)を2015年4月に開講し、2016年4月に専任の教授となり、2024年3月で、その役割を果たし閉講する。本講座は、アレルギー疾患対策基本法にその名称の由来があり、アレルギー疾患で困

っている患者のために、原因アレルゲンを解明し、診断および病態把握のための検査方法を開発し、発症予防の対策について研究してきた。藤田医科大学で学内共同研究を推進するとともに、国内多施設との共同研究、さらには海外との共同研究をすすめてきた。

本講座は、臨床と基礎研究のHubとなり、「プロテオミクス手法による各種アレルギー疾患の要因解析」(研究代表医師：筆者)を行い、食物アレルギーを中心に、即時型アレルギーの新しい原因抗原の同定、重症となる抗原の検索等を行ってきた。筆者らは、より効率的な臨床研究の遂行を目的に、研究データと臨床情報の俯瞰的な分析を可能としたアレルギー疾患向け臨床研究システム「MINERVA」を開発し稼働している。MINERVAは、①産学を含む多施設共同研究に対応し、②最新の倫理指針や個人情報保護法に準拠したセキュリティを担保しつつ、③臨床情報と研究データが効率的に解析できる、徹底した個人情報の管理を行いながら、臨床と基礎研究とを連携できる仕組みになっている<sup>2)</sup>。愛知県アレルギー疾患医療拠点病院は、すべてMINERVA共同研究施設である(図1)。

特に、藤田医科大学医学部総合アレルギー科、小児科、あいち小児保健医療総合センターとの共同研究では、抗原解析を患者治療・生活指導に活用し論文として公開してきた<sup>3,13)</sup>。

また、遅延型のアレルギーである接触皮膚炎の研究も、講座の主要なテーマであり、AMEDの研究成果として一般社団法人SSCI-Netを設立し、化粧品等による皮膚の健康被害の最小化を図ってきた<sup>14)</sup>。同時に、AMEDの研究として、特定臨床研究(jRCTs041180105)「化粧品等のアレルギー確認方法確立に関する研究」を行い、接触皮膚炎の原因アレルゲンの試薬を調製し、必要な施設へ送付し、その結果をデータベース化することで、全国の皮膚科施設のアレルギー診療を均てん化しつつ多施設共同研究を実行してきた。

## おわりに

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院6施設における活動とトピックスの特集の序文として、筆者の講座の活動を紹介した。今、世界に目を向ければ、武力による人道被害が拡大し続けている。この中であって、アレルギーを持っている人々はどうか過ごしているのか。平和な国に住み普通の暮らしができている私たち医療者の役割もさらに大きくなっていると感じる。

## 利益相反

筆者はホーユー株式会社の寄附講座に所属し、同社より共同研究費の提供を受けていることを申告する。

## 文献

- 1) 愛知県ホームページ：愛知県アレルギー疾患医療拠点病院 (<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenkotaisaku/allergy-base.html>)
- 2) 松永佳世子：MINERVAによる食物アレルギー統合的研究. アレルギーの臨床 2019；3531-535.
- 3) Matsui T, et al：Allergic reaction to Hyperlasion Schmitz (Diptera：Sciariidae). Allergol Int 2023；72：604-606.
- 4) Nakamura H, et al：Analysis of allergens in corn-dependent exercise-induced anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2019；123：103-105.
- 5) Kubota S, et al：The clinical cross-reactivity and immunological cross-antigenicity of wheat and barley. Allergol Int 2022；71：505-511.
- 6) Hamada M, et al：Cross-antigen analysis for allergies to multiple legumes (azukibean, runner bean, white pea bean). Allergol Int 2023；72:182-184.
- 7) Shimojo N, et al：Fish collagen as a potential indicator of severe allergic reactions among patients with fish allergies. Clin Exp Allergy 2022；52:183-187.
- 8) Aoki Y, et al：Alpha/Beta Gliadin MM1 Is a novel antigen for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2023；184：1022-1035.
- 9) Sato N, et al：Antigen analysis of patients with gastrointestinal symptoms resulting from immediate allergic reactions to mushrooms. Allergol Int 2021；70：382-385.
- 10) Shimojo N, et al：Occupational fish allergy caused by percutaneous sensitization with  $\alpha$ -actinin-3. Contact Dermatitis. 2017；76：322-323.
- 11) Suzuki K, et al：Contact urticaria caused by carmine-containing eyeshadows；the causative allergen is carminic acid rather than CC38K. Contact Dermatitis 2021；84：468-469.
- 12) Kuwabara K, et al：Serological analysis of sensitization in allergic bronchopulmonary aspergillosis；a study on allergen components and interspecies relationships. J Asthma 2020；57：610-617.
- 13) Suzuki K, et al：Nattokinase (Bac s 1), a subtilisin family serine protease, is a novel allergen contained in the traditional Japanese fermented food natto. Allergol Int 2023；72：279-285.
- 14) 松永佳世子：化粧品による皮膚障害のリスク低減と原因究明のためのSSCI-Netと関連研究. 日香粧品会誌 2023；4：97-107.

## 特集

# 藤田医科大学総合アレルギーセンター・ばんたね病院総合アレルギー科の活動と診療のトピックス

矢上 晶子\*

## はじめに

藤田医科大学総合アレルギーセンターは、2017年にばんたね病院(名古屋市中川区：堀口明彦病院長)に開設された。初代センター長に堀口高彦先生(藤田医科大学名誉教授、現 豊田地域医療センター病院長)が就任され、センター、そして拠点病院としての基礎を築いた。当センターの特色として、アレルギーを診療する診療科医師(呼吸器内科、小児科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科、消化器内科、総合アレルギー科)と薬剤師、看護師、検査技師、管理栄養士、事務部、施設部が一丸となって多職種で連携してセンター事業を進めていることが挙げられる。診療科や職種の壁を越えたセンターだからこそ可能にした診療や教育(人材育成)、研究があると実感している。

## I. 愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会事務局として

2018年より、愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会の事務局として、愛知県アレルギー疾患医療拠点病院連携会議(年3回)や愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会(年2回)の開催、ア

レルギー講演会(一般の方向け：年2回)、アレルギー研修会(教育関係者向け：年1回、医療従事者向け：年1回)を開催し、愛知県のアレルギー診療の現状の共有や課題の抽出、そして講演会、研修会を通して愛知県民に向けたアレルギー疾患の正しい情報提供に努めてきた(図1)。

講演会や研修会は、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、現地開催からYouTubeライブ配信(藤田医科大学豊明校地より)に変更したが、後日、演者の先生方の貴重な講演を動画として当センターのwebサイトにアップすることにより、より多くの方に視聴していただけるようになった(<https://www.fujita-hu.ac.jp/general-allergy-center/information-station/movies.html>)。毎回、愛知県の拠点病院の先生方には演者としてわかりやすく魅力的な講演をしていただき、感謝の念に堪えない。今後も愛知県下の拠点病院の先生方と連携し、愛知県民におけるアレルギー疾患の意識の向上に努めていきたい。

## II. 藤田医科大学総合アレルギーセンターとしての取り組み

センターでは様々な活動が行われているが、原則「診療」「教育」「研究」の3つの柱に基づく。これらの事業を柔軟かつ発展的に進めるため、多職種運営委員会を毎月開催し、事業報告や意見交換を行っている。単科だけでは診療や治療が困難な症例においては、コロナ禍以前になるが、複数の診療科の医師が同じ診察室で診療と意見

—Key words—  
アレルギー疾患医療拠点病院、両立支援診療、アレルギー情報ステーション

\* Akiko Yagami：藤田医科大学総合アレルギーセンターセンター長、藤田医科大学 ばんたね病院 総合アレルギー科教授



図1 2023年度愛知県アレルギー講演会(一般の方向け)チラシ

交換を行い、確定診断や効果的な治療に結びつける取り組みを行っていた。現在もコロナおよびインフルエンザ感染症などを鑑み、合同診療を再開できていないが、時期をみて再稼働したいと考えている。

最近のトピックスとしては、好酸球性胃腸症など成人の消化管疾患患者が増えたことにより、消化器内科(片野義明教授, 小林隆准教授)が当センターに加入したこと, さらには, 令和5年度「免疫アレルギー疾患患者に係る治療と仕事の両立支援モデル事業」に採択され, 両立支援コーディネーターや臨床心理士と共に「両立支援チーム」を発足させ, ばんだね病院における就学と就労に係る両立支援診療の稼働と共に, 両立支援事業を啓発するための愛知県下の企業への勉強会を開始したことが挙げられる(<https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv000000nvnv.html>) (図2)。アレルギー疾患により就学や就労に苦慮している小児~成人の患者さん, さらには保護者に寄り添う医療体制を作り, 一人でも多くの患者さんが社会で活躍できるよう支援していきたい。

また, 教育・人材育成では, 医師や看護師に対する当センター独自のトレーニングコースを設



図2 ホーユー(株)総合研究所での勉強会(2023年11月, 長久手)

けている<sup>1~3)</sup>。受講者の希望を基に, 各科の診療や食物経口負荷試験や皮膚テスト, 呼吸機能検査, 消化管内視鏡検査の見学や薬剤師や臨床検査技師による講義を受けられるようにスケジュールし, 現在までに18名(小児科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 地域医療科, 看護師など)が受講し(<https://www.fujita-hu.ac.jp/general-allergy-center/training/training-top.html>), 現在, アレルギー専門医・指導医(日本アレルギー学会)や専門性の高いメディカルパートナーを目指している。

また, アレルギー診療には欠かせない看護師の育成として, 本学看護部主催の院内認定看護師研修プログラムがある。看護師は部署移動等によりアレルギーに限定した専門的な知識を養うことが難しいが, 当院ではアレルギー疾患を学ぶ意欲を持つ看護師を募り, 当センター医師による講義を実施し, アレルギー疾患の専門的な知識を持つ看護師教育を行っている。今後, 受講生の中から, 小児アレルギーエドゥケーター(一般社団法人日本小児臨床アレルギー学会認定)や皮膚疾患ケア看護師(公益社団法人日本皮膚科学会認定), アレルギー疾患療養指導士(日本アレルギー疾患療養指導士認定機構)などの資格を有する専門的なメディカルパートナーが誕



図3 藤田医科大学 アレルギー勉強会



図4 総合アレルギーセンターweb サイトアレルギー情報ステーション

生することを期待している。

地域の医療従事者向けには、「藤田医科大学アレルギー勉強会」を3か月に1回開催し、アレルギー診療に必要な知識や情報提供を行っている(図3)。2023年10月には第77回を迎え、コロナ禍によりweb配信を開始したこともあり、毎回100名以上の医療従事者の聴講があり、テーマによっては200名を超えることもある。今後も、臨床現場で役に立つ、その時々の特ピックスを提供していきたい。

情報提供としては、webサイトでの情報発信にも注力している(<https://www.fujita-hu.ac.jp/general-allergy-center/>)。特に、アレルギー疾患の情報提供の場として「アレルギー情報ステーション」を設け、『アレルギーを動画で学ぶ部屋』では「食物経口負荷試験」は14万回視聴され、「相談窓口(一般の方, 医療従事者, 教育関係者)・Q & A」では、これまでの相談および回答内容を公開し、正しい情報提供に努めている(図4)。またX(旧ツイッター)も活用し、勉強会, 研修会情報や季節ごとに有益なアレルギー疾患に関する情報を発信している(<https://twitter.com/>

XeOlasvpYt0KseV/)

研究としては、それぞれの診療科ごとの業績をwebサイトに公開している([https://www.fujita-hu.ac.jp/general-allergy-center/Research\\_achievements.html](https://www.fujita-hu.ac.jp/general-allergy-center/Research_achievements.html))。さらに、愛知県の6つの拠点病院が中心となり、医療連携パスを用いて、アレルギー診療の連携を検査結果などの断片的な記録だけでなく、担当医の診療の意向や治療方針、指導内容、患者による記録や想いなども含め、積極的に情報共有することで、診療の質や患者満足度が向上するのかを評価する共同研究を実施し発表した(研究代表施設における承認番号: HM23-047, 第72回日本アレルギー学会(東京))。この研究で得られた知見を、愛知県におけるアレルギー診療の質の向上、均てん化の取り組みに活かしていきたい。

Ⅲ. 藤田医科大学ばんだね病院総合アレルギー科としての診療

本科は、皮膚アレルギーを専門領域とした診療科であり、アトピー性皮膚炎, さまざまな病型を含む蕁麻疹, 職業性や化粧品, 金属を含む



図5 重症アトピー性皮膚炎患者における経口 JAK 阻害薬 内服前(左)と内服6週後(右)  
手背の痒み、炎症が改善している。

アレルギー性接触皮膚炎，花粉－食物アレルギー症候群や経皮感作食物アレルギー，食物依存性運動誘発アナフィラキシーなどの成人の食物アレルギー，ラテックスアレルギー，薬剤アレルギーなどを診療している。

アトピー性皮膚炎や食物アレルギーでは多科および多職種連携が，そして，職業性や化粧品によるアレルギー疾患では行政や企業との情報共有・連携が必要であり，複数の診療科のアレルギー専門医やメディカルパートナー，他領域の専門家と共同で取り組む疾患を幅広く取り扱っている。

ここ数年の診療のトピックスとすれば，やはり慢性特発性蕁麻疹や中等症以上のアトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤や経口 JAK 阻害薬の登場が挙げられる。これらの薬剤により，長期的に苦慮してきた慢性蕁麻疹やアトピー性皮膚炎の長期寛解維持が期待できる時代が到来したと言える(図5)。しかしながら，それらの薬剤を患者ごとにどのように使い分け，安全に使用していくかが課題であり，治療が必要な患者にそれらの薬剤による治療終了後を視野に入れ，診療を進めていきたい。

## さいごに

アレルギーを専門とする医師が多科，多職種

のメディカルパートナーと連携して診療を行い，検査や治療に関わる研究を進めることで，今まで以上に社会的なニーズに応えるアレルギー診療が実現でき，これらがアレルギー診療の進歩や診療の均てん化に繋がると考える。

拠点病院として取り組んだこれまでの5年間で，地域の先生方にもご支援をいただき，難治性のアレルギーに悩む患者さんを一人でも多く助けられる流れができたこと，加えてアレルギー専門医を目指す医師が増えてきていることを感じている。

さらに今年度からは，アレルギー疾患の治療と就学や就労との両立支援の取り組みも開始し，企業や学校関係者，両立支援に関わる医療コーディネーターとの連携や診療体制の構築，それに携わる人材の教育・育成に注力することも我々の仕事であると考えている。

今後も，アレルギー疾患医療拠点病院がアレルギー専門医や非専門医である家庭医を繋ぎ，患者はもとよりアレルギーではない一般の人々に向けた情報提供を積極的に行い，アレルギー診療を必要とする人が，疾患や症状に応じた医療機関を受診し，適切な治療を受けられる診療体制を作り，さらに，センターや各診療科での研究成果がアレルギー診療の進歩に寄与できるよう努めていきたいと気持ちを新たにしている。



## 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) Suzuki K, et al. A Nattokinase (Bac s 1), a subtilisin family serine protease, is a novel allergen contained in the traditional Japanese fermented food natto. *Allergol Int.* 2023 ; 72(2) : 279-285.
- 2) Mori Y, et al. Investigation of the sensitization rate for gibberellin-regulated protein in patients with Japanese cedar pollinosis : Sensitization rate for GRP in cedar pollinosis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022 ; 50(2) : 89-92.
- 3) Kato K, et al. Impact of initial empirical antimicrobial choice and cause of in-hospital death in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) : A retrospective study. *Fujita Medical Journal.* 2022 ; 8(4) : 127-133.

## 特集

藤田医科大学での  
呼吸器アレルギー診療

今泉和良\* 磯谷澄都\*\*

## はじめに

呼吸器内科としてのアレルギー診療  
—この5年間を振り返って—

藤田医科大学病院は、40の診療科と国内最多の病床数1,376床を有し、“我ら、弱き人々への無限の同情心もて、片時も自己に驕ることなく医を行わん”という病院理念のもと、先進医療の推進、医療の国際化と共に地域医療と災害医療への貢献を病院の大きな柱の一つとして取り組んでいる。地域医療にも大きく注力する中で、尾張東部医療南側を中心に多くのアレルギー疾患の患者の診療にもあたっている。当院では、呼吸器内科、皮膚科、小児科、耳鼻科、眼科、救急総合内科でアレルギー疾患を主として診療するが、本稿では当院を代表する形で、呼吸器内科のアレルギー診療の状況を一例として述べる。

当院の呼吸器内科には、2023年5月時点でアレルギー学会員が13名在籍しており、そのうち7名がアレルギー専門医を取得している。また筆者2名を含む4名がアレルギー学会指導医である。

—Key words—

COVID-19, 気管支サーモプラスティ, アスピリン喘息

\* Kazuyoshi Imaizumi : 藤田医科大学 医学部 呼吸器内科学教授

\*\* Sumito Isogai : 藤田医科大学 医学部 呼吸器内科学准教授

呼吸器領域のアレルギー疾患として気管支喘息・間質性肺疾患を中心に診療・研究を進めている。

## 1. COVID-19と我々のアレルギー診療

2018年からの5年間に健康・医療の領域で最も大きなインパクトを与えたものは、何といてもCOVID-19であり、この未曾有のウイルスパンデミックの前後で社会の仕組みや仕事のやり方などは随分変化した。医療者だけでなく、患者のほぼ全員がマスクをきっちりするようになったし、COVID-19が5類相当感染症に再分類された2023年5月以降も、来院する患者にマスク装着を原則求めている医療機関も多いと思われる。医学的には、特に初期COVID-19の高い死亡率が最もインパクトがあったが、後遺症の問題や、ごく稀ながら確実に存在するワクチンによる副反応の問題など、今なお未解決な問題が残っている。インフルエンザなど他のウイルスの流行がパンデミックの間は全く見られなくなったり、5類になり人的交流の再開された途端に季節など関係なく流行したり、正確な理由も不明なまま、人類はまだまだCOVID-19に振り回されていると言える。

翻って喘息治療とCOVID-19のパンデミックを振り返ると、この流行期間に喘息の急性増悪頻度は増加しておらず、むしろ減少傾向であった。これは世界的な現象として報告されており<sup>1)</sup>、人々の行動様式と喘息悪化の要因は大きく結びついていることを示しており興味深い。また総

じて喘息やアトピー、アレルギー性疾患が関係する type 2 の炎症は COVID19 の病態に protective に働くことも示唆されていて<sup>2)</sup>、パンデミックの期間に重症喘息かつ重症 COVID-19 で入院した症例は当院でも経験しなかった。パンデミックの当初は、ICS (inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)) のシクレソニドにウイルス増殖抑制効果が報告されて臨床試験も行われたが、COVID-19 の症状やウイルス排除には効果を示さないことが証明されるなど<sup>3)</sup>、喘息に関連することだけでも世界中で驚嘆すべき数の研究・論文が報告され、臨床現場は次々と流れてくる最新の情報に右往左往した感もあった。

また、COVID-19 パンデミック期間に我々が感染拡大を懸念した呼吸器アレルギー関連の検査に、肺機能検査と気管支鏡検査がある。肺機能検査については一部の医療機関では、パンデミック期間中、全面的に停止あるいは大幅な制限を行っていたところもあると聞き及んでいるが、当院では検査技師及び検査部の全面的な協力と感染対策の徹底を図りながら、必要とされた肺機能検査はほぼ通常通り実施された。COVID-19 感染者あるいは疑い、濃厚接触者は適宜延期して対応したが、それ以外では検査時間が長くないような配慮はされたものの、喘息、COPD 診断、及び術前の呼吸機能スクリーニング、気道可逆性試験、気道過敏性試験、アスピリン負荷試験などは、ほぼ通常通り検査は継続された。

しかし後述するように、アスピリン負荷試験については、元来他医療機関や他診療科からの紹介が中心であったこともあり、コロナパンデミック中の試行症例数は減少したが、他のルーチン検査についての減少はわずかであった。もちろん検査を介しての院内感染は皆無であり、当院のコメディカル部門・感染対策室など病院の底力の高さには脱帽である。気管支鏡検査についてはパンデミックの早い時期から入院あるいは検査前症例の PCR 検査が導入されてスクリーニングを行うことで、こちらもほぼ通常通り検査を継続した。数例はスクリーニングで無症状の COVID-19 感染者が発見され検査が延期されたが、

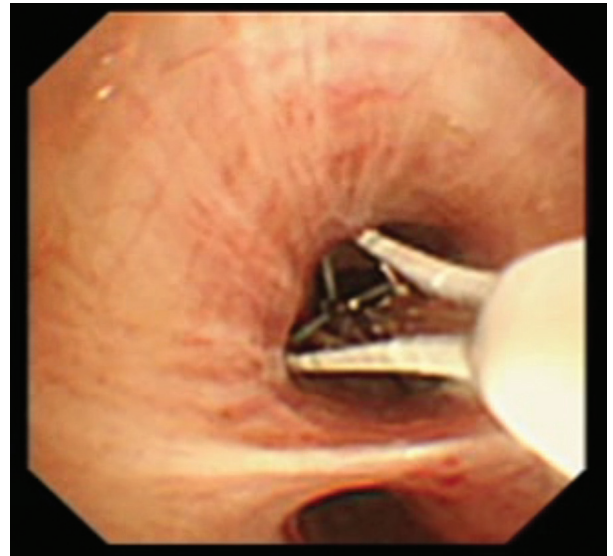


図1 気管支サーモプラスティ

それ以外には後述のように気管支サーモプラスティを当院でも積極的に取り組んでいたため、このパンデミックの時期にも一部必要な症例には施行できた。

現在は、SARS-CoV-2 の引き起こす病態自体の重症度が低下したこともあり、気管支鏡検査も N95 マスク、フェイスシールドなど標準予防策で対応している。このように COVID-19 のパンデミックは幸いにも当院の呼吸器アレルギー診療に限って言えば、あまり負の影響を与えなかったと言えよう。

## 2. 重症喘息の治療の変化 Biologics の普及と気管支サーモプラスティ

当院では、重症・難治性喘息の治療として内視鏡を用いた治療法である気管支温熱療法(気管支サーモプラスティ)を積極的に行なってきた。この治療法は、気管支鏡を用いて鉗子チャンネルを通したカテーテルを気管支壁に押し当てて熱エネルギーを加えることで、難治性気管支喘息症例にみられる平滑筋肥厚を減少させる非薬物療法である(図1)。2014年に我が国でも保険適用となり、多くの施設で施行された。一部の症例では著明な効果が認められ、難治性喘息の有

望な新規治療法として期待された。実際に、最近の我が国でのリアルワールドデータをまとめた報告<sup>4)</sup>でも、喘息の症状を改善し増悪を減少させることが確認されている。また、副作用の面からも一時的な喘息悪化や気管支周囲の浸潤影出現、稀に感染症の報告はあるものの、長期にわたるデータでも気管支・肺の構造を変化させるような有意な変化はないことが報告されている<sup>5)</sup>。

しかし、気管支サーモプラスティはこの5年間で施行症例数は次第に減少しており、2023年度の当院での施行症例はなかった。これは、難治性喘息に対する生物学的製剤(Biologics)の登場と普及によるものが一因であると考えられる。最近のメタアナリシスでも、Biologicsと気管支サーモプラスティの効果は同等であることが報告されているが<sup>6)</sup>、Biologicsはなんと言っても皮下注射であり、その投与方法(治療法)の簡便さは圧倒的である。経済的負担も短期的にみた場合には、気管支サーモプラスティもBiologicsも大きな差はない。また気管支サーモプラスティは内視鏡治療に比較的慣れた施設での施行が必須になるが、Biologicsは特別な技術や設備は必要ない。

このため、難治性喘息の第一選択としてBiologicsが選択されることは避け難いことでもあろう。T2炎症に対する分子標的薬である抗IgE抗体、抗IL5抗体、抗IL5受容体抗体、抗IL4受容体 $\alpha$ 抗体に加え、気道上皮が産生するTSLPの抗体も市場投入されたことで、幅広い難治性喘息が対象となり得るようになった。Biologicsは、主としてT2炎症のカスケードの中で重要な役割を果たすサイトカイン・抗体の阻害をするものであるが、症例によっては非常に効果が高く副作用の少ない薬剤であるだけに、臨床現場では必ずしもT2炎症の特に強い症例のみに限定して使用されるというよりも、広く難治性喘息症例の治療として考慮されている傾向は否定できない。そうなると、気管支サーモプラスティの適応となるのはBiologics不応性の症例に次第に限定してくることは避けられぬことである。

これに追い打ちをかけるように2023年5月に

発表されたのが、Alair 気管支サーモプラスティシステム<sup>®</sup>の製造販売元のボストン・サイエンティフィックからの製造終了のお知らせである。2023年末をもって製造を終了する旨の通達があり、実質的に今後気管支サーモプラスティ治療の新たな実施は不可能となった。しかし、Biologicsとは全く別の機序で効果を発揮するこの治療法は、Biologics不応症例の重要な治療alternativeであり、現在も、後ろ向き症例研究ではあるが、有効性、安全性を示唆する報告が発表されていることから、再開を強く待ち望みたい。

### 3. アスピリン喘息[NSAIDs(非ステロイド系解熱鎮痛薬)不耐症]の診断；アスピリン負荷試験

我々の施設では、アスピリン喘息(NSAIDs不耐症)の診断検査であるアスピリン負荷試験を以前より行っている。NSAIDs過敏喘息(いわゆるアスピリン喘息；NSAIDs exacerbated respiratory disease；N-ERD)は、成人発症の喘息の数%を占めるとされ決して稀な病態ではなく、重症難治性喘息の一因となり得る。詳細な病態、発症原因は不明であるが、基本的な病態がプロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>の産生低下と考えられており、シクロオキシゲナーゼ(COX)1を阻害するNSAIDsに広く反応して重篤な喘息発作を生ずる。このため、外科手術後など他疾患での鎮痛剤使用などで突発的な発作を呈する注意すべき疾患である。また、N-ERDの症例は難治性喘息であることも多いので、難治性あるいは慢性症状を有している喘息患者が鎮痛剤を使用する際にNSAIDsが使用できるかどうかを判定することは非常に重要である。現在のところ、診断のゴールドスタンダードはアスピリン内服試験であるが、リスクを伴う試験であること、陽性判定は時に難しいこともあることから、医師、検査技師、看護師の経験を積んだチームでの施行が必要である。当院で行なっているアスピリン負荷試験の実際を示す(図2)。これらは谷口らの報告を改変して行なっているものである<sup>7)</sup>。

ASA (アスピリン)内服負荷試験			
負荷時刻	第 1 日目(入院日)	2 日目	3 日目
AM 9 : 30	(入院時検査 /placebo)	ASA 15mg	ASA 120mg
PM 12 : 00	placebo	ASA 30mg	ASA 240mg
PM14 : 30	placebo	ASA 60mg	ASA 480mg

谷口正実 アレルギー-2009 : 581 ; 87-96. を改変

- 1) 1 秒量が基準値の 20%以上低下
- 2) 1 秒量が基準値の 15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻閉, 鼻汁, 顔面紅潮, 結膜充血など)を認めた場合
- 3) 1 秒量が低下しなくても下記のような症状を認め、12 点以上の場合には陽性と判断する
- ①から⑥の気管支外症状 6 項目を 0 から 4 に点数化し、24 点満点中 12 点以上を陽性と判断する。

① rhinorrhea
② nasal congestion
③ redness of the face and the upper chest
④ ocular injection and/or periorbital swelling
⑤ nausea
⑥ stomach cramps

図2 当院でのアスピリン内服負荷試験

当院では、COVID-19 パンデミック前には年間 7~8 例ほどの負荷試験を行っていたが、パンデミックに入った 2020 年からの 2 年間には年間 1 例程度まで減少した。他院からの紹介、他科からの紹介が激減したことが一因であるが、2022 年度からは徐々に回復しており、2023 年度には以前の検査数に回復してきた。アスピリン負荷試験については上述のように入院で行なっているので、コロナ禍の時期には病棟内のクラスターの発生や各種報道の影響もあり、入院自体がコロナ感染リスクと捉えられてしまった時期もあったため、紹介症例数は減少したものと推察している。

## おわりに

藤田医科大学での呼吸器アレルギー診療について、2018 年からのおよそ 5 年を振り返った。医療は地球規模の環境変化(気候変動, 世界的感染症など)と人間社会の変化(新しい薬剤の登場, 経済の動向など)に大きく影響されうることを、我々はこの短期間で如実に体感することができた。疾患あるいは治療手技は環境に応じて変化

し得るので、常に最新の情報、知識の刷新が必要であることを実感する。

## 文 献

- 1) Chan AHY, et al : Effect of the COVID-19 pandemic on asthma exacerbations in New Zealand : An interrupted time series analysis. J Allergy Clin Immunol Glob. 2023 ; 26 : 100157.
- 2) Christa McPhee et al : The SARS-CoV-2 pandemic and asthma : What we have learned and what is still unknown. J Allergy Clin Immunol. 2023 ; in press.
- 3) Clemency BM et al : Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19 : A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2022 ; 182 : 42-49.
- 4) Akaba T, et al. Reduced asthma exacerbations in adult patients treated with bronchial thermoplasty. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 ; 11 : 3076-3083.
- 5) Chaudhuri R, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+) : a follow-up of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2021 : 30408-30412.
- 6) Fong K, et al. Comparing bronchial thermoplasty with biologicals for severe asthma : systematic review and network meta-analysis. Respir Med. 2023 ; 216 : 107302.
- 7) 谷口正実 アレルギー実践講座気道過敏性検査とアスピリン負荷試験の実際. アレルギー-2009 ; 581, 87-96.

## 特集

# 名古屋大学医学部附属病院アレルギー疾患治療チーム 5 年間の活動

若原 恵子\* 石井 誠\*\*

## はじめに

名古屋大学医学部附属病院では「アレルギー疾患対策基本指針」に基づき、2018年6月に診療科・職種横断的なアレルギー疾患治療チームを設置し、活動を始めた。チームリーダー、呼吸器内科、小児科、皮膚科、眼科、耳鼻いんこう科の各医師、アレルギー疾患に関する専門的知識を有する看護師、薬剤師、管理栄養士、事務担当者からなる10~12名で構成され、①難治性アレルギー疾患等患者に対する複数診療科の連携による治療体制の確立、②難治性アレルギー疾患等患者、その家族及び地域住民に対する情報提供体制の構築、③難治性アレルギー疾患等の治療、その療養環境に関する研究会等の人材育成に関する企画立案、④難治性アレルギー疾患等の治療にかかる臨床研究の推進、⑤難治性アレルギー疾患等の治療に関する外部機関への支援をその目的として掲げている。今回5年間の活動を振り返る機会をいただいたので、チーム設置以降、継続的に院内で行ってきたアレルギー勉強会を中心に報告したい。

—Key words—

アレルギー疾患対策基本指針、アレルギー疾患治療チーム、アナフィラキシー

\* Keiko Wakahara : 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科 講師

\*\* Makoto Ishii : 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科 教授

## I. アレルギー勉強会の開催内容と参加人数、参加職種

アレルギー疾患治療チーム設立後、その主な活動として院内でアレルギー勉強会を開始した。現在までの勉強会の開催内容、講師、参加人数を表1に示す。開始当初は手探りで、各診療科で扱うアレルギー疾患の勉強から始め、メンバーの得意分野や、アンケート調査のニーズをみながら演題を選出してきた。勉強会についての認知度は次第に上がり、参加人数、参加職種も回数を重ねるごとに増加、多様化している。特に、2020年度以降、COVID-19の感染症対策のためにe-learningを採用したが、これが功を奏し、最近では400名以上の職員の参加がみられている。

図1には、2019年度以降に開催された勉強会の参加者職種をまとめた。看護部の取り組みもあり、一貫して看護師の参加率が高く、2022年度では、看護師の参加が全体の79.1%となった。次いで、医師、薬剤師の順であるが、少数ではあるものの管理栄養士、診療放射線技師、臨床検査技師、理学療法士、精神保健福祉士、臨床工学技士、視能訓練士、臨床研究コーディネーターなど様々なメディカルスタッフが参加しているという点は注目に値する。

## II. アレルギー勉強会アンケート結果から

勉強会のさらなる充実を目指し、2020年以降は参加者にアンケート調査を行い、勉強会のブ

表1 アレルギー勉強会の演題と参加人数

年度	回数	開催日	場所	演題	担当科	講師	参加人数
2018年度	第1回	2019年3月4日(月) 17:30~18:30	病棟8階 大会議室	アレルギー性鼻炎 と副鼻腔炎	耳鼻いんこう科	寺西 正明	不明
				アレルギー性結膜 炎の種類と対策	眼科	安間 哲宏	
				気管支喘息の最新 治療	呼吸器内科	若原 恵子	
2019年度	第2回	2019年11月26日(火) 17:30~18:30	病棟8階 大会議室	アトピー性皮膚炎	皮膚科	棚橋 華奈	39名
				皮膚スキンケア・ 皮膚トラブル	看護部	太田 佳奈子	
	第3回	2020年2月4日(火) 17:30~18:30	鶴友会館2階 会議室	薬剤アレルギー	皮膚科	棚橋 華奈	70名
				アナフィラキシー	救急科	後藤 緑	
2020年度	第4回	2021年2月1日(月)~ 3月1日(月) WEB(楽々てすと君)	WEB(楽々てすと君)による開催	アレルギー性鼻炎 について	耳鼻いんこう科	寺西 正明	404名
				食物アレルギーの 患者プロフィール 登録と食事オー ダー	栄養管理部	田中 文彦	
2021年度	第5回	2022年2月7日(月)~ 3月7日(月) WEB(楽々てすと君) による開催	WEB(楽々てすと君)	薬剤アレルギー	皮膚科	棚橋 華奈	448名
				アナフィラキシー	救急科	後藤 緑	
2022年度	第6回	2023年3月6日(月)~ 3月24日(金) WEB(楽々てすと君) による開催	WEB(楽々てすと君)	食物アレルギー	あいち小児保健医 療総合センター アレルギー科	松井 照明	411名
				アナフィラキシー	救急科	山本 尚範	

ラッシュアップを重ねてきた。アンケートでは、勉強会や講義の内容について概ね好評をいただいております。我々スタッフも大いに励まされることとなっている。「今後希望する講義内容について」のアンケート結果を表2に示す。薬剤アレルギーや、アナフィラキシーなど実際の臨床現場で遭遇する可能性が高い項目と、疾患各論に対する希望が多いという特徴がみうけられた。詳細では、特に医師から造影剤アレルギーや、薬剤アレルギー、整形外科や歯科医師から金属アレルギーについての講義の希望などが目立ち、日常診療に直結しながら、系統的な勉強が難しい分野の需要が浮き彫りになった。また、生

物学的製剤を始めとした治療薬のアップデートにも一定のニーズが見受けられた。

### Ⅲ. アナフィラキシーショックについて

アレルギー疾患の中でも生命に直結し、治療や検査に関連して起こる可能性があり、メディカルスタッフの迅速な対応が必要な病態にアナフィラキシーショックがある。より多くのスタッフに病態や対応を知っていただくため、2019年度に初めてアナフィラキシーショックについての講義を取り入れた。救急科の先生に当院で経験した症例や、日本アレルギー学会発刊のアナフィラキシーガイドラインをふまえた、実際に

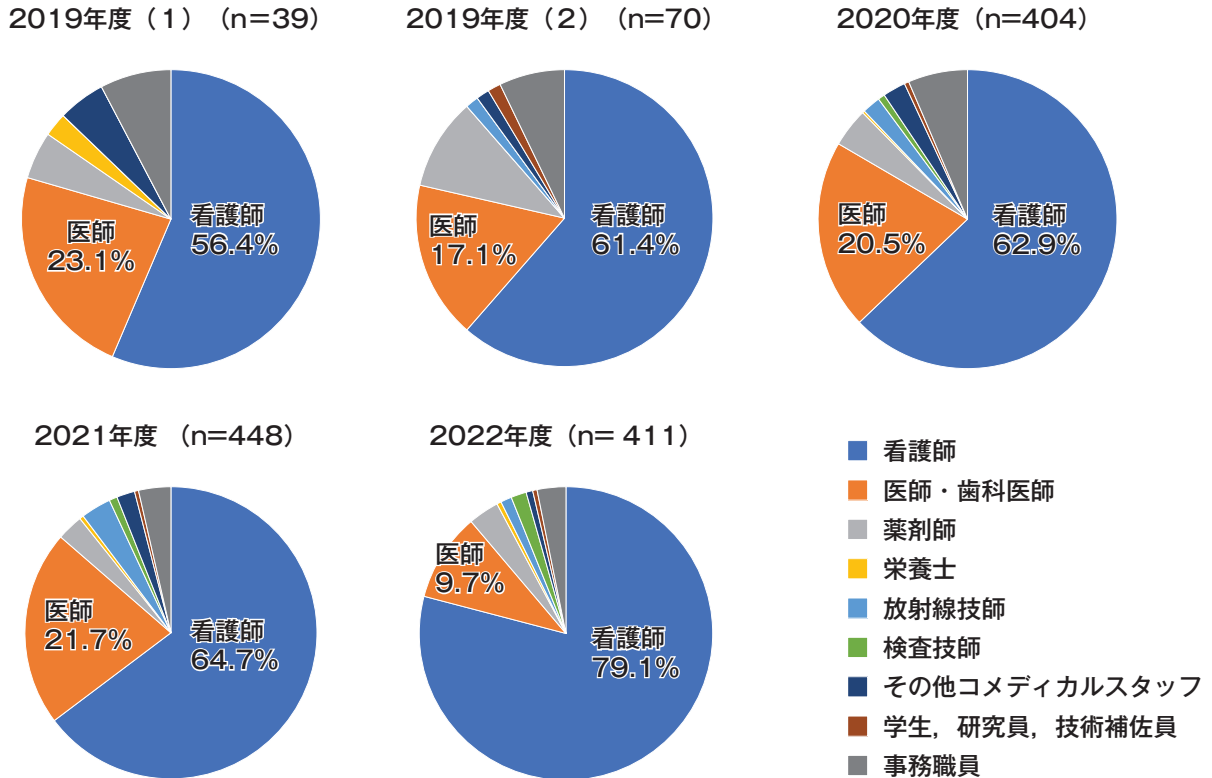


図1 アレルギー勉強会参加者職種

表2 今後アレルギー勉強会で希望する講義内容

講義内容	人数(人)
薬剤アレルギー (造影剤, 麻酔薬を含む)・輸血関連アレルギー	16
アレルギー疾患各論(アトピー性皮膚炎, 花粉症, 喘息, 食物アレルギー, 金属アレルギー, 寒暖差アレルギー, ヒスタミン中毒など)	16
アナフィラキシー	8
アレルギー治療	5
アレルギー検査	2
その他	2

即した対応についての講義をお願いし、毎回大変好評で、繰り返し講義をして欲しいという希望も強い。2020年度の2月の勉強会では、「アナフィラキシー患者の対応をした経験があるか?」「ポケットマニュアル(当院で作成し医療スタッ

フが携帯している)にアナフィラキシーのフローチャートがあることを知っているか?」の2点についてアンケート調査を行った。58名の回答者のうち、全体として47%のスタッフがアナフィラキシー患者の対応をしたことがあると答え(医



師の78%、看護師の45%、薬剤師の29%が対応経験ありと回答)、66%がポケットマニュアルにアナフィラキシーのフローチャートがあることを知っていると答えた(医師の78%、看護師の60%、薬剤師の86%、診療放射線技師の100%が知っていると回答)。以後、勉強会の回数を重ね、また新型コロナウイルスワクチンの副反応であるアナフィラキシーショック対応の重要性が社会的にも注目され、スタッフの疾患への認知度や関心はさらに高まっていることが期待される。

一方で、当院では患者安全推進部の指導のもと、インシデントレポート(ヒヤリ・ハット事例など医療事故に関連、あるいはこれにつながる事例の報告)が集積され、定期的な解析がなされている。アレルギー関連のインシデントの中では、やはりアナフィラキシーショック関連の事例が多く、カルテ記載不足・認識不足などによるインシデントも一定数認められている。今後は予防できる可能性があるアナフィラキシーショックを未然に防ぐための啓発活動も重要であると考えている。

#### IV. その他の活動と今後の展望

アレルギー疾患治療チーム、愛知県アレルギー拠点病院としての活動を通して、これまで臓器特異的疾患として取り扱ってきたアレルギー疾患を、横断的な側面からとらえなおす機会を得た。実際、チームの活動を通して、他診療科での診療・治療実態についてお互いが認識できるようになり、診療科をまたいだ勉強会の開催なども始まった。一方、この5年間は、COVID-19により通常業務の縮小が余儀なくされ、チームの活動も少なからず制約をうけた。5年前に掲げた目標の達成には道半ばではあるが、今後も少しずつでも確実に、院内のアレルギー診療レベルの向上がなされることを期待している。最後に、アレルギー疾患治療チームの皆様、会議の準備や書類作成、アンケート結果のまとめ等にご尽力いただいた事務スタッフの皆様、我々の活動にご理解、ご協力いただいた病院執行部並びに講師の先生方に深謝申し上げ、稿を終えたい。

#### 利益相反

本論文に関して筆者(ら)に開示すべきCOI状態はない。

## 特集

# 名古屋市立大学病院 - アレルギー疾患 医療拠点病院の 5 年間の活動と診療のトピックス

新実 彰 男\*

## 内容紹介

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院である名古屋市立大学病院の活動について、病院全体としての診療実績(2019年のもの)と、各科の活動については呼吸器・アレルギー内科の診療・研究実績を中心に紹介する。

## はじめに

名古屋市立大学病院は、

- ・一般社団法人日本アレルギー学会の認定教育施設であること
- ・内科、小児科、皮膚科、眼科、耳鼻いんこう科領域の診療科が全て設置され、その医師が常勤していること、または、愛知県における小児アレルギー疾患医療の中心的な役割を担っていること
- ・アレルギー疾患に関する専門的な知識と技能を有する薬剤師、看護師、管理栄養士等が配置されていること

という愛知県アレルギー疾患医療拠点病院設置要綱を全てみたし、2018年の制度設立以来拠点病院として参画している。

2023年5月1日現在で、著者が所属する内科(呼吸器・アレルギー内科)は、日本アレルギー学会員16名、うち専門医5名(うち指導医2名)を擁している。これに対して、その他の診療科は小児科が会員1名、うち専門医1名(うち指導医1名)、皮膚科が会員5名であり、当院では医師の配置がやや内科に偏っている状況である。勿論、上記設置要綱にあるように、内科以外の4診療科の全てで基本領域の専門医が在籍し、日本アレルギー学会員・専門医のほか、日本小児アレルギー学会・日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・日本鼻科学会・日本皮膚免疫アレルギー学会などの、関連学会の会員を含む常勤医がアレルギー診療を行っている。しかし医師の配置状況から、本稿では内科の活動を中心に報告させていただくことを最初にお断りしておく。

## I. 当院の診療実績

厚生労働行政推進調査事業費補助金(免疫・アレルギー疾患政策研究事業)「都道府県アレルギー疾患医療拠点病院の機能評価指標に関する研究」(研究代表者 海老澤元宏)において、2019年1月~12月における施設の診療実績調査が行われた。その際に回答したデータ(全診療科の実績の統合)を、一部修正して表に示す(表1)。

—Key words—

アレルギー診療、名古屋市立大学病院、アレルギー疾患医療拠点病院

\* Akio Niimi : 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 教授

## 1. 呼吸器・アレルギー内科の活動状況

### (1) 人材育成

2014年4月1日、名古屋市立大学病院薬剤部、

表 1 名古屋市立大学病院の診療実績(期間：2019年1月～12月)

(1)治療実績

		成人	小児
ア. 紹介受入れ患者数(人)	気管支喘息	150	36
	食物アレルギー	3	5
	アトピー性皮膚炎	106	20
	アレルギー性皮膚疾患 (蕁麻疹, 接触皮膚炎, 接触蕁麻疹, ラテックスアレルギー等)	55	6
	アレルギー性鼻炎	353	13
	アレルギー性眼疾患	52	1
	アナフィラキシー	7	0
	薬物アレルギー・薬疹	0	0
	金属アレルギー	0	—
	消化管アレルギー関連疾患 (好酸球性消化管疾患)	0	0
イ. 外来のべ受診患者数(人)	気管支喘息	4510	145
	食物アレルギー	21	28
	アトピー性皮膚炎	310	166
	アレルギー性皮膚疾患 (蕁麻疹, 接触皮膚炎, 接触蕁麻疹, ラテックスアレルギー等)	242	27
	アレルギー性鼻炎	988	122
	アレルギー性眼疾患	286	29
	アナフィラキシー	32	4
	薬物アレルギー・薬疹	0	0
	金属アレルギー	0	—
	消化管アレルギー関連疾患 (好酸球性消化管疾患)	0	0
ウ. 入院のべ患者数(人)	気管支喘息	57	31
	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	4	0
	アレルギー性気管支肺真菌症	5	0
	食物アレルギー	3	4
	アトピー性皮膚炎	3	0
	アナフィラキシー	12	1
エ. 生物学的製剤 および 分子標的薬	オマリズマブ(ゾレア®皮下注)	30	
	メボリズマブ(ヌーカラ®皮下注)	11	
	ベンラリズマブ(ファセンラ®皮下注)	14	
	デュピルマブ(デュピクセント®皮下注)	28	
	バリシチニブ(オルミエント®錠)	12	
オ. アレルゲン免疫療法 (皮下)実施患者数(人)	ダニ 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」	0	
	スギ 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」 スギ花粉	4	
	その他	3	

カ. アレルゲン免疫療法 (舌下)実施数	ダニ* *ミティキュア <sup>®</sup> ダニ舌下錠/アシテア <sup>®</sup> ダニ舌下錠	6
	スギ* *シダキュア <sup>®</sup> スギ花粉舌下錠/シダトレン <sup>®</sup> スギ花粉舌下液	16
キ. エピペン <sup>®</sup> 処方患者数(人)	0.3mg	30
	0.15mg	14
ク. 皮膚科光線療法		388
ケ. 気管支熱形成術		6
コ. 鼻腔形態改善手術		29
サ. 鼻漏改善手術		2
シ. アレルギー性眼疾患に 関連した白内障・網膜剥 離・緑内障の手術		14

## (2)検査実績

		成人	小児
ア. 検査概数： ①実施していない ②年1件以上 ③月1件以上 ④月10件以上	プリックテスト (prick-to-prick test を含む)	④	③
	パッチテスト	④	③
	肺機能検査 (スパイロ)	④	③
	呼気 NO 検査	④	①
	呼吸抵抗測定	④	③
	気道可逆性試験	④	②
	気道過敏性検査	④	②
	抗原吸入誘発試験	④	②
	食物経口負荷試験	①	①
	運動誘発試験	①	①
	薬物負荷試験	①	①
	涙液中総 IgE 定性	①	①
	鼻汁中好酸球検査	③	②
	イ. 検査の実施件数		成人
・プリックテスト (prick-to-prick test を含む) ・パッチテスト (注)プリックテストとパッチテストは診療報酬点数上は同項目である ため、区別できない		172	4
肺機能検査 (スパイロ)		6,638	84
呼気 NO 検査		638	0
呼吸抵抗測定		429	43
食物経口負荷試験		0	0
運動誘発試験		0	0
薬物負荷試験		0	0
涙液中総 IgE 定性		0	0
鼻汁中好酸球検査	12	1	

呼吸器・アレルギー内科，名古屋市薬剤師会が共同で“吸入指導ネットワーク”を設立した。当科からは竹村昌也助教(現 地域医療教育研究センター 准教授)が中心となって参画した。

活動内容は，以下のとおりである。

- ・名古屋市保険薬局薬剤師を対象とする講習会を年2回定期的に開催し，講義によって吸入薬の理論や吸入治療の基礎知識・最新情報を共有するとともに，プラセボ吸入器やテスターを参加者全員に配布してのロールプレイ形式での吸入の実技実習を行っている。
- ・吸入指導マイスター制度を設けている。講習会にて所定の講義・実習を受けた者は，「吸入指導マイスター」と認定され，認定書，マイスターバッジが渡されてマイスターリストに登録される(マイスターは更新制で，2年間有効)。
- ・吸入治療に関する情報共有ツール(薬剤師-患者-医師)として，吸入指示書，吸入デバイスの使用方法説明書(Q&A付き)，吸入手技チェックシートを含めたお薬手帳を活用している。

その他，喘息・慢性咳嗽の診療に関する講演を，勤務医・開業医，薬剤師などを対象にして定期的に行なっている。

### (2) 患者及び行政への助言・指導

名古屋市公害保健福祉課による，名古屋市在住の公害認定患者の転地療養事業(年1回秋に行われる2泊3日の短期旅行)への付き添い(患者さんの診察および喘息に関する講話)に，2008年から毎年協力している。また，2018年から愛知県公害健康被害認定審査会の会長を著者が務めており，毎月の公害健康被害者(気管支喘息・慢性気管支炎・肺気腫)の認定更新会議に当科からの委員と共に参加している。名古屋市の公害認定患者の認定・認定更新指導にも別の委員が参加している。

### (3) 診療・研究の取組

アレルギー疾患全般に幅広く対応しているが，特に重症難治性喘息患者と難治性慢性咳嗽の専

門的評価と診断，最新治療に力を入れて取り組んでいる。外来診療が主体であるが，喘息増悪などの入院例にも救急科との連携の下で対応している。

主な研究テーマは，

- ・重症難治性喘息の病態・フェノタイプ研究<sup>1)</sup>，
- ・生物学的製剤<sup>2)</sup>
- ・気管支熱形成術による治療<sup>3)</sup>
- ・難治性慢性咳嗽の病態・鑑別診断・治療法解明<sup>4)</sup>，
- ・新規治療薬の臨床試験の主導<sup>5)</sup>
- ・喘息合併慢性副鼻腔炎の病態と治療<sup>6)</sup>
- ・喘息及び咳受容体感受性亢進と胃食道逆流症・機能的消化管疾患の関連<sup>7)</sup>

などである。生物学的製剤治療に加えて，気管支熱形成術(気管支鏡を用いて気管支に熱を加えるアブレーション治療)を，局所麻酔では困難な患者では麻酔科の協力の下で全身麻酔下に施行するなどして全国有数の症例数を蓄積し，成果を挙げている。

耳鼻咽喉科の鈴木元彦准教授(現 名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院耳鼻咽喉科教授)とは早くから協力体制を築き，重症喘息と高頻度に合併する好酸球性副鼻腔炎の両者を，2科の連携により包括的に管理する体制を確立して，共同研究でも成果を挙げてきた。喘息・慢性咳嗽に関する多施設共同研究にも多数参加している。

当科の診療・研究成果が評価を受けて，著者は「日本アレルギー学会喘息予防・管理ガイドライン(JGL) 2021」<sup>8)</sup>の部会長や，「アレルギー総合ガイドライン(JAGL) 2022」成人喘息パートの編集・執筆責任者に任命され，ガイドライン作成に尽力した。JGL2024においても，著者が作成ワーキンググループ副委員長，田尻智子講師・金光禎寛講師がシステマティック・レビュー (SR) チームの委員として作成作業に参画している。咳嗽に関しても，日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2024」において，著者が咳嗽部門委員長，金光が事務局として参画している。第73回日本アレルギー学会学術大会(2024年10月京都にて開催予定)の大会長を著者が拜命している。

## II. その他の診療科の活動状況(診療科間の連携を含めて)

小児科では、野村孝泰講師を中心に、病診連携の強化による地域の小児アレルギー診療体制の構築、移行期・思春期喘息患者の小児科から内科へのスムーズな移行も取り組んでいる。食物アレルギー罹患児に経口免疫療法を導入している。人材育成では、院内外の教職員、看護師、管理栄養士、乳児院職員、保健師を対象に、アトピー性皮膚炎の管理やスキンケアの指導法、食物アレルギー児への対応、経口負荷試験の実情などについて定期的な講習会・講義を行なっている。研究では、食物アレルギー、アレルゲン特異的免疫療法に関する臨床研究<sup>9)</sup>、動物モデルを用いたアレルギー疾患の病態解明に成果を挙げている。

皮膚科では、アトピー性皮膚炎の教育入院を10日間のクリニカルパスに従って施行し、治療を行うとともに、患者に対してはアレルギー疾患の知識の確認、薬剤の使用方法については薬剤部、また食事については栄養科といった多職種との連携を含め、あらゆる側面からの治療のバックアップを図っている。またアトピー性皮膚炎の臨床試験への参加、症例導入を積極的に行なっている。内科・小児科と皮膚科の間で食物アレルギー、金属アレルギー患者におけるプリックテスト、パッチテスト施行についての協力体制を強化している。プリックテスト施行時は1泊2日の入院で、麻酔科と連携を行い、手術室にて検査を行っている。光線過敏症を検査するための専門外来も設置している。

耳鼻咽喉科では、先にも述べたように、内科との協力体制の下で上・下気道アレルギー疾患の包括的診療に取り組んでいる。研究では咽喉頭逆流症の治療に関する臨床研究<sup>10)</sup>、アレルギー鼻炎の病態モデルなどに取り組んでいる。

## おわりに

名古屋市立大学病院のアレルギー診療、研究の実態について、呼吸器・アレルギー内科の活動を中心に報告した。今後は各診療科のアレルギー学会員及び専門医が増加し、当院のアレルギー診療の更なる発展、ひいては愛知県に貢献できることを期待して稿を終える。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Kanemitsu Y, et al : Increased capsaicin sensitivity in patients with severe asthma is associated with worse clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201 : 1068-1077.
- 2) Tajiri T, et al : Specific IgE response and omalizumab responsiveness in severe allergic asthma. *J Asthma Allergy* 2023 ; 16 : 149-157.
- 3) Nishiyama H , et al : Bronchial thermoplasty improves cough hypersensitivity and cough in severe asthmatics. *Respir Med* 2023 ; 216 : 107303.
- 4) Fukumitsu K , et al : Tiotropium attenuates refractory cough and capsaicin cough reflex sensitivity in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 ; 6 : 1613-20.e2.
- 5) Niimi A, et al : Randomised trial of the P2X3 receptor antagonist sivopixant for refractory chronic cough. *Eur Respir J* 2022 ; 59 : 2100725.
- 6) Kurokawa R, et al : Nasal polyp eosinophilia and FeNO may predict asthma symptoms development after endoscopic sinus surgery in CRS patients without asthma. *J Asthma* 2022 ; 59 : 1139-1147.
- 7) Ito K, et al : Functional gastrointestinal disorders are associated with capsaicin cough sensitivity in severe asthma. *Allergol Int* 2023 ; 72 : 271-278.
- 8) 一般社団法人日本アレルギー学会. 喘息予防・管理ガイドライン 2021. 東京: 協和企画; 2021.
- 9) Tanida H ,et al : House dust mite SLIT-tablet is well tolerated in pediatric patients with controlled asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021 Jul 11. Online ahead of print.
- 10) Suzuki M, et al : Proton pump inhibitor ameliorates taste disturbance among patients with laryngopharyngeal reflux : A Randomized Controlled Study. *Tohoku J Exp Med*. 2019 ; 247 : 19-25.

## 特集

# 愛知医科大学病院呼吸器・アレルギー内科における 診療のトピックス

伊藤 理\*

## 内容紹介

呼吸器は、アレルギー疾患の病態における、重要な標的臓器である。アナフィラキシーや気管支喘息の増悪では、高度な気道狭窄を来し、速やかに治療しなければ死に至る可能性がある。近年増加しつつある疾患として、種々の薬剤に起因する薬剤性肺障害が挙げられる。本稿では、愛知医科大学病院が、愛知県アレルギー疾患医療拠点病院として活動してきたこの5年間を振り返り、呼吸器に関連する話題として、特に新型コロナウイルス感染症流行、難治性気管支喘息治療薬における生物学的製剤、薬剤性肺障害の3つに焦点をあて、紹介する。

## はじめに

愛知医科大学病院(以下、当院)は、「愛知県アレルギー疾患医療拠点病院」に指定された6病院の一つとして、アレルギー疾患対策の中心的な役割を担ってきた。当院では、小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、眼科、呼吸器・アレルギー内科など、アレルギー疾患に直接関わる診療科が、他の診療科と互いに協力しながら、多職種連携下

の診療に取り組んでいる。加えて、アナフィラキシーや気管支喘息重積発作など救急診療を要する症例については、救命救急科の強力なサポートが得られている。救急医療用ヘリコプター(ドクターヘリ)で患者を搬送することも可能な診療体制を備えている。

当院は、アレルギー疾患に関連する研究と教育、専門家育成も行っている。愛知県が主催する活動としては、愛知県アレルギー疾患医療拠点病院連携会議および愛知県アレルギー疾患医療連絡協議会に参加し、愛知県民に向けたアレルギー講演会およびアレルギー研修会では講師を務めてきた。これらの活動を通じて、アレルギー疾患を持つ患者、愛知県民、医療系学生や医療従事者にとって、アレルギー疾患の病状改善や、疾患についての理解度向上につながる一助となるならば幸いである。

本稿では、筆者の主宰する呼吸器・アレルギー内科の活動を中心に、アレルギー疾患診療に関連した話題を取り上げる。まず、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行期を振り返り、続いて、生物学的製剤を用いた成人難治性気管支喘息治療、最近増加しつつある薬剤性肺障害に焦点を当て、症例を提示して概説する。

## I. 新型コロナウイルス感染症診療における愛知医科大学の取り組み

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院に指定されて以降の過去5年の間に、我々は未曾有の呼吸器感染症、COVID-19の大流行を経験した。当院も、

—Key words—

気管支喘息、生物学的製剤、難治性喘息、薬剤性肺障害、薬剤アレルギー

\*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

行政ならびに他医療機関との協力および連携の下、2020年の流行初期から、感染患者の入院受け入れと治療を行った。人工呼吸器治療を含めた、集中治療を要する重症患者の受け入れに関しては、救命救急科が中心的な役割を果たしてきた。当院に転院搬送されたCOVID-19肺炎患者の中には、病状が急速に悪化し、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation; 膜型人工肺)の装着が必要になる例、不幸な転帰に至る例も少なくなかった。感染流行第2波において、ECMOの併用により救命し得た1症例を経験し、報告した<sup>1)</sup>。

愛知県が、COVID-19入院診療の専門病院として、岡崎市に開設した県立愛知病院には、2020年10月の設立時から2023年3月まで、継続して医師を派遣した。愛知医科大学(以下、本学)から派遣された呼吸器科医は、名古屋大学、名古屋市立大学、藤田医科大学から派遣された医師とともに、疾患と入退院の管理全般に関する重責を担った。2022年4月から2023年3月の1年間は、山口悦郎(本学名誉教授)が県立愛知病院長を拝命した。愛知病院のスタッフ、行政ならびに県内各医療機関の協力により、無事難局を乗り越えることができた。

効果的なワクチンや抗ウイルス薬の開発により、COVID-19患者の死亡率や重症化率は低下したものの、感染者数が爆発的に増加したことに伴い、COVID-19後遺症が世界的な臨床課題となった。本学では、馬場研二(当時本学メディカルクリニック所長・教授、現呼吸器・アレルギー内科特命教授)が中心となり、社会問題となった当初からCOVID-19後遺症に関する専門外来診療を行ってきた。馬場は、わが国のCOVID-19後遺症診療における代表者の一人であり、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント」の編集に、初版から現在の第3.0版<sup>2)</sup>まで、継続して携わっている。

## II. 新型コロナウイルス感染症流行期のアレルギー疾患診療

COVID-19流行は、アレルギー疾患診療、特に気管支喘息診療に大きな影響を与えてきた。流行

初期は、ウイルスが強毒株であった上に、迅速に診断する検査法も普及しておらず、ワクチンも未開発の状況であった。そのため、COVID-19もしくは感染が疑われる患者に対しては、喘息増悪時にネブライザー使用を避けざるをえない状況が続いた。日本呼吸器学会等からの指針、「喘息予防・管理ガイドライン2021」<sup>3)</sup>や「アレルギー総合ガイドライン2022」<sup>4)</sup>にも、感染が疑われる場合は呼吸機能検査を避ける、と記載されたこともあり、当院でも呼吸機能検査や呼気一酸化窒素濃度測定の数値は激減した。一方で、マスク着用が普及していた間は、アレルゲン吸入曝露や呼吸器ウイルス感染を防止、減らす効果もあったため、喘息増悪により救急外来を受診したり、入院する患者数は抑制された。

COVID-19の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」上の位置づけが、2023年5月に第5類に引き下げられた。以降は、呼吸機能検査やネブライザー使用など、通常の呼吸器診療が行い易い環境になっている。一方で、インフルエンザウイルスやRSウイルスなどの感染流行が、喘息増悪による受診や入院につながっている。

## III. 生物学的製剤による難治性喘息治療

アレルギー疾患医療拠点病院の活動が始まってからの5年間で、気管支喘息の診療において、“treatable traits”(治療可能な形質・特徴)<sup>5)</sup>と“clinical remission”(臨床的寛解)<sup>6)</sup>という、治療目標に関する概念が話題となってきた。喘息治療の基本は、ICS (inhaled corticosteroid; 吸入ステロイド薬)であり、ICSと吸入長時間作用性気管支拡張薬、特にLABA (long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist; 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬)の配合剤が、治療薬として普及している。2020年以降の話題として、ICSとLABAに、LAMA (long-acting muscarinic acetylcholine receptor antagonist; 長時間作用性抗ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬)を配合した、トリプル製剤の登場が挙げられる<sup>3,4)</sup>。トリプル製剤等を含めた薬物治療を行っても、十分コントロールでき



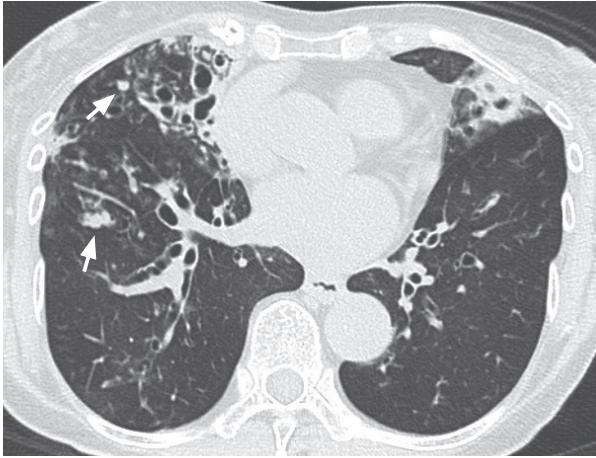


図1 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の胸部 CT 画像  
右肺中葉および左肺舌区を中心とした気管支拡張を認める。  
白矢印は気管支内を占有する粘液栓を示す。

ない難治性喘息においては、増悪などを契機に経口ステロイド薬が使用され、連用せざるを得ないこともある。経口ステロイド薬の減量や中止、喘息増悪の抑制、臨床的緩解への到達のために、生物学的製剤の効果が期待されている<sup>3,4,7)</sup>。我が国で喘息治療薬として認可されている生物学的製剤には、抗 IgE 抗体薬オマリズマブ(ゾレア®)、抗 IL-5 抗体薬メポリズマブ(ヌーカラ®)、抗 IL-5 受容体  $\alpha$  抗体薬ベンラリズマブ(ファセンラ®)、抗 IL-4 受容体  $\alpha$  抗体薬デュピルマブ(デュピクセント®)、抗 TSLP 抗体薬テゼベルマブ(テゼスパイア®)の5剤がある。これらのうち、この5年間に、2018年デュピルマブと2022年テゼベルマブが新たに加わった。

当院でも、難治性喘息の治療のためにこれら生物学的製剤を導入し、効果を得てきた。ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis；アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)を合併した難治性喘息に対し、ベンラリズマブが奏効した症例を紹介する。

喫煙歴の無い80歳代女性で、気管支喘息発症後約45年経過していた。他院でICS/LABA配合剤(ブデソニド/ホルモテロール配合剤シムビコート®)の吸入治療を行っていたが、病状が安定せず、プレドニゾロン10mg/日が追加された。呼吸困難が悪化したため、当院を紹介され、喘息増悪として緊急入院となった。入院時の胸部CT

所見(図1)では、両側の気管支拡張に加え、粘液栓と考えられる陰影を認めた。血液検査では、白血球数15,700/ $\mu$ L、好酸球数1,727/ $\mu$ Lと好酸球増多を認め、IgE 4240 IU/mLと高値、アスペルギルスに対する特異的IgEはクラス5と強陽性であった。喀痰培養で*Aspergillus fumigatus*が検出され、血清中のアスペルギルスに対するIgG抗体が陽性であったことから、ABPAと診断した。入院後、喘息増悪に対してプレドニゾロンを増量し、症状が改善したため退院となったが、プレドニゾロン10mg/日が必要なことに加え、ステロイド内服下でも血中好酸球数1,000/ $\mu$ L以上が続いた。そのため、ベンラリズマブ注射を導入したところ、好酸球数は0/ $\mu$ Lとなり、自覚症状と呼吸機能も改善し、プレドニゾロンを減量、中止することができた。

#### IV. 薬剤性肺障害

薬剤性肺障害とは、「薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害の中で、薬剤と関連があるもの」と定義される<sup>8)</sup>。死に至るような重篤な有害事象を起こしうる病型としては、薬剤性間質性肺炎や肺胞出血が重要である。抗癌剤、関節リウマチ治療薬、漢方薬、インターフェロン、アミオダロンなどが、薬剤性間質性肺炎を引き起こす可能性がある薬剤として知られている<sup>8)</sup>。悪性腫瘍に対する新たな治療薬である、分子標的薬や免疫チェック

ポイント阻害薬(抗PD-1抗体, 抗PD-L1抗体, 抗CTLA-4抗体)による薬剤性間質性肺炎の併発や報告例が増加している。当院でも, 薬剤性肺障害例を数多く経験してきた。最近話題となっている薬剤のうち, 2種類を取り上げ, 紹介する。

Poly ADP-ribose polymerase (PARP)を選択的に阻害し, 細胞増殖に必要なDNAの修復を妨げることで抗腫瘍効果を発揮する, 新たな経口分子標的薬PARP阻害薬が開発され, 普及してきた。わが国では, オラパリブ(リムパーザ®)は卵巣癌, 乳癌, 前立腺癌, 膵癌に, ニラパリブ(ゼジューラ®)は進行卵巣癌のみに適応がある。

我々は, ニラパリブにより, アレルギー機序を介して発症した薬剤性間質性肺炎例を経験した<sup>9)</sup>。本症例は, 卵巣癌に対してニラパリブを開始した5か月後に, 貧血を主とする骨髄毒性が先行し, 肺障害を発症した。薬剤中止後も肺病変は更に進行したが, 幸いにもステロイド治療により軽快した<sup>9)</sup>。今後, PARP阻害薬が複数の癌種に適応が広がることや, 免疫チェックポイント阻害薬と併用されることが予想されており, 薬剤性肺障害を併発する症例が増加することが見込まれる。PARP阻害剤による薬剤性肺障害は, 重篤な経過を辿る可能性もあるため, 常に留意すべきである<sup>10)</sup>。

漢方薬は, 使用される頻度も高く, 薬剤性肺障害の原因として重要である<sup>8)</sup>。漢方薬による薬剤性肺障害の70~85%で黄芩(オウゴン)が含まれる。オウゴンを含有する漢方薬には, 小柴胡湯などに加え, 便秘や痔核などに効果を持つ乙字湯がある。当院では, 乙字湯による薬剤性肺障害を過去3例経験した。そのうち, 60歳代女性の1例を紹介する。便秘に対して乙字湯が処方された14日後に肝機能障害を来し, 22日後に呼吸不全を伴う薬剤性間質性肺炎に陥り緊急入院した。重症呼吸不全に進展したが, ステロイドパルス療法により軽快した。アレルギー機序の薬物性肝障害と薬剤性肺障害の合併と診断した<sup>11)</sup>。

薬剤性肺障害は, 呼吸器やアレルギー, 癌の分野にとどまらず, 全ての診療科で経験しうる。死に至る, もしくは集中治療を要する, 重篤な有害

事象も稀ではないため, 早期に発見し, 原因薬剤を中止すること, 状況に応じてステロイド治療を開始することが重要である。また, 原因となった薬剤, もしくは被疑薬の安易な再投与は避けなければならない。

## おわりに

愛知県アレルギー疾患医療拠点病院としての, 当院呼吸器・アレルギー内科における診療と最近の話題を紹介した。アレルギー疾患に関しては, 難治性疾患の病態解明や治療薬の開発など, 多くの課題が残されている。アレルギー疾患診療を一層充実したものとするため, 他の医療機関や行政と連携しながら, 引き続き全力を尽くしていきたい。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり, アレルギー疾患診療および教育活動に, 多大なる貢献をいただいた, 小児科縣裕篤先生をはじめ愛知医科大学病院のスタッフの皆様, アレルギー疾患ならびにCOVID-19診療と病診連携にご協力いただいた多くの方々に深謝いたします。

## COI開示

アストラゼネカ株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, サノフィ株式会社, 杏林製薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

## 文献

- 1) 岡田茉莉花, 他: ECMO導入により救命できた重症新型コロナウイルス肺炎の1例. 呼吸臨床 2021; 5: e00136.
- 2) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き. 別冊 罹患後症状のマネジメント第3.0版. 2023年10月20日
- 3) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修: 喘息予防・管理ガイドライン2021, 協和企画, 東京, 2021.
- 4) 一般社団法人日本アレルギー学会作成: アレルギー総合ガイドライン2022, 協和企画, 東京, 2022.
- 5) Shrimanker R, et al: A new approach to the classification and management of airways diseases: identification of treatable traits. Clin Sci (Lond) 2017; 131: 1027-1043.

- 6) Menzies-Gow A, et al : An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ; 145 : 757-765.
- 7) Brusselle G, et al : Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 157-171.
- 8) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版. 2018.
- 9) 米澤利幸, 他 : ニラパリブによる薬剤性肺障害の1例. *日本呼吸器学会誌* In press.
- 10) He Z, et al : Interstitial lung disease in patients treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) : analysis of results from clinical trials and the FDA adverse events reporting system database. *Int J Gynecol Cancer* 2023 ; 33 : 1237-1246.
- 11) 片野拓馬, 他 : 薬物性肝障害が先行した乙字湯による薬剤性肺障害の1例. *アレルギー* 2023 ; 72 : 388-392.

## 特集

あいち小児保健医療総合センターの  
活動と診療のトピックス

伊藤 浩明\*

## 歴史と沿革

あいち小児保健医療総合センター（以下、当センター）は2001年11月に愛知県大府市に開設した県立の小児専門病院である。アレルギー科（以下、当科）は開設初日から診療を開始して、特に食物アレルギーの診療拠点として発展を遂げてきた。

開設当初は、隣接する国立療養所中部病院（現：国立長寿医療研究センター）で気管支喘息の長期施設入院療法を行っていた患者を受け入れ、県立大府養護学校（現：特別支援学校）や心療科（児童精神科）と密に連携した診療を行っていた。しかし、吸入ステロイドや長時間作用性 $\beta$ 2刺激薬の普及などにより、こうした長期入院療法を必要とする患者は皆無となった。ステロイド忌避による重症アトピー性皮膚炎の入院も減少し、最近ではそうした事例は児童虐待を考慮しながら診療している。

## I. 診療体制

当科は、免疫・アレルギーセンターの一部門としてセンター長の伊藤を中心に医長4人（保健室

長兼務1名を含む）とフェロー6人が在籍している（2023年度）。免疫・アレルギーセンターのもう一部門として感染免疫科があり、自己免疫疾患、自己炎症疾患、リウマチ性疾患、炎症性腸疾患などについて愛知県内の患者の多くを診療している。その中で、消化管アレルギーや好酸球性腸炎は、両科共同で診療を行っている。

また、救急は専門特化した救急科が、一般的な気管支喘息発作や細気管支炎などは総合診療科が診療し、重症化すれば集中治療科（PICU）が管理している。一方、耳鼻いんこう科は難聴、眼科は斜視及び特殊な小児眼科疾患の診療を中心としている。皮膚科は名古屋市立大学からの非常勤外来となっている。そのため、これらの診療科には、鑑別診断や境界領域疾患、重症例などについてコンサルテーションを行いながら、アレルギー診療全般はアレルギー科が全て担当している。

## II. 診療

当科の診療は、連日午前・午後の専門外来と、日帰り入院を基本とした食物経口負荷試験（8件/日）、食物+運動負荷試験（週3件）が中心である。そこに、消化管アレルギー（FPIES；Food protein induced enterocolitis syndrome）に対する負荷試験や治療入院、薬剤・周術期アレルギーの診断、アトピー性皮膚炎の治療入院、そして経口免疫療法などが加わってくる。

当科の診療・研究の基礎を支えるツールとして、

—Key words—  
食物アレルギー、経口免疫療法、栄養食事指導、小児アレルギーエドゥケーター

\* Komei Ito：あいち小児保健医療総合センター、  
センター長 兼 免疫・アレルギーセンター長

2013年に発表したAnaphylaxis Scoring Aichi (ASCA)スコアがある<sup>1)</sup>。これは、食物経口負荷試験で誘発された症状を点数化するシステムで、開発時から10年以上一貫して使用し、データベースを蓄積している。これにより、歴代のスタッフが共通の症状記録を行うことができ、過去の成績ともダイレクトに比較して統計学的な処理にも利用できる。

経口免疫療法は、2010年から急速法を開始して、その後5年間くらいは毎年数十人の治療入院を行った<sup>2)</sup>。その成果は顕著であり、重症な食物アレルギーでも「治す」ことができるという手応えを得られたが、より安全で負担の少ない治療の選択が時代の趨勢となってきた。2015年からは外来ベースの緩徐微量経口免疫療法(SLOIT；slow low-dose oral immunotherapy)が中心的なプロトコルとなった<sup>3)</sup>。

現在は、その応用型として2種類のアレルゲンを同時に治療するダブルSLOITや、1年分の増量を2週間の入院で行う入院SLOIT、近年増加しているピーナッツや木の実類に対するSLOITなど、患者のニーズに応じた様々な変法も行っている。

### Ⅲ. 栄養食事指導

管理栄養士による栄養食事指導の方法を確立し、指導のできる管理栄養士を育成することは、当科の大きな役割である。特に、原因アレルゲンをタンパク質量に換算して定量的に摂取しながら、許容できる加工食品や料理に応用していく指導法を「おいしく治す食物アレルギー攻略法」(2014年初版)<sup>4)</sup>にとりまとめ、全国に普及させてきた。

### Ⅳ. 研究

当科の研究は、①診療成績を様々な角度から解析する自主研究、②正確に診断した食物アレルギー患者の情報や試料(血清・遺伝子・糞便など)を共同研究者に提供して解析するもの、③関係する社会的な取り組みから得られた情報をまとめたもの、に大別される。

公的研究費としては、厚生労働科学研究費・AMED(国立研究開発法人日本医療研究開発機構)の研究(開発)分担者として、国立病院機構相模原病院(海老澤元宏部長)を代表とする多くの研究班、アレルギー発症に関わる網羅的遺伝子解析(研究代表者：玉利真由美 東京慈恵会大学総合医科学研究センター基盤研究施設(分子遺伝学)教授)などに参加している。

日常的に継続している共同研究として、藤田医科大学アレルギー疾患医療学(松永佳世子特任教授)と、多くのアレルゲンに関する網羅的プロテオーム解析からエピトープ解析を行っている。また、名古屋学芸大学管理栄養学部(和泉秀彦学部長)とも鶏卵・牛乳・大豆などのアレルゲン分析や食品加工に伴う変化などを共同研究している。その他、全国の大学(農学系・工学系を含む)や関連企業との共同研究も、多数進行中である。

これらの研究成果の多くは、診療ガイドラインや診療の手引きにも引用され、その作成における主要な役割を果たしている。

### Ⅴ. 人材育成

臨床・研究を通じた人材育成は当科の重要な活動であり、これまでに現役を含めて55人の小児アレルギー科医が在籍した。そのうち36人は現在愛知県内で、その他の卒業生は北海道から沖縄まで全国で活動している(図1)。

管理栄養士を育成することも当科の伝統である。当科で非常勤雇用した管理栄養士、および認定NPO法人アレルギー支援ネットワークなどから研修を受け入れた多数の管理栄養士が、臨床現場で患者指導に関わり、指導法の確立、資料の作成から学会発表・論文執筆まで行っている。活動している管理栄養士及び看護師は、日本小児臨床アレルギー学会が認定する小児アレルギーエデュケーター(PAE)の資格を取得して、全国的な学会・研修会の講師としても活躍している。

また、名古屋学芸大学では食物アレルギーに関する選択科目(15コマ)の学生講義のうち6コマを担当し、小児栄養学教室(榎村春江准教授)

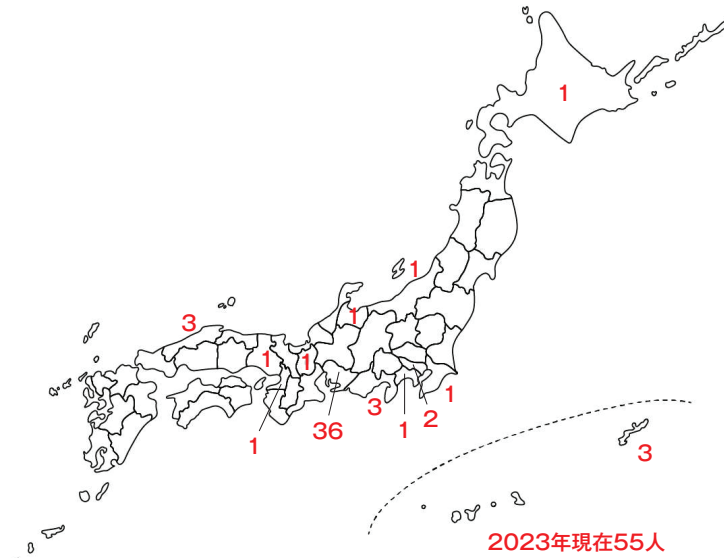


図1 愛知小児アレルギー科在籍者の分布

の卒業研究としてアレルギー児に対する教育や栄養摂取・骨密度・体格評価などにも取り組んでいる(図2)。

## VI. 社会啓発活動

公的な社会啓発活動として、愛知県および名古屋市などの教育委員会におけるアレルギー対策委員会、名古屋市公害保健課のアレルギー検診事業などがあり、各種の手引き作成などに関与してきた。

一方、当科の社会啓発活動の主力は、アレルギー支援ネットワークの活動を通じたものであり、その中心は今年で18年目となるアレルギー大学事業である<sup>5)</sup>。これは、保育士、教員、栄養士、調理員など専門職に向けた連続講座で、コロナ禍をきっかけに全国向けのオンデマンド配信にスタイルを切り替えて継続している。基礎・初級・中級・上級講座(それぞれ4コマ)、それに付随する実習コース、及び「研究実践講座」からなる。また、保育・栄養学科の学生向け「アレルギー大学ベーシックプログラム」も、毎年数百人の参加者を持つ1日講座となっている。

アレルギー支援ネットワークは、東海地区で

活動する約40団体の患者会に対する活動支援を行っている。最近はオンラインで全国の患者が集まる企画も増やし、当科のスタッフも参加して交流すると同時に、こうした社会啓発活動を直接経験する機会を得ている。

栄養指導事業として、当科でトレーニングした管理栄養士が地域のクリニックで栄養食事指導を行う活動を10年間継続している。現在、6人の管理栄養士が、愛知・岐阜・三重県で合計14クリニックに出向いて指導を行っている。こうした活動を通して、管理栄養士がアレルギーの指導を行う病院・クリニックが次第に増加しており、そうした管理栄養士たちが互いに顔の見える関係となれる地域連携の構築も視野に入れて活動を進めている(図2)。

## おわりに

当科の特徴は、県立病院としての医療活動だけでなく、対外的にも多くの組織と共同した活動を行っていることである。それは、狭義の医学・医療の範囲に留まらず、学際的な研究分野から行政、教育、産業、患者会活動まで網羅したつながりの中にある。これは、疾患の根本的な原

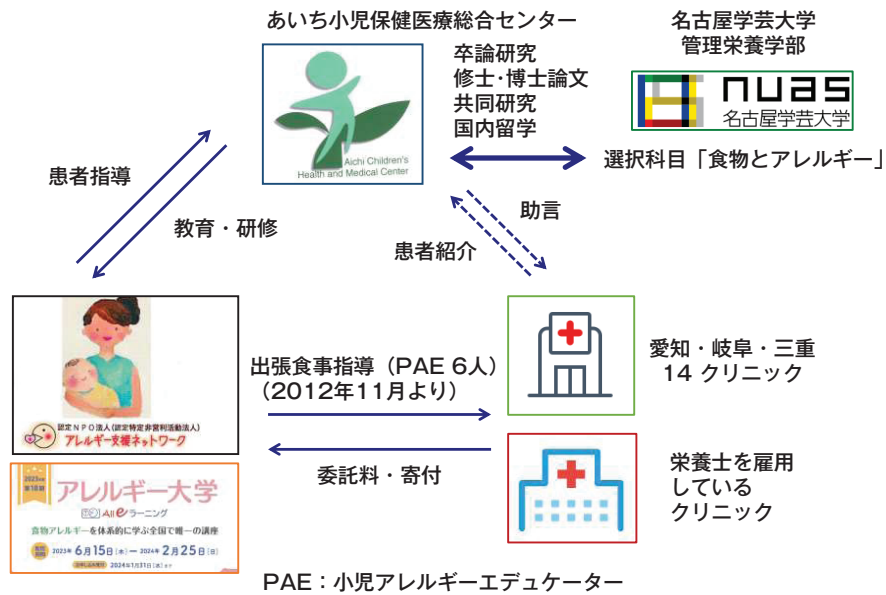


図2 地域を支える管理栄養士の育成

因と対策の最終手段が社会の中にあるという、アレルギー疾患の本質による。

そして何より大切なのは、あらゆる分野で人材を育成することと、活動している人材同士が有機的なつながりを持っていることであり、専門医もその役割の一端を担う立場にあると考えている。

### 利益相反

本稿に関し、筆者に開示すべき利益相反はない。

### 文献

- 1) 日野明日香, 他: 食物経口負荷試験における新たなスコアリングシート”Anaphylaxis Scoring Aichi (ASCA)”の提案と検討. アレルギー 2013 ; 62 : 968-979.
- 2) Furuta T, et al. : Exercise-induced allergic reactions on desensitization to wheat after rush oral immunotherapy. Allergy 2020 ; 75 : 1414-1422.
- 3) Sugiura S, et al. : Slow low-dose oral immunotherapy : threshold and immunological change. Allergol Int 2020 ; 69 : 601-609.
- 4) 伊藤浩明(監修), あいち小児保健医療総合センターアレルギー科(作成): おいしく治す食物アレルギー攻略法改訂第2版. 名古屋, 2018
- 5) 認定NPO 法人アレルギー支援ネットワーク: アレルギー大学, 2023.8.31 閲覧, <https://alle-net.com/alleday/>

## 原著

# 膀胱留置カテーテルを用いた経皮経肝胆囊ドレナージの有用性について

永田二郎\* 脇田久\* 加藤純\*\* 野村直孝\*\*\*

## 内容紹介

療養病棟に入院中患者の急性胆嚢炎・胆管炎症例に対して、膀胱留置カテーテルを用いたドレーン管理を行った。対象は当院に入院中の患者で、CT・USにより急性胆嚢炎・胆管炎と診断した8症例に対して、経皮経肝胆囊ドレナージを施行後、拡張術を経て膀胱留置カテーテルを胆嚢内に挿入した。ドレナージ後は速やかに解熱し、検査データの改善が得られ、胆嚢炎・胆管炎の再発は認めなかった。療養病棟入院中の患者は、高齢・意識障害・ADL低下などにより通常の治療がためられることが多く、より侵襲の少ない治療法が望ましい。胆嚢ドレナージは、急性胆嚢炎のみならず、急性胆管炎に対しても有効な治療法であり、膀胱留置カテーテルを用いた胆嚢ドレナージは、療養病棟入院中の急性胆嚢炎・胆管炎症例に対して有用であると考えられた。

## はじめに

療養病棟に入院中患者の発熱原因としては、カテーテル由来血流感染 (catheter-related

bloodstream infection ; CRBSI) や誤嚥性肺炎、尿路感染などが多いとされるが、その他に急性胆嚢炎・胆管炎も原因のひとつとして挙げられる。急性胆嚢炎については基本的に外科治療が選択され、急性胆管炎については内視鏡的逆行性胆道ドレナージ術 (endoscopic retrograde biliary drainage ; ERBD) や内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy ; EST) などの侵襲を伴う治療が必要となる。しかし療養病棟入院中の患者においては、高齢・意識障害・ADL低下などのために大きな侵襲を伴う治療がためられる場合が多い。

今回、療養病棟に入院中患者の急性胆嚢炎・胆管炎症例に対して、経皮経肝胆囊ドレナージ (percutaneous transhepatic gallbladder drainage ; 以下、PTGBD と略す) を施行し、その後2回の拡張術の後、最終的に膀胱留置カテーテルを用いたドレーン管理を行い、その有用性について検討を行った。

## 1. 患者背景

2021年12月から2023年10月までの間に、療養病棟に入院中の患者で、発熱をきたし、CT・USにより急性胆嚢炎・胆管炎と診断した8症例を対象とした(表1)。症例は、男性4例、女性4例で、年齢は63歳から100歳、平均82.4歳であった。原疾患は多彩であり、意思疎通困難な症例が多く、ADLは全例全介助であった。中心静脈栄養が4例、胃瘻からの栄養が2例、介助によ

### — Key words —

急性胆嚢炎・胆管炎, PTGBD, 膀胱留置カテーテル, 療養病棟

\* Jiro Nagata : 医療法人来光会尾洲病院副院長

\* Hisashi Wakita : 医療法人来光会尾洲病院病院長

\*\* Jun Kato : 医療法人来光会尾洲病院医局長

\*\*\* Naotaka Nomura : 野村医院院長



表1 症例

症例	性別	age	原疾患	発熱	WBC	CRP	GOT	GPT	$\gamma$ GTP	T.bil	CBDS
				℃	/ $\mu$ l	mg/dl	U/I	U/I	U/I	mg/dl	
1	男	80歳代	前立腺がん, 胸部大動脈瘤	38	6,000	17.2	23	8	8	0.3	あり
2	女	60歳代	くも膜下出血	39.3	9,800	-	552	252	256	3.8	あり
3	女	90歳代	高度認知症	38.4	10,200	4.53	927	674	-	3.5	あり
4	男	80歳代	筋萎縮性側索硬化症	38.3	14,900	12.2	241	96	229	3.1	あり
5	女	70歳代	高度認知症	39.2	20,600	33	193	89	75	2.1	あり
6	男	80歳代	パーキンソン病, 低血糖性脳症	39.2	10,100	2.59	418	240	259	1.6	あり
7	男	70歳代	アルコール依存症, 廃用症候群	37.2	17,100	48.3	72	83	250	0.8	なし
8	女	100歳代	高度認知症, 変形性膝関節症	39	17,300	24.9	1,000	715	109	1.7	あり

る経口摂取が2例であった。37.2度から39.3度の発熱で発症し、発症からPTGBD挿入までの期間は0から3日で、多くは発症翌日までにPTGBDが施行されていた。

検査データでは、白血球増多と高CRP血症を呈し、8例中6例は肝機能異常とビリルビン値の上昇を認め、胆道造影を行うと8例中7例に総胆管結石(common bile duct stone; CBDS)を伴っていた。

## 2. 方法

まず、初回に胆嚢を穿刺し、7Frピッグテイルカテーテル(SBカワスミ社の7Fr PTCDセット)でPTGBDを施行した。ピッグテイルカテーテルは内腔が狭く、つまりやすいことから、後日拡張術を行うこととした。PTGBDの1週間後に日本コヴィディエン社のトロッカーアスピレーションキット(12Fr ArgyleTM)に交換した。さらにその1週間後に14Fr膀胱留置カテーテル(シリコン製)に交換したが、まずガイドワイヤーに沿って14Frのダイレーターで拡張を行った後に、ダイレーターを抜去し、瘻孔に沿って造影剤を注入(図1)して胆嚢内に14Fr膀胱留置カテーテルを挿入した。カテーテルの側孔からゾンデを

通し(図2)、ガイドワイヤーと瘻孔の方向を透視下で観察しながら、確実に胆嚢内にバルーンが入ることを確認した(図3)。造影剤で胆嚢を適度に拡張させておくことにより、カテーテルの挿入は比較的容易に行うことが可能であった。なお、バルーンによりカテーテルが胆嚢内で固定されるため、皮膚への縫合固定は不要である。

膀胱留置カテーテルの交換は、6~8週毎にベッドサイドで行った。ベッドサイドでのカテーテル交換は、バルーン内の蒸留水を抜いてカテーテルを抜去し、留置されているカテーテルの長さを確認した後、皮膚の消毒を行った。次に、新しいカテーテルにゼリーを塗布して瘻孔に沿ってカテーテルを進め、バルーンを膨らませて固定した(図4)。

## 3. 結果

8例中6例は、肝機能異常とビリルビンの上昇を認めており、急性胆管炎と考えられ、急性胆管炎の重症度判定基準<sup>1)</sup>によれば、6例中4例がGrade IIの中等症であり、2例がGrade Iの軽症であった。重症度判定基準によるGrade IIIの重症急性胆管炎の症例はみられなかった。

また8例中2例の急性胆嚢炎症例は、急性胆

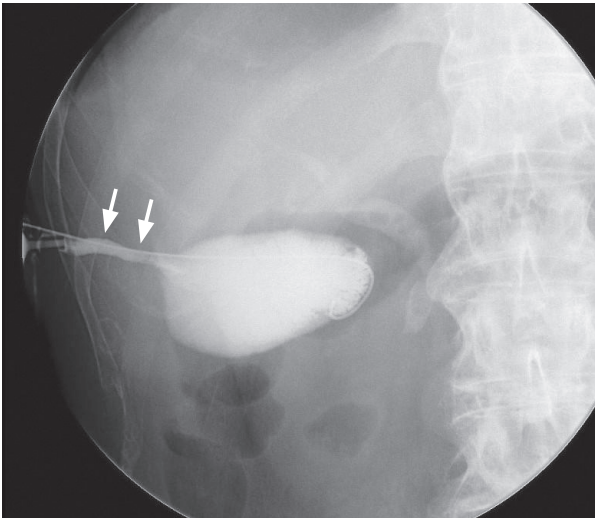


図 1 14Fr ダイレーターを抜去して瘻孔に造影剤を注入 (矢印)

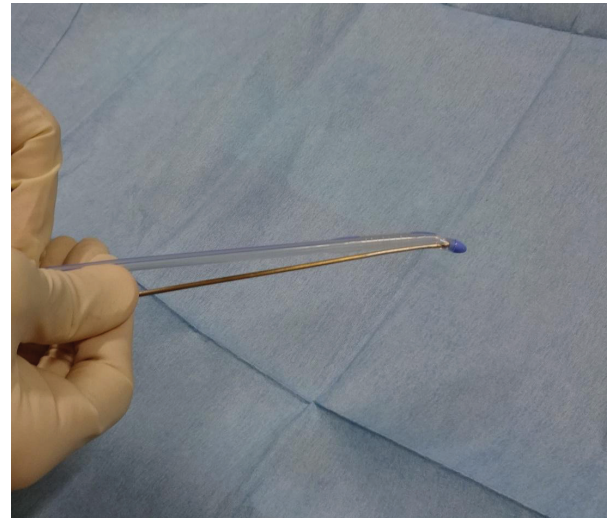


図 2 カテーテルの側孔からゾンデを通したところ

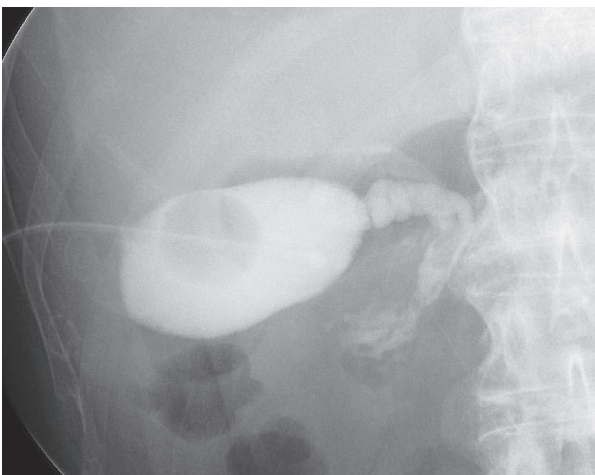


図 3 胆嚢内に入った膀胱留置カテーテルからの造影  
総胆管結石を認め、造影剤は十二指腸に流出している



図 4 ベッドサイドでのカテーテルの交換

嚢炎の重症度判定基準<sup>1)</sup>によれば、1例がGrade IIで1例がGrade Iであり、Grade IIIの重症急性胆嚢炎の症例は認めなかった。

急性胆管炎・急性胆嚢炎どちらについても、ドレナージ後は速やかに解熱しており、ドレナージ前後の検査データを比較すると、おおむね1週間後にはデータの改善が得られていた。

膀胱留置カテーテルは閉塞することなく、1日約100~150mlの胆汁排泄を認めており、胆嚢炎・胆管炎の再発は認めなかった。膀胱留置カテー

テルの交換は、6~8週毎にベッドサイドで行った。

8例中5例が死亡しているが、症例1は初回ドレナージの1ヶ月後に胸部大動脈瘤破裂、症例3は4ヶ月後に誤嚥性肺炎、症例4は11ヶ月後に誤嚥性肺炎、症例5は3ヶ月後に下血、症例6は2ヶ月後に誤嚥性肺炎のために死亡しており、胆道系感染によるものは認めなかった。

PTGBDについては、材料費を含めて手技料は算定可能であり、アスピレーションキットへの交換では手技料がドレーン法(25点)に限定され

たが、材料費は算定可能であった。膀胱留置カテーテルへの交換はドレーン法のみ算定であり、材料費は算定不可であった。しかし、膀胱留置カテーテルは比較的安価であることと、日々の排液処置がドレーン法として1日25点算定可能であることから、材料費については十分カバーできると考えられた。

#### 4. 考察

急性胆嚢炎に対する標準的な治療は、胆嚢摘出術であり、急性胆管炎については、内視鏡的逆行性胆道ドレナージ(ERBD)や内視鏡的乳頭切開術(EST)などの侵襲を伴う治療が行われる。しかし療養病棟入院中の患者の場合、高齢やさまざまな併存病変のために術後合併症や死亡率は高くなることが予想され、治療がためられる場合が多い。今回検討を行った8症例のうち5症例が短期間のうちに他病死していることから、療養病棟入院中患者の急性胆嚢炎・胆管炎に対する治療については慎重であるべきである。

急性胆管炎のドレナージとしては、内視鏡的胆管ドレナージまたは経皮経肝胆管ドレナージが妥当ではあるが、療養病棟入院中の患者では内視鏡の挿入自体がリスクを伴い、呼吸を止めることも難しいため、エコー下の経皮経肝胆管ドレナージも困難と言わざるを得ない。胆嚢結石の嵌頓による急性胆嚢炎については、PTGBDにより嵌頓が解除され、次第に正常な胆汁排液がみられる場合がほとんどであり<sup>2)</sup>、仮に総胆管結石の合併があったとしても将来の胆管炎の発生を防ぐことができると考えられる。

一方総胆管結石による急性胆管炎においては、ほとんどの場合胆嚢管の合流部は開存していると考えられ、実際に6例の急性胆管炎症例のすべてにおいて、直後からの胆汁排液が継続して認められ、速やかに上昇した肝胆道系酵素の検査データの改善が得られている。直接的な胆管のドレナージとはならないものの、PTGBDは、他の胆道ドレナージに比して容易であり、安全に行いうることから、リスクの高い症例における急性胆管炎に対するドレナージのひとつの手

段として考慮すべきと考えられる。

今回の症例において、重症度判定基準のGrade IIIの重症急性胆管炎はみられなかった。これは、療養病棟入院中の患者の発熱症例に対して速やかにCT・USが施行され、発症からPTGBD挿入までの期間が短かったことに起因すると考えられた。救命率が低いとされてきた急性閉塞性化膿性胆管炎の報告<sup>3)</sup>によれば、その予後はドレナージの開始時期に大きく左右され、初発症状からドレナージまでの期間が長ければ、DIC・ショックから致命的となるとされる。よって急性胆管炎に対する早期のドレナージは重要である。

胆嚢ドレナージ法としては、経皮経肝胆嚢吸引穿刺法(percutaneous transhepatic gallbladder aspiration; PTGBA)がPTGBDと臨床的効果が同等であったとする報告<sup>4)</sup>もあるが、外科手術を前提とする過渡的な治療法としての位置づけであり、長期的な効果は望めない。近年、内視鏡的経乳頭的胆嚢ドレナージ(endoscopic transpapillary gallbladder drainage; ETGBD)、経消化管のアプローチである超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ術(endoscopic ultrasound guided gallbladder drainage; EUS-GBD)が報告されている<sup>5,6)</sup>が、どちらの方法も手技が煩雑であり、偶発症も多く、施行可能な施設に限られるといえる。

われわれは、今回、7Fr ピッグテイルカテーテル挿入に引き続いて後日拡張術を行い、最終的に膀胱留置カテーテルを胆嚢内に挿入した。急性胆嚢炎・胆管炎においては、debrisを含んだ粘稠な胆汁が排出することが多く、7Fr ピッグテイルカテーテルでは内腔が狭いために閉塞する可能性がある。これに対して、14Fr 膀胱留置カテーテルは閉塞の危険もなく、胆嚢内でのバルーンによる固定であるため、皮膚への縫合固定の必要もないといった利点もみられる。カテーテルおよび排液バックの劣化を考慮して、6~8週毎にカテーテルを交換しているが、交換はベッドサイドで可能であり、病棟スタッフの負担軽減にもつながると考えられた。

## おわりに

膀胱留置カテーテルを用いた経皮経肝胆囊ドレナージ症例 8 例について検討を行った。膀胱留置カテーテルを用いた胆囊ドレナージは、療養病棟入院中の急性胆囊炎・胆管炎症例に対して有用であると考えられた。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 急性胆管炎・胆囊炎診療ガイドライン改訂出版委員会編：－TG18 新基準掲載－急性胆管炎・胆囊炎診療ガイドライン 2018 (第 3 版). 医学図書出版 2018.
- 2) 伊藤 啓, 他：急性胆囊炎に対する経皮的アプローチの適応とテクニック. 胆と膵 2017 ; 38(10) : 1175-1179.
- 3) 中井健裕, 他：急性閉塞性化膿性胆管炎に対する胆道ドレナージ法の検討. 胆道 1992 ; 6(4) : 411-417.
- 4) Itoi T, et al : Percutaneous and endoscopic gallbladder drainage for acute cholecystitis: international multicenter comparative study using propensity score-matched analysis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 ; 24(6) : 362-368.
- 5) 田村 崇, 他：急性胆囊炎切除不能例のマネージメント. 胆と膵 2017 ; 38(10) : 1205-1211.
- 6) 都木 航, 他：高齢者の急性胆囊炎に対する超音波内視鏡下胆囊ドレナージ術の検討. 日本高齢者消化器病学会誌 2018 ; 20 (2) : 7-12.

## 臨床トピックス

# 転移性前立腺癌 治療の変遷と未来展望

赤松 秀輔\*

### はじめに

本邦における前立腺癌の罹患者数は検診の普及や食生活の変化に伴い増加しており、2019年の統計では、前立腺癌は男性で最も罹患者数の多い癌種であった ([https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html))。前立腺癌は一般的に予後が良好な癌と認識されているが、本邦では現在でも約10%は初診時に転移がある状態で見つかり、それらの症例の5年生存率は50%程度と予後不良である。実際、前立腺癌は日本人男性の癌死の原因の第6位となっており、特に転移性前立腺癌の治療成績の向上が求められている。進行前立腺癌の治療においてはこの10年間で大きなパラダイムシフトが起こっており、また、多くの新規薬剤に関する治験が進行中である。本稿では転移性前立腺癌における治療の変遷について概説し、さらに今後の展望についても述べる。

### I. 転移性前立腺癌の標準治療の変遷

前立腺癌はアンドロゲンに依存して増殖し、90%以上の患者において、癌は外科的もしくは内科的去勢で精巣由来のアンドロゲンを遮断することで縮小する。しかし、癌細胞はやがて低アンドロゲン環境に適応して再増殖し、去勢抵抗性前立

腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) となる。CRPCは予後不良で長年、CRPCの予後改善が前立腺癌治療で最も重視されてきた。2000年代に入ると、基礎研究によりCRPCの多くはアンドロゲン受容体 (androgen receptor : AR) の遺伝子増幅や変異、リガンド非依存的に活性化されるARスプライスバリエントの発現、さらに副腎や癌細胞自身が合成する非精巢性のアンドロゲンの活用などにより、低アンドロゲン環境下にあっても依然、AR経路に依存して増殖することがわかった<sup>1,2)</sup>。そしてこれにより、従来の抗アンドロゲン剤よりも強力にAR経路を阻害するARシグナル阻害剤 (androgen receptor signaling inhibitor : ARSI) が複数開発された<sup>3)</sup>。

アビラテロンはARSIの一つであり、コレステロールからテストステロンを産生する合成経路で必須のCYP17A1を阻害する。これにより、非精巢性のアンドロゲンの産生が抑制され、去勢治療単独よりも強いホルモン治療が可能となる。転移性CRPCでは、タキサン系抗癌剤投与の前後に関わらずアビラテロンが生命予後を延長することが示されている<sup>4,5)</sup>。

一方、エンザルタミドやアパルタミドはARの強力な拮抗薬であり、アンドロゲンのARへの結合を強く阻害しARの核内移行を抑制する。アビラテロン同様、エンザルタミドもタキサン系抗癌剤投与の有無に関わらず、転移性CRPCの生命予後を延長する<sup>6,7)</sup>。CRPCには、診断時から転移があるような転移性のCRPC (mCRPC) と、限局性癌に対する治療後に再発し、転移を伴わずに

— Key words —  
prostate cancer, metastasis, treatment

\* Shusuke Akamatsu : 名古屋大学大学院 医学系研究科  
泌尿器科学 教授

CRPC となる非転移性の CRPC (M0CRPC) という二つの病態があるが、M0CRPC においても腫瘍マーカーである PSA の増加速度が早い症例では、エンザルタミドやアパルタミド、さらに別の抗アンドロゲン受容体拮抗薬であるダロルタミドが生命予後を延長することが示され標準治療となっており<sup>8-10</sup>、CRPC に対する ARSI の役割は確立されている。

一方で、CRPC に対する薬剤をより早期に去勢抵抗性となる前に投与することで、予後改善を図る試みもなされている。2015 年にはそれまで前立腺癌で唯一、化学療法剤として第Ⅲ相試験で CRPC に対して有効性が報告されていたドセタキセルを、去勢治療と併用する chemo-hormonal 治療の結果が報告された。この CHARTED 試験では、特に転移量が多い症例で初期治療として去勢治療にドセタキセルを 6 コース併用するだけで全生存期間の中央値が 1 年以上延長することが示され、新たな標準治療となった<sup>11</sup>。初期治療における薬物併用の流れはさらに続き、2017 年には転移量や内臓転移、そして細胞分化度により高リスクと判断されたホルモン感受性転移性前立腺癌 (metastatic hormone sensitive prostate cancer : mHSPC) に対して初期治療としてアピラテロンを併用することで、生命予後が改善することが LATITUDE 試験で示された<sup>12</sup>。さらにその後、エンザルタミドやアパルタミドはリスクや腫瘍量に関係なく、全ての mHSPC 患者を対象とした試験で全生存期間を延長することが示され<sup>13,14</sup>、現在では各国のガイドラインにおいて、mHSPC の標準治療は ARSI もしくはドセタキセルと去勢治療の併用と明記されている。

一方、去勢療法と ARSI の併用が標準治療となったものの、ARSI を併用しても予後改善の乏しい症例群がいることも明らかになっている。ARSI を併用した場合、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen : PSA) が測定感度以下 (0.2 ng/ml 以下) まで低下した症例では、予後が良いことがわかっているが、約 1/3 の症例では ARSI を併用しても PSA は測定感度以下まで到達せず、これらの症例の生命予後は去勢

療法単独の場合とほぼ同じである<sup>15,16</sup>。ARSI が AR 経路を阻害するのに対し、ドセタキセルは殺細胞性薬剤として主に AR 経路非依存性に効果を発揮するため、これらの薬剤をさらに併用することで難治性の症例の予後を改善できないか注目されている。第Ⅲ相試験 ARASENS では、去勢治療とドセタキセルを組み合わせた治療に対してダロルタミドの併用効果があるかどうか検証された。その結果、腫瘍量やリスクに関わらずダロルタミドも組み合わせた、いわゆるトリプレット治療が mHSPC の生命予後を延長することが示された<sup>17</sup>。同様の結果が、別の臨床試験、PEACE-1 でアピラテロンに関する報告されている<sup>18</sup>。

しかし、問題はこれらの試験では現在最も標準的な治療とされている去勢治療と ARSI の組み合わせに対して、ドセタキセルの上乗せ効果があるか不明であることである。また、化学療法として様々な副作用が生じうるドセタキセルが本当に全ての症例に必要なのか、対象を絞るとすればどのような症例で最も恩恵が大きいのかなど、解決すべき問題は依然多く、今後のリアルワールドでの治療成績の蓄積が望まれる。

近年、がん遺伝子パネル検査が臨床に導入され、本邦でも各癌種でがんゲノム医療が活性化している。乳癌や卵巣癌では、従来から *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* といった相同組み換え修復 (homologous recombination repair : HRR) 関連遺伝子の異常が発癌に関連することが遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) として知られていたが、前立腺癌においても、一部の症例でこれらの遺伝子異常が発癌のドライバーとなっていること、すなわち、前立腺癌も HBOC 関連癌であることがわかった。特に、前立腺癌ではこれらの遺伝子が発癌の契機となっている症例は予後が悪く、HRR 関連遺伝子異常の頻度は限局癌、転移癌、CRPC と進行するにつれて上昇する<sup>19</sup>。

さらに重要なことに、前立腺癌は生殖細胞系列での HRR 関連遺伝子異常だけでなく、これらの変異が体細胞レベルで起こっても発癌する。実際に、前立腺癌における HRR 関連遺伝子異常の

半数は体細胞異常である。*BRCA1*, *BRCA2* 異常のある癌では、癌種に関わらず poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤が有効である。HRR 関連遺伝子異常がある前立腺癌に対する代表的な治験である PROFound 試験では、HRR 関連遺伝子異常がある CRPC のうち、特に *BRCA1*, *BRCA2* 異常がある症例においてオラパリブが生命予後を延長することが示され、本邦においても保険承認されている。同様の結果は本邦では販売承認されていないものの、ルカパリブにおいても示されている<sup>20)</sup>。

HRR 関連遺伝子以外では、高頻度マイクロサテライト不安定性のある前立腺癌において免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示されている。また、PI3K-AKT 経路に異常のある症例に対して、ATK 阻害剤の効果が期待され治験が進行中である。しかし、現時点で前立腺癌においては、他にコンパニオン診断を伴う薬剤はなく、プレシジョン医療をさらに推進するためには、新たな治療標的に対する薬剤開発が必要な状況である。

## II. 転移性前立腺癌治療の未来展望

前立腺癌では、発癌、進展、治療抵抗性獲得などあらゆる側面において、AR が鍵となるドライバーである。AR は転写因子であり、その下流で様々な遺伝子発現が制御されているが、その中には前立腺特異的に発現する分子もある。例えば、検診などに用いられる血清 PSA は前立腺特異的で、全癌種のなかで最も鋭敏な腫瘍マーカーである。AR に制御される分子の一つに prostate-specific membrane antigen (PSMA) がある。PSMA は、膜貫通型の糖蛋白質でほぼ前立腺特異的に発現する。膜蛋白質であるため <sup>68</sup>Ga や <sup>18</sup>F などの放射線同位元素でラベリングした抗体や小分子化合物で標識が可能であり、PET 検査でその発現を調べることができる。PSMA-PET は従来の CT や骨シンチと比較して感度、特異度共に圧倒的に高く、局所治療後の再発の早期診断や、転移癌における転移巣の正確な把握が可能である<sup>21, 22)</sup>。また、核種を  $\beta$  線や  $\alpha$  線などの飛程の短い放射線を放出する <sup>177</sup>Lu や <sup>225</sup>Ac

に置換すると、PSMA を発現する細胞に対して特異性の高い内照射治療ができる。すなわち、診断 (diagnosis) したところを直接治療 (therapy) する theranostics (therapy+diagnostics の造語) が可能となる。既に Lu-177-PSMA は第 III 相試験で CRPC の予後を延長することが示され<sup>23)</sup>、北米や欧州、豪州などでは標準治療となっている。

残念ながら、本邦では放射線同位元素に関する規制が非常に厳しいため治験が遅れており、現在は治療を受けるためには自費で海外渡航する必要がある。今後、早期に drug lag が解決されることが切望される。PSMA は、他にも CAR-T や BiTE 抗体 (二重特性 T 細胞誘導抗体) など、次世代の免疫治療の標的としても注目されており、薬剤開発が進められている。このように、前立腺癌の治療は全ての患者においてホルモン治療のみを行っていた One fits all アプローチの時代から、ゲノムや次世代画像検査、その他の臨床的因子などに基づき薬剤やその投与シーケンスを個別化する時代へと変化しており、今後 10 年でその流れはさらに加速すると予測される。

## 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) Chen CD, et al : Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* 2004 ; 10(1) : 33-9.
- 2) Kobayashi T, et al : Experimental evidence of persistent androgen-receptor-dependency in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013 ; 14(8) : 15615-35.
- 3) Tran C, et al : Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009 ; 324(5928) : 787-90.
- 4) de Bono JS, et al : Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 ; 364(21) : 1995-2005.
- 5) Ryan CJ, et al : Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(2) : 138-48.
- 6) Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ; 367(13) : 1187-97.

- 7) Beer TM, et al : Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 ; 371(5) : 424-33.
- 8) Hussain M, et al : Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 378(26) : 2465-74.
- 9) Small EJ, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 ; 30(11) : 1813-20.
- 10) Fizazi K, et al : Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(11) : 1040-9.
- 11) Sweeney CJ, et al : Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373(8) : 737-46.
- 12) Fizazi K, et al : Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017 ; 377(4) : 352-60.
- 13) Chi KN, et al : Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019 ; 381(1) : 13-24.
- 14) Armstrong AJ, et al : Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2022 ; 40(15) : 1616-22.
- 15) Chowdhury S, et al : Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023 ; 34(5) : 477-85.
- 16) Gebrael G, et al : Survival outcomes of real world patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer who do not achieve optimal PSA response with intensified androgen deprivation therapy with docetaxel or androgen receptor pathway inhibitors. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023.
- 17) Hussain M, et al : Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol.* 2023 ; 41(20) : 3595-607.
- 18) Fizazi K, et al : Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022 ; 399(10336) : 1695-707.
- 19) Mateo J, et al : DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; 373(18) : 1697-708.
- 20) Fizazi K, et al : Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023 ; 388(8) : 719-32.
- 21) Fendler WP, et al : Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer : A prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019 ; 5(6) : 856-63.
- 22) Hofman MS, et al : Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA) : a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 ; 395(10231) : 1208-16.
- 23) Sartor O, et al : Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021 ; 385(12) : 1091-103.



## 臨床トピックス

# 人間拡張について

山本美知郎\*

## はじめに

昨今、「人間拡張」などといった用語をしばしば耳にするようになった。人間拡張とは何か、ウィキペディアによると「一時的か永続的かを問わず、現在の人間が持つ認識および肉体能力の限界を超えようとする試み」と記載されている。また、流行りの Chat GPT に聞いてみると、以下のような返答が戻ってくる。「人間の能力や機能を向上させるための技術や方法を指す。この概念は、医学、工学、情報技術などの多くの分野で展開されており、さまざまな方法で人間の能力を拡張し、向上させることを目指している。」

筆者自身は、人間拡張とは身体的または社会的な disability (障害がある状態) に対する取り組みの1つの概念と広く捉えている。そのため、必ずしも医療に限らず、先端技術だけでも無く、結果的に個人または社会における disability を減じる取り組みであれば良いと考えている。名古屋大学の外科学教室も2020年から先代の平田仁教授の発案で人間拡張・手の外科学と名称を変更している。

人間拡張には様々な方向があり、身体・認知・感覚・コミュニケーションなどが挙げられる(図1)。それぞれについて、概要と我々の取り組みについて述べたい。

## I. 身体の拡張

身体の拡張について、最も分かりやすい例は義手や義足である。人間拡張の歴史的な記載として、光学顕微鏡の開発により視覚機能が拡張したと書かれた文献<sup>1)</sup>があることを思えば、眼鏡や補聴器や杖など様々な装具も人間拡張と言える。再生医療や臓器移植なども身体の拡張と考えられる。自身の専門分野(整形外科・手外科)で言えば、脚延長や神経血管柄付き遊離筋肉移植などが挙げられる。本邦では vital organ (命に関わる器官) 以外(たとえば手や顔面)は禁止されているが、海外ではいくつも報告されている。当教室においては、AIを用いた義手の開発<sup>2)</sup>や末梢神経内への運動神経細胞移植による運動機能再建(動物実験)など<sup>3)</sup>を報告しており、研究を進めている。

## II. 認知の拡張

認知の拡張では、脳機能の解析と brain-machine interface (BMI) の開発が進んできている。筋委縮性側索硬化症で寝たきり状態の人が、希望する介護のメニューを脳波の事象関連電位を用いて指示することが既に可能となっている<sup>4)</sup>。当教室においても脳波の事象関連電位を用いた BMI による運動機能再建に取り組んでいる。また、教室の岩月らは、複合性局所疼痛症候群(CRPS: complex regional pain syndrome)患者においては脳MRIと脳磁図を用いた解析により、脳内の接続性異常を検出しており、目に見えない“疼痛”の可視化に取り組んでいる<sup>5)</sup>。

— Key words —  
人間拡張, 手外科

\* Michiro Yamamoto: 名古屋大学大学院医学系研究科  
人間拡張・手の外科学 教授

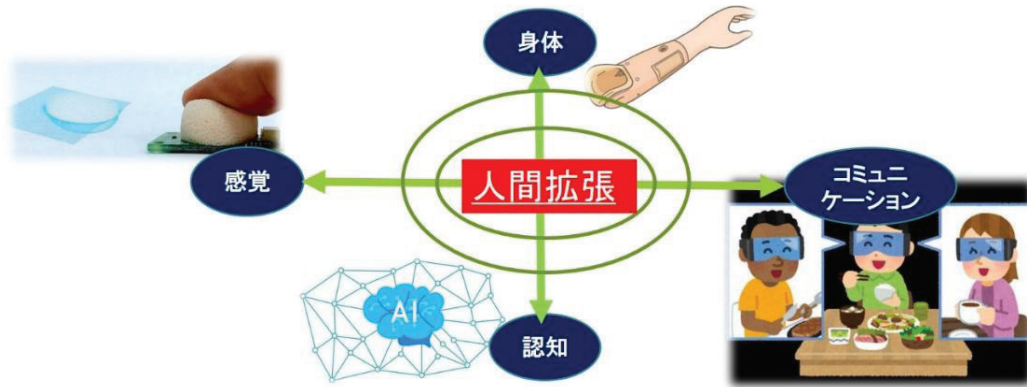


図1 人間拡張の概略図

### Ⅲ. 感覚の拡張

感覚の拡張においては、視覚・聴覚・味覚・臭覚・触覚の拡張が考えられる。我々の分野と特に関係が深いのは、視覚と触覚の拡張である。視覚の拡張は前述した眼鏡や顕微鏡の他に、virtual reality (VR) や augmented reality (AR) も該当する。AR は拡張現実であり、現実世界に virtual な情報を加えたものである。整形外科・手外科の分野においても手術時に AR を利用して、そのままでは見えない情報を加えて提示する技術が開発されている。当教室では肘関節鏡手術のモニターに術前検査で得た MRI 画像から正中・橈骨・尺骨神経の 3 次元情報を抽出し、関節鏡モニター上にリアルタイムに重畳表示する技術を開発している。高精度な motion tracking と通信システムを必要とするが、臨床応用が目前まできている<sup>6)</sup>。

触覚の拡張は、様々な分野で応用が進むと予測している。例えば、後述する遠隔触診システムの開発において高精度センサーが利用されている。人間の指先による 2 点識別能は 10 - 20 歳代で 3 ~ 6mm 程度だが、年齢とともに低下し 60 歳代では平均で 9mm を超えている<sup>7)</sup>。図 1 にあるように、最新の圧力センサーと比較した場合、人間の触覚精度は劣っているが、センサーにより触覚をデジタル化することで数値として認識され、低下した触覚の拡張も可能となる。さらに、再生医療に

よっても触覚は拡張する。当教室で行ってきた動物実験では、損傷した末梢神経の遠位断端内へ後根神経節細胞を移植することによって感覚受容器が再生することを報告している<sup>8)</sup>。

### Ⅳ. コミュニケーションの拡張

コミュニケーションの拡張は、通信技術の進化に伴い急速に進んでいる。2023 年現在では、スマートフォンの普及率が本邦では 96% を超えている (モバイル社会研究所)。コロナ禍を経て、ウェブ会議や遠隔診療などが日常的に行えるようになった。これまでの遠隔診療では視覚と聴覚を用いた情報収集であるが、当教室では他の研究機関や企業と共同で遠隔触診システムの開発に取り組んでいる。先述のセンサー技術を用いて、触覚情報を振動・温度・力の 3 つの要素に分解して伝送し、再構成する仕組みである。これまでの視覚と聴覚情報のみによる遠隔診療に触覚情報が加わることで遠隔で触診も行い、診療精度や医師患者双方の満足度が高まることを期待している。

### おわりに

本稿では、筆者の教室が様々な方向に人間拡張技術を開発していることを紹介した。もちろん、手外科の臨床が最も重要な業務であり、得られた新しい技術を手外科診療の発展に結び付けることを目指している。

## 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) Hook R : Micrographia : or, some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. London : J. Martyn and J. Allestry, 1665. (first edition).
- 2) Oyama S, et al : Biomechanical reconstruction using the tacit learning system : Intuitive control of prosthetic hand rotation. *Front Neurorobot.* 2016 ; 10 : 19.
- 3) Kurimoto S, et al : Transplantation of embryonic motor neurons into peripheral nerve combined with functional electrical stimulation restores functional muscle activity in the rat sciatic nerve transection model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016 ; 10 : E477-E484.
- 4) 長谷川良平 : Brain-Machine Interface がつくる未来の社会. *精密工学会誌* 2017年 ; 83 卷 11 号 : 983-987.
- 5) Iwatsuki K, et al : Chronic pain-related cortical neural activity in patients with complex regional pain syndrome. *IBRO Neurosci Rep.* 2021 ; 10 : 208-215.
- 6) Yamamoto M, et al : Experimental pilot study for augmented reality-enhanced elbow arthroscopy. *Sci Rep.* 2021 ; 11(1) : 4650.
- 7) Shimokata H, et al : Two-point discrimination test of the skin as an index of sensory aging. *Gerontology.* 1995 ; 41(5) : 267-72.
- 8) Asano K, et al : Innervation of Meissner's corpuscles and Merkel -cells by transplantation of embryonic dorsal root ganglion cells after peripheral nerve section in rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2021 ; 15(6) : 586-595.

## 臨床トピックス

# 精神疾患ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の 成果とその臨床応用

池田 匡志\*

## 要 旨

精神疾患のゲノム研究の進展は著しく、統合失調症のゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) では約 300 個の感受性遺伝子を同定するなど、「基礎研究」としては十分な成果を上げている。しかし、その遺伝子多型の持つ疾患への効果の大きさ (effect size) は極めて小さいことから、臨床応用は限定的であることも事実である。そのため、こうした遺伝子多型を相加的に考えるポリジェニックモデルに基づく解析、例えば Polygenic Risk Score (PRS) が考案され、リサーチトレンドになっている。

本総説では、このような精神疾患の GWAS 研究を説明・総括するとともに、臨床的な観点から現時点での結果を概説したい。

## I. はじめに

精神疾患、特に統合失調症や双極性障害における「高い遺伝的要因の寄与」は、遺伝疫学的研究から古くから知られてきた。例えば、一卵性双生児の一人が統合失調症であれば、もう一人の診断が一致する確率は 50%、二卵性双生児の場合は 20% 弱と知られている。つまり、環境がほぼ同じであ

ろう双生児が一卵性 (ゲノム情報 100% 一致) と二卵性 (50% 一致) の違いでこれほど一致率が異なることは、遺伝的要因の違いに起因すると考えられる。さらに家系研究やコホート研究の成果も踏まえ、「表現型において遺伝と環境の相対的な影響力」を表す遺伝率が計算されるが、統合失調症や双極性障害では 80%、うつ病では 40% と精神疾患の中でも多様な遺伝的寄与があることが判明している。

したがって、遺伝的要因が大なり小なり、すべての精神疾患に関与することは確実であり、かつメンデル型遺伝様式を示さないことも自明であるため、ゲノム研究、特に関連解析を用いた方法論が主流となっている。そのうち、全ゲノム上の 50-100 万個の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism : SNP) を決定して関連解析を行う「ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS)」は、精神疾患感受性遺伝子同定に多大な貢献を果たしてきた。

本稿では、精神疾患の GWAS の概説を行うとともに、最近のリサーチトレンドであるポリジェニックモデルに基づく解析結果を紹介し、それらの臨床的解釈を概説する。

## II. GWAS とは

遺伝子関連解析を簡単に定義すると、SNP の頻度 (wild type/mutant type) を「マーカー」として (機能的意義はなくても良い)、疾患と対照者のそれを比較し、関連性を検討する。すなわち、タバコと肺がんのリスクを推測する「2x2 表」をイメー

— Key words —

統合失調症, 一塩基多型, ポリジェニックリスクスコア

\* Masashi Ikeda : 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 教授

ジできる。GWASは「SNP頻度の2x2表」が50-100万個あって、全ゲノムをカバーするというものである。ちなみにSNPは多型であるので、ある集団において、そのmutant typeが1%以上(50%未満)あるものを言うが、このような「頻度の高い」遺伝子配列の違いは、精神疾患に寄与するとすればそのeffect sizeは小さいと想定される。

実際、2010年以前に行われていた遺伝子関連解析は、サンプル数が小さいために偽陽性も偽陰性も起こしやすく、追試の再現性が全く取れない状態が続いていた。例えば、ある論文で、「あるSNP“A”が統合失調症と有意に関連した」と報告すると、すぐに追試研究がなされるが、「有意性の再現」が取れないことがほとんどであった。そのため、一時期は遺伝子研究の評価は著しく低く扱われていた。しかし、1)候補遺伝子を設定せずに実施可能であること、2)GWASのコストが十分に許容できるものとなり、さらに3)厳しい有意水準(genome-wide有意水準： $P < 5 \times 10^{-8}$ )を用いたことにより、「生物学的仮説をおかない解析」を、「十分なサンプル数」で、「再現性が一定程度取れるようになった」ことから、信頼に値する方法との評価が得られるようになった。

### Ⅲ. 精神疾患のGWAS

精神疾患のGWASは、2010年前後から数多く報告されるようになった。当初から成功裏に終わっているわけではないが、世界中から「結果」が集約されるPsychiatric Genomics Consortium (PGC: <https://pgc.unc.edu/>)を中心に、GWASによる実り多い結果が報告され続けている。

現在、PGCでは統合失調症で3本、双極性障害で3本、うつ病でも2本の主要論文が報告されている。統合失調症の最新の結果では、統合失調症76,755人と、243,649人の対照サンプルを用いた解析で、約300の統合失調症感受性遺伝子を報告している<sup>1)</sup>。双極性障害では、41,917人の双極性障害と、371,549人の対照サンプルを用いて、60個近くの感受性遺伝子を同定<sup>2)</sup>、また、うつ病では807,553人という膨大なサンプル数で(246,363人のうつ病と561,190人の対照サンプル)<sup>3)</sup>、102

個の有意な領域を報告した。これらの結果の解釈で最も重要なことは、有意なSNPsが持つeffect size(オッズ比)の平均値は1.02-1.07であったことであり、前述の如く、「極めて小さい」ことが証明されたわけである。

このことは、個々のSNPsだけでは疾患発症に対する寄与は小さく、すなわち、診断に応用できないことを意味する。したがって、GWASで同定された「有意なSNPs」を対象とするだけでは、臨床におけるGWAS結果の有用性は否定的であると捉えるべきである。

また、これら有意なSNPsは、「機能的にどのように疾患に寄与しているのか」、という疑問に直接答えるようなものはほとんどない。換言すると、これら疾患感受性SNPsは、あくまでマーカーであり、機能的意義を持つ「真の感受性多型」を代表する形で有意となっていることに留意が必要である。とはいえ、この有意な感受性SNPsの近傍に位置する(「代表」している領域=連鎖不平衡にある領域の)遺伝子は、病態と関連する蓋然性は高いわけであり、そのためゲノム創薬の基盤となりうる結果であることは確かである。

その中で、少し例外的なものは、我々が同定した双極性障害と関連するFatty acid desaturase (FADS) 1/2/3遺伝子の多型である<sup>4)</sup>。FADSは $\omega$ 3/6不飽和脂肪酸(PUFA)の代謝酵素であり、 $\omega$ 3ではDHA/EPAへ、 $\omega$ 6ではアラキドン酸へ至るカスケードで重要な役割を果たしている。そして双極性障害の「リスク」となっているアレルは(そのアレルを持つ割合が双極性障害患者で多い)、FADSの発現を低下させ、その結果DHA/EPA、アラキドン酸の血中濃度が低下している。それ以外にも総コレステロールや中性脂肪など多くの脂質の血中濃度とも関連することも分かっている有名な多型である。このことから、*Fads1/2*のダブルノックアウトマウスを作成し(マウスは*Fads3*はない)、行動を観察したところ、1)オスのマウスでは周期的に行動が増加する傾向(躁状態を想定)が、2)主にメスのマウスで行動が低下する傾向(うつ状態を想定)が観察され、さらに3)DHAがメスのうつ状態を改善することを報告し

た<sup>5)</sup>。これらはあくまで *Fads* 遺伝子ノックアウトマウスが双極性障害のモデル動物となりうることを示しているが、メカニズム解明までは至っていない。今後、どの分子が影響して双極性障害の「原因」となっているのかを探索する必要がある。

他方、臨床的に  $\omega$  3 PUFA (DHA/EPA) を add-on する治療が双極性障害に有用である可能性は古くから指摘されていた。これは DHA/EPA が抗炎症作用を示すことなどが理由であるが、個々の解析では様々な結果である一方、メタ解析<sup>6)</sup>では DHA/EPA の add-on 治療は有意な改善を示している。Effect size は大きくないが (Standardized Mean Difference: SMD = -0.5)、我々が示した感受性多型のアレルの有無により治療効果が異なる可能性もあり、今後はアレルベースの介入試験 (e.g. アレルの違いによって、 $\omega$  3PUFA 介入の反応性が異なることを想定した介入試験) を行うなど、さらなる臨床研究の工夫が必要である。

#### IV. Polygenic モデルを利用した解析

前述のように、個々の SNPs はその effect size の小ささから、診断に直接結びつくものではない。しかし、「それらが複数組み合わせられた場合に発症リスクが上がるのではないか?」、あるいは「“足し算”をすれば effect size が大きくなるのではないか?」と思いつくのが自然であろう。そのように考えることが polygenic モデルの解釈のベースであり、「多数の小さい effect size を持つリスク遺伝子が相加的に寄与する」というモデルと換言できる。すなわち、足し算的に感受性 SNPs を捉えることで、「総体としてリスク」を評価する。

このモデルを利用した方法として、Polygenic Risk Score (PRS) が代表的である。PRS は数万もの“リスク”アレルの情報を統合することによってその効果を単一の定量的指標とし、疾患の“リスク”をより正確に推定するものである (リスクに“をつけているのは、有意でない SNP も解析対象となるからである。すなわち、オッズ比がぴったり 1 以外のものであれば effect size の方向性から”リスク”アレルは定義でき、それをもとにスコアを算出する)。具体的には、PRS では参照データ

の関連性の結果を利用し (例えば統合失調症の GWAS。もちろんその他なんでもよい)、自分たちが検定したいサンプル (ターゲットサンプルという) における「統合失調症スコア」を計算、対照群に比し、そのスコアが高いかどうかを検討することが基本的な解析法である。

統合失調症の PRS 解析では、ターゲットサンプル統合失調症患者群の「統合失調症スコア」が、対照群と比較して有意に高いことが示されている。さらに、PRS が疾患に寄与する率はおおよそ 15% (Nagelkerke  $R^2$ )<sup>\*</sup> とそこそこの値を示している。※モデルの当てはまりなどを見る指標

もちろん、現時点では直ちに臨床に応用可能なほどの十分な精度ではないが、参照する GWAS が正確になればなるほど今後も精度向上が期待できる。しかし結果の解釈で注意が必要なのは、個人のリスクに関しては述べていないことにある。つまり、本解析はターゲットが case-control での解析であり、ある意味チャンピオンデータセットだからである (すなわち、ターゲットサンプルが例えば統合失調症: 正常対照者 = 1 : 1 などのデータである。この場合サンプル内の“症例”の割合は 50%)。

他方、PRS の究極の目標は「一般集団から精神疾患をスクリーニングする」ことにある。その仮説を検証するため、電子カルテ情報を用いて一般コホートサンプルを対象とした研究もなされている。本研究では (本コホートにおける有病率は 0.5%)、症例—対照は全く考えず、スコア順に並べていき、その下位 10% の統合失調症スコアのサンプル (統合失調症スコアが低い人) と、上位 10% のサンプル (統合失調症スコアが高い人) 中の統合失調症の有病率を比べている。その結果、下位 10% のサンプルにおける統合失調症の有病率 0.2% に対して、上位 10% のサンプルは 1% であり、上位 10% 群では有意に有病率が高いことが示された (オッズ比 ~ 5)。しかし、上位 10% 群であったとしても、逆を言えば 99% が非統合失調症であったという事実は、スクリーニングに適さないことを意味する<sup>7)</sup>。

さらに臨床的に一歩進んで、at-risk mental

state (精神病へ移行するリスクが高い一群。30%が統合失調症を始めとした精神病性障害へ移行すると報告されている)においても、その移行リスクをPRSで探し出せないかを検討する研究が行われているが<sup>8)</sup>、ここでも分離能は十分ではない。つまりARMS患者にPRSを施行すれば、そのリスクが見出されるわけではないことが示されている。

このように、結局は有病率など(統合失調症では1%、ARMSでは30%の移行確率かつ疾患の異質性が高い)に依存するため、PRSを臨床応用するには、診断目的ではなく。薬の反応性や、診断の下位分類など、さらなる工夫を行なう必要がある<sup>9)</sup>。

## おわりに

GWASは多くの疾患の感受性遺伝子同定を可能にし、医学の進展をもたらしている。精神疾患もその恩恵を享受していると言えるが、GWASの結果、単体では臨床応用に結びつかない。またメカニズムの同定や、診療に活かすためのPRSの活用法の模索など、臨床応用に向けた問題は山積している。特にPRSによる精神疾患の「事前リスク推定」は、前述の方法論的な限界はもちろん、倫理的観点、予防的観点から難しい問題を包含している一方、病型分類や薬の反応性といった、まさに診療指針を与える可能性は秘めている。

本総説では、精神疾患を中心にPRSの説明を行ったが、精神疾患以外での成果も特筆される。とくに生活習慣病への展開など、環境要因を変化させることで発症を予防できる可能性のある疾患群へ重要な情報を与える。近い将来、消費者直結型遺伝子検査会社が提供する「疾患のPRS」を患者から医師へ提示され、その結果をもとに生活指導や検査、治療を行う時代が来てもおかしくない状態である。そのため、ゲノムを専門としない医師においても知識のアップデートが必要であり、ぜひこのような解析法に興味を持っていただければ幸いである。

## 利益相反

著者は遺伝子検査会社ジェノニクス株式会社の代表取締役社長を兼務している。また、以下の製薬会社から公演謝礼を受けている：VIATRIS・Meiji Seika ファルマ・大塚製薬・住友ファーマ・武田製薬・ルンドベック・持田製薬・ヤンセンファーマ・田辺三菱製薬・MSD 製薬・吉富薬品

## 文 献

- 1) Trubetsky V et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 ; 604 : 502-508.
- 2) Mullins N et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. 2021 ; 53 : 817-829.
- 3) Howard DM et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019 ; 22 : 343-352.
- 4) Ikeda M, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2018 ; 23 : 639-647.
- 5) Yamamoto H et al. GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice. *Mol Psychiatry*. 2023.
- 6) Kishi T et al. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2021 ; 23 : 730-731.
- 7) Zheutlin AB et al. Penetrance and pleiotropy of polygenic risk scores for schizophrenia in 106,160 patients across four health care systems. *Am J Psychiatry*. 2019 ; 176 : 846-855.
- 8) Tavares V et al. Prediction of transition to psychosis from an at-risk mental state using structural neuroimaging, genetic, and environmental data. *Front Psychiatry*. 2022 ; 13 : 1086038.
- 9) Ikeda M et al. Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry : a clinical viewpoint. *J Hum Genet*. 2021 ; 66 : 53-60.

## 臨床トピックス

# 婦人科疾患に対する 単孔式ロボット手術の進歩

西澤 春紀\*

## 概要

ロボット手術における国内の状況については、da Vinci サージカルシステムが 2009 年に医療用機器として「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、薬事法)で承認された後、各診療科で運用が開始されるとともに、現在までに様々なロボット手術用機器が実用化されているが、これまでは複数のアームを利用した多孔式アプローチによる手術システムが主流であった。一方、単孔式手術を可能とする da Vinci SP サージカルシステムが新たに開発され、2022 年に製造販売が承認されたため、単孔式ロボット手術への関心や期待が高まっている。本稿では、da Vinci SP サージカルシステムによる単孔式ロボット手術について概説するとともに、単孔式腹腔鏡手術との相違点について報告する。

## はじめに

日本におけるロボット手術は、da Vinci サージカルシステムが 2009 年に医療用機器として薬事法で承認された後、泌尿器科領域で 2012 年に前立腺癌に対する前立腺全摘除術が保険収載された

ことを契機に全国的にロボット手術の導入が広がり、2018 年に産婦人科領域を含めた新たな 12 術式が追加収載されて以降は、急速に一般医療としての普及が進んでいる。

一方、これまでの da Vinci サージカルシステムは、4 アームを利用した多孔式アプローチであったが、近年、単孔式手術を可能とする da Vinci SP サージカルシステム(以下、da Vinci SP)が開発され、2018 年 5 月に米国 FDA (Food and Drug Administration) の認証を受け、日本では 2022 年 9 月に製造販売が承認された(図 1)。この da Vinci SP は、2023 年 2 月 25 日に国内で初めて当施設に納入され、消化器外科ならびに産婦人科において 2023 年 3 月より本システムによる単孔式ロボット手術を開始し、産婦人科ではこれまで婦人科良性疾患に対する子宮全摘出術、仙骨腔固定術および婦人科悪性腫瘍手術(子宮体癌)を順次実践してきた<sup>1,2)</sup>。単孔式ロボット手術は、創の整容性に優れるとともに、さらなる低侵襲化が期待されるが、腹腔鏡手術や従来のロボット手術との相違点や臨床成績が不明瞭で検討課題も多いため、症例の集積とともに有用性について検証していく必要がある。

## I. da Vinci SP の特徴

### 1. セッティング

#### (1) カメラシステム

da Vinci SP では、従来と同様の高解像度 3D により鮮明な立体像が得られると同時に、0~30 度

—Key words—  
婦人科疾患、低侵襲手術、ロボット手術、laparoendoscopic single-site surgery (LESS)、子宮全摘出術

\* Nishizawa Haruki: 藤田医科大学 医学部 産婦人科学講座 教授





図1 da Vinci SP サージカルシステム

(Intuitive Surgical, Inc. より提供)



図2 da Vinci SP カメラとインストゥルメント  
(Intuitive Surgical, Inc. より提供)

の屈曲が可能な2関節を有する軟性鏡とすることで、角度・方向などを自由に操作しながら手術部位を柔軟に観察することが可能なカメラシステムとなっている(図2)。従来のカメラと同様に上下左右へ動かすことができる“Adjust mode”の他に、カメラの先端のみを屈曲させて周囲を観察することができる“Camera mode”と、カメラとインストゥルメントを同時に動かしてサージカルワーキングスペースを移動することができる“Relocate mode”という3種のカメラ操作モードが備わっている。一方、da Vinci SPのカメラは楕円形で横

径が約14mmであるため、挿入するアクセス箇所が限られるとともに、従来の10mm径の腹腔鏡用ポートからも挿入することができない点で汎用性が劣るため、注意が必要である。

## (2) ポート設置

単孔式ロボット手術においては、臍部に25-30mmの切開創を加えてda Vinci SP専用のアクセスポートを設置する必要がある。da Vinci SP専用のアクセスポートは、現在、国内ではSP専用カニューラとSPアクセスポートキットの2種が選択可能である(図3)。SP専用カニューラは(図3左)、円筒状の形状で切開創部への設置やリモートセンターの固定は容易であるが、カメラとインストゥルメント(da Vinci専用鉗子)を挿入するのみで、針の出し入れや吸引管等の挿入ができないため、別に切開創を加えた補助ポートの追加が必要となる。

一方、SPアクセスポートキットは(図3右)、2つの補助ポート(Rotating access port sealとChamber seal)が装備されているため、針の出し入れや吸引管等の挿入が可能で、1つの切開創のみで手術を実施できるが、その特殊な形状からセッティングの際に切開創部とエントリーガイド(カメラとインストゥルメントの挿入部)を直線上に設置するのに調整しなければならず、またリ



図3 アクセスポート  
左：SP 専用カニューラ  
右：SP アクセスポートキット

(Intuitive Surgical, Inc. より提供)

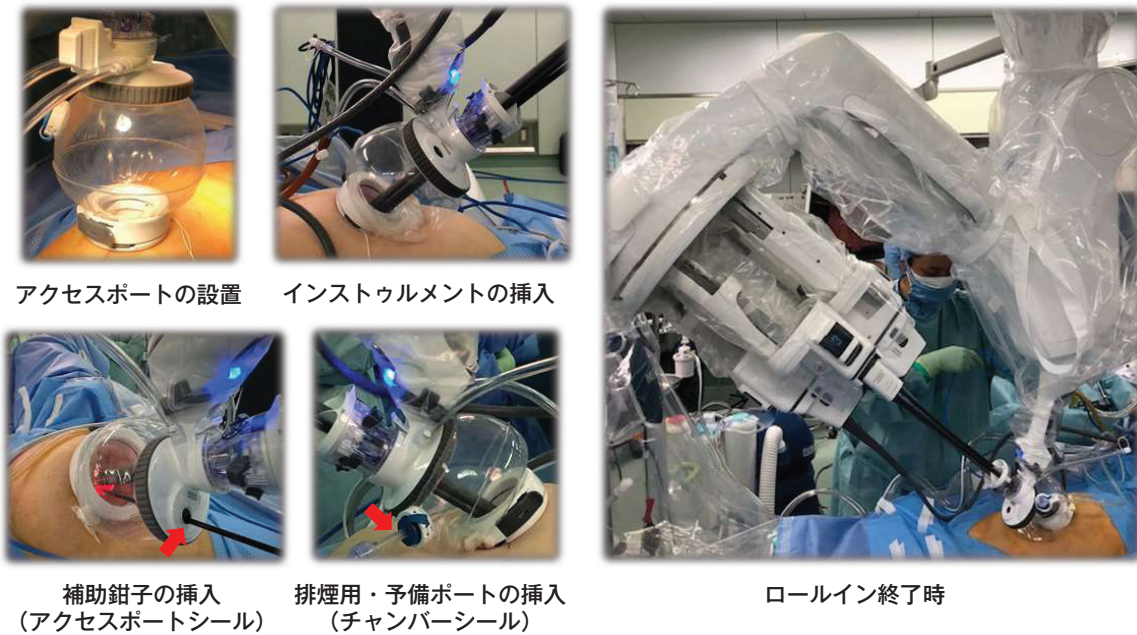


図4 手術時のセッティング  
アクセスポートの設置からロールイン終了までの様子

モートセンターが腹壁外になる点にも注意を払いながら設置する必要がある(図4)。当施設では、針の搬入・搬出および洗浄・吸引や、従来の腹腔鏡手術用デバイスの使用等、様々な用途への活用を想定して、これまでSP アクセスポートキットを利用した単孔式ロボット手術を実践しており、リ

ンパ節郭清を要する悪性腫瘍や難度の高い症例を除けば切開創を追加して補助ポートを挿入する必要はないと考えている。

(3)使用機材(インストゥルメント)の選択  
da Vinci SP用インストゥルメント(専用鉗子)

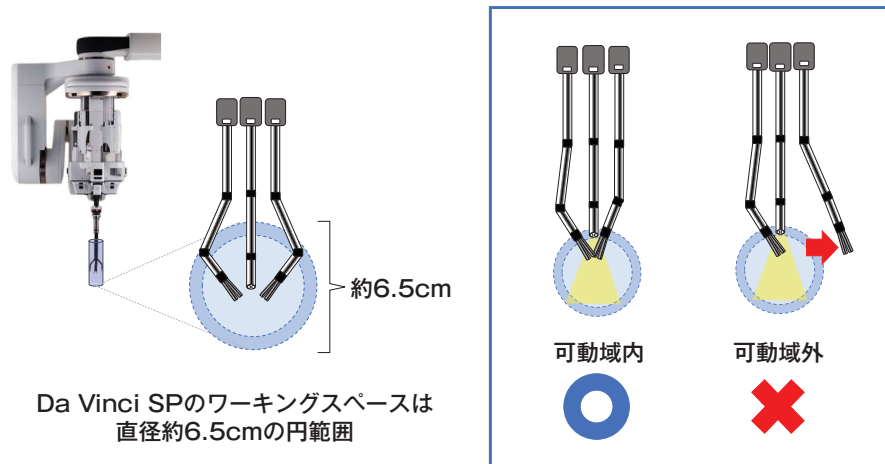


図5 ワーキングスペースについて

左：da Vinci SPによるワーキングスペースのシエーマ

右：インストゥルメントがワーキングスペースを超えると手術操作は制限される

は、遠位端にエルボー・リストと呼称される2関節を有し、インストゥルメント同士が干渉しないよう多方向に柔軟に屈曲することが可能である(図2)。インストゥルメントの直径は約6mmで、3本のインストゥルメントとカメラをda Vinci SP専用のアクセスポートから挿入可能な構造となっている。一方で、使用されるインストゥルメントのバリエーションは、現在(2023年8月時点)、モノポーラ3種、バイポーラ2種、ニードルドライバ1種、把持用インストゥルメント1種、牽引用インストゥルメント1種、クリップアプライア1種と少なく、限られたインストゥルメントでの手術実施が必要な状況である。

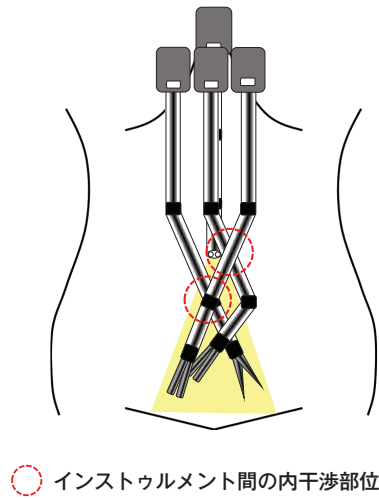
当施設におけるインストゥルメントの選択は、組織の切離にモノポーラカーブドシザーまたはメリーランドバイポーラ、止血・凝固にフェネストレイテッドバイポーラ、把持・牽引用にカディエールフォーセプスまたはラウンドトゥースリトラクタを使用している。単孔式ロボット手術は従来のロボット手術に比べ、インストゥルメントの可動域が狭くなるため、手術時に生じた出血を即時に挟鉗ないしは圧迫して止血することができず、不意な出血への対応に苦慮することが懸念される。この問題に対応するため、切離用のモノポーラ

カーブドシザーに加え、止血・凝固用のフェネストレイテッドバイポーラ2本を左右に配した手技や、左手にフェネストレイテッドバイポーラ、右手にメリーランドバイポーラを配した“double bipolar法”による手術手技を実践している<sup>35)</sup>。

## 2. 手術操作

da Vinci SPによる単孔式ロボット手術では、インストゥルメント同士が干渉しないように可動する関節機能を有し、ワーキングスペースが狭くても良好な操作性が得られる点が特徴である。一方で、従来の4アームを利用した多孔式ロボット手術に比べ、インストゥルメントの可動域は狭く、手術操作が可能なワーキングスペースは直径約6.5cmの円範囲に制限されていることに注意が必要である(図5)。

従来の腹腔鏡手術やロボット手術に慣れていると、手術時にトライアングレーションを得ようとすることで、ワーキングスペース外にインストゥルメントを操作することが多く、術中に可動制限によりインストゥルメントが動作しなくなることも少なくない。da Vinci SPで組織を牽引してトライアングレーションを得ようとする際は、インストゥルメントのエルボー部から外側に操作



○ インストゥルメント間の内干渉部位

図6 インストゥルメント間の内干渉について  
インストゥルメントを交差した操作によって腹腔内での内干渉を生じる

するのではなく、リスト部より先端を外側に屈曲させて組織を牽引するように意識することが重要である。また、da Vinci SPでは、腹腔外の干渉は生じないが、インストゥルメントを交差した操作をすることによって、インストゥルメント間の上下関係が不明となり、腹腔内での内干渉を生じることになる(図6)。したがって単孔式ロボット手術では、インストゥルメントを交差するような手術操作が干渉の原因となることを認識し、2関節を有するインストゥルメントの特性を生かした手術手技に習熟すべきである。

## II. 単孔式腹腔鏡手術と単孔式ロボット手術の相違点

### 1. 単孔式腹腔鏡手術の経緯

腹腔鏡手術の歴史を振り返ると、2000年以降は全国的に腹腔鏡手術が発展し、2010年前後に minimally access surgery の概念から様々な機材やアクセスポートが開発され、単孔式腹腔鏡手術(laparoendoscopic single-site surgery ; LESS)が導入された。産婦人科においても臍部に専用のアクセスポートを設置して、フレキシブルスコープや屈曲型鉗子を利用した単孔式腹腔鏡手術が急速に広まったが、数年が経過すると徐々に実施する施

設や術者は減少している。その理由として、単孔式腹腔鏡手術では、カメラや鉗子等のデバイスが制限されるばかりでなく、視野が不安定でワーキングスペースも狭く、鉗子操作の自由度が著しく低下するため、術者への負担が大きくなり、一定の手技を習得するまでに多くの時間を要することが原因と考えられる<sup>6)</sup>。

一方で da Vinci SP は、ロボット手術に特有の安定した拡大機能と術者の動きに同期した精緻な手術操作が可能である点に加え、狭小なワーキングスペースでも最適なトライアングレーションを保持することができる単孔式プラットフォームであるため、LESS に比べて格段の操作性の改善と術者負担の軽減が得られている。

### 2. 単孔式腹腔鏡手術と単孔式ロボット手術の手術成績

当施設でも婦人科良性疾患を対象として2010年に単孔式腹腔鏡手術を導入し、2011年以降は子宮全摘出術や子宮筋腫核出術まで適応を拡大した。2011年から2012年に子宮筋腫や子宮腺筋症に対して実施した単孔式腹腔鏡下子宮全摘出術87例の手術時間、出血量、子宮摘出重量の平均値(範囲)は、各々236.6(98~344)分、119.1(10~834)mL、364.9(80~900)gと、従来の多孔式腹腔鏡手術と同等の手術成績で実施することが可能と思われたが、当施設における単孔式腹腔鏡手術の実施頻度は2013年の33.6%から2014年の35.3%がピークとなったため、手技習得の困難性は持続的な運用や教育には不向きと判断し、ポートを1孔追加する単孔+1ポート(2孔式)での手術手技へと移行した<sup>7,8)</sup>。

その後、ロボット手術が開発され、単孔式ロボット手術(robotic single-site surgery ; RSSS)への応用と臨床成績の向上が期待されたが、これまでの報告ではRSSSがLESSに比較して有意に出血量が減少するとしたメタアナリシスがある一方で<sup>9)</sup>、両者の手術成績や術後合併症に有意差は認めないとする報告も多い<sup>10-12)</sup>。しかしながら、これまでのRSSSは、従来の4アームによるda Vinciサージカルシステムを用いた単孔式手術の解析である

	ロボット (n=16)	腹腔鏡 (n=87)
全手術時間	200.9 (160-251)	236.6 (98-344)
ポート設置時間 (分)	8.3 (5-15)	-
ドッキング時間 (分)	6.5 (4-11)	-
コンソール時間 (分)	151.2 (108-195)	-
出血量 (ml)	19.6 (4-82)	119.1 (10-834)
子宮摘出重量 (g)	225.0 (90-505)	364.9 (80-900)
Mean (range)		

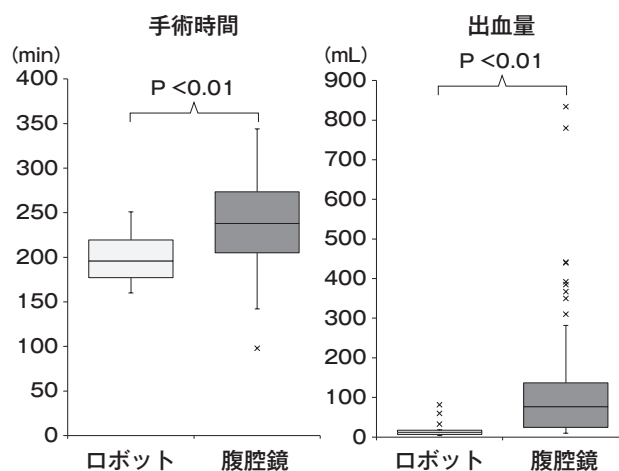


図7 単孔式子宮全摘出術における手術成績の比較

左：ロボット手術と腹腔鏡手術の各手術時間，出血量および子宮摘出重量

右：単孔式ロボット支援下手術は腹腔鏡手術に比べ，有意な出血量の低減と手術時間の短縮を認めた

ため，単孔式手術用に開発された da Vinci SP の手術成績とは異なることが推察される。そこで，当施設における 2023 年 3 月から 8 月までに実施した da Vinci SP による単孔式ロボット支援下子宮全摘出術 16 例の手術成績を検討すると，手術時間，出血量，子宮摘出重量の平均値(範囲)は，各々 200.9 (160～251) 分，19.6 (4～82) mL，225.0 (90～505) g と単孔式腹腔鏡下子宮全摘出術に比べ，子宮摘出重量は劣るものの，有意な出血量の低減と手術時間の短縮を認めている(各  $p < 0.01$ ) (図 7)。

## おわりに

わが国におけるロボット手術の歴史は浅く，単孔式ロボット手術は限られた施設で行われているのが現状であるが，手術手技の習得や教育は，ロボット手術が優位であることは明らかであるため，da Vinci SP の登場により単孔式腹腔鏡手術で困難と考えられた多くの難点が克服されると同時に臨床成績の向上が期待される。

## 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) 西澤春紀，他：良性疾患の子宮全摘術. 婦人科ロボット支援手術コンパクトマニュアル. 産科と婦人科 2020 ; 87 : 293-298
- 2) 西澤春紀，他：腹腔鏡とロボット手術の相違点. エキスパートから学ぶ婦人科ロボット手術 update. 産婦の実際 2020 ; 69 : 337-342
- 3) 宇山一期，他：ロボット手術におけるエネルギーデバイスの使用方法のコツ. 消化器外科 2012 ; 35 : 465-471
- 4) Suda K, et al : C Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach : a single institutional retrospective comparative cohort study. Surg Endosc 2015 ; 29 : 673-685
- 5) 西澤春紀：当施設における婦人科疾患に対するロボット手術の現状と手技の工夫. 東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌 2021 ; 9 : 38-43
- 6) Montero PN, et al : Single incision laparoscopic surgery (SILS) is associated with poorer performance and increased surgeon workload compared with standard laparoscopy. Am Surg 2011 ; 77(1) : 73-7
- 7) 廣田穰，他：婦人科良性疾患手術でのトロカール配置－単孔からロボット支援手術まで. 東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌 2015 ; 3 : 39-46
- 8) 廣田穰，他：Minimally access surgery : 単孔式手術のその後の展開. 東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌 2021 ; 9 : 31-37

- 9) Prodromidou A, et al : Robotic versus laparoendoscopic single-site hysterectomy : a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2020 ; 14(5) : 679-686
- 10) Davila HH, et al : Robotic and laparoendoscopic single-site utero-sacral ligament suspension for apical vaginal prolapse : evaluation of our technique and perioperative outcomes. *J Robot Surg* 2017 ; 11(2) : 171-177
- 11) Gardella B, et al : Comparison between robotic single-site and laparoendoscopic single-site hysterectomy : Multicentric analysis of surgical outcomes. *Medicina (Kaunas)* 2023 ; 59(1) : 122
- 12) Noh JJ, et al : Feasibility and surgical outcomes of hybrid robotic single-site hysterectomy compared with single-port access total laparoscopic hysterectomy. *J Pers Med* 2023 ; 13(7) : 1178

## 臨床トピックス

# WHO 血液腫瘍分類第5版と 成熟 T/NK 細胞リンパ腫の分類

加藤 省一\*

### 内容紹介

リンパ腫は近年増加傾向にある悪性腫瘍である。成熟 T/NK 細胞リンパ腫はリンパ腫のうち2割弱と B 細胞性腫瘍と比べると頻度は低いものの<sup>1)</sup>、本邦を含めアジアに多く、また予後不良な疾患が多く含まれる。2022年に WHO 血液腫瘍分類もアップデートされ、第5版が Web 上に公開された。成熟 T/NK 細胞リンパ腫の新分類において、大幅な変更はないものの新規疾患単位がいくつか登録された。その中には筆者らのグループが提唱し、継続して報告してきた EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫)も含まれる。

本稿では WHO 分類第5版をふまえた成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方について概説するとともに、新規に登録された疾患概念である EBV+ nPTCL について、筆者のグループの研究成果も含めて紹介したい。

### I. WHO 血液腫瘍分類第5版における 成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方

WHO 血液腫瘍分類第5版では、成熟 T/NK 細胞リンパ腫として合計 34 疾患が登録された。こ

のように多数の疾患が登録されており、さらにその多くが稀であり、疾患概念を整理、理解することは一般病理医を含む多くの臨床医にとってハードルが高いと思われる。ただ、第5版は2017年に発刊された WHO 分類改訂第4版と比べ大幅な変更はない。特に主要な疾患については疾患理解の深化はあるが、疾患概念の枠組み自体に大きな変更はない。ここでは簡単に、主な成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方、その特徴について述べる。

まず、成熟 T/NK 細胞リンパ腫は、リンパ腫において CD3 などの T/NK 細胞マーカーが陽性となる腫瘍であり、前駆リンパ球系腫瘍すなわちリンパ芽球性白血病/リンパ腫を除いたものである。リンパ芽球性白血病/リンパ腫は成熟 T/NK 細胞リンパ腫と異なり、腫瘍細胞は幼弱で、芽球様形態を呈し、免疫染色にて TdT が陽性となることで判別できる。

成熟 T/NK 細胞リンパ腫の分類においては、病変の主座、腫瘍細胞における細胞傷害性分子 (TIA1, Granzyme B など) の発現や EBV の感染の有無を中心に分類すると理解しやすい(表1)。なお、腫瘍細胞に EBV が陽性となる腫瘍ではほぼ全例細胞傷害性分子が陽性となる。

細胞傷害性分子陰性の疾患の代表例としては、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)、菌状息肉症 (MF) が挙げられる。病変の主座でみると AITL はリンパ節に病変の主座があり、ATLL は白血化・全身

— Key words —

成熟 T/NK 細胞リンパ腫, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫

\* Seiichi Kato: 藤田医科大学医学部 臨床病理診断学講座 教授

表 1 主な成熟 T/NK 細胞リンパ腫の特徴

	主な病変部位	CM	EBV	主な免疫表現型
血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫 (AITL)	リンパ節	-	-	CD4+, CD8 -, TFH マーカー (PD1, BCL6 など) +
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL)	白血化, 全身性	-	-	CD4+, CD8 -, CD7 -, CCR4+
菌状息肉症 (MF)	皮膚	-	-	CD4+, CD8 -
末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (PTCL-NOS)	リンパ節	一部 +	- *	不定
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (ENKTL)	上気道, 節外	+	+	CD56+, CD4 -, CD8 -
未分化大細胞リンパ腫 (ALCL), ALK+	リンパ節 / 節外	+	-	CD30+, ALK+
未分化大細胞リンパ腫 (ALCL), ALK -	リンパ節	主に +	-	CD30+, ALK -

CM, 細胞傷害性分子; TFH, T 濾胞ヘルパー細胞

\*WHO 分類第 5 版では EBV+ nodal T- and NK-cell lymphoma が PTCL-NOS から独立

性疾患で特徴づけられる。MF は皮膚に病変の主座がある。免疫染色ではこれら 3 疾患は原則的に CD4 陽性である。また AITL などの節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫 (nodal T-follicular helper [TFH] cell lymphoma) は PD-1, BCL-6 などの TFH マーカーが陽性となり, ATLL では CD25, CCR4 が通常陽性となるなどの特徴がある。なお ATLL を見落とさないためには血清 HTLV1 抗体価を確認することが大事である。

細胞傷害性分子陽性となる疾患の代表例としては節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (ENKTL), 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) が挙げられる。ENKTL では腫瘍細胞に細胞傷害性分子が陽性となり, また EBV が感染している。腫瘍細胞における EBV の感染の有無の確認には, EBV-encoded small RNA (EBER) in situ hybridization (ISH) が必須である。ENKTL は上気道などのリンパ節外臓器に病変の主座がある。ALCL はおおむね細胞傷害性分子陽性であり, ALK 陽性と陰性の疾患に分けられる。どちらも腫瘍細胞の 80% 以上に CD30 がびまん性に強く陽性となる。また組織形態上, 大型リンパ球系細胞からなり, 典型的には腎臓様, 馬蹄形核と呼ばれる細胞形態を呈する。ALCL の診断において, 同じく CD30 が陽性となる古典的 Hodgkin リンパ腫, 特にリンパ球減少型との鑑別が問題となる場合があるが, ほとんどの症例で古

典的 Hodgkin リンパ腫では PAX5 弱陽性, ALCL では PAX5 陰性であり, 通常鑑別可能である。

末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) についてはリンパ節に主座があることが多いが, 全身どこでも発生しうる。一部の症例では細胞傷害性分子が陽性となる。あくまで除外診断であり, 生物学的に不均一な集団である。

## II. WHO 分類第 5 版における新規登録疾患単位である EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma について

今回の WHO 分類改訂に伴い, EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma, Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract, Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS が新規疾患単位として登録された。ここでは筆者らのグループが提唱し, 継続して報告してきた EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫) について紹介する。

2008 年公開の WHO 分類第 4 版ではリンパ節に病変の主座があり EBV が陽性となる T/NK 細胞性腫瘍 (EBV+ nPTCL) は位置づけがあいまいであった。すなわち ENKTL に含めるべきか PTCL-NOS の範疇か不分明であった。EBV+ nPTCL と ENKTL はいずれも腫瘍細胞に EBER-



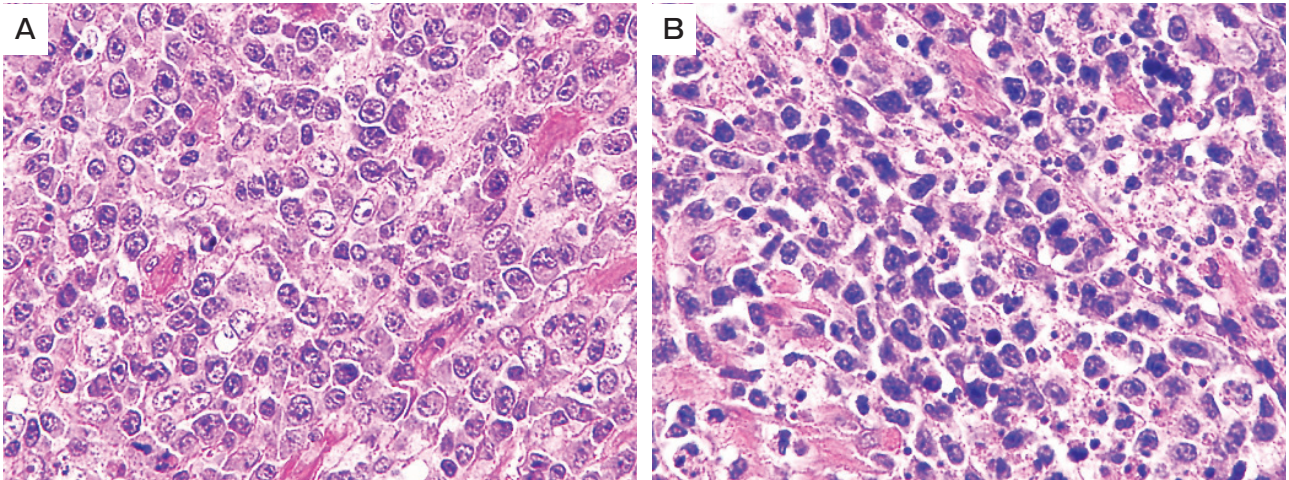


図1 EBV陽性節性末梢性T細胞リンパ腫(A)と節外性NK/T細胞リンパ腫(B)の組織像

EBV陽性節性末梢性T細胞リンパ腫の組織像(A)。腫瘍は中心芽球様大型細胞のびまん性増殖からなる。節外性NK/T細胞リンパ腫の形態像(B)。腫瘍は主に中～大型の核形不整を示すリンパ球系細胞からなる。

ISH, 細胞傷害性分子が陽性となり鑑別が問題となる。しかしその後の研究により, EBV+nPTCLは後述の如く病変の主座とともに組織細胞形態, 免疫表現型, 細胞由来等の特徴がENKTLとは異なることが明らかになり<sup>2,3)</sup>, 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の範疇の疾患と考えられるようになった。それを踏まえ, 2017年発刊のWHO分類改訂第4版ではEBV+nPTCLはPTCL-NOSの範疇とされた。そしてWHO分類第5版では新規疾患単位として独立することとなった。

EBV+nPTCLはリンパ節に病変の主座があり, 上気道浸潤がない<sup>24)</sup>。一方, ENKTLでは上気道などの節外臓器に病変の主座がある。予後はEBV+nPTCLの方が不良である<sup>5)</sup>。典型的には, EBV+nPTCLは中心芽球様細胞のびまん性増殖からなる(図1A)。ENKTL(図1B)において通常みられるような多形性の目立つ核, 壊死, 血管破壊像を呈する症例は少ない。腫瘍細胞はCD8が7割程度の症例で陽性で, CD56陽性例は2割弱にとどまる。一方, ENKTLではCD8陰性, CD56陽性であることが多い。EBV+nPTCLではT細胞由来と想定される症例が8割以上あり, 他の末梢性T細胞リンパ腫と同程度である<sup>6)</sup>。一方, ENKTLではNK細胞由来と考えられる症例

が多い。このようにEBV+nPTCLとENKTLは病変の主座とともに組織細胞形態, 免疫表現型, 細胞由来等の特徴がENKTLとは異なる。近年, EBV+nPTCLでは, ENKTLとは異なりTET2変異陽性例が多いことが報告されている<sup>7)</sup>。

## おわりに

成熟T/NK細胞リンパ腫は多数の疾患がWHO分類に登録されているものの, 上記の如く病変の主座, 細胞傷害性分子の発現やEBVの感染の有無を中心に分類することで理解しやすくなるのでは, と筆者は考える。我々は細胞傷害性分子陽性の成熟T/NK細胞リンパ腫を中心に継続して研究を行っており, その過程で提唱したEBV+nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+nPTCL)が2022年に改訂されたWHO分類第5版に登録された。現在は網羅的遺伝子変異解析を含めた分子病態の解明にも取り組んでおり, EBV+nPTCLについての解析結果を英語査読論文として投稿中である。さらに, 人工知能(AI)を用いた研究など新たな分野への挑戦も行っている。今後も新しい解析手法を取り入れながら研究を進め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) Muto R, et al : Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan : Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer medicine* 2018 ; 7 : 5843-5858.
- 2) Kato S, et al : Nodal cytotoxic molecule (CM)-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated peripheral T cell lymphoma (PTCL) : a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* 2012 ; 61 : 186-199.
- 3) Kato S, et al : T-cell receptor (TCR) phenotype of nodal Epstein-Barr Virus (EBV)-positive cytotoxic T-cell lymphoma (CTL) : a clinicopathologic study of 39 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2015 ; 39 : 462-471.
- 4) Yamashita D, et al : Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma : Identification of indolent CD5+ diseases. *Cancer science* 2018 ; 109 : 2599-2610.
- 5) Ng S-B, et al : Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica* 2018 ; 103 : 278-287.
- 6) Miyata-Takata T, et al : Detection of T-cell receptor gamma gene rearrangement in paraffin-embedded T or natural killer/T-cell lymphoma samples using the BIOMED-2 protocol. *Leuk. Lymphoma* 2014 ; 55 : 2161-2164.
- 7) Wai C. M. M, et al : Immune pathway upregulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS. *Haematologica* 2022 ; 107 : 1864-1879.

## 臨床トピックス

# 薬物治療の進展を目指した医療情報データベース研究の実践と将来展望

古関竹直\* 波多野正和\*\* 山田成樹\*\*\*

## はじめに

近年、医薬品副作用データベースやDPC・レセプトデータベース等の医療情報データベースを用いた研究基盤構築が進んでおり、われわれも薬物治療の進展に資するべく医療情報データベースを活用して様々な臨床課題、臨床疑問の解決に取り組んでいる。医療情報データベースは種類にも依るが何十から何千万単位の症例情報が蓄積されており、単施設の電子カルテ調査では評価困難な希少疾患や稀な副作用を対象とした研究の可能性を高める強力なツールである。一方で、調査可能な項目に制限がある、欠測値が多く評価や取り扱いに苦慮する項目がある、母集団の特性から解析結果の解釈に注意を要する等、データベースの種類に応じて様々な限界点もあり、その特性を十分に把握していないと誤った科学的議論や結論につながる恐れがある。本稿では、医療情報データベースの中でもわれわれが主に扱っている医薬品副作用データベースの特性や研究への利活用方法、ま

たその実践例や薬物治療の進展に資するための将来展望について概説する。

## I. 医薬品副作用データベースの特性と研究への利活用方法

各国の薬事規制当局や世界保健機構(WHO)は、pharmacovigilance(医薬品安全性監視活動)の一環として市販後の医薬品による副作用が疑われる有害事象を自発報告システム(Spontaneous Reporting System; SRS)により収集・分析を行っている。SRSで集積した有害事象はデータベース化され、医薬品医療機器総合機構のJapanese Adverse Drug Event Report(JADER)、米国FDAのFDA Adverse Event Reporting System(FAERS)、WHOのVigibaseなどが公開されている。医薬品副作用データベースは研究ツールとしての利用も年々増加しており、アカデミアでもその利活用方法が広く知られるようになってきた(図1)。特にJADER<sup>1)</sup>、FAERS<sup>2)</sup>は無料かつ誰でも入手可能な大規模医療情報データベースである。2022年3月までの副作用報告症例数はJADERが約80万例に対してFAERSが約1,600万例とJADERに比べてFAERSの報告症例数が圧倒的に多い。また、JADERは日本国内の報告に基づくデータベースであるのに対し、FAERSは米国のみでなく欧州、南米、アフリカ、日本を含むアジアなど世界各地の報告が含まれており、日本未承認の医薬品の副作用報告も含まれている。一方で、JADERは主として副作用が疑われる重篤

### —Key words—

医薬品副作用データベース, データマイニング, シグナル検出, ドラッグリポジショニング

\* Takenao Koseki: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学准教授

\*\* Masakazu Hatano: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学講師

\*\*\* Shigeki Yamada: 藤田医科大学医学部薬物治療情報学教授

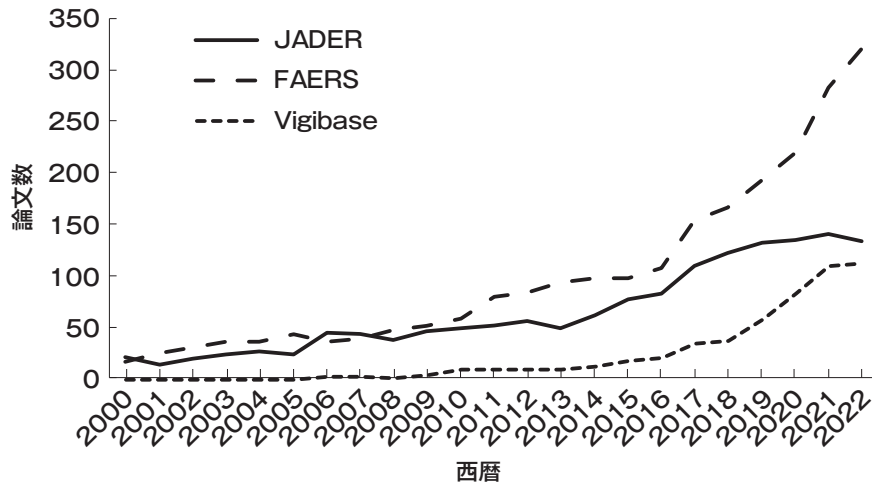


図1 PubMedで「JADER」, 「FAERS」, 「Vigibase」で検索したときにヒットした論文数  
 検索語は「Japanese Adverse Drug Event Report」, 「Food and Drug Administration Adverse  
 Event Reporting System」, 「Vigibase」とした(検索日: 2023年9月1日)。

な有害事象が製薬企業又は医療従事者により報告されているのに対し, FAERSは製薬企業, 医療従事者のみならず患者やサプリメント等の一般消費者による報告も多く, その副作用報告には医薬品使用者の主観や非医療従事者入力による薬剤名や副作用名の誤記, 欠測項目等も多く含むため, 高度なデータクレンジングが必要である。また, JADERには報告症例の原疾患情報が含まれているのに対し, FAERSには原疾患に相当する情報は含まれていない。このように, 同じ医薬品副作用データベースであっても規模や特徴が異なるため, 研究の目的や利用者が有するデータマイニング能力等に応じて医薬品副作用データベースを慎重に選択する必要がある<sup>3)</sup>。

医薬品副作用データベースは強力な研究ツールであるが, 取り扱う上でその特性と結果の解釈の仕方を十分に把握しておく必要がある。医薬品副作用データベースは副作用が疑われる有害事象が報告された症例のみで構成されており, 母集団情報が不明である。そのため, 「特定の医薬品使用患者何例のうち何例に特定の副作用が生じたのか」という発現頻度や発現リスクを定量化することができない。リスク定量化に代わり, データマイニングによる不均衡分析を行って副作用発現の

「シグナル」検出によりその発現のしやすさを評価する<sup>4)</sup>。具体的には, 特定の医薬品とそれ以外の医薬品, 特定の副作用とそれ以外の副作用を調査して2×2の分割表を作成し, 不均衡分析として例えば報告オッズ比(Reporting Odds Ratio; ROR)とその95%信頼区間を算出して, シグナル検出を行う(図2)。ROR以外にもProportional Reporting Ratio, Information Component等の不均衡分析がシグナル検出に用いられるが, それぞれ感度・特異度が異なる。例えばRORはシグナル検出の感度は高いが, aの期待度数が小さい場合には偽陽性が検出される可能性も高くなる。他にも医薬品副作用データベース及びその研究の特性や注意点・限界点として, 自発報告のため実際の副作用発現状況に比べて過少報告である可能性や薬理作用に基づく副作用に偏った過剰報告である可能性があること, ICH国際医薬用語集(MedDRA)による副作用の適切な定義が必要なこと, ROR等の不均衡分析の算出値を医薬品間で単純比較を行わないこと等が挙げられる<sup>5)</sup>。JADER, FAERSの特性や研究の注意点・限界点は, それぞれの解析の留意点をまとめた報告も参考にされたい<sup>6,7)</sup>。

	評価対象の有害事象	評価対象以外の有害事象
評価対象の医薬品	a	b
評価対象以外の医薬品	c	d

$$ROR = \frac{ad}{bc} \quad 95\% \text{信頼区間 (CI)} = \exp \left[ \log (ROR) \pm 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]$$

図2 2×2分割表とROR及びその95%信頼区間の算出式

2×2分割表のa～dには該当する報告症例数が入る。ROR 95%CI下限値が1を上回る場合に、副作用の発現シグナル有りと判断する。CI, confidence interval; ROR, reporting odds ratio。

## II. JADERを用いた副作用発現シグナル検出の実践例<sup>8)</sup>

2019年6月、日本でヒト初回投与試験として実施された抗てんかん薬の治験において、健康成人男性が被験薬投与5日目に電柱から飛び降りる死亡事案が発生した。被験薬はAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を有しており、同様の作用機序を有する抗てんかん薬としてペランパネル水和物が承認されている。抗てんかん薬は電位依存性Na<sup>+</sup>チャネル又は/及びCa<sup>2+</sup>チャネル阻害作用、GABA<sub>A</sub>受容体賦活化作用、シナプス小胞タンパク2A結合作用、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用など、様々な作用点に対して一つないしは複数作用することでてんかんを抑制するが、上述の治験における死亡事案より、抗てんかん薬が有する薬理学的プロファイルの中でもAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を主とした抗てんかん薬は自殺/自傷関連イベントの発現に関連しているのではないか、という臨床疑問が浮かんだ。しかし、この臨床疑問に挑む上で自殺/自傷関連イベントは重大な副作用ではあるものの、その発生頻度は電子カルテ調査で症例を集積・評価できるほど高くない。そのため、日本人の重篤な副作用がビッグデータとして蓄積されているJADERが本調査に有用と考え、日本で承認されている抗てんかん薬の自殺/自傷関連イベントのシグナルを調査することとした。

JADERデータベース(副作用報告期間:2004年4月~2021年12月、総報告症例数:758,542例)

を用いて、ペランパネルを含む日本で使用される抗てんかん薬22剤の副作用の報告有無、MedDRA25.0JのSMQコード2000037自殺/自傷(SMQ)に包含される「自殺既遂」、「自殺念慮」等の基本語の報告有無をカウントしたときのROR [95%信頼区間]を算出した。調査した22剤のうち12剤で自殺/自傷関連イベントのシグナルが検出され、RORの高い順にペランパネル20.59 [13.91-30.48]、ニトラゼパム12.47 [8.55-18.20]、レベチラセタム8.95 [7.23-11.97]、クロナゼパム8.73 [6.11-12.46]であった。上述のとおりRORは医薬品間での単純な比較はできないが、少なくともAMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用を有するペランパネルで自殺/自傷関連イベントの発現シグナルが認められたことから、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用は自殺/自傷関連イベントの発現に関連しているかもしれない、という結果を得ることができた。ただし、医薬品副作用データベースにおけるシグナル検出は「仮説検証」の位置づけではなく、あくまで「仮説創出」と解釈される。したがって、本研究結果も仮説の域を超えた結論付けをすることはできず、本研究結果を踏まえて仮説を検証に持っていくためのさらなる調査・研究が必要である。

## III. 医薬品副作用に対する抑制薬探索への応用

医薬品副作用データベースは医薬品の副作用発現シグナルを検出する以外に、特定の医薬品/特定の副作用の発現を抑制する医薬品を探索する

ツールとしても研究応用されている<sup>9)</sup>。例えば、特定の医薬品における副作用報告について、併用薬 A の報告有無と特定の副作用の報告有無で 2 × 2 分布表を作成し、 $\log_{10}ROR$  がマイナスを示す場合、併用薬 A は副作用発現を抑制する可能性があることを示す探索的な結果と解釈できる。ただし、 $\log_{10}ROR$  がマイナスを示すのみでは偶然性を否定できないため、Z スコアの絶対値の算出とボルケーノプロット作成により関連性の強さを確認する等、偶然性を可能な限り排除するための工夫が必要である<sup>10)</sup>。また、得られた候補抑制薬について、非臨床の薬効・薬理評価やランダム化比較試験等によりさらなる効果検証を行う必要がある。われわれは、JADER 及び FAERS を用いて免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現を抑制する可能性がある薬剤を探索し、いくつかの候補抑制薬を見出し、現在はこれら候補抑制薬の臨床評価の段階にある。このように、ドラッグリポジショニングにつながるシーズ探索等、薬物治療の進展に資する新たな知見を見出すツールとして医療情報データベースの研究応用報告も増えつつある。

## おわりに

医療情報データベースを用いた研究にはデータマイニング能力が必要となり、またその特徴・特性を熟知して科学的な議論を行うことが求められるが、十分な研究遂行能力を有していれば医療情報データベースは強力な研究ツールとなる。今後、医療 DX や医療情報イノベーションの推進に伴い、医療情報データベースの質の向上と種類の増加が予想され、関連研究の技術進展もさらに加速することが考えられる。このような技術進展により、薬物治療の最適化や新規治療薬・予防薬開発に資する研究がさらに発展することを期待したい。

## 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) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用データベース利用規約。2023年9月1日閲覧，<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>
- 2) U.S. Food & Drug Administration：FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), 2023年9月1日閲覧，<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers>
- 3) Nomura K, et al：Effect of database profile variation on drug safety assessment：an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther* 2015；12(9)：3031-3041.
- 4) 藤田利治：副作用評価におけるシグナル検出。薬剤疫学 2009；14(1)：27-36.
- 5) 漆原尚巳：自発報告に基づくシグナル検出ができること、できないこと - その理論と実践 -。医薬品情報学 2020；21(4)：135-141.
- 6) 酒井隆全，和田侑輝人，古閑晃，田辺公一，後藤伸之，大津史子。日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた研究におけるチェックリストの作成と実態調査。医薬品情報学 2020；22(1)：7-16.
- 7) Sakaeda T et al；Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2013；10(7)：796-803.
- 8) Koseki T et al；A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database. *Front Psychiatry* 2023；9(13)：1-12.
- 9) Kaneko S & Nagashima T；Drug repositioning and target finding based on clinical evidence. *Biol Pharm Bull* 2020；43(3)：362-365.
- 10) Nagaoka et al；Acetaminophen improves tardive akathisia induced by dopamine D2 receptor antagonists. *J Pharmacol Sci* 2023；151(1)：9-16.

## 臨床トピックス

# 末梢閉塞性動脈疾患 最近のガイドライン

見玉章朗\*

### はじめに

末梢閉塞性動脈疾患は、高齢化社会の到来、糖尿病、透析患者の増加等により、近年その患者数の増加をみている。臨床症状として、I度：無症候、II度：跛行、III度：安静時痛、IV度：潰瘍・壊疽 (Fontaine 分類) に分類される。とりわけ Fontaine III 度、IV 度は下肢切断リスクを伴うこともあり、重症虚血肢 (Critical limb ischemia, CLI) とよばれてきた。一方、治療法として薬物療法、運動療法、血行再建が挙げられる、また、一部の CLI 患者においては切断術を行うこともある。

我々血管外科医がもっぱら関わることになる血行再建においては、血管内治療 (EVT: Endovascular treatment) と外科的バイパス術 (BS: Bypass surgery) がある。とりわけ EVT において多くのデバイスが開発、使用できるようになっており、至適な血行再建法に関して 2007 年以降様々なガイドラインが update されている。この過程において包括的高度慢性下肢虚血 (Critical limb-threatening ischemia, CLTI) との概念が導入され、2019 年には CLTI に対する global vascular guideline (GVG) が出版された。さらに本邦でも 2022 年日本循環器学会・日本血管外科学会を中心

に 15 学会共同で「末梢動脈疾患ガイドライン」が改訂された。本稿ではこれらガイドラインの変遷を中心に述べる。

### I. TASC ガイドライン

2007 年欧米、日本やオセアニアを含めた 16 学会による TASC II (Trans Atlantic-Inter Society Consensus)<sup>1)</sup> が発表された。EVT と BS との選択を病変の解剖学的特徴から分類、推奨している (TASC 分類)。TASC II では EVT の役割が大きくなったが、さらに TASC II 発表後からも 13 年が経過しており、臨床現場においては、より EVT の適応は広がりつつある。TASC II ガイドラインはその後の各ガイドラインの礎となっている。

### II. 米国のガイドライン

米国では 2005 年に ACC/AHA ガイドラインが報告され、それが 2011 年、2016 年に改訂されている。<sup>2)</sup> そこでは BS が好ましいものとして、① EVT の technical failure や poor durability に関するもの (例：総大腿動脈や膝窩動脈病変、標的血管が小口径で重度石灰化を持つ等)、②次に外科手術を行うときにそれを妨げるもの (例：足関節末梢に 1 本しか run off vessel がない) を挙げている。一方、EVT が好ましいものとして①周術期高リスク患者 (例：心不全等)、②良好な静脈グラフトがない場合を挙げている。

— Key words —

末梢動脈疾患、ガイドライン、重症虚血肢、包括的高度慢性下肢虚血

\* Akio Kodama: 愛知医科大学 血管外科 教授

### Ⅲ. ヨーロッパのガイドライン

欧州では 2011 年に ESC ガイドラインが報告され、その後 2017 年に改訂された。2017 年改訂版ではヨーロッパ血管外科学会 (ESVS) とともに作成している。EVT の適応が広がるなかで、下腿動脈以下の血行再建に関して 2011 年ガイドラインでは EVT first (ステント留置含む) が推奨クラス IIa (エビデンスの重み/意見は有用性/有効性を支持する) であった。その後も EVT デバイス、技術の改良がなされてきたにもかかわらず、2017 年改訂版では良好な静脈を使用してのバイパス術が推奨クラス I (ある処置や治療が有用で効果的であるという証拠や一般的な合意がある状態。エビデンスレベル A) で推奨されており、特筆すべきことである<sup>3)</sup>。

またこのガイドラインにおいて CLTI という用語が導入された。これは 2014 年に Mills らが提唱した足部難治性創傷の総称である<sup>4)</sup>。従来の CLI に加え、虚血が軽度な糖尿病性足病変もあらたに含んだ用語である。CLTI の評価として、創傷の大きさ・深さ (Wound)、虚血の程度 (Ischemia)、足部感染の程度 (Foot Infection) で層別化したステージ分類 (WIFI 分類) を行い、ステージ別に患肢予後を推定している。

### Ⅳ. Global Vascular Guideline (GVG)

糖尿病患者の増加は世界的な課題となっており、2019 年、アメリカ血管外科学会 (SVS)、ESVS、World federation of vascular surgery (WFVS) は合同で CLTI のガイドラインを作成した<sup>5)</sup>。このガイドラインでは CLTI の疫学、診断、薬物治療、血行再建およびその後のフォロー法、非血行再建治療 (補完的治療)、切断等非常に複雑な CLTI 疾患につきエビデンスにもとづきさまざまな提言をしている。

CLTI の血行再建法については各国、各施設で大きく異なっているが GVG では PLAN concept を新たに提唱している。PLAN とは患者側因子 (Patient risk)、患肢因子 (Limb severity)、解剖学的因子 (Anatomic complexity of disease) から至適

血行再建を決める概念である。患肢因子として前述の WIFI 分類を使用することとなり、また解剖学的因子として TASC に代わる新たな解剖学的分類 GLASS (Global Limb Anatomical Staging System) が提唱されている。これまで広く使用されてきた TASC 分類は大腿膝窩動脈領域、下腿動脈領域それぞれで分類しているのみであった。これは各領域においては EVT、BS の選択基準となりうるが、CLTI では multi-lesion disease であることが多く、別々に分類しても実臨床に即さないこともしばしばある。そこで GVG では鼠経靭帯以下の病変を大腿膝窩動脈領域、下腿動脈領域それぞれ grade 分類した上でこれらを統合しステージングしている。また LBP (Limb-based patency) というあらたな clinical endpoint も設定している。

LBP は治療病変の再狭窄、再治療といった解剖学的評価だけでなく、ABI/TBI 低下といった血行動態評価および虚血性創傷再燃等の臨床的評価も含んだ概念である。CLTI 治療では解剖学的に one straight line を形成したにも関わらず、創傷治癒といった CLTI 治療のエンドポイントが達成されないこともあるため、解剖学的評価以外の項目も複合して取り入れた LBP はより有用であるかもしれない。

### Ⅴ. 日本のガイドライン

前述したように 2022 年ガイドラインが改訂された<sup>6)</sup>。前回ガイドラインは 2015 年に発刊されていたため 7 年ぶりの改訂となる。若輩者であるにもかかわらず 2 つのガイドライン作成に参加する機会を得ることができて大変光栄に感じている。あらためて関係者の方々には厚く御礼を申し上げます。なお、下肢閉塞性動脈硬化症に対する記述は 2015 年版では 28 ページだったものが、今回 58 ページまで倍増しており、患者数の増加に伴い適切な診断・治療を行うことの重要性が高まっていることが示唆される。

さて、今回の改訂ではいくつかアウトラインで新たな点が追加されている。①用語の変更、②診療の基本となる「ステートメント」の記載、③臨床



的話題をとりあげた Practical question (PQ)④「市民・患者への情報提供」, 等挙げられる。

用語に関してだが, 従来末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease : PAD) には広義の PAD と狭義の PAD とが使用されてきた。前者は冠動脈, 脳血管以外の閉塞性動脈疾患を指す用語であり, 後者は下肢閉塞性動脈疾患を指す用語として使用された。改訂版では狭義の PAD, 下肢閉塞性動脈疾患を Lower extremity artery disease (LEAD) と呼ぶこととした。また, 跛行に対する運動療法である Supervised exercise therapy は従来, 「監視下運動療法」と訳されることが多かったが, これを「監督下運動療法」とした。さらに前述した CLTI の日本語訳に「包括的高度慢性下肢虚血」をあてた。

検査として足関節上腕血圧比 (Ankle-brachial pressure index : ABI) がスクリーニングとしても使用されることは多いと思う。今回, ABI 結果を解釈する上での留意点が記述されている。

跛行肢治療としては, リスクファクター管理, 薬物・運動療法を行うことが第一選択であり, 跛行改善効果が乏しく患者が希望した場合に初めて血行再建を考慮することには従来と変化はないが, CLTI の記述は 26 ページにわたっておりガイドライン全体の半分近くを占めている。CLTI では血行再建が第一選択となる。PLAN approach に沿って至適血行再建法を行うことが提案されている。なお, 本邦で行われた多施設前向き研究結果からは, 全身の重度併存疾患があるものでは EVT, 虚血性創傷が大きい場合, 感染を伴った場合, 複雑な解剖学的病変をもつ場合では外科的バイパス術が推奨されている<sup>7)</sup>。一方, CLTI では血行再建のみで十分な治療効果を得るわけではなく, 創傷管理, 栄養管理, リハビリ等集学的な治療が必要となる。これらについても記載されている。

## おわりに

世界規模での糖尿病患者の増加とともに末梢動脈疾患患者も増加している。とりわけ CLTI 患者では患者背景, 患肢背景, ADL, 治療目標等も

さまざまに多岐にわたるため, エビデンスの構築がなかなか困難な領域である。また本邦は欧米と比較し糖尿病, 透析患者の割合が高く, 下腿足部動脈領域の高度石灰化を伴った病変を血行再建することが多い。これらは技術的にも非常に難易度が高いため, 残念ながら専門施設間格差もあるのが現状である。同時に, CLTI は時間経過とともに急激に悪化することもあるため, 早期に専門医への紹介が必要となる。愛知医科大学血管外科は長い間 LEAD, CLTI 加療を継続してきた歴史, 経験があり地域医療の一助になるべく研鑽を積んでいる。いつでもご連絡をお待ちしている。

## 利益相反

本論文の内容に関して, 筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Norgren L, et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007 ; 45 Suppl S : S5-67.
- 2) Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease : a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *circulation* 2017 ; 135 : e726-e779.
- 3) Aboyans V, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the european society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018 ; 55 : 305-368.
- 4) Mills JL, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system : risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014 ; 59 : 220-234 e222.
- 5) Conte MS, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 2019 ; 69 : 3S-125Se140.
- 6) Azuma N et al. 2022 年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン 2022. <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0539/G0001408>
- 7) Iida O, et al. Three-year outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia : The sPINACH study (surgical reconstruction versus peripheral intervention in patients with critical limb ischemia). *Circ Cardiovasc Interv* 2017 ; 10.

## 病理の現場から

胃癌術後 11 年で発症した播種性骨髄癌症、  
肺腫瘍塞栓微小血管症の 1 剖検例

藤野 雅彦\* 吉川 佳苗\*\*

## 内容紹介

症例は 70 歳代女性。11 年前に胃癌に対して幽門側胃切除を施行された。術後の診断は、adenocarcinoma (por/sig), pStage I b (T1b, pN1, M0) の早期胃癌であった。今回腰痛を主訴に当院を受診し、臨床的には ALP 高値、DIC、骨シンチグラフィーで全身の骨に高度の RI 集積を認めた。骨生検が施行され、adenocarcinoma (por/sig) の所見であったため、胃癌の骨転移と診断され入院となった。S-1+oxaliplatin (SOX) 療法、nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) 療法が行われたが、診断後 410 日で死亡され、病理解剖となった。病理解剖では、胃癌による播種性骨髄癌症と、肺腫瘍塞栓微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : PTTM) の所見が認められた。本例は、早期胃癌術後 11 年目に播種性骨髄癌症、PTTM という希な再発所見を呈した貴重な症例であり、早期胃癌の経過を追ううえでも注意が必要である。

## I. はじめに

播種性骨髄癌症は、1979 年に林らが提唱した転移性骨腫瘍の特殊な一病型で、癌が骨硬化所見を伴い、びまん性に骨髄転移をきたす疾患である<sup>1)</sup>。一方、肺腫瘍塞栓微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : PTTM) は、1990 年 Herbay らによって報告され、肺細小動脈の腫瘍塞栓に引き続いて、血栓形成、内膜の線維筋組織増生、血栓の器質化や再疎通像を起し、肺高血圧症をきたすことを特徴とする疾患である<sup>8)</sup>。いずれも希な疾患ではあるが、DIC を合併するなど予後不良な転帰をとる。組織型は胃癌、特に印環細胞をふくむ低分化型の腺癌が多いとされる。今回我々は、早期胃癌手術後 11 年目に播種性骨髄癌症、PTTM を発症し再発した胃癌の症例を経験したので報告する。

## II. 症例

70 歳代、女性

主 訴：腰痛

既往歴：胃癌幽門側胃切除後 (11 年前)

現病歴：X-11 年 3 月、前庭部早期胃癌に対して幽門側胃切除が施行された。術後の病理所見は、adenocarcinoma (por/sig) pStage I b (pT1b, pN1, M0) の診断であった。X-7 年まで術後 4 年間は再発なく経過し、その後は通院を自己中断していた。X 年 2 月 (術後 11 年目) に腰痛を主訴に近医

## — Key words —

早期胃癌、播種性骨髄癌症、肺腫瘍塞栓微小血管症、低分化腺癌

\* Masahiko Fujino : 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 病理部 病理部長

\*\* Kanae Yoshikawa : 名古屋大学大学院医学系研究科 高次医用科学 臓器病態診断学

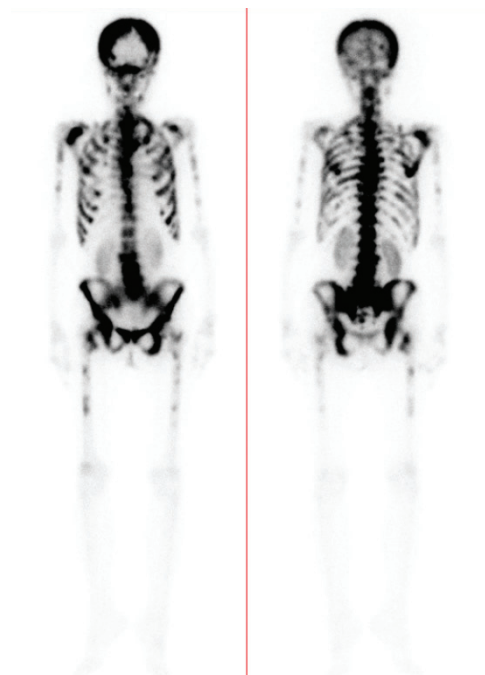


図1 骨シンチグラフィ  
全身骨に高度の RI 集積を認める。

受診し、血液検査で ALP 高値であったため、精査目的に当院受診となった。

#### (臨床所見)

来院時現症

体温：36.7℃， 血圧：122/88 mmHg， 脈拍：72 回 / 分

呼吸数：16 回 / 分 SpO<sub>2</sub>：98% (room air)

意識：清明 眼球結膜：蒼白あり， 黄染なし

腹部：平坦， 軟， 圧痛なし 腰部：全体に疼痛， 動作時痛あり

#### (血液検査所見)

CRP 0.39mg/dL， T.Bil 0.7mg/dL， Alb 3.3g/dL， AST 34U/L， ALT 33U/L， LDH 221U/L， ALP 6728U/L， CK 66U/L，  $\gamma$ -GTP 17U/L， AMY 44U/L， BUN 12mg/dL， Cr 0.90mg/dL， Na 141mEq/L， K 4.2mEq/L， Cl 106mEq/L， Ca 9.7mg/dL， P 3.4mg/dL， CEA 7.1 ng/mL， CA19-9 2.0U/mL， WBC 6300/ $\mu$ L， Hb 8.3g/dL， Ht 23.6%， Plt 91000/uL， PT-% 47%， PT-INR 1.50， APTT-time 27.6 秒， Fib 88mg/dL， AT3 86%，

$\alpha$  2-PI 53%， ProC 59%， FDP 114.3  $\mu$ g/mL， D-dimer 32.17 $\mu$ g/mL， PIC 17.4  $\mu$ g/ml， TAT 71.7 ng/mL

- ・貧血と血小板減少， ALP 高値を認めた。また SIRS (全身性炎症反応症候群)：体温 36.7℃， 心拍数 72 回 / 分， 呼吸数 16 回 / 分， 白血球数 6300/ $\mu$ L で， いずれも SIRS 診断基準を満たさず score 0 点， 血小板：91000/ $\mu$ L で score 1 点， PT-INR：1.50 で score 1 点， FDP：114.3  $\mu$ g/mL で score 3 点以上より急性期 DIC 診断基準 5 点で， 急性期 DIC と診断した<sup>15)</sup>。
- ・骨シンチグラフィでは， 全身の骨に高度の RI 集積を認めた(図 1)。
- ・上下部消化管内視鏡検査 / CT 検査では， 腫瘍性病変を認めなかった。

#### (骨生検)

- ・胞体内に粘液を有する印環細胞の浸潤を認めた。免疫染色では， 印環細胞は CK7 陽性， human gastric mucin 陽性， CK20 陰性であった。原発胃癌の標本は， 他院の標本で既に破棄された後

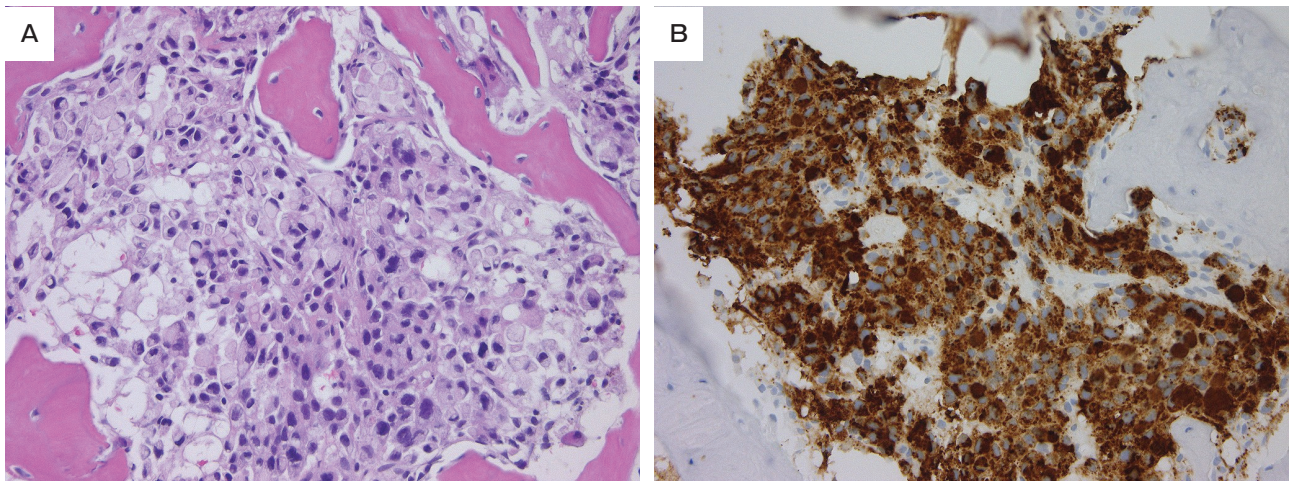


図2 脊椎生検

(A) 骨髄には印環細胞をふくむ低分化腺癌の浸潤を認める。(× 200)

(B) 腫瘍細胞は human gastric mucin 陽性を示す。(免疫染色) (× 200)

で比較できなかったが、臨床的に他に原発巣と考えられる病変はなく、組織学的、免疫組織学的結果と併せ胃癌の骨転移と診断した(図2)。

### (経過)

・輸血や DIC の治療を行いながら、全身化学療法(SOX療法)を導入する方針となった。治療に伴い DIC の離脱とともに腰痛症状も改善傾向となり、診断から6ヶ月後には ALP の低下、骨シンチグラフィーにて全身の骨転移巣への RI の集積低下がみられたが、診断から12ヶ月後に再び ALP と転移巣への RI 集積の上昇が認められた。SOX療法は PD (Progressive Disease) と判断し、nab-PTX を 50% dose で導入したが、症状が徐々に悪化し、再発と診断してから410日後の X+1 年3月に永眠された。なお経過中に明らかな呼吸器症状は認められなかった。

## Ⅲ. 病理解剖所見

### 1. 病理解剖所見

#### 【外表所見】

四肢に軽度の浮腫と腹部に胃癌手術痕、臀部に褥瘡を認めた。

#### 【開胸開腹所見】

黄色透明の胸水(右 500ml, 左 400ml), 心嚢水 40ml, 腹水を少量認めた。残胃は肝臓や膵臓と線維性に癒着していた。肉眼的に腹腔内に再発所見は認められなかった。

#### ・骨髄

肉眼所見：胸骨、胸椎、腰椎には、出血を伴う硬化性病変がびまん性に広がっていた。  
組織所見：胸骨、胸椎、腰椎から検体を採取したが、いずれの検体にも生前行われた骨髄生検と同様、印環細胞をふくむ異型腺上皮細胞がびまん性に浸潤しており、新生骨の形成を伴う骨硬化所見が認められた(図3)。

#### ・肺：右 340g, 左 265g

肉眼的には限局性病変は認められなかったが、組織学的には細小動脈内に腫瘍塞栓の形成を多発性に認めた(図4)。フィブリン血栓を形成したり、内膜の線維性組織増生により内腔の狭窄あるいは閉塞した血管、器質化血栓の再疎通像を呈する血管も認められた(図5)。以上の血管病変は採取したいずれの検体にも認められ、肺全体にびまん性に広がっていたものと考えた。

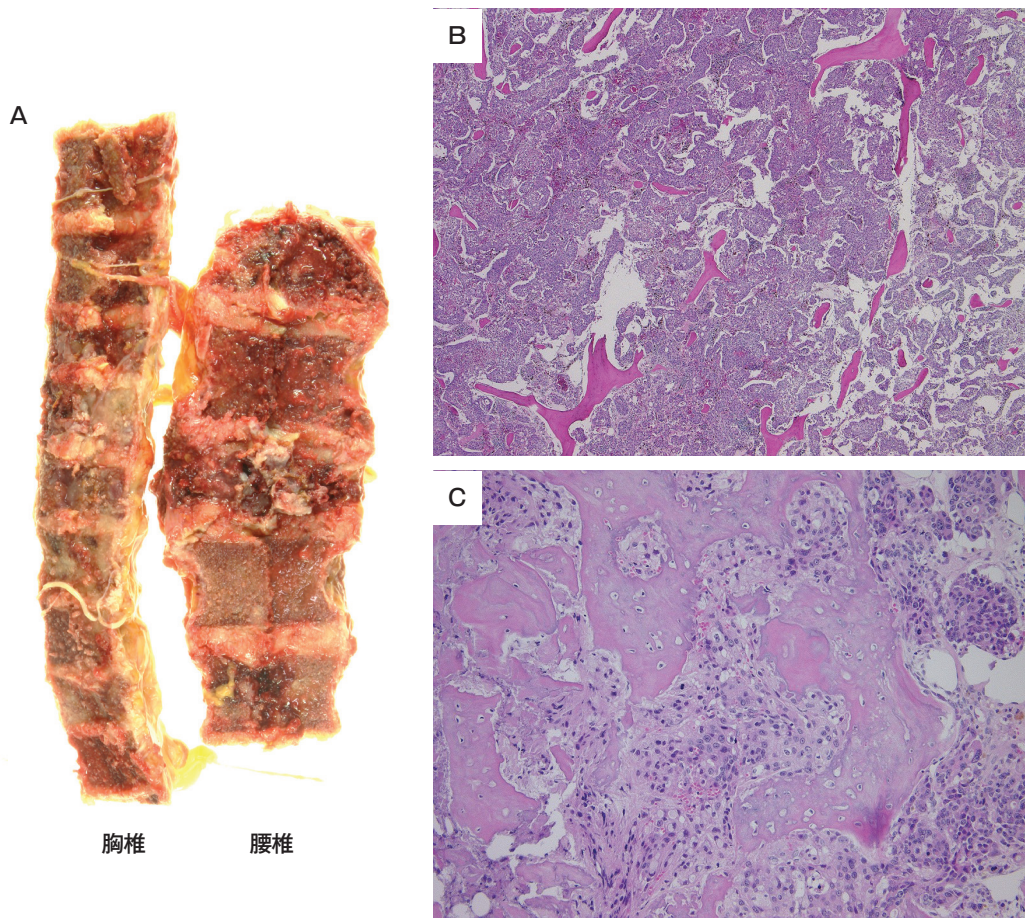


図3 剖検骨所見

- (A)肉眼像：骨髄には出血を伴った白色硬化性病変をびまん性に認める。
- (B)骨髄には腫瘍細胞のびまん性浸潤を認める。(× 20)
- (C)新生骨が増生する骨硬化所見を認める。(× 200)

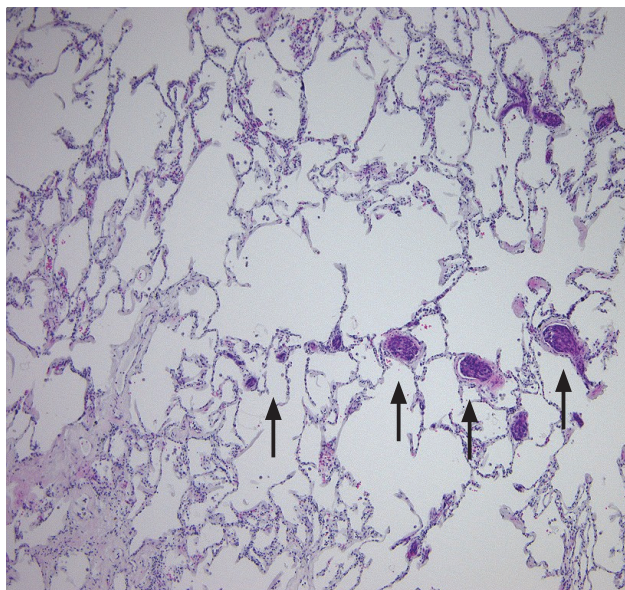


図4 剖検肺組織所見

腫瘍塞栓を多発性に認める(矢印) (× 40)

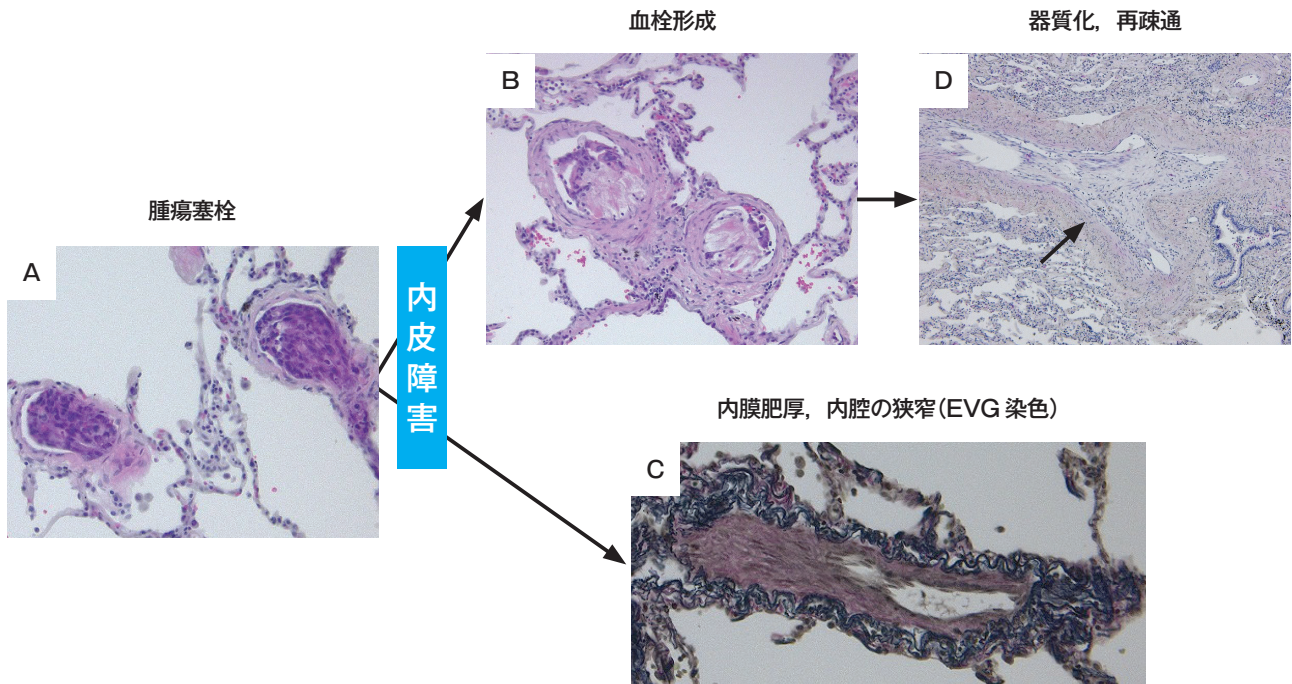


図5 剖検肺組織所見

PTTM による一連の変化が認められる。

- (A) 肺動脈内に腫瘍細胞を認める。(× 200)  
 (B) 肺動脈内に腫瘍細胞とともに好酸性の fibrin 血栓を認める。(× 200)  
 (C) 内膜の線維増生により内腔の狭小化した肺動脈を認める。(× 200, EVG (エラスチカ・ワンギーソン) 染色)  
 (D) 肺動脈内の器質化した血栓を認める (矢印)。血栓には所々に毛細血管が形成され再疎通像を認める。(× 100)

#### ・心臓：250g

右心室の拡張や肥大を認め、肺高血圧の所見と考えた。

#### ・脾臓：205g

赤脾随にヘモジデリン沈着と髓外造血巣が散在していた。ヘモジデリン沈着は輸血の影響であり、髓外造血巣は胃癌骨転移による骨髓造血領域の減少によるものと考えた。

#### ・肝臓：960g

中心静脈中心性の類洞の軽度拡張を認め、肺高血圧による右心負荷の影響と考えた。脾臓と同様ヘモジデリン沈着と髓外造血巣を認めた。

#### ・腎臓：右 110g, 左 110g

一部の糸球体毛細血管に少数の微小血栓形成を認め、DIC に伴う血栓の残存と考えた。残胃に局所再発の所見はなく、肺、骨髓以外の臓器やリンパ節に再発・転移の所見は認められなかった。

## 2. 病理解剖診断

### 【主病変】

1) 胃癌(pT1b, pN1, M0) 幽門側胃切除後 局所再発及びリンパ節転移なし。

a) 播種性骨髓癌症

b) Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)

### 【副病変】

1) 右心室拡張 / 肥大 (肺高血圧症)

2) DIC 治療後 腎微小血栓少数残存

3) 髓外造血 肝・脾

4) 両側胸水 (右 500ml, 左 400ml)

## IV. 考 察

本症例の骨病変は、印環細胞を伴った低分化腺癌がびまん性に浸潤しており、間質線維性組織の増生や新生骨形成をみる骨硬化所見を認めた。過去に手術された胃癌との比較はできなかったが、

剖検所見からは他に原発巣と考えられる病変はなく、組織像が過去の胃癌と同様、印環細胞を含む低分化型腺癌であったこと、免疫染色で human gastric mucin 陽性であったこと(図2)、全身の骨に高度のRI集積を認めたことなどから(図1)、胃癌による播種性骨髄癌症と診断した。

播種性骨髄癌症は、1979年に林らが提唱した転移性骨腫瘍の特殊な一病型である。組織学的には癌が骨髄にびまん性に浸潤することが特徴とされ、しばしば骨硬化像を伴い、組織型は低分化型腺癌が多い。症状としては、腰背部痛、貧血、出血傾向きたし、ALPやLDH高値、DIC、微小血管障害性溶血性貧血(MHA)を呈する<sup>1)</sup>。90%以上は胃癌に合併するが、前立腺癌や大腸癌、乳癌など種々の癌での報告例もみられる<sup>2~4)</sup>。報告により多少の違いはみられるものの、発症後の平均生存期間は2.3~4.6ヶ月と予後不良である<sup>3, 6, 7)</sup>。この患者も頑固な腰痛を主訴に受診しており、臨床所見では貧血やDIC、ALP高値を認め、播種性骨髄癌症に一致していた。

本症例の胃癌は、浸潤が粘膜下層にとどまる早期胃癌であったが、術後11年目で播種性骨髄癌症として再発した。播種性骨髄癌症は進行胃癌での報告がみられる一方で、早期胃癌や術後10年以上たってから発症した症例の報告もある<sup>5, 7)</sup>。早期胃癌の経過を観察していくうえで、術後長期間経過した早期胃癌症例でも、本例のように重篤な合併症で再発することがあることを認識していく必要がある。

Herbayらは、固形癌の肺転移の特殊な病型として、肺の細小動脈の腫瘍塞栓に引き続いて、血栓形成、血管内皮の障害、内膜の線維筋組織増生、血栓の器質化や再疎通像を特徴とし、臨床的には肺高血圧やDIC、溶血性貧血をきたす比較的急激な経過で死亡する予後不良な疾患をPTTMとして報告した<sup>8)</sup>。本症例の肺病変は、Herbayらの報告した肺病変と同様の組織像を呈していた(図5)。また右心室の拡張、肥大を伴っていたことから肺高血圧症を合併していたと推定され、胃癌によるPTTMの所見と考えた。

PTTMは、胃癌や肺癌、乳癌、大腸癌、膵癌、

前立腺癌、肝内胆管癌など種々の癌で報告されているが<sup>8~11)</sup>、胃癌、特に印環細胞を含む低分化型腺癌に多いことは播種性骨髄癌症と共通しており、術後長期間経過した後にPTTMで再発した胃癌や早期胃癌での発症例の報告もある<sup>8, 12, 13)</sup>。この患者は経過中に呼吸器症状を訴えることはなかったため、肺の検査は特にされていないが、肺高血圧症を伴っており、播種性骨髄癌症による症状がひどかったためにPTTMの症状が顕在化しなかっただけで、呼吸器症状を有していた可能性は十分に考えられる。

本症例は、術後11年目に播種性骨髄癌症、PTTMという重篤な合併症で再発した。再発の形式として、胃癌が骨髄へ血行性に転移した後、播種性骨髄癌症へ進展し、さらに肺へ血行性転移を来すことによりPTTMを発症したと考えられるが、骨髄への血行性の転移はもっと以前からあり、tumor dormancyの状態であったため顕在化しなかった可能性がある。Tumor dormancyは癌細胞の増殖とアポトーシスのバランスが保たれた状態で、この状態であれば腫瘍の急激な増殖はみられないとされ、何らかの原因でそのバランスが破綻することによって腫瘍が急激に増殖すると考えられている<sup>5, 6, 14)</sup>。本症例もtumor dormancyの状態が破綻することによって播種性骨髄癌症に病態が進展し、肺に血行性転移を起すことによってPTTMを発症した可能性がある。播種性骨髄癌症とPTTMの合併が、腫瘍の性質に基づくものであるかどうかは現時点では不明であるが、両疾患とも低分化な胃癌に多いという共通点もあり、今後の研究に期待される。

臨床医として早期胃癌の経過を追ううえで、術後10年以上経過した症例でも、本例のように重篤な合併症で再発する可能性があることを認識していくことは大切である。また、原発巣が不明であっても播種性骨髄癌症やPTTMが疑われる症例については、胃癌を念頭に置いた原発巣の検索が必要である。本症例は播種性骨髄癌症の診断後、約410日と比較的長期生存が得られたが、いずれの疾患も予後不良であることに変わりはない。こうした希な疾患で再発する癌の特徴を解明するこ

とは、癌を制御する治療法を開発するうえでも重要である。PTTM は剖検で初めて診断される場合も多く、今後剖検による検索数が増えれば、両疾患を合併した症例の報告が増加する可能性がある。今後の症例の蓄積と研究が望まれる。

## おわりに

早期胃癌術後 11 年目に播種性骨髄癌症、肺腫瘍塞栓性微小血管症で再発した剖検症例を報告した。いずれも希な疾患ではあるが予後不良であり、今後は症例を蓄積し、こうした疾患で再発する癌の特徴を解明していく必要がある。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 林英夫, 他: 播種性骨髄癌腫症 - 転移癌の一病型としての考察ならびに microangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について -. 癌の臨床 1979; 25: 329-343.
- 2) 加藤琢磨, 他: 播種性骨髄癌腫症を呈した前立腺癌の 2 例. 日泌尿会誌 2011; 102: 28-33.
- 3) 関奈紀, 他: 乳癌術後半年で骨髄癌症を呈し急速な転帰で死亡に至った 1 例. 日医大医会誌 2019; 15: 182-186.
- 4) 中澤哲, 他: 播種性骨髄癌症を来した上行結腸癌の 1 例. 日消外会誌 2002; 35: 431-435.
- 5) 村上瑛基, 他: 早期胃癌 ESD 後 11 年目に播種性骨髄癌腫症を発症した 1 例. 日消誌 2021; 118: 749-756.
- 6) 松井将太, 他: 胃癌術後 13 年で発症し, 急激な経過をたどった播種性骨髄癌症の 1 例. 日内会誌 2016; 105: 1435-1442.
- 7) 宮崎真一郎, 他: 胃癌術後 10 年で発症した播種性骨髄癌症の 1 例. 日臨外会誌 2012; 73: 1965-1969.
- 8) von Herbay A, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. Cancer 1990; 66: 587-592.
- 9) 刀根克之, 他: 亜急性肺高血圧症を呈した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の 1 剖検例. 心臓 2009; 41: 924-930.
- 10) 高端恭輔, 他: 病理解剖で明らかとなった肝内胆管癌からの腫瘍塞栓性肺微小血管障害の 1 例. 日救急医会誌 2015; 26: 713-718.
- 11) 玉野井大介, 他: 救命しえた前立腺癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 例. 日呼吸会誌 2021; 10: 378-381.
- 12) 安井秀樹, 他: 早期胃癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の 1 例. 日呼吸会誌 2011; 49: 122-127.
- 13) Tadashi Yuguchi, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by recurrent gastric cancer 26 years after total gastrectomy. Internal Medicine 2022; 61: 1969-1972.
- 14) Holmgren LO, et al: Dormancy of micrometastases: balanced proliferation of apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nature Med 1995; 1: 149-153.
- 15) 丸藤哲, 他: 急性期 DIC 診断基準の特徴と今後の展望. 血栓止血誌 2010; 21: 588-594.



## グラフ

# プライマリ・ケア漢方のすすめ

佐藤 寿一\*

## はじめに

日本漢方生薬製剤協会が2011年に実施した漢方薬処方実態調査<sup>1)</sup>によると、約9割の医師が漢方薬を処方しており、処方の理由として、西洋薬では効果のない症例で漢方が有効(56.6%)、患者の要望(42.8%)、エビデンスが学会などで報告された(34.1%)などが挙げられている。また、漢方薬を処方する病態としては、こむらえり、急性上気道炎、便秘、不定愁訴・更年期障害、イレウス、など、使用する定番の漢方薬がある病態が上位に挙がっているが、漢方薬処方時に漢方医学的診断を行っている医師は約半数であった。すなわち、多くの医師は日常診療において漢方薬を処方しており、その有用性を認識しているものの、半数の医師は漢方医学的診断を行わずに漢方薬を処方しているという実態が明らかになった。

漢方では、まず、患者が訴える症状と表れている徴候から、患者が現在正常な状態から外れてどのような失調状態を来しているかを漢方的視点で診断する(この診断を“証”という)。そして、その失調状態を是正する作用のある漢方薬を処方したり養生法についてアドバイスを行っている。「漢方は効く人には効くが、効かない人には全然効かない」という話を聞くことがあるが、患者の証を考慮せずに漢方を処方(病名処方)したり証の見立

てを誤ると、期待する漢方の効果は得られないばかりか、かえって病状の悪化を招くことにもなりかねない。患者の証の見極めをしっかりと行えるかどうか、漢方の効果を左右する最も重要なポイントとなるのである。

今回のシリーズでは、プライマリ・ケアの現場で漢方診療を行う際に、患者の証の見立てを行うために少なくともこれだけは知っておくべきポイントに絞って概説する。

## I. 漢方的視点とは

患者の病態の見立てを行う際には、西洋医学とは異なる漢方特有の“ものさし”を用いる。いくつか異なった“ものさし”があり、漢方診療においては、各々の“ものさし”を用いて評価し、それらの結果を総合して患者の病態を把握する。ここでは、基本的な“ものさし”として、陰陽(虚実・寒熱・表裏)、六病位、気血水、五臓を紹介する。

## II. 陰陽の概念

陰陽二元論は古代中国から続く思想である。全ての事象は、それだけが単独で存在するのではなく、「陰」と「陽」という相反する形で存在し、それぞれが消長をくりかえし、また移行しあうという考え方である。表1に陰陽の例を示す。

陰陽の概念は、病の症状に当てはめることができる。陰証とは、新陳代謝が衰えて身体の熱産生が低下している状態で、患者は寒がり温かいものを欲する。高齢者など体力が低下した人が病になると、多くの場合陰証を呈する。一方、陽証とは、

— Key words —  
プライマリ・ケア、漢方的視点、証、陰陽論

\* 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 陰陽の例

	陽	陰		陽	陰
自然	天	地	人体の部位	上半身	下半身
天体	太陽	月		四肢	体幹
昼夜	昼	夜		背面	腹面
季節	夏	冬		体表	内臓
上下	上	下			
浮沈	浮	沈			
生物	動物	植物			
性別	男	女			



実証		虚証
筋肉質・固太り	体型	やせ・水太り
積極的で疲れにくい	活動性	消極的で疲れやすい
良好	栄養状態	不良
つやがある	皮膚	乾燥
食べるのが速い 食欲旺盛 一日でも便秘すると不快	消化機能	食べるのが遅い 過食すると下痢 数日排便がなくても平気
暑がり人多汗 冬でも寒がらない	体温調節	夏ばてしやすい 冬の寒さに弱い
力強い	声	弱々しい
かかない	寝汗	かく



図 1 体質・体格からみる虚実

新陳代謝が盛んで熱産生が亢進している状態で、患者は暑がり冷たいものを欲する。小児や体力が充実している人が病になると、陽証になりやすい。

### Ⅲ. 虚実の概念

内部がうつろでかすかな状態を“虚”（空虚）といい、内部に何かが充満していることを“実”（充実）という。また、虚証とは、体力が不足しており、抵抗力や病原に対する反応（闘病反応）が低下している状態で、実証とは、体力が充実しており、抵抗力や病原に対する反応が亢進している状態である。実証タイプの人と虚証タイプの人の特徴を図 1 に示す。

### Ⅳ. 寒熱の概念

寒冷と温熱は、病態を表現する対立する概念である。冷えや火照りといった自覚症状、触って冷たく感じる、あるいは熱く感じるといった他覚所見から判断される。症候から寒熱を見分けるポイントを図 2 に示す。温めると具合がよくなるものは寒証、冷やすと具合がよくなるものは熱証である。

### Ⅴ. 表裏の概念

表裏とは、闘病反応が起きている体の部位を示す。“表”は、皮膚、皮下組織、筋肉、四肢、頭部、鼻、関節など身体表層部のことであり、これらの部位

熱証		寒証
熱感 はてる	自覚症状	寒気 冷える
赤色	顔色	蒼白
乾燥	舌苔	湿潤
強い	口渴	少ない
濃黄色	尿の色	透明
強い	便臭	乏しい

図2 病気の性状からみる寒熱

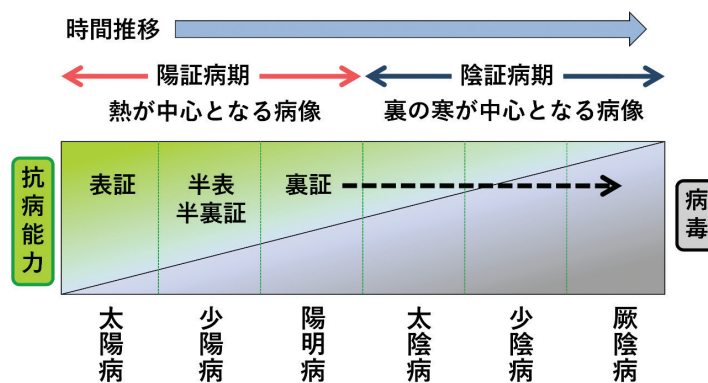


図3 六病位

で闘病反応が起きていると表証という。“裏”は、消化管や腹部内臓など身体深部のことである。“表”と“裏”の間の部分は“半表半裏”といい、口腔～胃、肺、気管支、心、肝など横隔膜付近にある臓器がこれに該当する。病の原因となる病邪は“表”から体内に侵入し、次第に体内深部に入り込んでいく。したがって表裏は病気の進行状態を示している。

## VI. 八綱弁証とは

八綱とは、陰陽、虚実、寒熱、表裏の4組の対立概念のことを指す。弁証とは、病因病機を含めた病全体の総合分析をすることである。陰陽は虚実、寒熱、表裏の上位概念で、表証、熱証、実証はいずれも陽証で、裏証、寒証、虚証はすべて陰証である。表裏で病気の部位(進行状況)を、寒熱で病気の性質を、そして虚実で闘病反応の状態(病

勢)を診断することを八綱弁証という。2×2×2の8通り、すなわち「表熱実」・「表熱虚」・「表寒実」・「表寒虚」・「裏熱実」・「裏熱虚」・「裏寒実」・「裏寒虚」に分類される。

## VII. 六病位について

病邪が身体表層部から身体深部に入り込んでいく経過と症状の変化を、6つのステージに分けたものを六病位という(図3)。6つのステージは経過順に、太陽病、少陽病、陽明病、太陰病、少陰病、厥陰病と呼ぶ。罹病初期は抗病能力(正気という)が強いが、病の進行とともに抗病能力が衰え、病邪が力を増してくる。前半の3ステージは陽証病期で、熱が中心となる病像を呈す。そして、後半の3ステージは陰証病期で、裏の寒が中心となる病像を示す。

各ステージの漢方的特徴と主要症状を表2に示

表2 六病位の各ステージの漢方的特徴と主要症状

ステージ	漢方的特徴	主要症状
太陽病	かぜの引き始めなど、病邪が体の表在組織や身体上部にある状態	悪寒、発熱、頭痛、項背部痛、鼻汁、関節痛、筋肉痛
少陽病	かぜをこじらせた時など、病邪が身体表部からやや内方に侵入した状態で、未だ身体深部には達していない状態	往来寒熱(弛張熱)、口苦、口乾、嘔気、食欲不振
陽明病	病邪が身体深部に移った状態	高熱持続、身体深部の熱感、腹満、便秘、口渴
太陰病	消化機能が低下し、気力と体力が低下した状態	腹痛、下痢、腹の冷え、食欲不振、全身倦怠感
少陰病	さまざまな臓腑の機能が低下し、全身の疲弊が著しい状態	強い全体倦怠感、嗜眠傾向、四肢の冷え、未消化の下痢
厥陰病	全身の臓腑の機能が著しく低下し、重篤な状態	意識レベルの低下、呼吸困難、真寒假熱(寒が極まり熱証のように見える病態)

す。太陽病では、葛根湯、麻黄湯、桂枝湯など体を温める作用の強い漢方薬を用いて、身体表層部にある病邪を発汗とともに追い出す治療を行う。少陽病では、小柴胡湯などの柴胡剤(柴胡と黄芩を主要構成生薬とし、抗炎症効果を有する)を用いて、病邪を鎮める治療(清熱・和解という)を行う。陽明病では、裏すなわち消化管に移行した病邪を体外に追い出すために、瀉下作用のある芒硝と大黃を含む承気湯類などを用いて、敢えてお腹を下す治療を行うこともある。陰証病期は、抗病能力が低下しており、病邪を叩く治療はさらなる体力

の低下を招くため行わずに、体力を補い、体を温める治療(温補療法)を行う。

以上、漢方の基本思想の一つである陰陽論を中心に概説した。今回は、もう一つの漢方の基本思想である気思想について紹介したい。

## 文 献

- 1) 日本漢方生薬製剤協会：漢方薬処方実態調査 2011. 2023 年 10 月 7 日閲覧 <https://www.nikkankyo.org/serv/serv1.htm>
- 2) 日本漢方医学教育協議会編：基本がわかる漢方医学講義. 羊土社. 2020 年

## グラフ

# 眼底検査総論

平野 耕治\*

## 内容紹介

眼底検査は、日常の眼科診療での暗室で行う検査としては細隙灯顕微鏡検査と並ぶ重要な検査である。眼底検査では緑内障や糖尿病網膜症など自覚症状に乏しい眼疾患を早い段階で発見し、これにより失明を未然に防ぐことができるとともに、高血圧、動脈硬化、糖尿病など、主には生活習慣病発見の手がかりにつながる所見が捉えられる。高齢化社会に入っているわが国国民の健康年齢延伸のために日本眼科医会では、目の病気の早期発見のために健診を受ける際には眼底検査が含まれた健診を受けるよう国民に呼びかけている。

グラフ「眼底検査」の初回では、眼底検査の概要とともに、筆者自身の眼底写真を提示し、眼底の加齢変化について述べる。

## I. はじめに

視覚に関わる感覚器である眼球は直径約 24mm の球体であり、ちょうど 10 円玉を回転させてできる大きさの球は、大雑把に言えば性質の異なる 3 枚の膜で構成されている。最外壁は「コラーゲン線維の膜(角膜、強膜)」であり、眼内の組織を守る、文字どおり「外壁」として機能している。その内側には色素に富んだ「血管の膜(虹彩、毛様体、脈絡膜)」があり、カメラで言えば暗箱として、ま

た網膜に栄養を供給する役割を担っている。さらにその内側には「神経の膜(網膜)」が裏打ちしている。網膜は視細胞によって眼内に入ってきた光を刺激として受け取り、神経線維によって視神経、さらには中枢に視覚の情報を伝えている。網膜に接した眼球内には無色透明でゼリー状の硝子体があって、眼球の形状を保つとともに、その透明性によって外界からの光の情報を網膜に到達させる機能を持っている。眼底検査では主に眼球の後ろ半分の内側、とくに網膜、脈絡膜、視神経と、それぞれの組織に存在する血管、また硝子体を観察する。日常の眼科診療での暗室で行う検査としては、眼底検査は細隙灯顕微鏡検査と並ぶ重要な検査である。なぜ重要かと言えば、眼底検査では緑内障や糖尿病網膜症など自覚症状に乏しい眼疾患を早い段階で発見し、失明を未然に防ぐことができるとともに、高血圧、動脈硬化、糖尿病など、主には生活習慣病発見の手がかりにつながる所見を捉えるということもあって、高齢化社会に入っているわが国国民の健康年齢延伸のために必要なのである<sup>1)</sup>。したがって日本眼科医会では、目の病気の早期発見のために健診を受ける際には眼底検査が含まれた健診を受けるよう国民に呼びかけている (<https://www.gankaikai.or.jp/info/detail/kensindaiji.html>)<sup>2)</sup> (図 1)。

## II. 眼底検査の方法

眼底検査を行う場合、大きく分けて直像鏡を用いて眼底を瞳孔を通して直接のぞきこむ方法と、倒像鏡(電気検眼鏡)によって眼底に光を照射し、

— Key words —

眼底検査, 健診, 加齢, 視覚障害

\* Koji Hirano : トヨタ記念病院 眼科 科部長



図1 ACジャパン2023年度支援キャンペーン「バカボンのパパの提案」(協力:ACジャパン)  
左端の白衣の人物が眼底カメラを操作している。

集光レンズによって手前に結像する倒立した眼底像を観察する方法とがある。直像鏡検査は視神経乳頭の詳細な観察に優れているが、観察視野が狭く、周辺網膜の観察が困難である、像が立体的に観察できないという欠点があり、現在は眼科外来ではほとんど行われていない。倒像での眼底検査には単眼倒像検査(図2A)と双眼倒像検査(図2B)があり、後者では両眼視することにより立体的に眼底の隆起や陥凹を観察することができる。

眼底の所見は眼底カメラで撮影することによって客観的な記録として残すことができ、健診での眼底検査は眼底写真で判定する。ここで見られる眼底像は直像の記録である。(図3)

### Ⅲ. 眼底写真

図3に示した眼底写真は、当院職員の男性(図3A:撮影当時29歳)と筆者自身(図3B:同65歳、高血圧と正常眼圧緑内障で治療中)の右眼を無散瞳眼底カメラで撮影したものである。画面中央部の暗い色調の部分は黄斑部、右側の黄赤色の円形は視神経乳頭である。乳頭の直径は実測でほぼ

1.5mmである。内頸動脈に由来した眼動脈は視神経乳頭の後方約10mmの位置で視神経内に入り、眼内では網膜中心動脈として上下、鼻側耳側に分かれて、網膜に分布する。網膜中心動脈は網膜で分枝を繰り返す、毛細血管網を介して静脈分枝となり、これらがまとまって網膜中心静脈に合流して乳頭に入ってゆく。網膜の動脈、静脈はほぼ並行した形で走行しているが、静脈の方が暗い赤色で、直径は動脈の約1.5倍である。

ここで、図3Aと図3Bを比較すると、図3Aの方では黄斑部を囲むようにしてうっすらと白い輪状反射(図3A矢印)が見られ、その下方の動脈周囲に瑞々しい反射(図3A※)が見られるが、図3Bにはこうした反射が見られない。図3Bでは写真の上下と左の端に白色調の縁取りが見られるのは、撮影の際の暗所で十分な散瞳が得られていないことを示すものである。黄斑耳側にはドルーゼン(図3B矢頭)が見られる。これらはいずれも加齢変化である。また視神経乳頭の中に見る輪郭のはっきりした円は視神経乳頭陥凹であり、緑内障が疑わしい所見である。

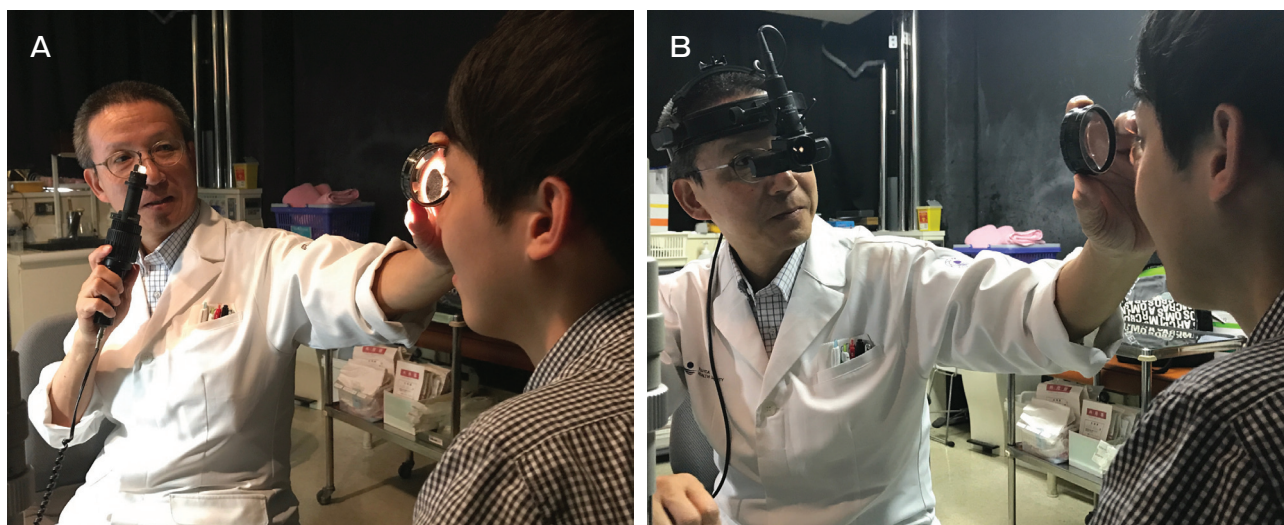


図2 倒像鏡による眼底検査

眼科の外来では主にこの方法で眼底検査を行なっている。

- A. 単眼倒像検査
- B. 双眼倒像検査

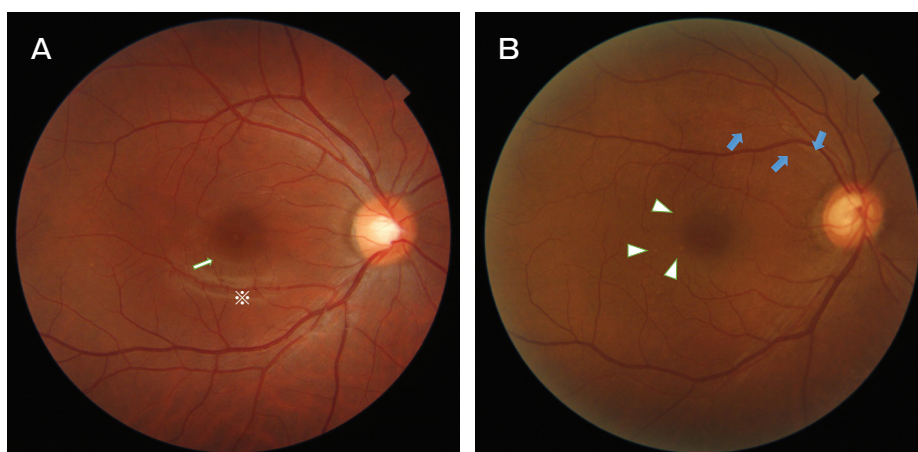


図3 画角45°で撮影した右眼底写真

A. 29歳男性

黄斑部を円状に囲む白い線が輪状反射を示している(矢印)。その下方の動脈周囲に白い反射が見られる(※)。

B. 65歳男性

29歳男性に見られていた網膜の反射像は見られない。黄斑部の耳側に見られる小さな粒状の所見はドルーゼンである(矢頭)。視神経乳頭に陥凹が見られ、その11時の位置からやや暗い色で弓状に伸びる帯(青矢印)は神経線維束欠損を示している。

#### IV. 眼底健診

わが国における視覚障害での身体障害者手帳所持者数は、平成28年の調査結果では約31.2万人であり、年齢別には40歳代から所持者が増加し

ている。Matobaらの調査によれば、2019年度に新規に視覚障害認定を受けた者の年齢は80歳代が29.6%、70歳代が28.2%、60歳代15.3%と続いている<sup>2)</sup>。視覚障害をもたらした原因の上位5疾患を表に示したが、これらの疾患は全て眼底健診

表 日本人の視覚障がいの原因疾患(文献3)から作成)

	原因疾患	割合
第1位	緑内障	40.7%
第2位	網膜色素変性症	13.0%
第3位	糖尿病網膜症	10.2%
第4位	黄斑変性	9.1%
第5位	網脈絡膜萎縮	4.9%

で発見できるものである。また、この中で緑内障、糖尿病網膜症、黄斑変性については、早い段階で治療が開始できれば視覚障害の進行を遅らせることができるものであり、これが失明を未然に防ぐことにつながってくる。

視覚障害に併存する疾患(事故)で、視覚障害が原因と考えられるものは「転倒」と「うつ」である。いずれも死亡率を高めてしまう病態である。こうした事柄からも、国民に眼底健診を受けるよう呼びかけているのである<sup>1)</sup>。

## V. 加齢・血圧・動脈硬化・糖尿病

先に述べたように、加齢に伴って眼底所見には変化が現れるものであるが、高血圧、高脂血症、糖尿病などの疾患が背景にある場合、特徴的な眼底所見を示すことがある。網膜血管の高血圧・動脈硬化性変化は、心血管疾患や脳卒中発症の予測につながる有用な情報になりえる<sup>4)</sup>。また糖尿病患者の眼底検査は、糖尿病網膜症の早期発見とともに、糖尿病そのものが原発性緑内障の危険因子でもあるため、緑内障の早期発見につながってくる。

## おわりに

眼底像には年齢差があり、高血圧、糖尿病などでは眼底所見に変化が現れる。また、わが国での視覚障害の原因となっている疾患の多くが眼底検査で発見ができることを述べてきた。この原因疾患を見てみると、その60%以上は早期に発見ができれば視覚障害を未然に防ぐ、あるいは進行を

遅らせることができる。そのため、繰り返すように恐縮だが、多くの方に健診で眼底検査を受けることをお勧めするものである。

ところで、眼底像に関して、人工知能(artificial intelligence: AI)の深層学習(deep learning: DL)によって、眼底写真から3歳前後の誤差で被検者の年齢を当てることができるようになっている。ここで、AIの判定する網膜年齢と実年齢の差について興味深い報告がある。実年齢よりも網膜年齢が1年高くなる毎に2%ずつ死亡リスクが増加するのである。またその死因として心血管疾患やがんは関係なかったとのことである<sup>5)</sup>。

AIそしてDLによって、こうした思いもよらない研究結果を見ることになるのは楽しみでもあるが、AIにできることはあくまで判定であって診断と治療は医師の仕事である。眼底健診の重要性とともにこのことを強調して本稿のまとめとしたい。

## 利益相反

本論文に関して筆者に開示すべきCOI状態はない

## 文献

- 1) 日本眼科医会：日本における視覚障害の社会的コスト．日本の眼科 2009；80(6)付録．
- 2) 日本眼科医会：目の病気の早期発見のためには眼底検査が大切です,2023年9月11日閲覧, "https://www.gankaikai.or.jp/info/detail/kensindaiji.html"
- 3) Matoba R, et al : A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019 : impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J



- Ophthalmol 2023 ; 67 : 346-352.
- 4) 日本人間ドック学会：眼底検診判定マニュアル,2023年9月11日閲覧,<https://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/Fundus-JSND.pdf>
- 5) Zhu Z, et al : Retinal age gap as a predictive biomarker for mortality risk. Br J Ophthalmol 2023 ; 107 : 547-554.

## グラフ 皮疹の見方

# アレルギー性接触皮膚炎

鈴木加余子\*

### はじめに

日本皮膚科学会が 2007 年度に全国の大学病院皮膚科、基幹病院皮膚科、皮膚科診療所(合計 170 施設)を対象に行った「本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査<sup>1)</sup>」によると、受診した患者の診断の内訳は、湿疹群 38.85% (アトピー性皮膚炎 9.98%, 手湿疹 3.00%, 接触皮膚炎 3.92%, 脂漏性皮膚炎 3.28%, その他の湿疹 18.67%) が最も多い結果であり、疾患別では、接触皮膚炎(3.92%) は 8 番目に多い疾患であった。このように、接触皮膚炎というのは、皮膚科医でなくとも日常診療でよく遭遇するありふれた疾患である。

接触皮膚炎とは、外来性の刺激物質や抗原(ハプテン)が皮膚に接触することによって発症する湿疹性の炎症反応をさす<sup>2)</sup>。湿疹とは、外的、内的刺激に対する表皮・真皮上層を場とし、かゆみ、ヒリヒリ感を伴う可逆性の炎症反応で、組織学的に表皮細胞間浮腫、海綿状態から水疱形成に至る特徴をもち、臨床的に湿疹三角に示されるように、紅斑、丘疹、小水疱から苔癬化に至る可変性を有する皮疹から成り立つ皮膚疾患の総称である<sup>2)</sup>。

### I. 接触皮膚炎とは

接触皮膚炎は、大きく刺激性とアレルギー性に分類され、さらに、光線の関与したタイプを加えて、(1)刺激性接触皮膚炎、(2)アレルギー性接触皮膚炎、(3)光接触皮膚炎(光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎)、(4)全身性接触皮膚炎・接触皮膚炎症候群、(付)接触蕁麻疹に分類される<sup>2)</sup>。

どの分類においても、接触皮膚炎は、原因製品(物質)と触れることを断つことができれば、治療を要すことなく治癒する疾患であり、逆に、原因製品(物質)との接触を継続しているかぎり、ステロイド外用薬をいくら塗布しても治癒しない。図 1 に示すような湿布薬を貼付して剥がした際に湿布薬の貼付部位に一致して赤くなっている場合は、接触皮膚炎という診断とその原因物質の特定は容易であるが、アレルギー性接触皮膚炎では気づかないうちに感作が成立して接触皮膚炎を生じ、本人が自覚せずに原因物質と接触していることがある。

### II. 接触皮膚炎を疑うポイント

ステロイド外用薬の外用により軽快する湿疹病変が、その中止により症状が再燃する、またはステロイド外用薬を塗布しても軽快しないような場合には、アレルギー性接触皮膚炎を疑う。皮疹部位と原因製品については、日本皮膚科学会「接触皮膚炎診療ガイドライン 2020<sup>2)</sup>」に皮疹部位と疑うべき原因製品が掲載されており、有用である。原因製品と皮疹部位の特徴の一部を図 2 に示した。

—Key words—  
アレルギー接触皮膚炎、皮膚テスト、硫酸フラジオマイシン、  
抗菌薬配合ステロイド外用薬

\* Kayoko Suzuki: 藤田医科大学 ばんだね病院 総合アレルギー科 准教授



図1 湿布薬によるアレルギー性接触皮膚炎

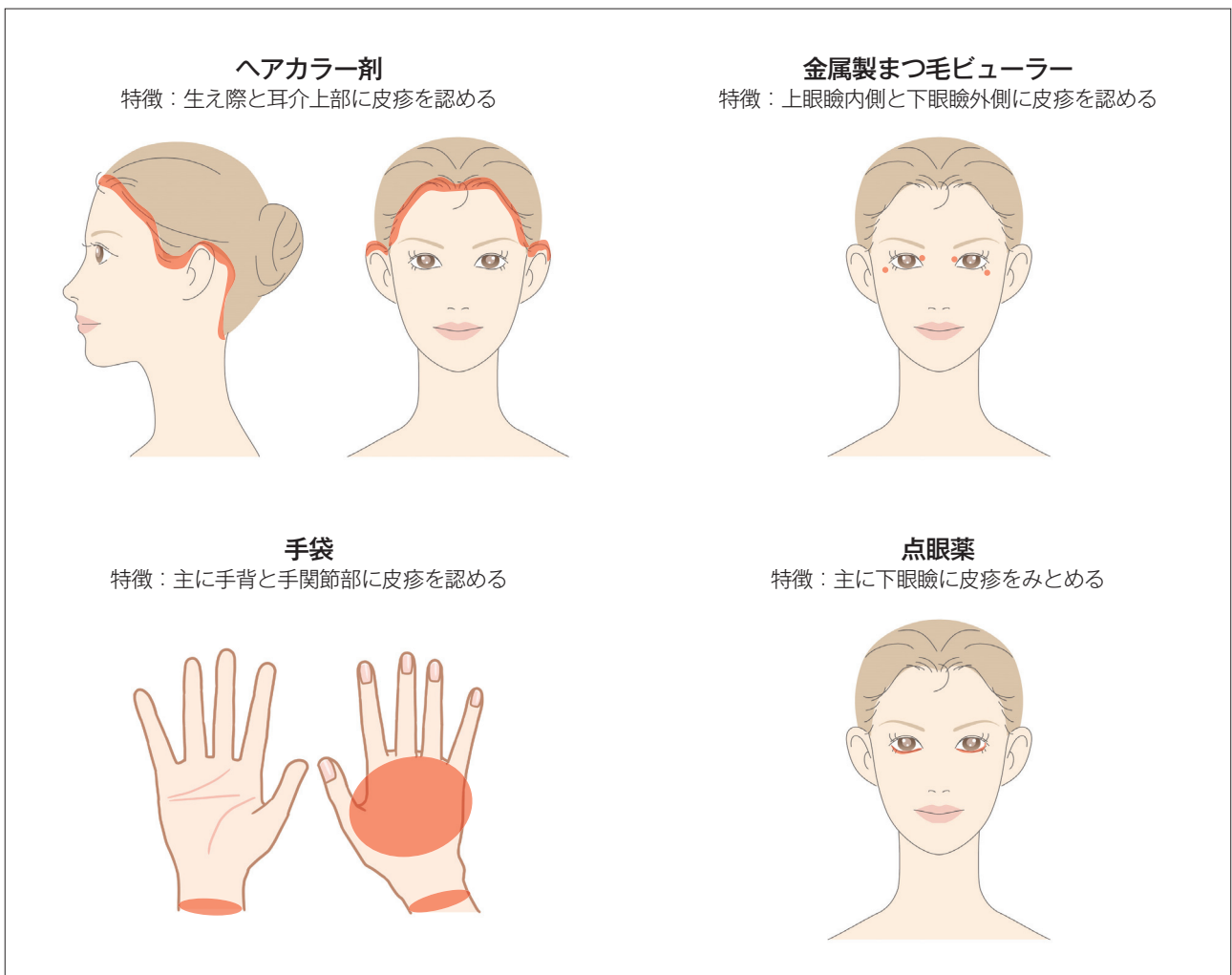


図2 原因製品別にみた皮疹部位の特徴



図3 症例1: 点眼薬によるアレルギー性接触皮膚炎

アレルギー性接触皮膚炎は、皮膚科専門医による皮膚テスト(48時間クローズドパッチテスト, オープンテスト, repeated open application test)により診断されるため、アレルギー性接触皮膚炎を疑う場合は、皮膚科専門医に紹介する必要がある。

### Ⅲ. 治療に際して注意すべき点

アレルギー性接触皮膚炎の治療は、皮膚テストで判明した原因物質との接触を断って、ステロイド外用薬を塗布することであるが、ステロイド外用薬を処方する際に、抗菌薬である硫酸フラジオマイシンや硫酸ゲンタマイシンを配合したステロイド外用薬を処方しないように留意する。

日本皮膚免疫アレルギー学会日本接触皮膚炎研究班によるパッチテスト陽性率の調査<sup>3)</sup>によると、硫酸フラジオマイシンは約4%の陽性率であり、接触感作の多い抗菌薬である。硫酸ゲンタマイシンは疫学的な陽性率の調査はないが、硫酸フラジオマイシンと同じアミノグリコシド系抗菌薬であることから硫酸フラジオマイシンと交差反応することが知られており、硫酸ゲンタマイシンによる接触感作も経験することがある。このように湿疹病変の治療として抗菌薬は不要であるばかりか、抗菌薬配合ステロイド外用薬使用による接触皮膚炎を誘発し難治化を引き起こす場合があることを念頭において治療をする。

実際我々は、眼瞼炎の治療として硫酸フラジ

オマイシン配合ステロイド眼軟膏(ネオメドロール<sup>®</sup>・EE軟膏, リンデロン<sup>®</sup>A軟膏など)を処方しているが難治であるということで、紹介された患者が硫酸フラジオマイシンに感作されていた事例を何例も経験している。また、昨年は、10年来全身のかゆみを有する皮疹に硫酸ゲンタマイシン配合ステロイド外用薬を処方され、接触感作が生じているのに外用薬が変更されず、ステロイド内服やシクロスポリン内服をしていた症例を経験した。

### Ⅳ. 症例供覧

診断がつかず、皮疹が持続または繰り返し生じていて、精査により原因が確定した接触皮膚炎症例を提示する。

#### 1. 症例1: 70歳台 男性

##### 現病歴:

初診1年前から眼周囲にかゆみを伴う紅斑が生じて、近医でプレドニン眼軟膏を処方され、外用しているが、治らないため紹介。

##### 初診時臨床所見:

下眼瞼に苔癬化を伴う紅斑、落屑を認めた(図3)。

##### 検査所見:

問診で、点眼薬の使用を確認したところ、花粉症があり、ケトプロフェン点眼薬を使用しているとのことであった。パッチテストを施行すると、



図4 症例2: マンゴーによるアレルギー性接触皮膚炎

ケトプロフェン点眼薬に陽性反応を認めた(図3)。  
経過:

原因であるケトプロフェン点眼薬中止により、1週間ほどで皮疹は治癒した。本例は、原因製品を中止せずに、漫然とステロイド外用薬を塗布し、難治となっていた。

## 2. 症例2: 40歳台 女性

現病歴:

18歳ころから、時々口唇があれ、水疱を生じることがあった。近医でヘルペスと言われたこともある。今回は2日前から口唇があれきて、口唇縁に水疱が生じてきた。2日前の朝食でリングと野菜のスムージーを飲んだ後に腫れたように思うので、リングを含めた食物アレルギーの精査を希望して受診。

初診時臨床所見:

口唇が赤く、やや腫脹して丘疹を伴っており、口唇縁には細かい水疱が生じていた(図4)。

検査所見:

口唇に生じている皮疹は、食物アレルギーの際にみられるような浮腫ではなく、口唇表面に丘疹や小水疱を伴う湿疹病変であることから、食物による即時型アレルギーではなく、アレルギー性接触皮膚炎と考え、パッチテストを施行したところ、ウルシオールに陽性反応を認めた(図4)。

経過:

ウルシオールが陽性であることと皮疹部位が口

唇であることから、ウルシ科のマンゴー摂取について問診したところ、「マンゴーは好きで時々食べる。今回も皮疹発症前日に実家から送られたマンゴーを食べた」とのことであり、マンゴーによるアレルギー性接触皮膚炎と診断した。

## おわりに

接触皮膚炎は簡単な疾患と思われがちであるが、適切に診断できなければ治らず、難治になる。また、治療薬での接触感作を避けるために、抗菌薬配合ステロイド外用薬での治療は避けるべきである。

接触皮膚炎は、その原因物質との接触を断つことができれば治せる疾患であることから、接触皮膚炎を疑った場合には皮膚科専門医に紹介し、原因検索をすることが重要である。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) 古江 増隆 他: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. 日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1795-1809.
- 2) 高山かおる他: 接触皮膚炎診療ガイドライン 2020. 日本皮膚科学会雑誌 2020; 130: 523-567
- 3) 一般社団法人日本皮膚免疫アレルギー学会日本接触皮膚炎研究班: JSA(JBS) 調査データ(アレルゲン別陽性率). JBS 2015 陽性率(2015-) .2023年10月20日閲覧. <https://www.jscia.org/img/pdf/jsa2015.pdf>

## グラフ ECG の読み方

# 新しい心電計 — 長時間記録心電計とウェアラブル心電計 —

渡邊 英一\*

## 内容紹介

出現頻度が低い不整脈の診断には、長時間の心電図記録が有用である。これまで、24 時間ホルター心電図が多用されてきたが、これは入浴制限や頻回の来院が必要など、制限が多かった。近年、患者負担が少なく、数日にわたって記録できる新たな心電図デバイスが登場してきた。今回は、検脈やデジタル血圧計など身近な不整脈検出法や新規デバイスを紹介し、その使い方や心電図実例を示す。

## はじめに

発生頻度の低い不整脈の診断には、心電図長時間記録が有用であることはよく知られている。これまで、長時間記録できる機器として 24 時間ホルター心電図が使われてきたが、電池やメモリーの技術進歩によって、数日にわたって記録できる新たな心電図デバイスが登場した(図 1)。さらに、長時間記録によって得られる大量なデータを、AI (人工知能) を用いて解析することにより、技師の労力削減も得られる。

## I. 検脈とデジタル血圧計

不整脈の検出に検脈は有用である。橈骨動脈の拍動から脈拍数を数えさせ、また、正常な脈と不整脈の鑑別について教育することで、心房細動の早期発見に役立つ<sup>1)</sup>。また、オシロメトリー法を採用している最近のデジタル血圧計は、脈の不整を検出するものがある。検脈よりも不整脈検出能が高く、また、心房細動の検知に優れるという報告がある<sup>2)</sup>。自動血圧計で血圧が測れない場合は不整脈が原因のことがある。

## II. ウェアラブル心電計(スマートフォンとスマートウォッチ)

スマートフォンのカメラ部分から出る LED ライトが皮膚に当たると光電脈波が発生する。この光電脈波の頂点間隔の不規則性などを計算して不整脈を検出するアプリがある<sup>3)</sup>。感度や特異度は高いものの偽陽性が多い傾向がある。スマートウォッチの裏側には LED ライトが装着されており、腕で感知される光電脈波処理によって不整脈通知がなされる。これを用いて、不整脈通知がなされた症例に貼付型(パッチ型)ループ式心電計を送付して 2 週間の心電図記録を行って心房細動の有病率を調べた大規模研究がある (Apple Heart Study<sup>4)</sup> と Huawei Heart Study<sup>5)</sup>)。陽性的中率はそれぞれ 84%<sup>4)</sup> と 91.6%<sup>5)</sup> であった。光電脈波による不整脈波検出能については人種差があり、アジア人や白人では診断能は高いものの、肌の色が

— Key words —

動悸, 失神, 不整脈, 心電図

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

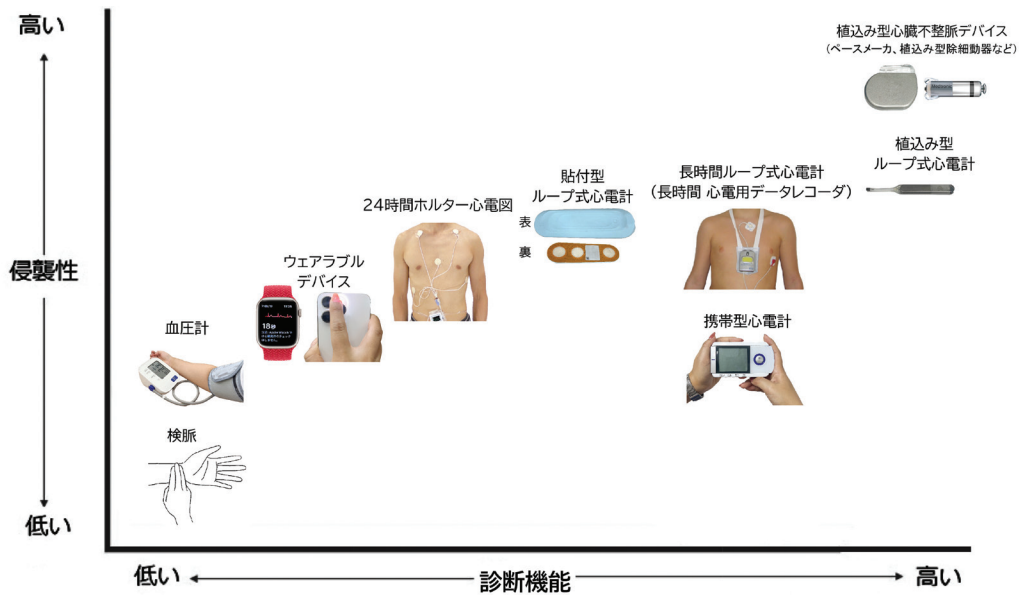


図1 不整脈検出法

不整脈診断に用いられる機器の侵襲性と診断機能で配置した。メドトロニック、バイオトロニック、JSR、日本光電、マイクロポートの許可を得て転載。

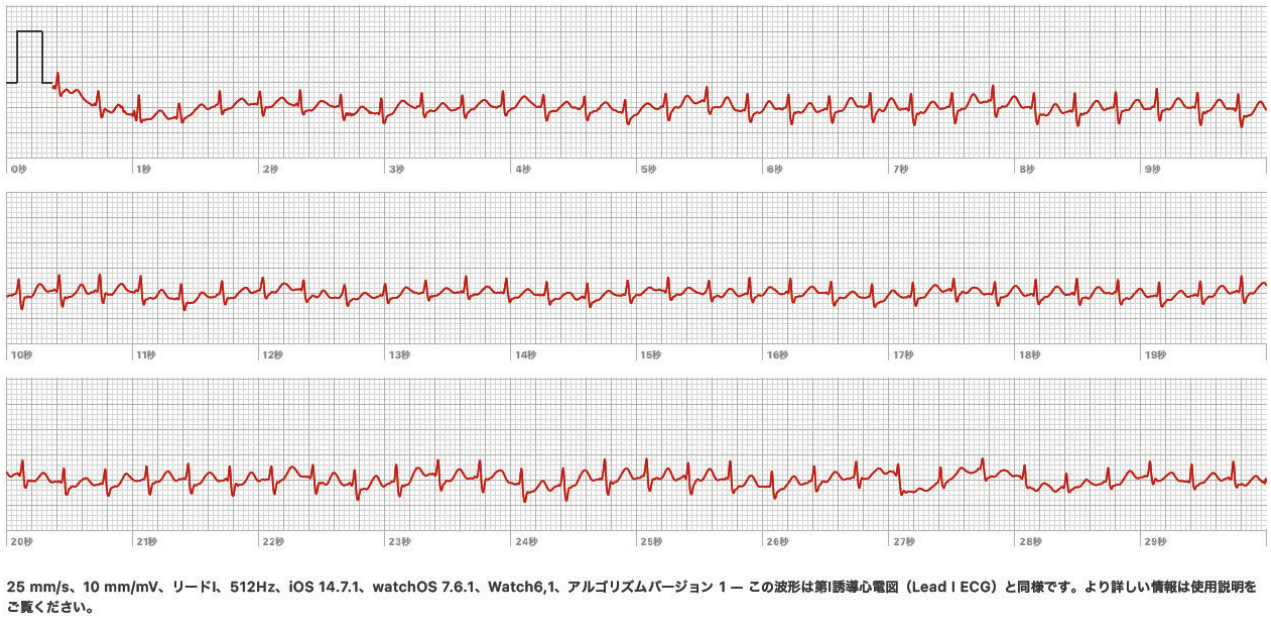


図2 アップルウォッチで記録された心房細動記録

動悸を感じて記録し心電図記録しプリントアウトして受診した。30秒間のI誘導記録で脈拍は約180/分であった。アップルウォッチは脈拍が120/分を超えた場合は、心房細動診断は行わず頻拍と記す。

濃くなると診断能が下がる<sup>6)</sup>。アップル社のスマートウォッチ(アップルウォッチ)は竜頭(デジタルクラウン)に触れることで、30秒間のI誘導心電図が記録できる。この記録はペアリングされたiPhoneにアプリをインストールしておく

心電図PDFファイルが得られる。これを持参して外来を受診することがある(図2)。この場合は、ホルター心電図や12誘導心電図で確定診断を行った後に治療を行う。

### Ⅲ. 貼付型(パッチ型)ループ式心電計

失神を引き起こす不整脈や発生頻度の低い動悸発作の診断は困難である。患者は、失神のたびに救急外来を受診して、ホルター心電図検査を行うが、なかなか診断にたどり着かない。ホルター心電図検査は、入浴制限や脱着のために何度か来院する必要があるため、検査をためらう患者も少なくない。また、ホルター心電計を常備していない医療施設では、専門医へ紹介するか、医師会やメーカーから機器をレンタルしなければならない。

この解決策として、最近、1~数日間の連続心電図記録(ループ式)が可能な貼付型(パッチ型)心電計が注目されている。これは、前胸部左側(鎖骨の下側)に貼り付けて使用する1回使い切りのものである。心電計の上に防水フィルムを貼ることでシャワー浴が可能である。記録期間が終了したら、自分ではがして郵便などでメーカーに返送する。その数日後に医療スタッフへ解析通知メールが送られてくるため、URLにアクセスして解析結果を確認し、必要に応じて波形ファイルをダウンロードして患者に説明する(図3)。この心電計の利点は、検査終了時に再診する必要がないことと、入浴制限が少ないことである。しかし、1チャンネル記録であるため、短時間のノイズを不整脈と誤認することがあり、また、ST-T変化を見る必要がある虚血性心疾患の検出に限界がある。数日間の心電図波形ファイルは膨大な量となるため、画面を目視でチェックしたり、プリントアウトして確認するのは大変な労力と時間がかかる。この解決策として、AI(人工知能)を用いた自動解析がなされる機種もある<sup>7)</sup>。最近では心房細動アブレーション後の再発を確認する目的や、潜在的な脳梗塞の原因として心房細動がないかを調べる目的で使用されるケースが増えている。

### Ⅳ. 長時間ループ式心電計

長時間ループ式心電計は、約4週にわたって2チャンネル心電図が連続記録できる(図4)。入浴の際には、患者自身で電極をはがして、入浴後にもとの位置に近いところに貼付する。この心電計は、

不整脈自動検出の基準を事前にプログラムしておくことにより、症状の有無にかかわらず、それらの基準に合致した30秒程度のエピソードがメモリーに保存される。さらに、有症状時には機器前面にあるイベントボタンを押すことで、その際的心電図がメモリーに保存される。一般的にはホルター心電図が試みられた後に選択される。過去の報告では、長時間ループ式心電計を平均24日間装着することによって、ホルター心電図で捉えられなかった動悸については86%の患者において追加診断がなされ、また、失神については17%の患者において原因診断に至った<sup>8)</sup>。

### Ⅴ. 携帯型心電計

携帯型心電計は電極を貼り付けずに心電図記録ができる。機器の両側にある電極を手指や手掌ではさむか(図1)、あるいは、右指とV5相当の部位に電極をあてて記録する。有症状時に30秒間の記録ができる。心電図はメモリーカードやスマートフォンに保存され、アプリを使用してプリントアウトすることができる(図5)。心房細動の検出においては、19分間の携帯型心電計の記録が24時間ホルター心電図に匹敵するという報告がある<sup>9)</sup>。私たちは、既知の心房細動のない65歳以上で中等度以上の脳卒中リスクをもつ1,141例を対象にして(CHA2DS2-VaScスコア2点以上)、心房細動有病率を調べた<sup>10)</sup>。まず、デジタル血圧計を貸与して1日2回、2週間にわたって血圧を測定し、これで「不規則脈拍」の表示が出た481例に対して、次に携帯型心電計を貸与して、さらに2週間にわたって1日2回的心電図記録を依頼した。携帯型心電計で心房細動が疑われたのは41例あり、そのうち1例において12誘導心電図で心房細動が確認された。デジタル血圧計で不規則脈拍が見られた場合は、携帯型心電計を使用すると未診断の心房細動の特定に役立つことが示唆された。

### Ⅵ. 植込み型ループ式心電計

この心電計は長さ約4-7cmの棒状をしており、胸骨左縁の皮下に植込む。電池寿命は2-4年であ



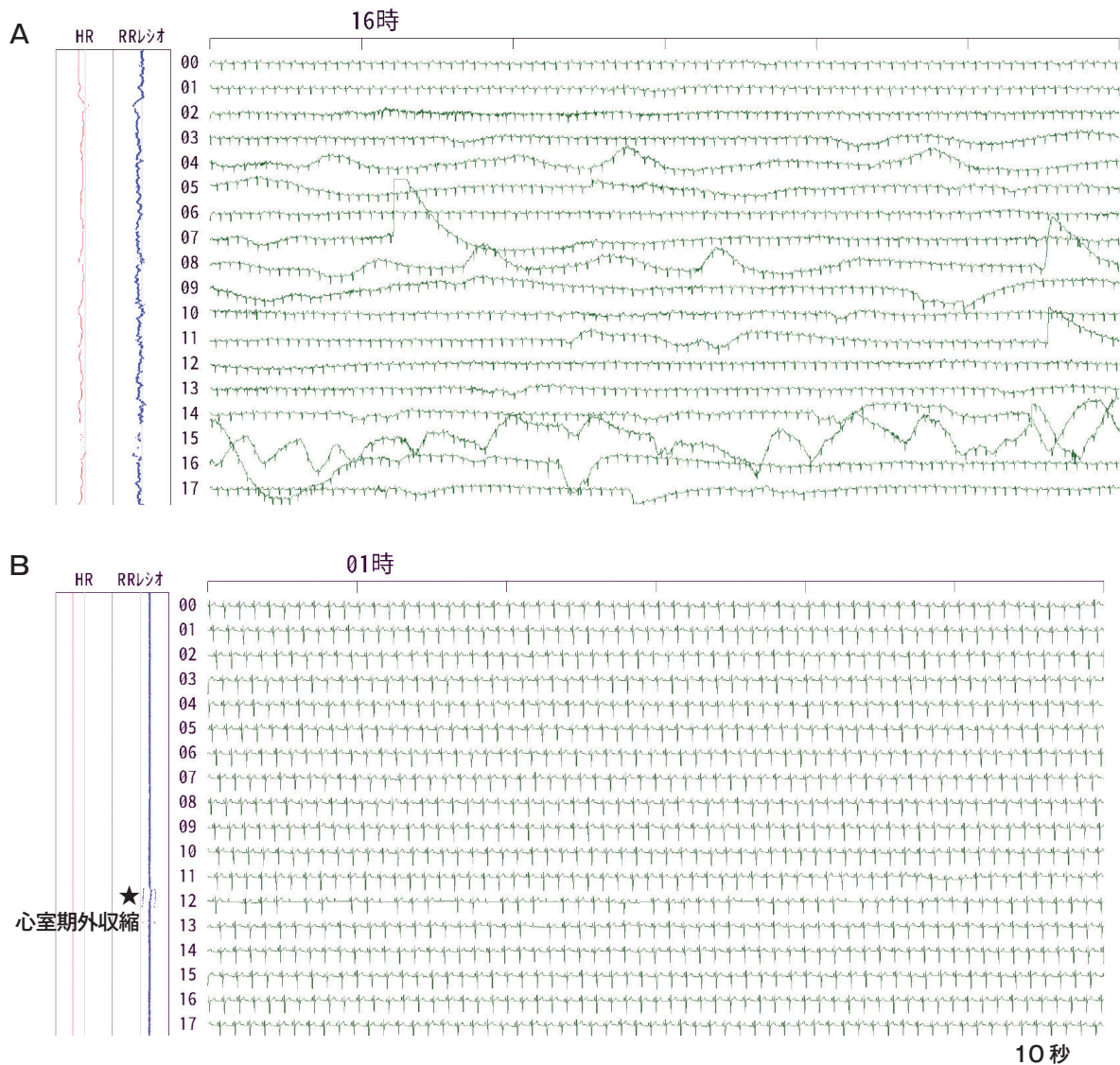


図3 貼付型(パッチ型)ループ式心電計で記録された心電図

動悸を感じて7日間のループ式心電計記録を行った。(A)16時の記録は体動のために心電図が不安定である。(B)午前1時(就寝中)の心電図。心室期外収縮を認めた(★)。

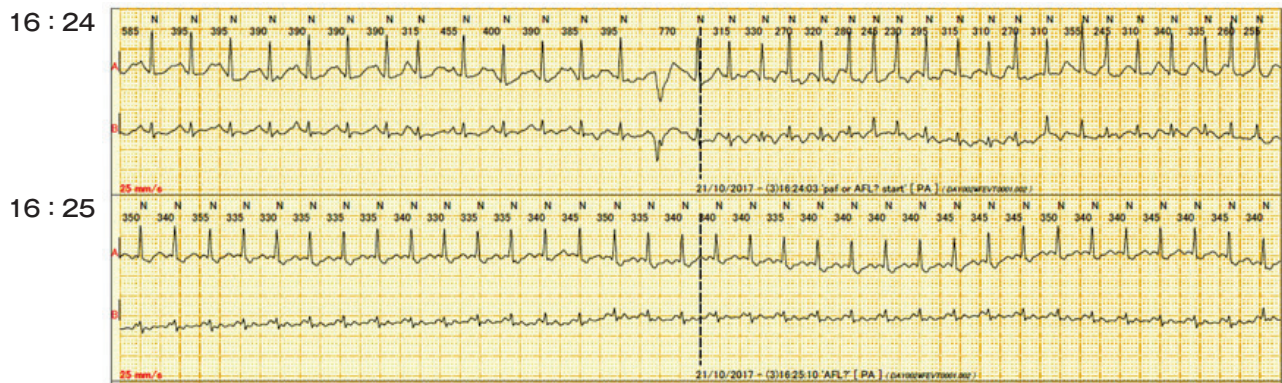
る。この心電計は、心電図を連続モニターしており、症状の有無にかかわらず、事前にプログラムされた不整脈自動検出基準に合致した心電図データを保存する。適応疾患は、心原性失神と潜在的な脳梗塞の原因診断としての心房細動である。心原性失神の原因の多くは徐脈性不整脈で、植込みから診断までの期間は約1年とされる<sup>11)</sup>。ただし、手術が必要であるため、一般的には他の検査方法が試みられた後に選択される。私たちは、心室頻拍が失神の原因疾患であった症例を経験した(図

6)。心房細動アブレーション後の症例に対して、植込み型ループ式心電計と携帯型心電計による再発検出率を比較した ABACUS 試験では、植込み型ループ式心電計の方が、心房細動の再発検出率が高かった<sup>12)</sup>。

## VII. 植込み型心臓不整脈デバイス

心房リードのあるペースメーカーや植込み型除細動器では、P波をモニターして高頻度心房興奮 (atrial high rate episode : AHRE)が発生した場合

A



B

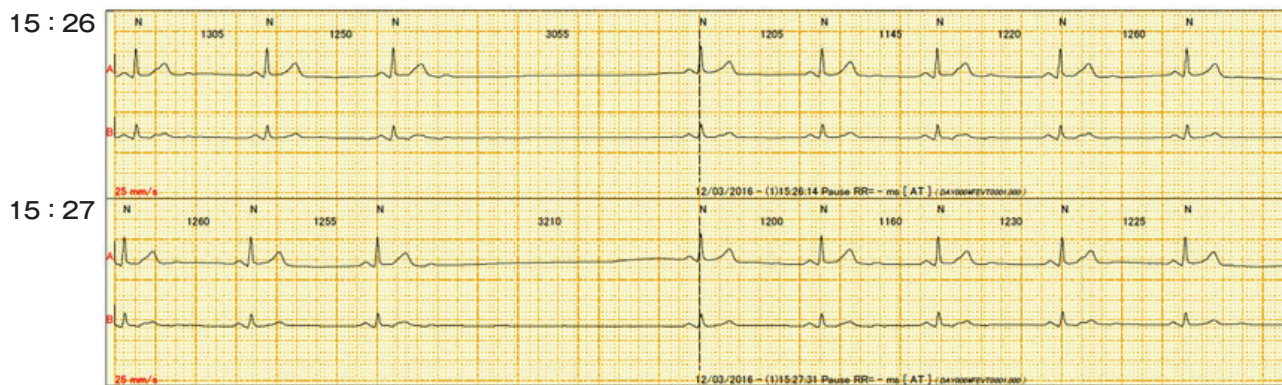


図4 長時間ループ式心電計で記録された心電図

(A)心房細動。心電図を繰り返し行うも動悸発作の診断がつかなかった。心電図は連続記録。  
 (B)徐脈性不整脈。めまいと失神の原因検索のために行った。

に心房細動・心房頻拍が検出されたと判定する。これはペースメーカー植込み患者の10-15%で認められ、24時間以上持続する場合は脳梗塞や全身性塞栓症のリスクが高い<sup>13)</sup>。AHREが記録された場合には、心電図で心房細動の確定診断を行うとともに、脳梗塞のリスクが高い場合は抗凝固療法を行う。

## おわりに

不整脈の診断には様々な方法とデバイスが利用されており、それぞれ特長や制限がある。患者の症状や病歴に基づいて適切な検査方法を選択する必要がある。近年の技術の進歩により、長期間に

わたる心電図記録が可能になったため、不整脈の早期発見と適切な治療が可能となり、患者の生活の質を向上させる手助けとなっている。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Virtanen R, et al : Self-detection of atrial fibrillation in an aged population: the LietoAF Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1437-1442.
- 2) Kane SA, et al : Opportunistic detection of atrial fibrillation using blood pressure monitors: a systematic review. *Open Heart* 2016; 3: e000362.

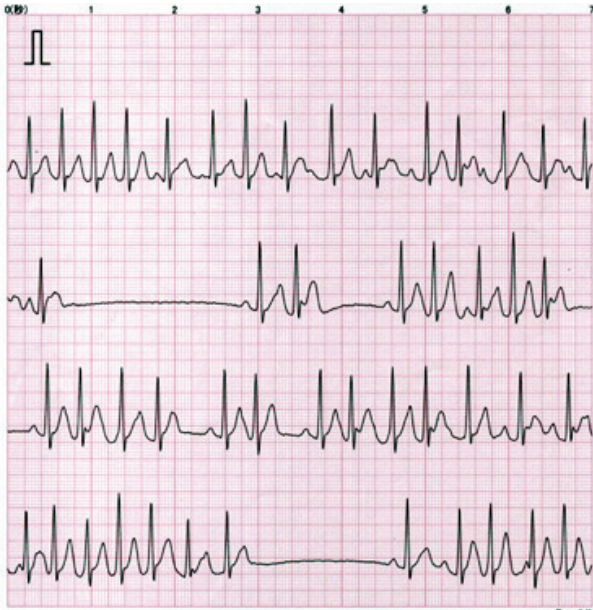


図5 携帯型心電計で記録された心電図

65歳男性。繰り返す動悸発作の検出のために携帯型心電計を購入し、心電図をプリントアウトして持参した。

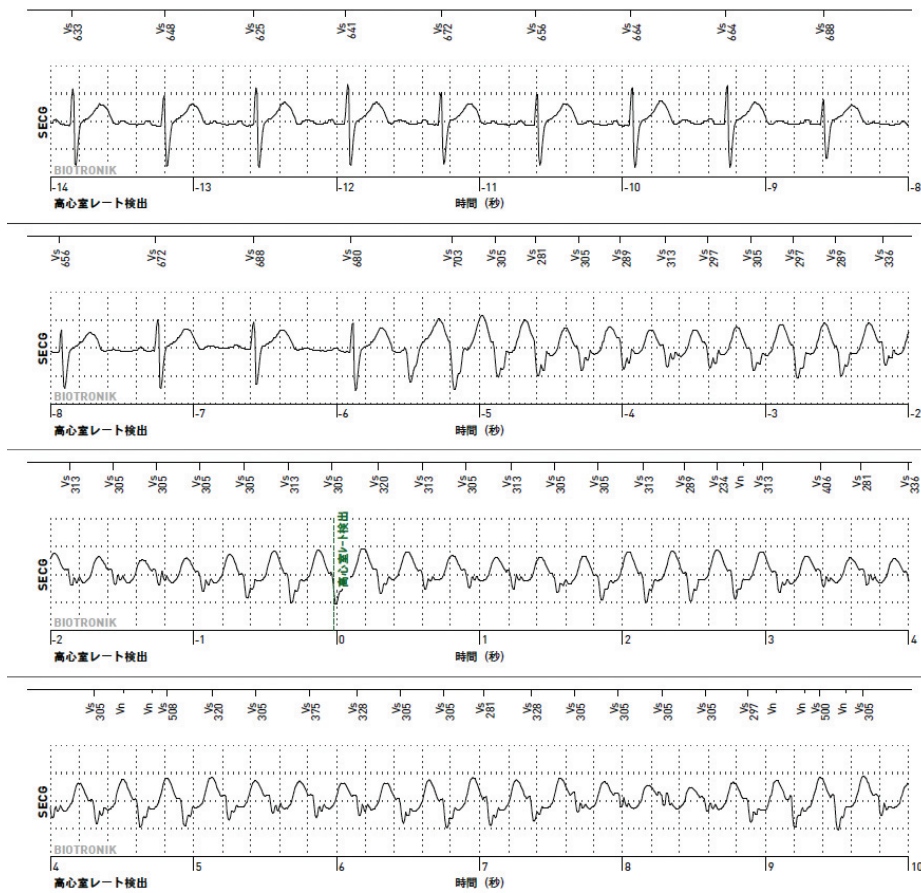


図6 植込み型ループ式心電計で記録された心室頻拍。

携帯型心電計や長時間ループ式心電計ではめまい発作の原因が明らかにならず、本機器を植込んだ。高心室レートエピソードとして持続性心室頻拍エピソードが遠隔モニタリングで送信されてきた。

- 3) Matsui T, et al : Analysis of variability of R-R intervals for the diagnosis of atrial fibrillation: A new algorithm. *J Electrocardiol* 2018; 51: 382-385.
- 4) Perez MV, et al : Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 381: 1909-1917.
- 5) Guo Y, et al : Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2365-2375.
- 6) Poh MZ, et al : Validation of a Deep Learning Algorithm for Continuous, Real - Time Detection of Atrial Fibrillation Using a Wrist - Worn Device in an Ambulatory Environment. *Journal of the American Heart Association* 2023; 12: e030543.
- 7) Hannun AY, et al : Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med* 2019; 25: 65-69.
- 8) Locati ET, et al : Role of extended external loop recorders for the diagnosis of unexplained syncope, pre-syncope, and sustained palpitations. *Europace* 2014; 16: 914-922.
- 9) Ramkumar S, et al : Atrial fibrillation detection using single lead portable electrocardiographic monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e024178.
- 10) Watanabe E, et al : Systematic Screening for Atrial Fibrillation in Patients at Moderate-to-High Risk of Stroke- Potential to Increase the Atrial Fibrillation Detection Rate (SCAN-AF). *Circ J* 2022; 86: 1245-1251.
- 11) Furukawa T, et al : Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 67-71.
- 12) Kapa S, et al : Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 875-881.
- 13) Van Gelder IC, et al : Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017; 38: 1339-1344.

## オピニオン

# 新型コロナウイルス感染症専門病院の経験

市橋卓司\* 進藤有一郎\*\* 金光禎寛\*\*\*  
福光研介\*\*\* 井上敬浩\*\*\*\* 山口悦郎\*\*\*\*\*

## はじめに

愛知病院は、元々結核専門病院として愛知県によって開設され、感染症病棟も整備されていた。2005年には愛知県がんセンターと統合され、さらに2019年に岡崎市に移管された。2020年に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する入院医療体制が不足する中、愛知県はCOVID-19専門病院として運用することを決定した。2020年10月に開院し、2023年3月にその役目を終えて休止するまでの2年半の間に、1,655人のCOVID-19患者を診療した(表)。

筆者は、2022年3月まで院長として業務にあたった。

## 1. 愛知病院(COVID-19専門病院)について

### 1. 設置の目的

愛知病院設置の目的は、COVID-19患者のなかでも、中等症患者及び軽症高齢者の受入れを行う

ことで、主に重症患者を受け入れる大学病院などと役割分担し、大学病院などの負担軽減を図るとともに、COVID-19に対する医療体制の更なる確保を図るものであった。

## 2. 2020年10月15日開院

開院当初の人員体制は、医師(院長含む)9人、看護師(幹部含む)36人、薬剤師4人、放射線技師3人、臨床検査技師2人、事務職員13人であった。COVID-19は急性期疾患であり、看護師は3人夜勤体制が必要と考えていた。感染防止のためのゾーニングをしていることから、4人夜勤体制で実質3人夜勤体制と同等の看護体制と考えられた。そのために必要な看護師数は、1病棟あたり36人であった。看護師を含め、スタッフ増員は愛知病院にとって、大きな課題となった。

病棟看護師のほとんどが急変時対応や救命処置の未経験者で、ICU・人工呼吸器・ネーザルハイフロー管理の経験者もほとんどなく、昇圧剤、強心剤などの使用にも慣れていなかった。オリエンテーション、教育も重要課題であった。開院時、電子カルテはなんとか稼働したが、部門システムは開院後からの導入であった。当初オーダーはすべて紙を使用し、検査結果は紙でフィードバック、またはスキャンで電子カルテに取り込まれた。画像検査はCD-ROMにし、病棟のPCで閲覧する運用であった。電子カルテと部門システムの連携が完了するのに翌年2月までを要した。部門システムと連携した電子カルテを使用した診療が当然

— Key words —

COVID-19, 新型コロナウイルス感染症専門病院

\* Takuji Ichihashi: 岡崎市民病院 副院長

\*\* Yuichiro Shindo: 名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科講師

\*\*\* Yoshihiro Kanemitsu, Kensuke Fukumitsu: 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

\*\*\*\* Takahiro Inoue: 藤田医科大学 呼吸器内科

\*\*\*\*\* Etsuro Yamaguchi: 愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科 名誉教授

表 入退院状況(2020年10月~2023年3月)

入院患者数		1,655 人
入院患者平均年齢	男性	64.9 歳
	女性	74.2 歳
入院時重症度	無症状	5 人
	軽症	365 人
	中等症 I	675 人
	中等症 II	577 人
	重症	32 人
平均在院日数		11.1 日
退院時転帰	軽快	1,541 人
	増悪・不変	52 人
	死亡	62 人

であった医師としては慣れない環境に疲弊した。

### 3. 業務向上ミーティング

実際に診療を開始してから判明した問題点もたくさんでてきた。医師・看護師などのメディカルスタッフだけでは解決困難で事務局が担当すべき事項もあった。そこで、毎週定期的に「業務向上ミーティング」を開催し、問題点を全体で共有、その場で解決できるものは解決し、解決できないものは持ち帰って、誰が担当するのか、いつまでに何をするかを明確化した。

## II. 体制について

### 1. 病床体制

許可病床は 100 床で、開院時 3 階病棟 34 床で開始し、2021 年 5 月 1 日、4 階病棟 30 床も開棟した。2021 年 9 月 13 日から 10 月 17 日まで、藤田医科大学と愛知医科大学からスタッフを派遣していただいて 6 階病棟 36 床を開棟し、3 病棟 100 床で運用できた。患者の減少に伴い 6 階病棟は閉鎖した。

### 2. 医師の勤務体制

医師は呼吸器内科医師と応援医師から構成され、前者は名古屋大学・名古屋市立大学・愛知医科大学・藤田医科大学の 4 大学から 1 名ずつ、後者は 4 大学に加えて病院協会から 1 名ずつ医師が派遣され、合計 9 名の医師が交代で勤務するシフト制を敷いていた。月曜日から土曜日の 1 日あたりの日勤(8 時半から 17 時)の勤務者数は、呼吸器内科医師が 2 - 3 名、応援医師が 3 - 4 名の合計 5 - 6 名で、日曜日や祝日は平日より 1 - 2 名少ない人数であった。

当直帯(17 時から翌 8 時半)は毎日、当直医 1 名が勤務する他、待機医 1 名が 30 分以内に病院に駆けつけることができる場所(自宅、あるいは岡崎市内のホテル)で待機する体制をとった。原則、「当直医が呼吸器内科医師の時は待機が応援医師」、「当直医が応援医師の時は待機が呼吸器内科医師」になるようにシフトを組んで、当直帯に大きな問題が起こった場合も呼吸器内科医師がかかわることのできる体制にした。

### 3. 患者の受け入れ体制

勤務の呼吸器内科医師の 1 名がリーダー医師と

なり、愛知県の調整本部と電話でやり取りをし、患者受け入れの調整を行った。調整本部は各保健所から入院加療が必要な COVID-19 患者の情報を集め、リーダー医師に伝えた。リーダー医師は病棟看護長と相談し、病棟の状況を勘案し、患者受け入れの可否を決定した。受け入れ人数は最大で平日 9 人、土日祝日は 3 人であった。患者の受け入れ時間は 15 時までの連絡で 17 時までの到着が原則であったが、2022 年 6 月から、17 時までの連絡で 19 時までの到着と受け入れ時間を拡大した。

#### 4. 新任医師へのオリエンテーション

愛知病院に赴任する医師は 4 大学や病院協会から派遣され、勤務期間が短い医師では 2 週間で勤務期間が終了した。短期間でも一定レベルの医療を提供できるようになるために、オリエンテーション資料の作成に力を入れた。具体的には、クリニカルパスのオーダー方法をはじめ、患者受け入れ時に必要な準備、日々の診療に使用するセット、退院に向けての準備など細かく記載した。応援医師の診療科は様々であったが、個人防護具装着に慣れていない医師がほとんどで、まずその訓練から始まった。

### Ⅲ. 課題について

#### 1. 入院依頼に関して、保健所によって温度差

COVID-19 は各地域の保健所が主体となって、入院加療が必要な患者の受け入れ先医療機関を選定した。愛知病院の役割は、患者が急増している地域の医療機関の負担を軽減することにあった。しかし、物理的な距離が搬送する救急隊の負担や患者の負担となった。ただ、各地域や医療機関でクラスターが発生した際などに、ある程度まとまった数の患者を受け入れるなど重要なバッファ的な役割を愛知病院は果たしていた。従って、今後も COVID-19 パンデミックと同様な事態が発生し、各地域の医療機関だけでは診療が回らない際は、愛知病院のような専門医療機関は重要な役割を果たす可能性がある。この専門医療機関をうまく活用するためには調整方法が重要である。

各保健所とそれを束ねる県の調整本部が情報を共有し、県の調整本部が主導して専門医療機関の入院コントロールをしたほうがよい可能性がある。愛知病院のような都道府県が運営主体となっている専門医療機関がある場合は、県の入院調整担当者は専門医療機関(愛知病院)内で調整業務を行い、現場の医師と情報交換をしながら入院コントロールをするのも、円滑に手続きを進めるための一案であろう。

#### 2. 夜間の患者受け入れができないこと

夜間に患者を受け入れるためには、当直帯にコメディカルや事務職員の勤務が必要であるが、十分なスタッフの確保ができず、要望の強かった夜間の受け入れはできなかった。休日の受け入れは行っていたが、救急車の誘導や患者 ID 作成を医師が行うことで実現していた。

#### 3. 患者の増加に伴うニーズの変化

他病院の負担を軽減するため、患者の増加に伴い入院待機となっている中等症Ⅱから重症に近い高齢者を受け入れる運用となった。心肺蘇生後の管理体制を組めない病院であったため、来院後心肺停止時の蘇生希望が明らかとなった患者が、転院となった事例もあった。

#### 4. 転院搬送について

COVID-19 は高齢患者だけでなく、若年軽症者も重症化することは稀ではない。愛知病院では COVID-19 が悪化した患者の診療を行う機能はなく、人工呼吸器を装着した患者を診療する体制は持てなかった。重症化した患者は、高次医療機関へ転院搬送する前提の病院であった。しかし、県全体の患者が増加し、重症患者も増加すると転院搬送は困難となり、医師の大きなストレスとなった。最終的には、当院の診療体制の状況を理解してくれている近隣病院、大学病院に転院を受け入れていただいて、助けていただいた。

#### 5. 単科病院であるということ

愛知病院は COVID-19 専門の単科病院であった。

医師は呼吸器内科の 4 人と応援医師で構成されていたため、胆嚢炎からの敗血症、消化管穿孔、急性冠症候群、骨折など呼吸器疾患以外の合併症には対応できず、転院となった。

## 6. 理学療法士や言語聴覚士の不在

高齢患者が多く入院したが、COVID-19 に伴い、ADL が低下し、経口摂取が難しくなる症例が目立った。廃用症候群の予防のために急性期から理学療法や嚥下リハビリを行うことが望まれた。

## 7. 閑散期と多忙期

COVID-19 という限られた疾患の専門病院であり、流行の状況によって患者の増減が激しく、著しい閑散期が存在した。COVID-19 診療の対外研修会を行うなどモチベーションの維持に努めた。

## 8. 臨床経験を発信する予算がないこと

愛知病院は、COVID-19 の専門病院として 1,655 例の患者を受け入れてきた。1 施設でこれだけ多くの患者を診療した医療機関はそれほど多くないため、得られた知見を発信していくことも役割の一つと考えられた。しかし、学会参加や論文投稿の費用は予算として計上されていなかった。

## おわりに

非常に多くの関係者の努力で COVID-19 専門病院としての県立愛知病院は開設され、運用された。愛知病院の設立目的は、県内医療機関の新型コロナ感染症の診療負担軽減であった。中等症 I の患者や軽症高齢者が対象であったが、患者数の増加により中等症 II から重症に近い高齢者を受け入れることとなった。COVID-19 専門病院としてあるべき姿と現実の診療体制にギャップがあり、外から見ると不十分に見えることは残念であった。

今後、同様の感染症の発生があった場合、軽症から中等症患者を中心として人工呼吸管理などの集中治療管理ができない専門病院という形態を考えるならば、集中治療管理可能な総合病院とペアリングして、バックアップ体制を明確にすることが重要である。また県全体のための専門医療機関という位置づけであれば、県が主体となって入院調整をする体制が構築できるとよりよい。そのためにも、県の調整本部と各地域の状態を把握している管轄保健所が密に連絡を取り合って情報共有を行うシステムも必要である。

## 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。



## オピニオン

# 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムについて

神谷 英紀\*

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

糖尿病の治療においては, 食事療法, 運動療法が最も重要な治療であることは言うまでもない。一方で, 糖尿病分野における薬物療法の進化が続いている。糖尿病治療薬はインスリンに始まり, 古くはスルホニル尿素薬(SU薬)やビグアナイド薬, 最近ではDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬といったインクレチン関連薬, SGLT2阻害薬, イメグリミン, さらに直近では持続性GIP/GLP-1受容体作動薬が入手可能になった。現時点で我が国では $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬, チアゾリジン薬, グリニド薬と合わせて11種類の糖尿病治療薬が

使用できるようになり, その治療の選択肢が広がったことは間違いがない。これらの薬剤の使用法あるいは薬剤選択において, アメリカ糖尿病学会やヨーロッパ糖尿病学会は定期的に薬物療法に関するガイドライン(コンセンサスステートメント)を発刊している。最近のコンセンサスステートメント<sup>1)</sup>においては, まず糖尿病患者を大きく血糖・体重管理を目標にする患者と, もう一つは心腎ハイリスク患者の2つに分類して考え, 前者では血糖管理および体重減量に対する薬物の選択について記載されている。そして後者においては, 動脈硬化性心疾患を見据えた場合はエビデンスのあるGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬の使用を, 心不全を見据えた場合はエビデンスのあるSGLT2阻害薬を, そして慢性腎臓病を考慮した場合はエビデンスのあるSGLT2阻害薬を優先しながらGLP-1受容体作動薬の使用を推奨している。特に心腎ハイリスク患者においては, 大変わかりやすく薬剤の選択が明言されているといえる。

その一方で, 今まで我が国においては, 糖尿病治療薬の使用法に対する明確なアルゴリズムが示されてこなかったが, 2022年日本糖尿病学会から「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(初版)」が発刊され<sup>2)</sup>, さらに先日(2023年10月)その第2版が刊行された<sup>3)</sup>。この第2版におけるコンセプトも初版を踏襲しており, 1. 日本人・アジア人の2型糖尿病の病態に合った薬剤選択を推奨し, また2. 本邦における処方実態を反映しており, さらに3. 考慮すべき併存疾患がある場合はadditional benefitsを期待した薬剤選択を可能としている。また主な更新点として, 1. チルゼバ

— Key words —

2型糖尿病, 薬物療法, アルゴリズム

\* Hideki Kamiya : 愛知医科大学医学部内科学講座  
糖尿病内科部長

チドについての追記, 2. 考慮すべき併存疾患として非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) について記載, さらに 3. 治療薬の「効果の持続性 (durability)」について言及している。糖尿病治療薬の選択における STEP 1-4 の考え方については, 大きな変更はされていない。このアルゴリズムは今後も多くの意見をいただきながらブラッシュアップを行い, より良いものを第 3 版, 第 4 版として作成していく予定である。そのためぜひとも, 実際に使用された先生方の忌憚なきご意見を頂けると幸いである。

今後も糖尿病治療薬はさらに進化するものと期待されている。ただ忘れてはいけないのは, 糖尿病治療の基本はやはり食事療法と運動療法であり, それを踏まえた上でいかに糖尿病治療薬を活かすかというのが治療の醍醐味である。

## 利益相反

本論文に関し, 開示すべき利益相反関係にある企業は, 以下のとおりである。

[講演料]: ノボノルディスクファーマ(株), サノフィ(株), 住友ファーマ(株), 日本イーライリリー(株), 日本ベーリンガーインゲルハイム(株), 第一三共(株), アストラゼネカ(株), 小野薬品工業(株), キッセイ薬品工業(株), 田辺三菱製薬(株), 興和(株), ノバルティスファーマ(株), MSD(株), (株)三和化学研究所, 大塚製薬(株)

[受託研究費・治験など]: キッセイ薬品工業(株), 小野薬品工業(株), 日本イーライリリー(株)

[奨学寄附金]: 小野薬品工業(株), 大正製薬(株), 大日本住友製薬(株), 武田薬品工業(株), 田辺三菱製薬(株), 日本たばこ産業(株), ノボノルディスクファーマ(株)

## 文 献

- 1) Diabetes Care 2022;45(11):2753-2786
- 2) 坊内良太郎ほか 糖尿病 65 (8) : 419 ~ 434, 2022
- 3) 坊内良太郎ほか 糖尿病 66 (10) : 715 ~ 733, 2023

## オピニオン

# 認知の進まない不育症：現状と問題点

杉浦真弓\*

不育症とは流産あるいは死産が2回以上の状態を指し、妊娠できない不妊症とは異なる病態である。不妊症の頻度が15%であるのに対し、不育症の頻度は妊娠経験者の5%と比較的高頻度でありながら、医師にも一般社会にも認知されていない状況下にある。日本には、女性は子どもを産んで一人前、という母性神話の文化があり、流産した女性が流産を隠す傾向にあるためと推測している。患者は孤立し、抑うつ・不安障害の発症率が15%と高く、離婚率も上昇する。精神的ストレスがヒトの流産を引き起こすエビデンスは明確ではないが、米国でも日本でもそのように誤認されている<sup>1)</sup>。

不育症の原因には、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、カップルの染色体構造異常があげられる。1回目の流産の70~80%に胎児染色体の数の異常(異数性)が認められる。繰り返す場合、そのような“偶然”はないだろうと考えられてきたが、我々は、不育症においても胎児染色体異数性が原因の41%を占めることを明らかにした<sup>2)</sup>。16番、22番、21番の順にトリソミーが多くみられる。これは、加齢によって卵子形成における染色体分配エラーが増加することに起因する。日本を含めた先進国では、妊娠の高年齢化によって染色体異数性が原因の不育症、不妊症が増加している。

1990年に体外受精を前提とした、受精卵を調

べて遺伝性疾患を予防する、着床前遺伝学的検査 preimplantation genetic testing for monogenic defect (PGT-M)が報告された。これを応用して、1993年には受精卵の異数性を調べて正常な胚を子宮に移植する、着床前染色体異数性検査 preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)が報告された。PGTには優生思想、生命の選別という倫理的問題があるため、日本産科婦人科学会(学会)は見解を策定し、重篤な遺伝性疾患だけに実施を認め、ダウン症候群の診断に関係するPGT-Aは禁止された。しかし、学会の規制は法律と異なり、罰則規定はないため、見解を無視して実施する施設は後を絶たなかった。PGT-Aのニーズが高まったとして2016年より学会が主導する特別臨床研究を実施したが、PGT-Aによる出産率改善、流産予防を証明することはできなかった。

学会は2022年1月にPGT-Aを一定の条件の施設認定の後に実施できるように見解を改定した。2022年4月からは体外受精の健康保険適用が開始され、日本の生殖医療は大きな変革を遂げた。PGTは、胚の廃棄、優生思想、という批判がある医療であり、法制化が求められながらも、学会の見解による規制にとどまってきた歴史がある。世界的にも独特の流れをくむ日本のPGTの歴史について「The uncertain science of PGT in Japan」という書簡を執筆してNature Medicineに投稿したところ受理され、2022年8月8日に公開された<sup>3)</sup>。

ここまで、日本にもPGTに関する法制化が必要であることを述べた。最近ではバイオバンクの

—Key words—

不育症, 習慣流産, 着床前遺伝学的検査

\* Mayumi Sugiura: 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学分野 教授

データを活用したゲノムワイド関連解析によって得られた多因子遺伝子リスクスコア polygenic risk score を応用した PGT-P も報告されている<sup>4)</sup>。PGT-P を用いれば、知能指数の高い子を作ることにも現実的になってきた。2023 年 6 月には、「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」が公布・施行された。PGT の法制化は実現されなければいけないと考えます。

PGT-A は不妊症、不育症ともに患者当たりの出産率改善に貢献していないが、世界中で実施されてきた。夫リンパ球を妻に移植する免疫療法も 1999 年に生理食塩水と変わらないことが報告されるまで約 20 年間世界中で行われた。3 回流産すると患者は「何もしないと 100% 流産する」と思いこむが、薬剤投与をしなくても 70% の患者は次の妊娠で出産できる。効果が示されている薬剤

投与は限られるが、エビデンス不十分な検査・治療が自費診療で実施されている。エビデンスレベルの教育が患者にも医師にも必要と思われる。

### 利益相反

本論文に関して著者が示すべき利益相反はない。

### 文献

- 1) Banno C, et al : Attitude and perceptions toward miscarriage : a survey of a general population in Japan. *J Hum Genet* 2020 ; 65 : 155-164.
- 2) Sugiura-Ogasawara M, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 2297-2303.
- 3) Sugiura-Ogasawara M, et al : The uncertain science of preimplantation genetic testing in Japan. *Nat Med* 2022 Sep ; 28 : 1732-1733.
- 4) Karavani E, et al : *Cell*. 2019 ; 179 : 1424-1435.

---

「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 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12月27日 発行

愛知県名古屋市中区栄四丁目14-28

(仮事務所)愛知県名古屋市港区千鳥一丁目13-22

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

---