

現代醫學

Vol. 71 No. 2

—座談会—

- 1 今後の災害医療を考える～能登半島地震を踏まえて～：河村英徳^{ほか}

—学士院賞受賞記念特別講義—

- 14 成人T細胞白血病リンパ腫に対する抗体医薬開発のトランスレーショナルリサーチからの学び：
上田龍三

—特集：肥満—

- 28 序文 肥満症およびその治療の最前線：神谷英紀
30 肥満・肥満症について：尾上剛史^{ほか}
34 肥満研究の最前線：杉山摩利子^{ほか}
38 肥満症に対する食事療法：飯塚勝美
42 肥満症に対する運動療法：尾川貴洋
48 肥満症に対する外科的治療：安井講平^{ほか}
53 肥満症に対するチーム医療：田中達也^{ほか}

—特集：難聴・めまい—

- 58 序文 難聴・めまい：曾根三千彦
60 難聴が認知機能に及ぼす影響：内田育恵
63 難聴者への補聴器装用～導入と注意点～：柘植勇人
68 高度・重度難聴に対する人工内耳治療：吉田忠雄
72 大学病院におけるめまい診療の最前線：岩崎真一
76 めまい専門診療所におけるめまい診療のコツ：中山明峰
80 難聴・めまいに対する耳科手術：岡野高之

—臨床トピックス—

- 84 足の血液疾患への包括的アプローチ：山之内大^{ほか}
88 小児の炎症性腸疾患に対する外科治療の現状：井上幹大
93 脳梗塞の急性期のチーム医療をICTで支援する取り組み：松本省二^{ほか}
99 妊娠高血圧腎症既往女性における腎疾患の病態と将来の慢性腎臓病発症リスクについて：渡辺員支
106 フォン・ヴィレブランド因子が関与する病態とその治療に関するupdate：中山享之
113 フェリチン鉄とヘモジデリン鉄の定量法を求めて：齋藤宏
115 慢性疼痛に対するアプローチ：佐藤寿一

—病理の現場から—

- 118 心臓原発血管肉腫の病理解剖症例：安藤拓朗^{ほか}

—グラフ—

- 122 プライマリ・ケア漢方のすすめ(3)：佐藤寿一
127 眼底所見「③視神経乳頭異常 特に緑内障の早期診断について」：結城賢弥
130 心電図 ECG の読み方(7)：正常垂型：渡邊英一

—オピニオン—

- 136 「診療ガイドライン」と「癌取扱い規約」についての雑感：関戸好孝
138 社会医学系教員定年退職後の臨床医勤務：浜島信之

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 71 No. 2

December 2024

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

- 1 Considering Future Disaster Medicine Based on the Experience of Noto Peninsula Earthquake :
H. Kawamura , et al.

—Japan Academy Prize Commemorative Lecture—

- 14 Lessons Learned from “Translational Research on Antibody Drug Development for Adult T-cell
Leukemia and Lymphoma” : R. Ueda

—SPECIAL FEATURES : Obesity—

- 28 Introduction : H. Kamiya
30 Obesity, Obesity Disease : T. Onoue , et al.
34 The Forefront of Obesity Research : M. Sugiyama , et al.
38 Dietary Treatment for Obesity : K. Iizuka
42 Exercise Therapy for Obesity : T. Ogawa
48 Surgical Treatment for Obesity : K. Yasui , et al.
53 Medical Team Approach for Obesity : T. Tanaka , et al.

—SPECIAL FEATURES : Hearing loss/Vertigo—

- 58 Introduction : M. Sone
60 Impact of Hearing Loss on Cognitive Function : Y. Uchida
63 Fitting Hearing Aids with Hearing Loss —Introduction and Precautions— : H. Tsuge
68 Cochlear Implant for Severe and Profound Sensorineural Hearing Loss : T. Yoshida
72 Dizziness Treatments in Our University Hospital : S. Iwasaki
76 Key Points of Managing Dizziness Patients at the Specialized Equilibrium Clinic. : M. Nakayama
80 Surgical Treatment for Hearing Loss and Vertigo : T. Okano

—CLINICAL TOPICS—

- 84 Comprehensive Approach to Lower Extremity Artery Disease : D. Yamanouchi , et al.
88 Current Status of Surgical Treatment for Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease :
M. Inoue
93 Using ICT to Support Medical Team Care during the Acute Stroke Care : S. Matsumoto
99 Pathology and Future Risk of Chronic Kidney Disease in Women with a History of Preeclampsia :
K. Watanabe
106 Update on von Willebrand Factor-related Pathologies and its Treatment : T. Nakayama
113 Clinical Approach for Quantitating Ferritin and Hemosiderin Iron : H. Saito
115 Approach to Chronic Pain : J. Sato

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

- 118 Pathological Autopsy Case of Primary Cardiac Angiosarcoma : T. Ando , et al.

—GRAPHS—

- 122 Recommendation of Primary Care Kampo (3) : J. Sato
127 Fundus Examination: ③ Optic Disc Abnormality; Early Diagnosis of Glaucoma : K. Yuki
130 How to Read ECG (7) Normal Variants : E. Watanabe

—OPINION—

- 136 Some Thoughts on the “Clinical Practice Guidelines” and the “ Rules for Clinical and Pathological
Record of Cancer” : Y. Sekido
138 A Faculty Member in the Field of Social Medicine to a Clinician after Retirement : N. Hamajima

座談会 (2024 年 10 月開催)

今後の災害医療を考える
～能登半島地震を踏まえて～【座 長】河 村 英 徳¹⁾【出席者】稲 田 眞 治²⁾生 田 幸 江⁴⁾野 田 智 子³⁾鈴木結香子⁵⁾

(発言順)

はじめに

座長 本日の座談会は『災害医療』をテーマとして、能登半島地震を振り返りながら、今後の災害医療を考えていきたいと思います。もし愛知県で今回のような災害が生じたら、どのように行動すべきなのか。特に能登の地震で問題となった高齢者施設の支援のあり方や避難所の開設に係る課題などについてもご議論いただきたいと思います。

そこで今日は、医療、福祉および行政の幅広い分野から高度な御見識をお持ちの皆様にご参加いただきました。先ずお集まりいただきましたメンバーの皆様から、ご挨拶と簡単に自己紹介をお願いします。

稲田 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病棟の稲田です。私は今回の能登半島地震では石川県での対応に当たるとともに、愛知県の



河村 英徳氏

DMAT (災害派遣医療チーム：Disaster Medical Assistance Team) の派遣や高齢者の受け入れにおいて、愛知県医療本部のお手伝いをさせていただきました。

野田 私が医療ソーシャルワーカーとして勤務しております江南厚生病院は、災害拠点病院ということもあり、DMAT や災害時の院内外での対応を協議する委員会が組織されています。現在は、病院に併設する看護学校等において、地域で災害等が発生した時に人工呼吸器の患者を受け入れられる体制づくりを市町の方々とともに進めています。また、職能団体の専門職として能登半島の支援に入らせていただきましたが、組織として行政や地域の方々とどのように関わったら良いのか、現在も継続して支援に入っておりますので、中長期的な視点で学んでいきたいと思います。

生田 私は、碧南市民病院で感染管理認定看護師をしております。看護師としての 30 年弱のキャ

¹⁾ Hidenori Kawamura：公益社団法人愛知県医師会 理事

²⁾ Shinji Inada：日本赤十字社 愛知医療センター 名古屋第二病棟 第一救急科部長 兼 救命救急センター長

³⁾ Tomoko Noda：JA 愛知厚生連 江南厚生病院 地域連携部 患者支援室長 ソーシャルワーカー (社会福祉士・精神保健福祉士)

⁴⁾ Yukie Ikuta：碧南市民病院 感染制御室 感染管理認定看護師

⁵⁾ Yukako Suzuki：愛知県福祉局高齢福祉課 担当課長(高齢者福祉)

リアのうち、感染管理認定看護師として10年、昨年2回目の更新を終えたところです。

今回、JMAT (日本医師会災害医療チーム: Japan Medical Association Team)に初めて参加させていただきました。日本環境感染学会の「JSIPC 災害時感染制御支援チーム(DICT)」としてではなく、日本看護協会が看護師に長く働いていただきたいということから、「プラチナナース」という制度を2018年度から発足させており、それに登録したことをきっかけにJMATに参加することになりました。

感染管理師長として、主に病院の感染管理をメインとしているだけに、現場では様々なことを学んでまいりました。能登の皆様が頑張って「自分でやっていけるよ」と言えるようになるまで支援していきたいと思っております。

鈴木 愛知県高齢福祉課の鈴木です。1月の能登半島災害時には高齢者施設への受け入れを担当させていただきました。石川県で起こったことが愛知県で実際に起こった時に「どうなるのか」という危機感を持ちつつ、行政としてどのようなことを考えていかなければならないのかを強く感じているところです。

座長 補足になりますが、愛知県の本部災害医療コーディネーターをお願いしております稲田先生は、DMATや日赤のメンバーとしても活動されています。私たち愛知県医師会がJMATを派遣した時にも現地の様々な情報を提供していただき、連携のハブとして助けていただきました。野田さんとは、尾北医師会において地域連携を進めています。愛知県では大規模災害が生じた時に県の南半分の浸水被害が懸念されていますので、北部の尾北エリアに避難所が設置された場合には、その受け皿として地域を支えていただきたいと思います。生田さんには、JMATに参加したご経験より、当時の状況等についてお話ししていただければと思います。今回、愛知県は現地からかなりの人数の高齢者を受け入れたわけですが、帰還できた人がいる一方で、帰還できなかった人もいます。鈴木さんには、そのことを踏まえて、「県外避難」はどうすれば良いか、高齢者福祉の避難

所の運営や施設の管理のあり方などについても、お話をいただきたいと思います。

1. 現地の支援状況および愛知県の受入状況

稲田 「令和6年能登半島地震の組織体制 石川県保健医療福祉調整本部」の組織図(図1)をご覧くださいと、石川県の災害医療体制は様々な部署が関わって対応していたことが判ります。印象的だったのは、行政支援として他都道府県の衛生担当部局からDHEAT (Disaster Health Emergency Assistance Team: 災害時健康危機管理支援チーム)が入り、被災県や被災地の行政職員の負担を軽減するためにサポートしていたということです。医療関係部署はもちろんですが、医療にとどまらず、高齢者福祉、精神医療や障がい者対応、薬事等の部署が入り、その中に様々な支援者たちがぶら下がって手伝う形を取っていました。ご存知のように奥能登の被害が一番大きかったわけで、そこ金沢を結ぶ幹線道路が激しく損傷してしまったことから、金沢市内に留まらず、現地での円滑な支援継続のため、奥能登の二市(珠洲市、輪島市)・二町(能登町、穴水町)・能登中部医療圏(七尾市・志賀町等)に医療本部が設置されました。支援者たちは計5カ所で様々な対応を展開したわけです。

DMAT事務局がまとめた活動状況によりますと(図2)、多種多様な医療チームが様々な目的で支援していることが判ります。何故このようなことになったのかというと、単なる医療の提供にとどまらずに、公衆衛生・福祉のサービスの提供を絶やさずに生活を守ることが必要だったからだ



稲田 眞治 氏

令和6年能登半島地震の組織体制

石川県保健医療福祉調整本部 組織図

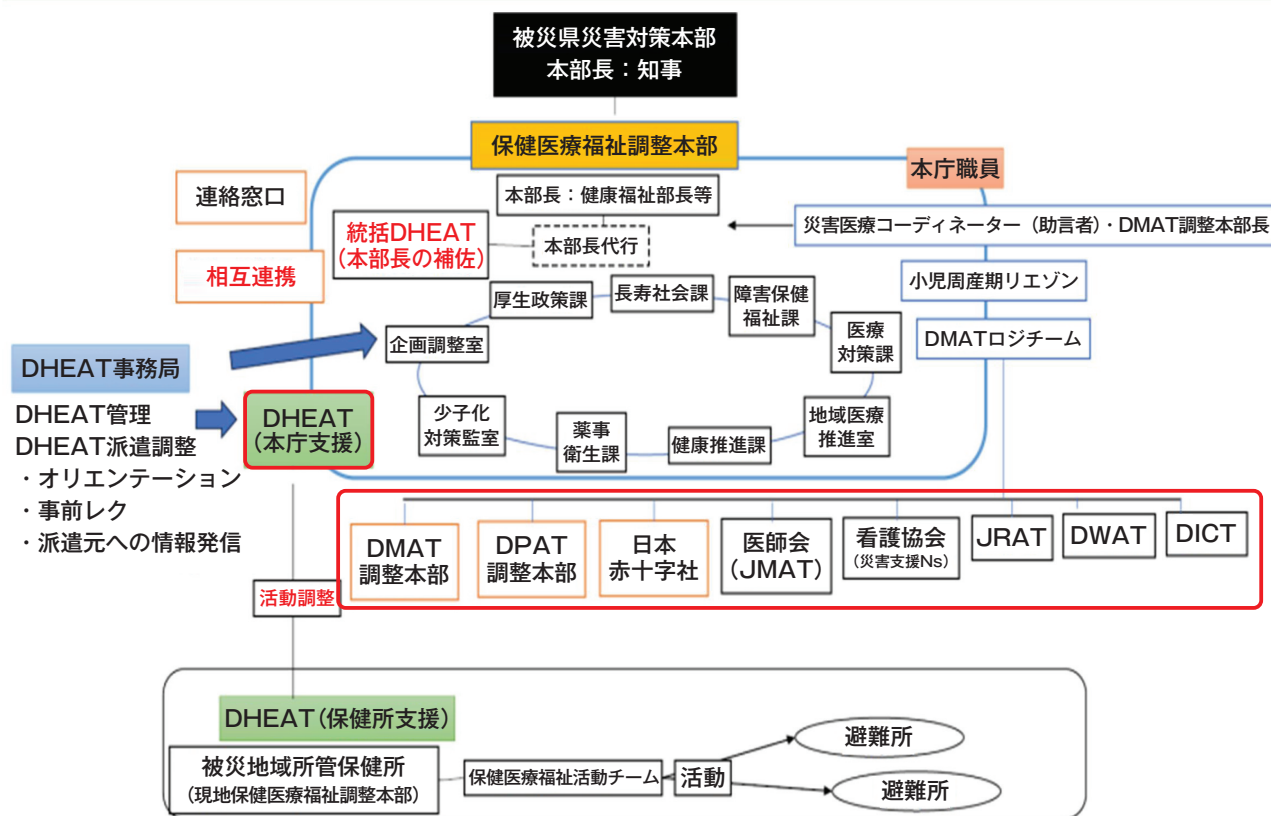


図1 石川県保健医療福祉調整本部 組織図

と思っております。

一方、愛知県では、愛知県自治センターの災害情報センター内に本部が設置され、高齢者施設入所者の受入れが1月10日から始まりました。受け入れるための場所、受け入れたのちに搬送する病院・施設、搬送手段に係る様々な調整が必要であったため、このような本格的な拠点を設置して受入れ情報を逐一整理する必要がありました。また、受入れ時には、高齢者施設から高齢者の方々がたくさんやってくるのだらうと思っていたら、障がい者施設の入居者も来られたりしたなど、高齢福祉課は相当に苦労されたと聞いています。

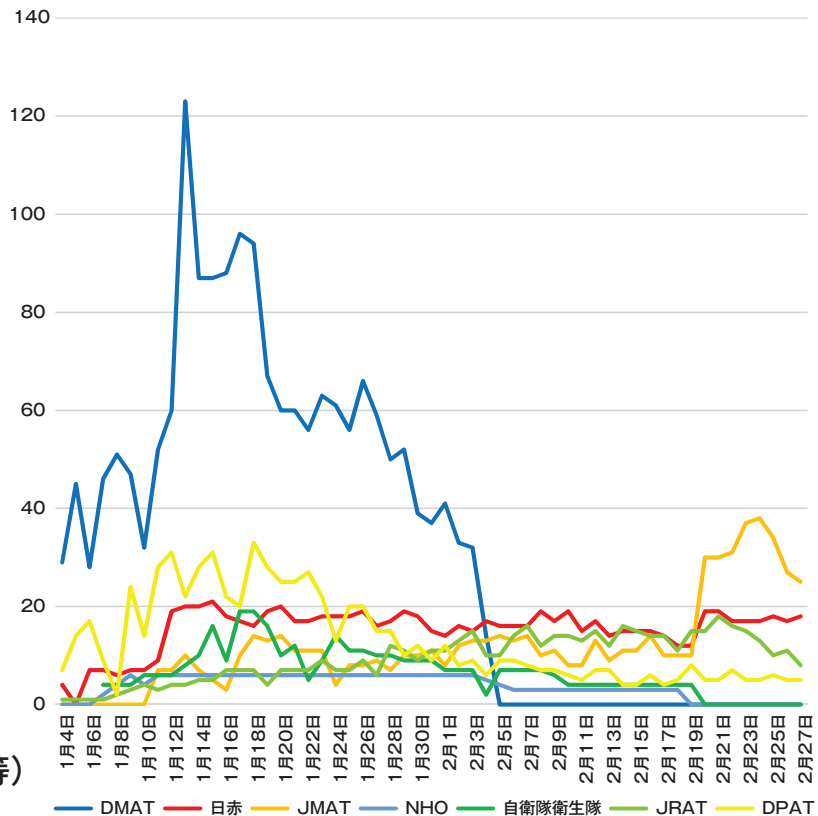
医療支援では、医療施設や福祉施設がどれくらいの被害を受け、どこにどれだけの被災者がいる

のかを先ず調査し、それによって支援方法を検討します。つまり全体像を把握するために様々な情報を集めるわけですが、こうした情報収集の際にも高齢者施設の対応には相当苦労したということでした。



野田 智子 氏

- ▶ DMAT 1139チーム
- ▶ JMAT 682チーム
- ▶ 日赤 441チーム
- ▶ NHO 72チーム
- ▶ DPAT 184チーム
- ▶ JRAT 529チーム
- ▶ JDAT 193チーム
- ▶ 看護師（看護協会等）6166名
- ▶ 薬剤師 3925名
- ▶ DHEAT 34チーム
- ▶ 自衛隊衛生隊
- ▶ NGOs (PWJ, TRAT, AMDA, HuMA)
- ▶ 保健師
- ▶ JDADAT, 管理栄養士
- ▶ DWAT（全社協, 老施協等）



令和6年2月28日現在

DMAT事務局近藤先生スライドより抜粋・一部改変

図2 保健医療福祉支援チームの活動状況

そもそも能登半島にどれだけの施設があるかという、1月2日時点で判明したのは、県が所管する79施設のみ。市町村所管の施設も、障がい者施設も分からない状況でした。石川県の担当部署は長寿社会課になりますが、職員2名が電話で確認しようとしていたため、DMATが入って支援したと聞いています。

愛知県における能登地震避難受入患者について、令和6年6月の時点での高齢者の転帰を見てみると(図3)、石川県に戻られた方は1割に満たず、残り9割のうち1割強の方がお亡くなりになっています。亡くなられた方の多くは要介護4~5であり(図4)、避難をする上でどのような課題があるのかについては、こうした数字を分析しながら、今後だんだん分かってくるものだと思います。私どもの病院でも、避難された方を名古屋市内の

高齢者施設に送り出したことがあるのですが、2ヶ月ほど前にその施設で転んだということで大腿骨骨折の手術させていただきました。また施設に戻っていただくわけですが、どんどん体力が落ちていって大変だろうと実感した次第です。

先ほど県所管の施設しか高齢者施設が判らなかったという石川県のお話をしましたが、現在、



生田 幸江氏

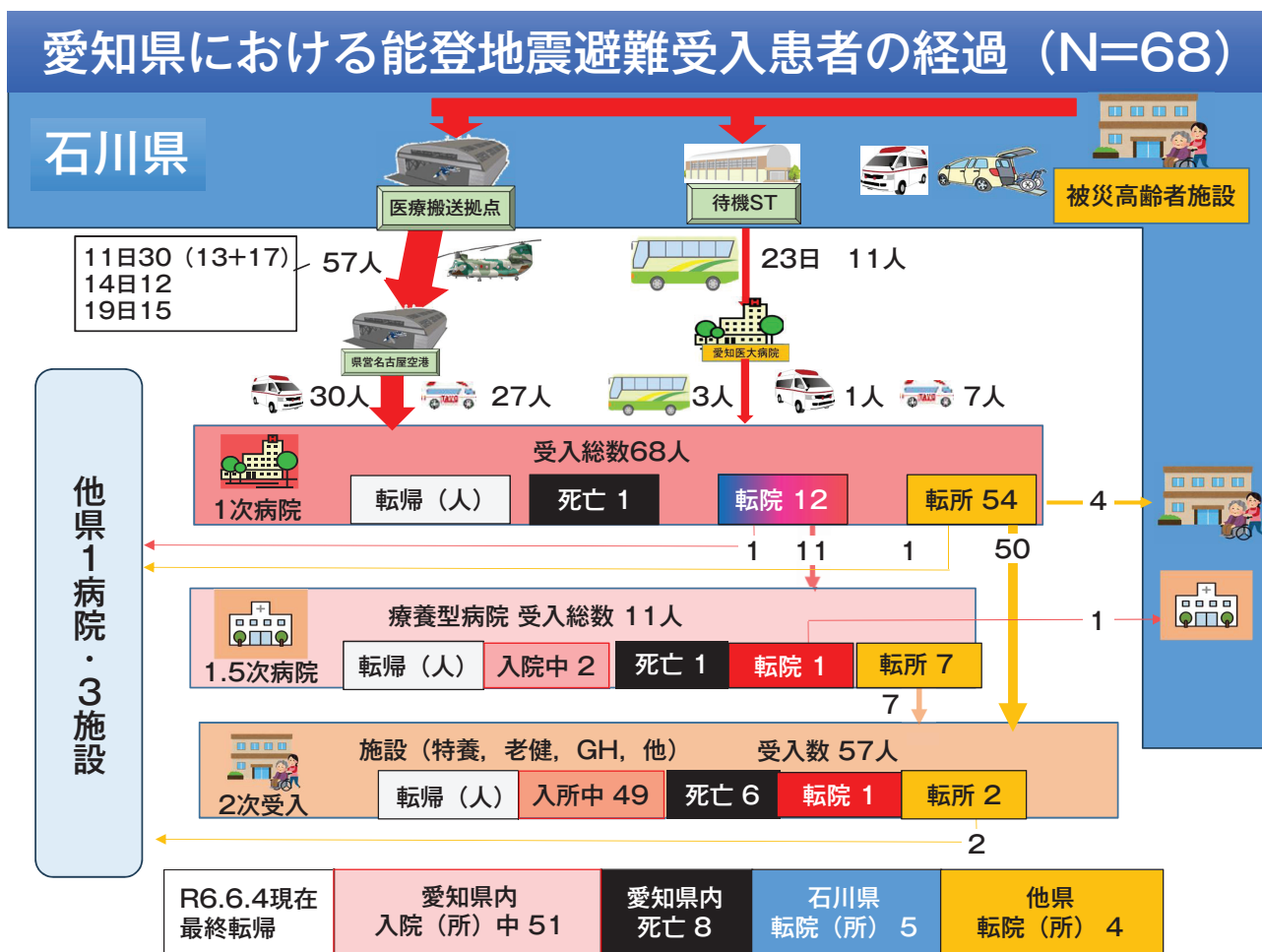


図3 愛知県における能登地震避難受入患者の経過

国では様々な社会福祉施設の情報を迅速に把握・共有するための機能を備えた災害時情報共有システムの構築・導入を進めています。約50種類の施設が登録されていますが(表1)、特に子ども・家庭関係の施設はかなり複雑で多岐にわたっています。各施設にはそれぞれ災害弱者が生活しているわけで、どれほどの被害が起きているのかが判らなければ救援を出しようがないことから、利用者や施設に関する情報を収集するための仕組みを整備しているようです。

一方、愛知県の状況について鈴木担当課長にお尋ねしたところ、高齢者施設に関しては、市・町所管も含めて計3,566箇所を把握されているとのこと。全ての施設を早々に把握しておられる現状

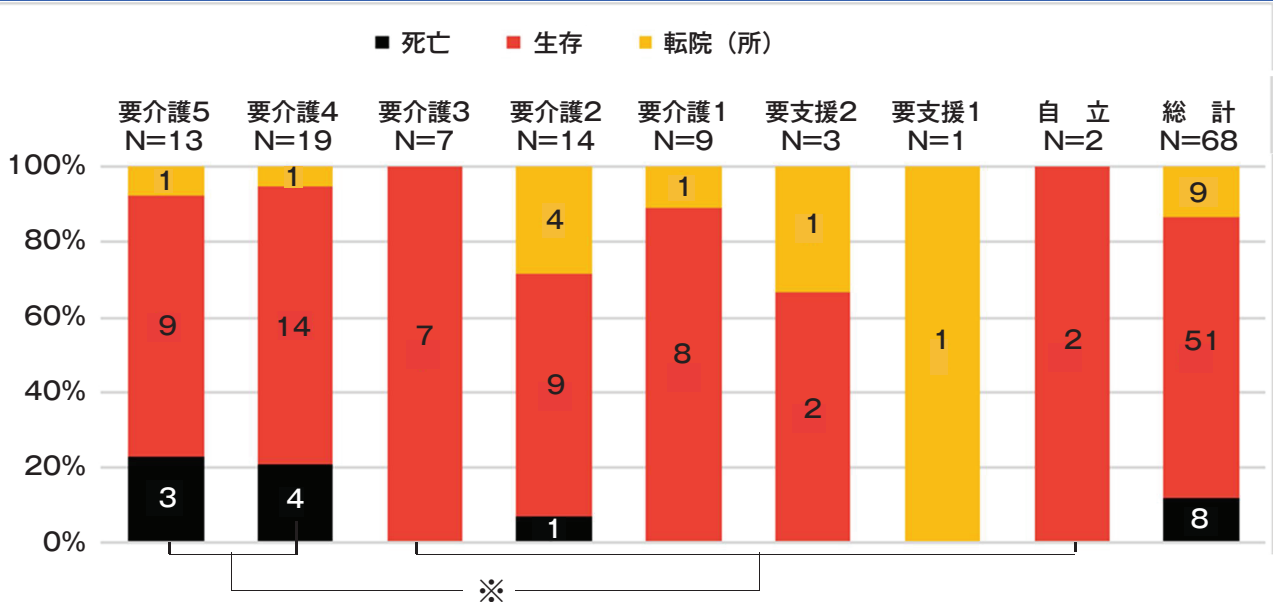
は、素晴らしいと感心した次第です。

野田 対象施設が複雑で多岐にわたるというお話をお聞きして、私たち医療ソーシャルワーカーは、日頃の業務を通じて様々な施設などを理解している専門職の一つではないかと改めて思いました。



鈴木 結香子氏

R6.6.4現在介護度における死亡率 (N=68)



※死亡率

要介護5及び4では7/22=21.9%，要介護3及びそれ以下では1/36=2.8%

図4 令和6年6月現在、介護度毎の死亡率

医師や看護師が知らない施設であっても、医療ソーシャルワーカーなら判ることもあり、この施設にはこのような対象者を受け入れているところであるとアドバイスするなど、何かお役に立てることがあるではないかと思いました。

また、混乱の中で情報収集に苦労したことは同感します。江南厚生病院では、高齢者施設から3名の広域避難者を受け入れました。事前の県からの情報だけでは不十分で、受入れ当日から市や県に質問を繰り返し行いながら不足する情報を補ったというのが実態です。介護施設からの高齢者が万一死亡した時の手続きなどの想定していない問題についても質問することによって、私たちの病院から次の施設に行くまでの間にどう調整したら良いかを考えていました。

また、被災地の現場からいただいた患者の情報は、最新のものではないということにも注意が必要です。そのために意識したことは、メディカル

チェックと診療情報提供書をきちんと作ることでした。次の受入れ先に行く時に、この方の薬や病気の情報、体のことをきちんと整理しないと、県内でこれから生活する上で基本的な情報が得られないことになるからです。広域避難者を受入れる時にはこのようなことも重要なことであり、その情報を基に適切な施設に繋ぐことが必要だと感じました。

生田 私は地震発生からほぼ1カ月後に、穴水総合病院を起点に能登および輪島に応援に入りました。同病院にはDMATがいち早く入り、透析患者を移動させるとともに外傷等の診療を24時間体制でサポートしてくれたおかげで病院を維持することができたということで、そのことを病院の先生方が何度も何度も感謝しておられたのが印象的でした。

愛知県内でも避難した患者に死亡者が多かったことは非常に気になる点です。私が住む碧南市は

表1 災害時情報共有システム対象施設の種別（厚生労働省資料を改変）

1. 児童関係施設(こども家庭庁へ情報提供)	3. 高齢者関係施設(厚生労働省へ情報提供)
(1)助産施設	(1)老人短期入所施設
(2)乳児院	(2)養護老人ホーム
(3)母子生活支援施設	(3)特別養護老人ホーム
(4)児童養護施設	(4)軽費老人ホーム
(5)児童心理治療施設	(5)認知症高齢者グループホーム
(6)児童自立支援施設	(6)生活支援ハウス
(7)児童自立生活援助事業所	(7)介護老人保健施設
(8)小規模住居型児童養育事業所	(8)介護医療院
(9)児童相談所一時保護施設	(9)小規模多機能型居宅介護事業所
(10)保育所・認定こども園等 (保育所、幼保連携型認定こども園、保育所型認定こども園、幼稚園型認定こども園及び地方裁量型認定こども園並びに児童福祉法34条の15第1項又は第2項に基づく小規模保育事業所、家庭的保育事業所及び事業所内保育事業所)	(10)看護小規模多機能型居宅介護看護事業所
(11)放課後児童クラブ	(11)有料老人ホーム
(12)児童厚生施設	(12)サービス付高齢者向け住宅
(13)地域子育て支援拠点	
(14)子育て短期支援事業を行う施設	4. 障害者関係施設(厚生労働省へ情報提供)
(15)一時預かり事業所	(1)障害者支援施設
(16)病児保育事業所	(2)共同生活援助
(17)産後ケア事業を行う施設	(3)短期入所
	(4)療養介護
2. 障害児関係施設(こども家庭庁へ情報提供)	
(1)児童発達支援	5. 婦人保護関係施設(厚生労働省へ情報提供)
(2)医療型児童発達支援	(1)婦人保護施設
(3)放課後等デイサービス	(2)婦人相談所一時保護施設
(4)福祉型障害児入所施設	(注)児童福祉施設等災害時情報共有システムで報告
(5)医療型障害児入所施設	
(6)障害児相談支援	「災害時情報共有システム対象外施設種別」
	6. その他施設(厚生労働省へ情報提供)
	(1)救護施設
	(2)更生施設
	(3)宿所提供施設

愛知県の中でも郊外に位置していますが、有事の際に遠くの町に行くこと、ましてや市外や県外に避難しなければならないことを想定すると、患者さんの心のケアは言うまでもなく重要ですが、本人だけではなく家族のメンタルフォローもしっかりとやっていかなければいけないのではないかと感じた次第です。

鈴木 私からは、愛知県への避難状況をお話させ

ていただきます。令和6年1月11日から23日の間に、68名がヘリコプターやバスで愛知県に搬送されてきました。搬送元である施設の種別は、特養の方が多いのではと想定していたのですが、結果としては老健から来られた方が多かったです。施設入所者ということで、介護度別では要介護3以上の方が多いです。

また県としては高齢者施設の入所者が搬送され

てくるということで、要介護度に応じた施設をあらかじめ選定し用意していましたが、実際のところは、ショートの利用者、在宅の方などもいらしたので、改めてその方々に入所いただく施設を調整する必要がありました。

年齢別に見ますと、70代から100歳代までで、80代、90代が中心でした。現在の状況ですが、2024年10月18日時点の県内現存者数は、まず68名のうち高齢者施設に入所された方が58名、その他が10名。この10名には、高齢者施設に入らずに病院からそのまま石川県や他県の医療機関に移られた方およびお亡くなりになった方などが含まれます。58名が結果的に入所されたわけですが、現在34名が愛知県内におり、他の24名は石川県等へ戻られた方や、残念ながら愛知県で亡くなられた方となります。68名のうち、死亡された方は現時点で15名、内訳としては、施設で亡くなられた方が12名、病院で亡くなられた方が3名という状況でございます。

2. 災害医療における指揮と連携

座長 災害医療では、とるべき行動の原則として、CSCA (Command and Control: 指揮と連携, Safety: 安全確保, Communication: 情報収集伝達, Assessment: 評価) があります。まず、医療管理に関わる Command and Control について議論を進めます。

愛知県医師会の JMAT が穴水総合病院に入った1月7日時点は、まだ町役場の業務が再開されておらず、大阪と神戸からの DHEAT が中心となって調整の拠点を作ろうとしている段階でした。当時、稲田先生はどこで活動をしていたのですか。

稲田 日本赤十字社石川県支部で、赤十字が派遣した救護班の支援をリモートで管理していました。例えば、珠洲市では宿泊場所がないということで、日赤職員がテントや関連資機材を現地に運搬・設置して寝泊まりができるようにしましたし、軽症者が増え始めて昼間の病院の対応が追い付かないという状況に対しては、赤十字の資機材を持ち出して臨時救護所を開設し診療を行うなどの支援を行っておりました。

座長 能登半島地震の特徴の一つに、被害の大きかった地域につながる主要道路の寸断が挙げられています。半島という地形が関係しているとなると、渥美と知多の2つの半島がある愛知県でも、有事の時に先端までたどり着くことができるのか、情報が入りにくい中で、現地の状況を適確に把握するためにはどうすれば良いのかといった課題が浮上します。

能登半島地震では、発災直後に DHEAT が中心となって石川県保健医療福祉調整本部が組織され、愛知県医師会もそこに JMAT を派遣したわけですが。しかし実際には、情報が入ってこないという状況があり、体制は組織されてはいるものの上手く機能していないと感じながら活動をしていました。石川県との対応については、県庁はどうでしたか。

鈴木 高齢者の受入れに当たっては、幾つか疑問点や事前に確認したいことがあり、都度、石川県の担当者に電話をしていました。また、施設から実際に搬送するのは DMAT であるので、搬送されてくる方々の状況等について石川県の担当者を経由して DMAT への確認等を行ってもらいました。

発災直後の混乱で、特に搬送されて来る方に関する情報が事前に入っていないこともあって、受入施設を準備するのも精一杯の状態でした。

座長 Command and Control のコントロールに関して、「どこにどのように聞けば、どういう情報が入るのか」ということが、今回はなかなか見えてこなかったところが課題であったと思います。

愛知県として被災患者を受入れる際にも、必要に応じて転院搬送で県外に搬送されるという話であったのが、実際にはカルテもできていない状態で、ただそこにいた人たちを運ぼうという話になっていたようです。情報を収集し整理した上で、搬送が必要なのは誰なのかを判断することが本来大切だと思います。搬送された方々のご家族は一緒に来られていない状況だったのですか。

鈴木 単身で来られていました。ご家族の状況については、各施設に「フェイスシート」や「アセスメントシート」があるはずなので、一緒に搬送し

ていただく、あるいは持ち出し袋に入れておくなど、施設側でも非常時に備えて準備しておく必要があると思います。ただし、実際に送っていただいたシートの中には、情報が更新されていないケースもありましたので、施設側に負担がかかりますが、日頃から最新のものに更新しておくことは災害時には必要なことだと感じました。

稲田 東日本大震災では、津波の被災者のように名前が判れば御の字の状態で搬送されてきたことが多々ありました。それを考えますと、受入れ側としては、現場は相当に混乱していることを理解しておく必要があると思います。こちらからも伝えるべきことは伝えるわけですが、それでも対応が追いつかない状況が現地にはあることを察してあげることも必要だと思います。

座長 受入れに必要な情報がはっきりとしていない状況において、情報の整理はどのようにすれば良いのでしょうか。

野田 今回の混乱は、フェイスシートの情報を含め、混乱のなかから持ち出せるものを持ち出した結果だと思います。最新のものではない数年前のものや入所時の情報もありますし、家族や連絡先、本人の情報についても一定量はあるものの、現状と違っている可能性もありました。私どもの病院では、これが被災地から来る情報なのだと実感しました。それを踏まえ、連絡の承諾を得た上で、ソーシャルワーカーが一人ずつの連絡先に確認を取りながら、どこまでのことをご存知かということから始めました。つまり、先ず「情報を取り直す」ために、広域避難の現場から被災地のご家族と連絡を取るという作業から始めたということです。

この作業では、愛知県に避難していることを知らない方たちがたくさんいることに驚きました。家族も被災者であるため、連絡が取れずに心配していたようです。そこで、愛知県内に居ることを伝え、支援に関する基本的なことや介護保険等の情報などを確認しました。どうしてもわからないことは愛知県を通して確認するなど、一連の流れや役割が明確になっていたこともあり、スムーズに行うことができました。

私たちは、普段から救急病院として施設等との

連携を行っていますし、夜間や休日の緊急搬送では情報を十分に入手できないことはよくあることです。そのため、基本的な情報をまとめたサマリーを緊急用として準備しておき、そこに看護師などから症状に関する情報を申し送って、救急と共有できるようにすると良いのではないかと思います。1年に1回の担当者会議で更新される情報を持ち出すことができると、災害時に役に立つのではないのでしょうか。災害のために取り組むというよりも、日頃から入所者の基本情報を更新することは必要なわけですし、クラウドに情報を蓄積して簡単に取り出せるのであれば、なお良いのではないかと思います。

座長 1年に1回程度の更新で大丈夫でしょうか。

野田 要介護度の更新は期間が原則決められておりますので、急激な変化が見られない限り、これぐらいのスパンの情報があれば良いと思います。今回の受入れで新たに取直した情報は、すでに入手していた情報に加える形で整理し、連携する施設とのマッチングに備えました。

今回の高齢避難者3名の受入れは、二次受入れ施設が決まっていない、退所支援も不明な中で行われました。そこで、あらかじめ数カ所の老人保健施設に依頼をし、受け入れ可能と回答した2カ所の施設に来ていただき、同時にお伺いするという、通常では行わないパターンで行いました。

結果的には、先生の説明も一度で済み、患者1人ずつの情報をきちんと伝えられたことは、病院・施設双方にメリットがあり、急性期から次の段階を短時間で考えていく方法としては良かったのではないのでしょうか。メディカルチェックの情報も全て提供できたことで、それを頼りにスムーズに受け入れられたと施設から聞いております。

座長 今のノウハウや流れは非常に重要です。是非とも、愛知県にもフィードバックしていただきたいと思います。

生田さんはJMATの一員として、いつ頃現地に行かれたのですか。高齢者施設の状況や物資は十分に届いていたのでしょうか。

生田 私は、発災から丁度1ヶ月後の1月31日から2月1日に現地に行きました。発災が元日と

いうこともあって、診療所の先生方の多くは自宅のある金沢市においでになったようです。道路が寸断されて駆け付けられない状況や連絡が取れないことに施設側は困っていましたが、JMAT を中心とした支援チームが早々に施設に入り、随時褥瘡の処置などを行ってくださったとのことでした。そのため、私たちが応援に入った施設の皆さんに笑顔が多かったことに心が救われる思いでした。

支援に入った4つの老健施設等には、かなりの物資が入っていて不足はなかったと思います。むしろ、実際に働くスタッフがいないことが最大の困りごとでした。張り詰めた状況が続く中で、誰か一人でも倒れてしまうとドミノ倒しのようにスタッフがなくなってしまうのではないかと、また災害支援ナースの支援が必要だといった切羽詰まった声も上がっていましたので、それらの声を医師のリーダーに伝え、JMAT にはせめて1日おきに来てほしいとの要望も出して参りました。

座長 その災害支援ナースの仕組みが最近変わったようですね。

生田 令和6年4月から法令等に基づく仕組みになり、養成・登録も新しくなりました。本来、介護士等が支援に入れるのならそれに越したことはないと思いますが、発災から1~2ヶ月間は、特にケアや介護がより必要となりますので、災害支援ナースがリーダー的な立場で現場に入り、指揮することがあっても良いと感じました。

座長 これまでの医療・看護の仕組みに介護が加わってくるため、今後は、介護人材の確保もますます重要になってくるということですか。

稲田 そもそも平時に介護士が足りないということですから、あの状況では石川県で足りているはずがないと思います。15次避難所においてもかなりの期間、DMAT が15次避難所の対応をしていたという事実を踏まえると、これは災害時に留まらない高齢化社会の問題として考え直す必要があると思います。

座長 ほかでもスタッフが不足している状況はあったのでしょうか。

野田 充足していることはないと思います。江南市内でも、介護職員が集まらないためにワンフロ

アを数年間閉めたままの老健施設があります。来てくれる介護人材が少ない上に、看護職員の確保も難しくなっているという現実を江南市でも感じています。

座長 看護師がなかなか採用できない状況は、クリニックでも同様に見られます。この状況を県としてはどのように考えているのでしょうか。

鈴木 どの産業でも人材が不足していると思いますが、特に介護人材については今後高齢者がますます増加し入所者が増えることを考えますと、人材の確保は喫緊の課題と感じています。例えば、災害が夜間に発生した場合、職員の数は昼間に比べて少なくなりますので、特に、人員が少ない有料老人ホームなどはどうなるのか。そもそも発災直後にスタッフが施設まで行くことができるのかなど、南海トラフ地震がいつ発生してもおかしくない状況でもありますので、介護度の高い方ほどケアに人材が必要であることを考えますと、非常に深刻な問題と思います。

座長 令和6年7月の秋田県豪雨災害では、「地域医療連携推進法人」制度(複数の医療機関や介護施設などが患者の受け入れ、人材の相互派遣などで連携を推進)が注目されました。この制度については、愛知県の活用状況はどうでしょうか。

鈴木 地域医療連携推進法人の状況は、当課では把握しておりませんが、福祉においては、「社会福祉連携推進法人」制度(社会福祉法人等が社員となり、福祉サービス事業者間の連携・協働を図るための取組等を行う新たな法人制度)が令和4年4月から施行されましたが、県内での事例は多くありません。今後人材が減っていくなかで、効率的な運営が求められる局面においての選択も一つの方法ではないかと思います。

座長 「合併」と言うとハードルが高そうですが、「連携」と言う、いざという時に助け合いができる形であれば、災害に備える在り方としては良いと感じます。

稲田 教育面から見ますと、愛知県は介護施設に対する教育の先進県だと思います。2021年の介護報酬改定では、介護施設における事業継続計画(BCP)の策定が義務づけられました。これを契機

に県は、愛知医科大学に委託して介護施設の職員等が防災に関する必要な知識を習得するプログラムを設けています。参加者はかなり熱心に学んでいますし、本年度からは、一部の講義をリモート受講できるような工夫をしたことでより多くの受講生を受け入れられるようになり、今後に向けて頼もしい動きです。

また、事業継続計画は、震災時にはスタッフが病院に来られないことを前提に作るしかありません。名古屋圏でも医師の多くは市内に住んでいるでしょうし、夜中に災害が起きても病院に行くことは難しく、全ての施設で関係者が来られる仕組みを作ることはなおさら難しいことです。そのため、厚生労働省が指導するように、「先ずは少ない人数で始め、しばらくして人が集まってきてからフルスケールで取組を進める」というのが現実的だと思います。

3. 情報伝達的重要性

座長 災害時に特に重要となるのが「情報伝達」です。災害医療においては「広域災害・救急医療情報システム (EMIS)」がありますが、3,000～4,000 箇所におよぶ社会福祉施設等における情報収集はどのような状況にあるのですか。

鈴木 先程の議論にもありましたが、国は「災害時情報共有システム」を整備しており、登録自体はかなり進んでいます。県が施設情報を登録し、施設側は災害情報を個別に登録するシステムであり、災害が起きて施設側が入力できない時には、県が代行して入力する仕組みとなっています。ただ、実際にどれだけ活用されているのかという課題があると思っています。今回の能登半島地震における活用状況は不明ですが、石川県が情報の把握に相当苦勞されたことからすると、実用的な活用までには至っていなかったのではないかと思います。

稲田 今回の能登半島地震においても、使おうとしたようですが、代行入力が上手く行かず、結局、電話によるローラー作戦を行い、電話がつかないところには DMAT が直接行って支援するという形を取らざるを得なかったようです。また、

職員が入力の仕方を知らないといった状況も多かったと思います。EMIS でさえ関係者が使いこなせるようになるまで、東日本大震災から 10 年ぐらひはかかっています。このシステムを自由自在に扱えるようになるには、長期間の教育が間違いなく必要だろうと思っています。

鈴木 県としても、国に改善していただきたい部分はあります。連絡網が途絶えた時に、規模にもよりますが、県から職員を派遣して全ての施設の状況を現地に行って確認することは現実としては困難だと思います。地域の防災計画は市町村が策定し、施設の避難確保計画も市町村に届けられるため、県が被災状況を知りたいと思ったら市町村に連絡することになると思います。現状としては、基礎自治体である市町村に頼らざるを得ない状況です。

国の「災害時情報共有システム」は、本来、施設が、被災情報を速やかに入力していただくことが必要ですが、施設が入力できない場合、現状では県でしか代行入力ができません。当システムについては、市町村でも代行入力ができるようにしていただきたいと思っています。

稲田 県と市町村の間の情報伝達の難しさは、コロナ時の支援の時に痛感しました。施設側は困っており、市の担当者はその状況を知っているのに、保健所は把握できていないといったケースは、珍しくなかったと思います。こうした状況を改善するためのシステムを国は構築しているのであって、今はその最中であると捉えています。

座長 愛知県医師会でも、毎月、災害拠点病院、支援病院、各地区の医師会において無線システム災害想定訓練を通して、無線、FAX、メール、衛星携帯電話などはもちろん EMIS の入力訓練を行っているのは、普段から誰もが入力できるようにしておく必要があるからです。石川県の規模で難しい状況があったとすれば、施設数が数倍におよぶ愛知県ではなおさら難しいということを想定しておくべきです。

稲田 私は対象施設種別のリスト(表 1)を見て、これだけたくさんあるのかと驚きました。それぞれ所轄部署が違うということで、複雑であると感じ

じます。

座長 指揮命令系統が確立しないと混乱を招くことになります。情報をどのように扱えば良いか、どこに集まっているのか、どこに聞いたら判るのかななどを明確にしておく必要があります。窓口を集約することも、場合によっては必要なのかもしれない。

稲田 私も全く同感です。縦割りという言葉には負のイメージがありますが、それぞれ専門的なことを扱っているために役割分担をせざるを得ない事情があることも良く判ります。その意味では、愛知県の高齢福祉課が県と市町両方の高齢者施設の数を把握していたというのは大きな前進だと思います。

令和 4 年 7 月から、大規模災害時の保健医療活動に係る体制として、「保健医療福祉調整本部」が設置されています。福祉分野が入ることで、児童・家庭、障害、高齢者の関係者が医療本部に一同に集まり情報共有ができるようになることは良いことであり、これが集約された窓口の一つになり得るのではないかと思います。

野田 この施設種別リスト(表 1)に見られる施設の多くは、開設時に協力医療機関契約書を病院と締結しているものと思われます。病院側も、施設が児童系、高齢者系、障がい者系のどの種別に該当するのか、また入所者の情報も把握していると思います。そうすると、契約内容自体に災害時に必要な項目などが追加されることになると、拠点となる病院に地域の情報が集約されるのではないのでしょうか。また、災害発生時に拠点病院が果す役割を発信することは、平時からできることです。

稲田 事業継続計画策定支援に係る国の教育事業は、高齢者施設だけでなく障がい者施設や児童養護施設なども対象になっています。ただし、愛知県では今、先ほどご紹介した教育プログラムは高齢者施設だけを対象にしています。もう少し都道府県の関係部局が中央官庁と上手く連携して実施できるようになれば、様々な施設で災害に対する備えが進むような気がします。

生田 碧南市民病院では、今年度から老健や介護施設などとの連携強化を図っております。これら

の施設には 3 年に一度の訪問指導を行うことになっておりますので、これにより入居者に関する情報を現場でチェックし更新できることとなります。様々な機会を活用して正確な情報を入手することが必要だと思いますので、感染に関わる ICT の連携会議で年 4 回集まる地域の関係者にも、情報の更新を呼び掛けていきたいと思っています。

4. 避難所開設の課題

座長 最後は、1.5 次避難所の支援活動についての議論です。愛知県では今、北部エリアに 1.5 次または 2 次避難所を受け入れるという課題が浮上しています。避難所については、どのように考え対応するのが良いのでしょうか。

稲田 金沢市に開設された 1.5 次避難所は、必要に迫られて作らざるを得なかったものだと思います。そもそも断水している奥能登に福祉避難所を開設することは多くの困難が伴ったと思いますので、金沢市の「いしかわ総合スポーツセンター」に最初の 1.5 次避難所が開設されました。1 月 10 日頃にその状況を伺ったところ、介護士が確保できていない中で、着の身着のままで避難して来た人達を受け入れて、DMAT が避難者の身体ケアに当たるといった、かなり大変な状況にあったようです。これを見ると、最初から状況を予測して設置したものとはどうしても思えません。

座長 愛知県医師会の JMAT は、5 月末まで 1.5 次避難所を支援しましたが、5 月末になっても結局閉鎖することができない状況でした。金沢市内は普通の生活に戻っているのに、避難所の中だけに災害が続いている状態であることに問題を感じました。避難所に関しては、旅館・ホテルなどの 2 次避難所では避難状況を把握しにくい状況があるようですし、1.5 次避難所については設置数を増やすことは現実的に難しいなど、課題も多いようです。

稲田 それは、指定避難所としての福祉避難所をどれだけ開設できるのかということに懸かっているのではないのでしょうか。また、今回行われた県外搬送は、かなり特殊な事例だと思ったほうが良いと思います。東日本大震災では、羽田や新千歳

に患者を搬送した事例が20件ほどあり、山形県や群馬県にバスで搬送したこともありました。しかし、これらは「広域避難」というよりも「広域搬送」だったと思います。広域避難は行うことが難しく、被災者のみなさんは、長くお住いの地元を離れがたいお気持ちがあると思います。今回の能登では「水」が全く止まってしまったために、生活環境が大変過酷な状況となり、遠方へ避難することになったと理解しています。

座長 南海トラフ地震が生じた時には、名古屋市ではおよそ18日間も湛水被害が続くと言われていました。市域の半分が長期間水に浸り、交通も動かない状況が想定されているだけに、避難のあり方を予め考えておくことがますます必要になって来ています。

愛知県では、大規模災害時に「愛知県保健医療

福祉調整本部」が県庁に設置され、地域の保健所と連携して保健、医療、福祉に関する活動を円滑に実施する体制が整備されています。愛知県医師会としても協力にあたり、支援を強化していかなければならないと思っております。

本日の議論では、災害を制するためには情報管理が極めて重要であることが確認できました。必要な情報を収集・蓄積して、それを災害時に活かすことができるかどうかが鍵を握ります。そのためには、日頃から「顔の見える関係作り」をしておくことが何より大切になります。地域の中で連携ができていないと、いざという時の対応が難しくなりますので、是非とも日頃から関係者が集まり、災害時に何ができるのかについて考えていただきたいと思っております。本日は、有難うございました。

日本学士院賞受賞記念講演会

日時：2024 年 9 月 2 日(月曜日) 16 時 30 分～17 時 30 分

会場：名大病院中央診療 A 棟講堂

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する抗体医薬開発
のトランスレーショナルリサーチからの学び上田 龍三^{*1}演者紹介 木村 宏^{*2}

上田龍三教授の紹介

木村 上田龍三先生は 1969 年に名古屋大学医学部を卒業され、その後医学部第一内科に入局された後に 1976 年からはスローン・ケタリングがんセンターの客員研究員として留学されました。帰国後は愛知県がんセンターの研究所の化学療法部に所属され、主任研究員、室長、部長をお務めになり 1995 年からは名古屋市立大学医学部第二内科教授に就任されました。その後、病院長を兼任され、退官前後は名古屋市病院局の局長や顧問など名古屋市の要職をお務めになりました。2012 年からは愛知医科大学医学部腫瘍免疫寄附講座の教授に、2018 年には名古屋大学大学院医学系研究科の特任教授となられ、現在に至っております。数々の賞を受賞されていますが、なかでも 2016 年の文部科学大臣表彰、2017 年の紫綬褒賞、2023 年の武田医学賞など著名な賞を受賞され、本年、日本学士院賞の受賞となりました。関連学会として、日本癌学会、日本内科学会、日本血液学会などの名誉会員を、また日本癌治療学会では功労会員、日本肺癌学会でも学会特別会員をお務めです。さまざまな研究をされていますが、ここに主要な業績として 3 つだけご紹介させていただきます。

まず、最初はモノクローナル抗体によるがん特異性の解析をメモリアル・スローン・ケタリングがんセンター (MSKCC) でお始めになり、愛知県がんセンターでこの研究を進め、がんの診断層別化研究用試薬の多くの有用な抗体を作製されました。2 つ目は今回の学士院賞の受賞のきっかけともなった、成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) のトランスレーショナルリサーチです。これもスローン・ケタリングの頃から研究が始まっていたとのことですが、主として名古屋市立大学で研究を進められ、ATLL の細胞表面にある CCR 4 分子が特異的マーカー分子、予後不良因子であることを見出し、同分子を標的とした抗体薬モガムリズマブを開発されました。3 つ目は制御性 T (Treg) 細胞と CCR4 分子の解析ということで、Treg 除去がん免疫療法の開発を現在名古屋大学でもお続けになっております。

この ATLL は日本で発見された治療困難な血液がんです。さまざまな研究がなされたものの、治療法の開発はなかなか進んでいませんでしたが、上田先生は、ATLL の表面にある CCR 4 分子が ATLL の特異的マーカー分子であること、予後不良因子であることを見出し、この分子を標的とした抗体薬の開発に着手されました。その後自ら総括医師として治験を主導し、2012 年にはこの抗 CCR 4 抗体が薬事承認され、ATLL 患者の第一選択治療薬となりました。今回の受賞では、特に、抗体作成・前臨床試験・治験・薬事承認、コンパニオン診断薬などの取り組みを通

^{*1} Ryuzo Ueda：名古屋大学医学系研究科 特任教授^{*2} Hiroshi Kimura：名古屋大学医学系研究科 研究科長

じた、産学共同研究の新しい方向性を示したことが評価されたと伺っております。

日本学士院は「東京学士会院」を前身として1879年に設置された機関で、学術の振興を目的に設立されました。名古屋大学医学部でもこれまでに何人かの方が受賞されています。恩賜賞は久野寧先生、高橋 信次先生が受賞されておりますし、日本学士院賞は勝沼精藏先生をはじめこれまで6名の方が受賞されており、上田先生は7人目ということになります。永井美之先生の受賞から16年ぶりの受賞となりますので、本学医学部にとって大変誇らしく名誉あることだと考えております。

最後になりますが、上田先生は私にとって偉大な先輩であり、また仰ぎ見るような医学研究者でもあります。私自身ががんウイルスであるEBウイルスを研究してきたため、上田先生がヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)によって引き起こされるATLLに対するトランスレーショナルリサーチを全うされたことは、私たちにとって大きな目標になると感じています。それでは上田先生、よろしくお願いします。

I. 私の研究のスタート

上田 ご丁寧に紹介いただき有難うございます。

私の研究の歩みは、期間によって大きく3期に分かれます。第1期は、1969年に名古屋大学を卒業し、名古屋大学で臨床を始め、1976年からニューヨークで腫瘍免疫学のトレーニングを受けた時期。第2期は、1980年に帰国した後、研究者として独り立ちすることになり、愛知県がんセンターから1995年には名古屋市立大学に移動して充実した研究を行った時期。第3期は、名古屋市立大学の後半から社会的活動にも参加すると共に、定年を前にして、やっと腫瘍免疫学が着実に臨床の現場に応用されることが実感され、もう少し現場で腫瘍免疫の進歩を自分の目で確認したく、愛知医科大学寄附講座で10年間ほど研究を継続し、現在、また名古屋大学に所属させて頂いている期間です。

振り返れば、『がんから学んでがんとともに歩



上田龍三 教授

んだ55年間』です。

1976年にスローン・ケタリングがんセンター(MSKCC)に留学しました。研究所は、世界で初めて免疫不全患者の移植に成功したRobert A Good博士が所長で、副所長が我々のボスであるLloyd J Old先生です。先生はヒト腫瘍免疫学の創始者であり、研究所では臨床腫瘍免疫を牽引していたHerbert Oettgen先生、マウスの免疫研究のリーダーだったEdward A Boyse先生など免疫学の先駆者が揃っておられました。留学とは、このような世界に冠たる人たちと同じ場所で働けることであり、世界の最先端の研究は何をしているかということを肌で感じながら学べる点で、素晴らしい経験になりました。

留学の利点を3つあげるとすれば、一つは環境の良い研究所でトップレベルの研究に参画できること。2つ目は、世界中から集まった様々な若い研究者と切磋琢磨し、自分にはない新鮮な考え方や創造性が得られること。3つ目は、一日24時間を自分の時間としてオン、オフを明確にして研究に没頭できるという、日本の医学部から留学した者にとって、贅沢な夢のような時間がもてることです。私の場合は更に幸運なことに、同門の先輩である高橋利忠先生(S40卒)がOld研をオーガナイズし、私の2年先輩の珠玖洋先生(S42卒)がOettgen先生の研究室を取り仕切っておられました。お二人にはニューヨークで初めてお会いしたのですが、同門のありがたさで、研究初日から非常に良く面倒を見ていただきました。素晴らしいメンター達に恵まれ、研究がスムーズに進んだと思います。MSKCCは、病院は最先端のがん治療病院として有名ですが、実際

は病院よりも研究所の方がより尊敬され、重要視されているところが日本とは違うなという感じを受けました。

この 1970 年代の Old 研での私の研究テーマは、“がんはどうしてできるのか、ヒトは自分のがん細胞を異物として認識できるのか?”でした。我々はこのナイーブな疑問に対して正面から取り組みました。高橋先生は、愛知県がんセンターの研究所長(後に名誉総長)として、また珠玖先生は長崎大学や三重大学の教授として、日本の腫瘍免疫学を牽引してこられており、帰国後も公私ともに大変お世話になりました。このがん免疫領域が佳境になってきた現在、誰も免疫療法など信じてもらえなかった New York 時代を懐かしく思いだし、既にお二人が亡くなられたことが非常に残念で寂しさを感じております。

II. がん特異抗原探索研究

Old 博士のグループが取り組んだのは、担がん患者が自分のがん細胞を異物として認識する可否かを解明することでした。体内には多くの自己抗体がありますが、がん細胞だけに反応して正常細胞や他の細胞には反応しない抗体があるのかという、単純ですが重要な問いなのです。これがファーストステップで、次のステップは特異性の解析です。「確かに自己の腫瘍細胞と反応したが、それは本物(がん特異抗体)なのか」という命題です。運が良いことに、1975 年 Köhler と Milstein 博士が抗体作成法を発表した直後だったので、我々も早速、がん細胞を使ってモノクローナル抗体を作り、その生化学的な検査を進めることが可能になったという時代背景があります。留学中の私の研究成果は、昨今よく話題にのぼるネオアンチゲンを腎臓がんで見つけたことでした。がん患者の自家血清タイピング法とがん細胞を免疫源として作製したモノクローナルの解析から、がんの特異的な分子を同定することにより、自分のがんを自分で認識できる事を実証できたので、将来にはがん免疫療法が成り立つことを確信して帰国しました。

III. モノクローナル抗体療法と分子標的治療研究

モノクローナル抗体の作製と生物学的な解析への応用は、1975 年 Köhler と Milstein 博士らの発表後、瞬く間に全世界に流布していました。1980 年¹⁾に帰国してみると日本の商社までが抗体を作っているという時代でした。しかしマウスの抗体ですから、ヒトでの治療では異種蛋白を投与するための副作用が強く失敗しましたが、遺伝子組み換え技術でキメラ抗体が作れるようになると、リツキシマブやトラスツズマブがそれぞれリンパ腫と乳がん治療に著効が示され、現在では種々のがんに対して工夫された抗体を作製することにより、多くのがんで抗体療法の有用性が実証されています。

帰国後は愛知県がんセンター研究所に奉職した私は、臨床応用として先ず、自家骨髄移植での移植細胞から混入がん細胞を取り除く(体外パージング)を目的とした治療を名古屋大学の森島泰雄先生(S46 年卒)らの血液移植グループの支援を受けて始め、臨床効果を認めました。しかし、直接がん治療に使える抗体を作りたい、そのためには抗体をもっと工夫しないといけない、と思うようになりました。現在、がん治療薬として、注目されている抗体薬物複合体(ADC: antibody-drug conjugate)がありますが、私はこれを抗 CD10 抗体とマイトマイシンの結合体を作製してモデル実験を実施しました。残念なことにその頃は時代が早すぎて、力価がよくなく、注入しても血中で乖離してしまい、抗がん剤単独の方がよく効く結果だったことを思い出します。固形がんの治療を狙って、がん細胞に高発現している KIT, EGFR, CD10, MUM1 分子に対する抗体も多くの研究員と一緒に作製しました。これらは現在、細胞療法の有力な標的なのですが、私達の抗体はその当時では、がんの病態研究には非常に有用でしたが、残念ながら治療用の抗体としては使えませんでした。名古屋市立大学の内科に赴任してから治療を目的とした CCR4 抗体の前臨床研究を進めることになりました。

- ▶ 病気の発見者；高月清(日本学会 1975, BLOOD1977)
- ▶ ATLL；HTLV-1 感染により発症する悪性の T 細胞腫
(母乳による母子垂直感染, 輸血, 精液)
- ▶ HTLV-1 キャリア；世界で 1～2000 万人(日本；100 万人)
- ▶ Endemicarea；日本西南部(九州, 沖縄)
カリブ海沿岸, 中南米, 中央アフリカ, オーストラリア
- ▶ ATLL 発症者；HTLV-1 陽性者の約 5% (潜伏期 50～60 年)
- ▶ 新患発生頻度；約 1000-700 人/年(日本)
(年齢中央値 57 歳)
- ▶ 臨床症状；ATLL 細胞は全身臓器に浸潤, 高カルシウム血症,
重症な免疫不全状態(日和見感染症)
- ▶ 予後不良；標準療法がない

ATLL 細胞は全身臓器に浸潤

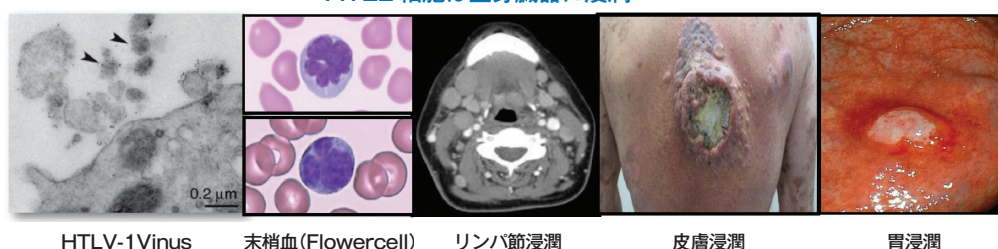


図1 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫(ATLL, ATL)

IV. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)について

ATLL は、京都大学血液内科グループの高月清先生と内山卓先生によって、1977 年に発見されました(図1)²⁾。私が留学してちょうど1年目でしたが、NYでも“日本では診断されたらすぐ死亡するという予後の非常に悪い新しい白血病が発見されたそうだと”話題になりました。高月先生らによって、当時開発された細胞表面マーカーに対する抗体で解析すると、T細胞の腫瘍だということがはっきりしました。さらに、興味あることには、この研究は京都大学で行われた臨床研究なので、患者さんは関西に在住の方がほとんどでしたが、患者さん自身か、そのご両親または祖父母には九州地方出身者がおられました。最初の16例の症例報告の中で、臨床病態から新しい白血病としてATLの疾患概念を提唱し、既に、ウイルスなど地域流行的なものが関係するということも示唆しています。高月先生方の洞察の鋭さは、まさに臨床家の鏡だと思

います。私はこの時大変なショックを受けました。前年まで、名古屋大学と第一日赤という白血病の患者の多い施設の血液標本の診断をしていたので、当然私はこれらの患者を経験していたはずですが。私共は、急性単球性白血病と考えられた標本で稀に単芽球に特徴的な核分葉のある細胞の多い白血病があり、発症すると急激な経過をたどり死亡する悪性度の高い白血病として経験的には亜分類していました。彼らの論文を読んだ時、臨床医が患者をしっかりと診て疑問に持つか否かによって“臨床の科学的な気づき”が決まるということを学び、勉強になりました。

日本で高月先生がATLを発見された後、1980年にHIVの研究で有名な米国のGallo先生が原因ウイルスHTLV³⁾を、翌年、京都大学の日沼頼夫先生がATL細胞からATLVというウイルスを発見しました⁴⁾。1982年、癌研究会癌研究所にいた吉田光昭先生がそのウイルスの全遺伝子構造を解明したところ⁵⁾、この独自に同定した2つのウイルスは全く同じであることがわかり、その後、国際的にはATLVではなくHTLV-1と統

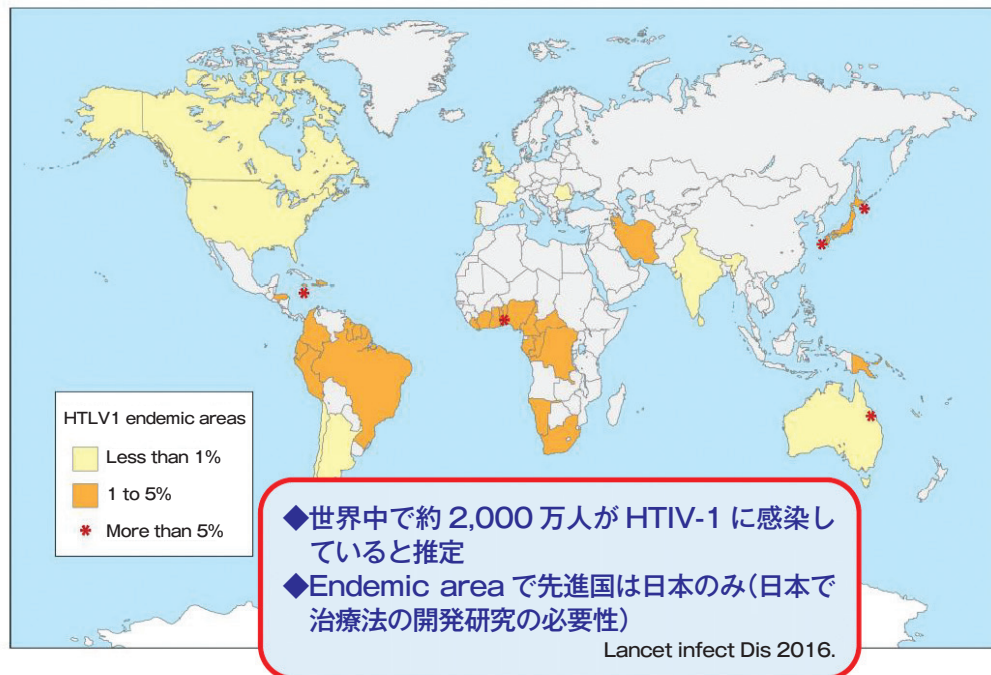


図2 HTLV-1 流行国の地理的分布

一されるようになったのです。後日談になりますが、HTLV-1 ウイルス感染による血液がんは臨床的には白血病型の他、リンパ腫型もあることから、高月先生らの ATL という呼称は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)と命名されました。

疫学の研究も盛んに進み、長崎大学や愛知県がんセンターのグループは、HTLV-1 ウイルスは、ウイルスキャリアの母親から母乳をとおして子どもにうつる母子感染(垂直感染: Vertical Transmission)が非常に多いこと、さらに輸血や性感染からも伝わる事が判明しました。五島列島での介入疫学研究によると、確かに現地で育ったお子さんの HTLV-1 ウイルスキャリア率は高く、断乳に成功したお子さんではウイルスキャリアが減少することも明らかにされました。

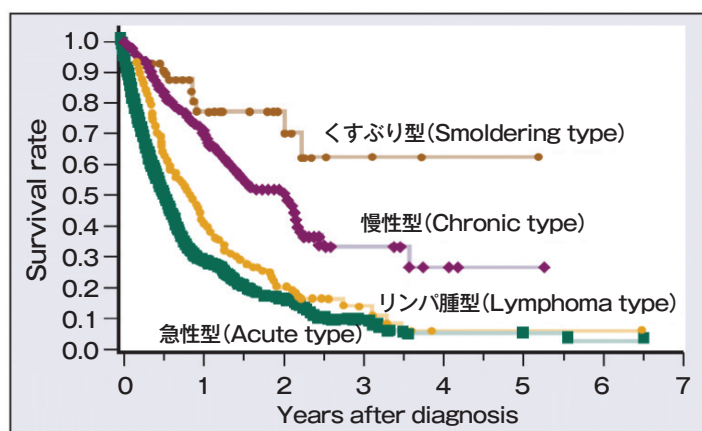
HTLV-1 ウイルスのキャリアは日本で約 100 万人、世界ではカリブ海沿岸や南アフリカに、さらにはオーストラリアのアボリジニという原住民に陽性が多いことが知られており、世界全体を調べると、おおよそ 2,000 万人程キャリアがい

ると言われています⁶⁾ (図2)。

近年、予防が進み発症者はやや減少傾向ですが、日本では 1,000 人程の患者がいます。

潜伏期が非常に長く、発症年齢は 57 歳ぐらいと高齢発症です。全身の皮膚やリンパ節に浸潤し、T 細胞の腫瘍であるため、重症な感染症で亡くなれることが多い。問題点はなんら治療がないということでした。世界の多発発症地域は開発途上国であり、日本だけが先進国です。日本で発見され、病因や病態も日本で明らかにされた疾患であり、ATLL に対する治療薬を開発することは、日本人研究者の使命と感じたものでした。

日本では患者数が多いことから、国立がんセンターの下山正徳先生(S36 卒)が 1990 年に全国調査を行いました。ATLL の病型は急性型、リンパ腫型、慢性型にくすぶり方の 4 型分類でき、全体の 8 割を予後の悪い急性型とリンパ腫型が占めることがわかりました。つまり ATLL のほとんどの患者は状態が悪いということです⁷⁻⁸⁾ (図3)。そ



ATLL は臨床的に 4 型に分類
 Shimoyama, *Br J Haematol*, 1991
 予後が極めて悪い
 急性型, リンパ腫型が全体の 80%
 生存期間中央値: 4 か月~1 年以内

・20 年間治療効果は不変
 ・標準療法 無し

Disease Subtype	MST (mon)	Survival Rate (%)	
		2-year	4-year
Smoldering	—	77.7	62.8
Chronic	24.3	52.4	26.9
Lymphoma	10.2	21.3	5.7
Acute	6.2	16.7	5.0

図3 ATLL の病型と予後

して、下山先生の時代では4ヶ月から1年の生存期間しかなく、それから10年後に再び国立がんセンターでの調査でも、予後の改善は見られず、有効な治療法がないことになりました(図3)。国際的にも問題になり、2008年にInternational T-cell Lymphoma Project (ITCLP)が発足し、多様性の強いT細胞について世界の症例を全部集めて調べようということになりました。このプロジェクトには、前名古屋大学病理学教授の中村栄男先生(S54卒)が多大な貢献をされました。このプロジェクトの総括でもATLLはアジアに突出して多いので、日本で解決しなくてはならないということになりました。

この頃、世界で最初に米国のNIHでIL-8遺伝子のクローニングに成功された松島綱治先生が東京大学教授として帰国され、(株)協和発酵とケモカインレセプターに対する抗体作製の共同研究を開始されましたが、なかなか成功せず、1個

だけ作製できたのがCCR4に対する抗体でした。同社東京研究所の花井陳雄博士(後の社長)がこの抗体を臨床に使えないかと私に相談されました。私はT細胞性悪性腫瘍の研究をする中で、多様なTリンパ腫の中には、ケモカインやリンフォカインを産生するものや、それらの受容体などを持つものなど、T細胞の機能を有するT細胞リンパ腫が必ずあるはずだと考えていたので、これは良い機会だと喜んで共同研究を開始しました。

V. ATLL における CCR4 分子の発現

私が赴任した名古屋市立大学大学院での一期生だった石田高司先生がマウス抗CCR4抗体の解析研究を始めたところ、早速、「CCR4はT細胞にでていますよ」という話となり、T細胞の腫瘍を中心に調べてみたところ、T細胞の中で特にATLLでは90%に出現することがわかりました^{9~10)}(図4)。もう一つ特徴的な末梢性T細胞

前駆 T 細胞リンパ腫(Precursor T-cell neoplasms)		
・T リンパ球性リンパ腫(T-LL)	0/4	(0%)
成熟 T 細胞および NK 細胞リンパ腫(Mature T-cell and NK-cell neoplasms)		
・節外性 NK/T リンパ腫, 鼻腔型	1/27	(3.7%)
・菌状息肉症(MF)	10/20	(50.0%)
・未分化大細胞リンパ腫(ALCL) ALK 陽性	1/24	(4.2%)
・未分化大細胞リンパ腫(ALCL) ALK 陰性	8/16	(50.0%)
・末性細胞リンパ腫, 非特定型(PTCL, NOS)	24/58	(41.3%)
・血管免疫芽球性細胞リンパ腫(AILT)	12/38	(31.6%)
・成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)	108/120	(90.0%)
・T, NK リンパ腫以外	5/12	(41.6%)
ホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma)		
・古典的ホジキンリンパ腫(cHL)	10/42	(23.8%)
成熟 B 細胞リンパ腫(Mature B-cell neoplasms)		
・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	2/53	(3.8%)

図4 リンパ性腫瘍における抗 CCR4 抗体の反応

のリンパ腫, 非特定型(PTCL-NOS), 未分化大細胞リンパ腫というのにも一部反応があり, これらの CCR4 陽性のリンパ腫疾患の臨床症状などが ATLL と似ており, 我々は注目していました。さらに詳細に調べていくと, 皮膚に ATLL 細胞の浸潤している ATLL 症例と浸潤のない症例での予後は差がありませんでしたが, CCR4 陽性の ATLL と陰性では有意差を持って予後は異なり, CCR4 陽性例の予後は非常に悪いということが分かりました。そして, 先ほどの PTCL-NOS の予後と CCR4 発現を調べてみると, CCR4 陽性と陰性で明らかに予後が違う。CCR4 分子が末梢性 T 細胞性リンパ腫に強く発現することは, 予後不良因子であることが明らかになりました。

VI. 抗 CCR4 抗体療法の前臨床研究

CCR4 の発現特異性から治療の標的として使えるかもしれないと考え, 当時, リツキシマブのようにキメラ抗体を作れば治療が可能になるということから, マウスの抗体のキメラ化をお願いしました。この開発研究中に幸運にも協和発酵の東京研究所のグループによって, 抗体の糖

鎖を修飾すると ADCC (抗体依存性細胞傷害) の活性が違い, その原因がフコースであることを発見し, 我々のヒト腫瘍細胞を用いた実験でも糖鎖からフコースを除去すると ADCC の効果が 100~1,000 倍にも増強するという事も見出されました。“これは治療に使える”と我々は直感したものでした。

次に前臨床実験の中で最も興奮したデータは, ATLL の患者さんの末梢血検体を用いて, CD3 陽性細胞分画中の CCR4 陽性細胞(ATL 細胞)と非 ATL 腫瘍分画細胞(NK 細胞を含む)を共生培養して抗 CCR4 抗体を添加するという, 自家システムによる ADCC を実験したのです。すると, 世界初ともいえる試験管内で担がん患者の自家 NK 効果が自分の腫瘍細胞を死滅させることに成功しました(図5)^{10, 11)}。今となっては驚かない現象ですが, 当時は非常にエキサイティングでした。この糖鎖修飾キメラ抗体は患者さんの体内でも ADCC 効果によって臨床に使えるということを力強く思いました。ヒト ATL 移植マウスによる治療実験でも明確な腫瘍縮小効果も示し, 確信を持ち, ヒト化糖鎖除去抗 CCR4 抗体の作製を

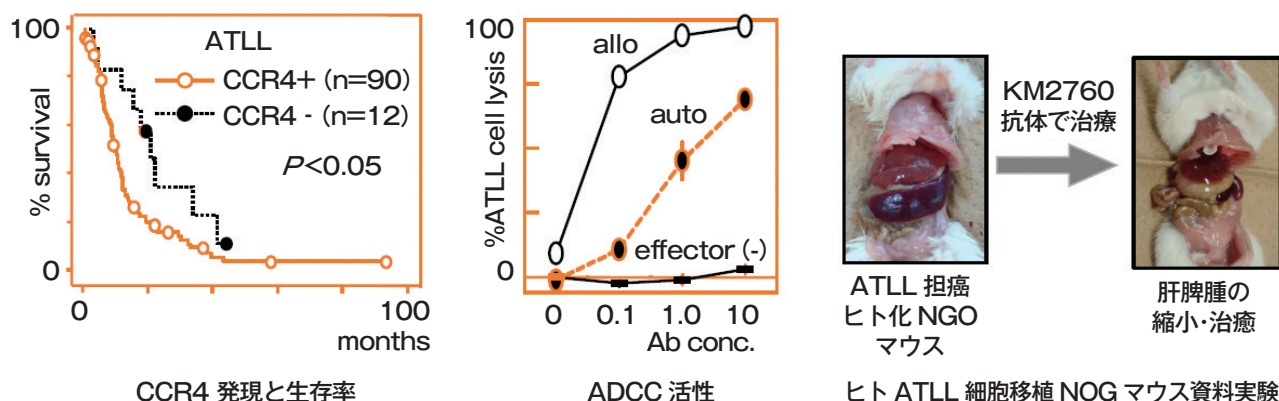


図5 抗 CCR4 抗体療法の前臨床研究

企業に依頼し、更に作製抗体の安全性や安定性の確認や大動物の実験をしていただきました。

VII. 抗 CCR4 モノクローナル抗体の臨床開発そして臨床研究へ

このようにベーシックリサーチから病態研究、マウスモデル、免疫研究を経て、いよいよ治療に応用(治験)を開始しました。治験の経過を紹介したいと思います。

第1相(Phase 1)治験において糖鎖を修飾した抗 CCR4 ヒト化抗体を世界で初めてヒトに投与するという文字通りの First in Human (FIH) の治療を開始しました。1クールは4回抗体を点滴注入し、4週間後に効果を判定するプロトコルです。初回投与量は通常の抗体投与量の100分の1から1000分の1の量である0.01mg/kgから始めました。順次3例ずつ増やして行って治療効果を見ていきました。

第2例目の症例では、急性型でATL細胞浸潤による皮疹が出ており、腰椎にも浸潤していました。4回目投与後の3週間後の効果判定日には皮疹が小さく斑点状になり、腰椎の病変も不透明になっていました。我々臨床家としてはよく効いていると思うのですが、効果判定委員会では不変(SD: stable disease)との報告でした。本プロトコルではSDの場合には病態が悪化するまではそのまま観察治療となっていました。患

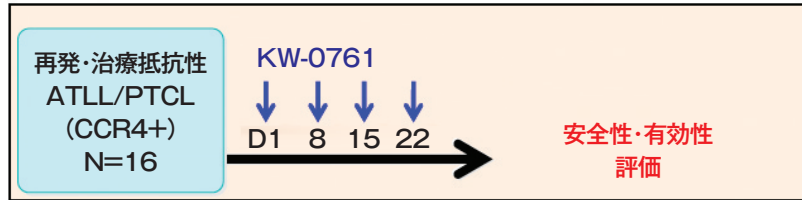
者は、無治療で観察していた1年後には、皮疹だけでなく腰椎病変も完全に消えて、完全寛解(CR: complete response)になりました。この治験症例には2つの重要なポイントがあります。即ち、本抗体療法ではゆっくり治療効果が出る可能性があること。抗体量は非常に少量でも効く可能性があるという事実です。

3例目の女性の患者さんは、典型的な急性型症例で、末梢血のリンパ球のほとんどがATL細胞でした。一回投与し、1週間後の投与前の検査では末梢血からはATL細胞は消え、治療後判定時までATL細胞は消失しており完全寛解(CR)となりました。

再発・難治の症例を登録したPhase 1の症例でも完全寛解(CR)や部分寛解(PR: partial response)が出るなど非常に効いていました。注目したいのは、少量の場合で長期生存者が出ている、ということです。Phase 1の集計結果は、16例が登録され、2例のCRと3例のPRでした。16例中5例に有効で奏効率31%です¹²⁾(図6)。第2相(Phase 2)試験推奨容量としては1.0 mg/kgに決定しました。

第2相(Phase 2)治験では再発したATLLの26症例が対象となりました。普通なら、4ヶ月から半年で亡くなる患者さんばかりです。その26例でCRが8例、PRが5例、SDが2例、増悪症例(PD: progressive disease)が11例、全体で26例中13例

多施設共同開発試験(2006 - 2008)



コホート	投与量 (mg/kg)	患者数 (ATLL)	患者数			全奏効率 (%)	
			総計	完全 緩解 (CR)	部分 緩解 (CR)		
1	0.01	3 (2)					
2	0.1	4 (4)	ATLL/PTCL	16	2	3	31
3	0.5	3 (3)	ATLL	13	2	2	31
4	1.0	3 (2)					
拡大コホート	1.0	3 (2)					
臨床第 2 相試験推奨容量：1.0 mg/kg							

臨床第 2 相試験推奨容量：1.0 mg/kg

図6 再発 ATLL/PTCL に対する臨床第 1 相試験の結果

に有効で、奏効率 50%であることが示されました。完全に治癒したわけではありませんが、非常に有効性が高いことははっきりしました。抗 CCR4 モノクローナル抗体(モガムリズマブ)は、2012 年に日本で開発されたがんに対する初めての抗体医薬として認可されました。この時に感じたことは、企業の協力が非常に重要だということです。これだけ希少ながんに対して、会社としては必ずしも開発研究に前向きではなかったようです。当初は自社での開発は無理と言われましたが、基礎研究や治験のデータを揃えて患者のために開発をして頂くよう何度も依頼したものでした。最後に当時の松田譲社長が、“自社で開発した抗体が患者さんのために役に立つならば”という会社の収支を度外視した決断をしてくださり、初めて可能になったのです。会社にとってもアカデミアとのコラボレーションは非常に重要です。それなるべく早期から共同開発を進めることが重要です。また、基礎研究者と臨床研究者が密に連携して研究を進めることに

よって非常に早く進む。我々の臨床研究は、文部科学省、厚生労働省など、政府機関のサポートを受け、さらに、内閣府にも国家的に対応すべき重要な疾患ということで支援して頂きました。

しかしそれだけでは十分ではなく、社会の理解とサポートがないと、希少疾病に対する薬剤の開発はなかなかスムーズには進まない事を実感しました。我々の Phase I のデータが開示されたときに、“白血病の会”とか“ATL をなくす会”などの患者さんの会が、当時の厚生大臣にこの抗体薬を早く承認して欲しいと要請されました。このような社会の理解と応援が開発研究を大きく前進させると思います。内閣府に ATLL 研究特命チームができて総合対策を行うと決める会議で、我々のデータを説明させていただきました。これらの総和として、初めて日本発の抗体医薬と同時にこの抗体医薬を使用する際の適応を決定できるコンパニオン診断薬も承認していただきました。この頃には日本でも疾患の遺伝子研

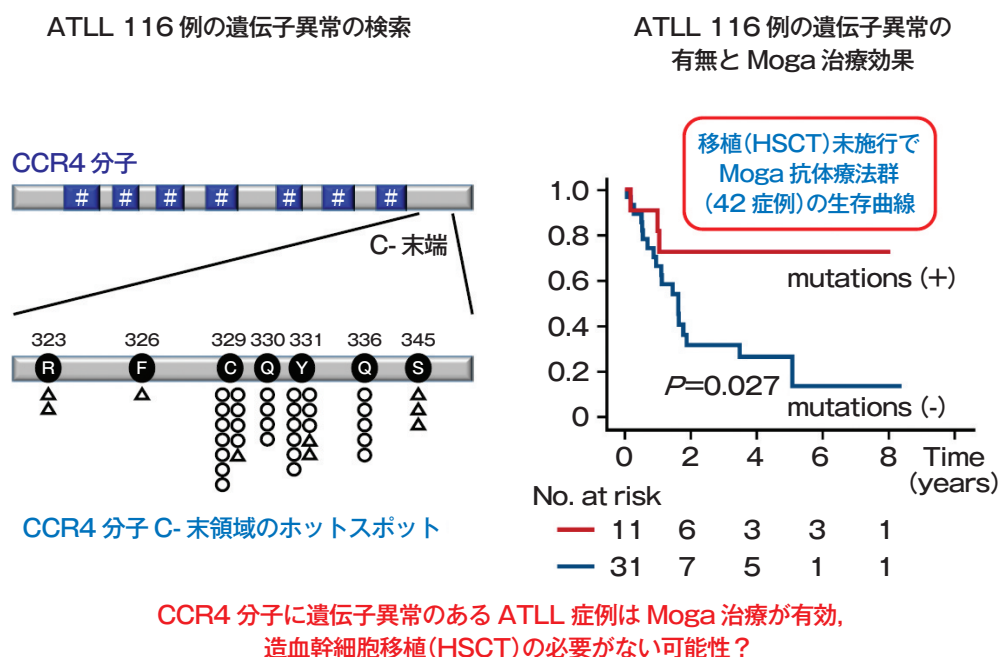


図7 ATLL 症例の CCR4 分子異常における抗 CCR4 抗体(Moga)治療

究の臨床応用として分子標的治療薬剤の開発研究が盛んになり、“分子標的治療薬の承認には一緒にコンパニオン診療薬も開発することが望ましい”という指針がモガムリズマブの承認を機に出されました。

モガムリズマブは希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)として認められはしましたが、残念ながら会社は、本当に患者さんに最適な使用方法かどうかの育薬研究を、経済的理由から行っていないのが現状です。

モガムリズマブの育薬研究として、2つほど我々の取り組みを紹介します。1つは保険承認後から抗体療法が行われた ATLL 患者さん 100 症例を前向きに登録して、その臨床経過を丁寧に医師主導研究として追跡調査しました。その際に患者さんの同意のもと経過のみならず免疫反応や遺伝子変化などを検討する付随研究をさせて頂きました。研究開始以来すでに 10 年以上経過した現在、名古屋市立大学や長崎大学などの共同研究施設からデータの蓄積を解析した興味

深い報告がなされ始めています。二つ目の興味あるデータとしては、ATLL 患者の CCR4 遺伝子の C 末に変異のホットスポットがあるということが分かりました(図7)。名古屋市立大学の病理の坂本祐真先生、稲垣宏教授らが同種移植を行わずモガムリズマブだけで治療を行った ATLL42 症例における、CCR4 遺伝子 C 末端の変異の有無と予後の関係を解析しました¹³⁾。その結果、変異のある患者の予後は非常に良い結果が得られました。変異のある症例は、他の治療を選択するよりもモガムリズマブ治療だけで良く、ATLL で造血器幹細胞移植の適応症例でも必ずしも急いで移植をする必要はないと思われました。

VIII. CCR4 分子と制御性 T (Treg)細胞

モガムリズマブと Treg の関係についても進展がありました。Treg に関してはご存知の通り、坂口志文先生が 1995 年に発表されたのですが、Treg 細胞と ATLL 細胞の細胞表面抗原(表現型)

が非常に似ているのです。ATLL の発生母細胞 (ノーマル・カウンターパート) が制御性 T (Treg) 細胞とする見方, すなわち正常な Treg の細胞が腫瘍化したものが ATLL と考えることもできます。興味あることに, 抗 CCR4 抗体療法が効いていない ATLL 症例では副作用も少なく, 有効な患者には副作用が強いという臨床結果が得られています。すなわち抗体投与患者では正常な Treg 細胞も削除され副作用も出るが, この抗体治療が ATLL 細胞にも良く効いている, ということがわかったのです。

ホジキンリンパ腫においてもホジキン細胞の周りに Treg がたくさん集簇している症例があることを 2006 年に発表しましたが, CCR4 陽性で FoxP3 の陽性の Treg 細胞が CCR4 分子のリガンドである CCR17 とか CCL22などを産生するホジキン細胞の周りに集まっている症例ということです。このようなホジキン病では Treg を除去すればリンパ腫は治るかもしれない。また, ホジキン病に弱い免疫抑制剤で Treg 細胞の機能を押さえると有効であるという報告があります。

坂口研究室では, Treg は 3 つの分画に分かれ, 本来の Treg 機能を持つ細胞は第 2 分画に有り, この分画の Treg 細胞だと細胞分裂を抑えるし, IFN γ の産生も抑えるなど Treg としての機能が証明されました。また, 故 中山睿一先生 (Dr. Old 研究室に北大から同時期に留学) は, 帰国後, マウスモデルで Treg を除去する目的で抗 CD25 抗体を投与すると腫瘍が縮小するということを 1999 年に報告されています¹⁴⁾。我々のグループでは愛知医科大学の鈴木進先生が CCR4 分子は機能性 Treg (第 2 分画) 細胞に特異的に発現していることを明らかにしましたし, 肺がん組織において, いわゆる Treg の細胞が肺がん細胞の周囲に密集して存在しているという症例も見だし, 抗 CCR4 抗体が Treg 細胞の除去に使えるということを示唆しました¹⁵⁾。

もう一点, がんの免疫療法の研究では, 腫瘍抗原を認識した免疫細胞が活性化され, その活性化免疫細胞 (CTL) が腫瘍を殺すということが王道であるから, この活性化免疫細胞をより強

力にすれば, がん細胞の撲滅に繋がるとがん免疫研究者は信じておりました。しかし, ノーベル賞を受賞された本庶佑先生と James Allison 先生の仕事は, 活性化へのポジティブなシグナルをどんどん刺激すると必ずブレーキがかかり, 抗腫瘍免疫はかえって抑えられる。だから腫瘍治療に単純なワクチン療法だけでは効かない, PD-1 抗体や PD-L1 の抗体を使うことによってブレーキを外すと, 免疫細胞を活性化させれば抗腫瘍効果がでることを示してくれました。それならこの腫瘍局所にある Treg を除くことを併用すると非常に有効な治療になるのではないかと, というのが我々の発想です。

そこで, 先ず, 固形がんに対する抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 単独投与による Treg の除去療法を医師主導で Phase I 治験を開始しました。我々が Phase Ia の結果を報告したときに AACR (米国癌学会) がプレスリリースをしてくれました。我々は, これは世界で初めてヒトにおいて癌患者に Treg の除去を施行した治験であり, モガムリズマブは非常に安全に Treg 細胞除去が行えたが, 臨床的に有効性を得るにはもう一工夫いるだろうというコメントをしました。

がん臨床における, 免疫療法と化学療法の考え方の違いは, 化学療法は最大耐用量 (MTD: maximal tolerated dose) で治療する。しかし, 免疫療法では最小有効量 (MED: minimum effective dose) を探すことが大事なのです。臨床医はその違いを念頭に置いて免疫療法の場合は注意深く治療して欲しいと思います。

次いで, 投与量の多少による有効性を観察する Phase I b 治験を固形がんの 39 例に行いました。この治験の解析に関して大阪大学消化器外科の西塔拓郎先生にまとめて頂いたのですが¹⁶⁾, この臨床結果はやはりあまり効いてないですね。また抗体の投与量が, 高投与量 (1.0mg/kg) と少量投与 (0.1mg/kg) による比較では, あまり効果に関係ないという結果でした。この治験データを国立がんセンター研究所の前田優香先生に抗体投与前後の検体をフローサイトメトリーと CyTOF (mass cytometer) を駆使して多数の免疫関連分子の発現

を同時に詳細に比較検討していただきました。抗体治療により Treg は確かに除去されているが、効かなかったのは CTL 細胞 (CD8+T 細胞) も同時に除去したからではないか、という解析結果でした。我々は落胆しましたが、基礎の解析データから、メモリー T 細胞を残存させながら Treg を除去する抗体濃度を検討してみてもなど、貴重な解決策を示唆してくれました。将来、実臨床でより有効な治療法として展開できる期待が出てきました。

IX. ATLL 治療研究の最終目標

我々ががん免疫療法で本当に知りたいことは、がん免疫療法を行うことにより、がん局所では免疫学的にどういうことが起こっているのかということです。それを知るには免疫治療の前後での組織の免疫関連細胞の動態を解析する事です。外科治療が予定されている患者さんに手術直前にニボルマブ (抗 PD-1 抗体) とモガムリズマブの併用免疫療法を行って、術前に行った診断用の生検組織と手術時に摘出された組織の免疫反応を比較検討することです。現在この治験も終了し解析を進めています。本当に免疫療法により、がん病巣でどのような免疫応答が起こっているかが初めてわかってくることになると思います。

さらに、現在注目しているのは、難治性の ATLL 治療として CCR4-CAR-T 細胞療法を試みてはどうか、ということです。これに関してペンシルバニア大学の Carl June 教授の研究室が初めて CD19-CAR-T 療法に成功したときにフェローとして参画していた渡邊慶介先生 (名大・血液腫瘍内科 H17 卒) が国立がん研究センター研究所に帰ってこられて、CCR4 を標的にした CAR-T 細胞の作製に成功しており、マウスモデルでは既にモガムリズマブが効かなくなった時期に CAR-T 細胞療法を行うと、実際に腫瘍の退縮が得られております。渡邊先生らは臨床導入を目指して、国立がん研究センター発のベンチャー企業を立ちあげて進めています。

現在、全世界で免疫チェックポイント阻害剤

(ICI : immune checkpoint inhibitor) の治療効果を予知できるバイオマーカーの探索が重要視されています。ICI が効く患者さんと効かない患者さんを識別できないと、有効症例が 20~30% では医療的には多くの無効症例に使用していることになり、また医療経済的にも問題です。2019 年から 5 年間の大型プロジェクトで、免疫療法を受けた患者さんの免疫反応を末梢血からと病巣局所から解析をすると共に AI を使って重要な治療関連因子を抽出していき、更には、期待される成果を企業に導出するというプロジェクトを多くの研究者と企業との共同研究を進めてきました。臨床に応用できるいくつかの成果が得られ現在検証中です。

私が ATLL 研究の最終目的をどこに置いているかということ、現在日進月歩の基礎研究の成果や臨床研究を通して、病態や発症原因のはっきりしている ATLL に対する精密医療 (Precision Medicine) を確立して、たとえ ATLL に罹患しても ATLL では命を落とすことなく天寿を全うできるように発病予防を含めた治療法を熟成することです (図 8)。これが ATLL で可能になると、治療困難な固形がんも初めて治癒を目指した治療ができてくると思っています。

X. 医学研究における Physician Scientist (研究医) の重要性

日本では「がん」は毎年 100 万人が発症し、約 40 万人が亡くなっております。私もコロナ禍の時期に 2 度ほど大きな手術を受けました。患者になると”もっと有効で侵襲性が少なく、より安全で安価な治療“を誰しも望むことを実感しました。そのための現状を打破するようなイノベティブな診断・治療の開発には、病因とか病態に対する革新的な発見や解明が必要であり、加えて、その革新的な基礎研究の成果を創薬や臨床に導入する Translational Research (TR) が必須です。医療分野でこの TR 研究の担い手として期待されているのが Physician Scientist (研究医) です。現在の医学教育の中で、Physician Scientist (研究医) を育成することが現在の臨床医には時間的に非

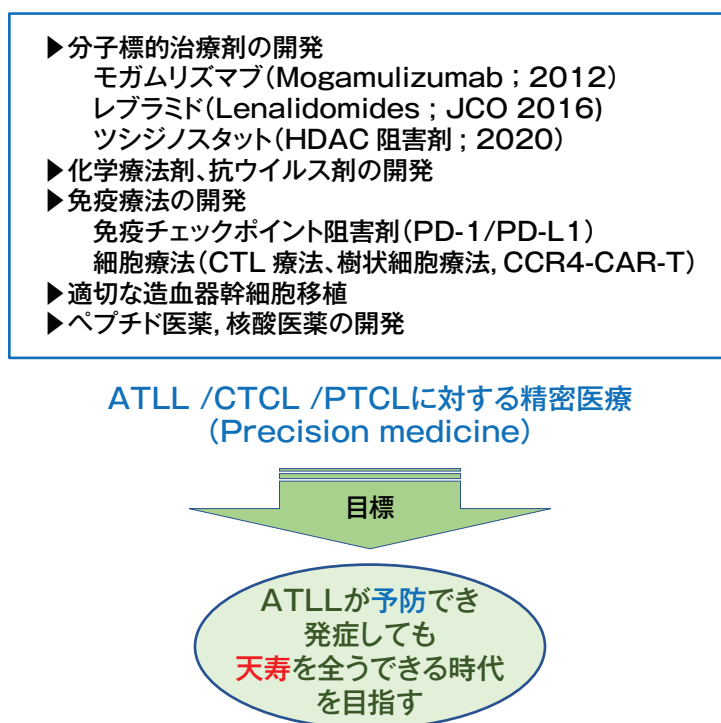


図8 ATLL の治療今後の展望

常に困難な事態になりつつありますが、大学では彼らが研究を続けられる環境を組織として支援してあげて欲しいと強く思っております。また、医学部には多くの Ph.D. の研究者がおられると思いますが、医学部で基盤研究をしている利点として、医療に真剣に取り組んでおられる素晴らしい臨床医と接する機会があると思います。時には、自分の研究成果と医学・医療との接点を考えるに良い研究環境だと思えます。

医学部の大学院生や研究員は、基盤研究を進めると共に次世代の医学・医療を創造する架け橋となるよう頑張ってくださいと思います。大いに期待しております。

本日はご清聴ありがとうございました。

謝辞

私は 1969 年に医学部を卒業して以来研究生活を大過なく継続する事ができ、無事今年に傘寿

を迎えることができました。それには、常に素晴らしい研究環境を与えてくださった名古屋大学医学部、スローン・ケタリングがんセンター、愛知県がんセンター研究所、名古屋市立大学、愛知医科大学、名古屋大学大学院、それに家族の理解の賜物と感謝しております。

各々の研究の場でこれまでご指導を頂いた先生方、並びに共同研究者の皆様に心より御礼を申し上げますと共に皆様と一緒に研究ができたことを誇りに思っております。臨床研究にしましては、治験に参加していただいた患者さんやご家族の皆様のご協力に感謝すると共に臨床研究医として大きな励ましを頂きました事、嬉しく思っております。

最後に、本日の受賞記念講演会を企画して頂きました名古屋大学大学院医学研究科の木村宏研究科長を始め大学関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

利益相反

筆者は ARC Therapies 株式会社に利益相反を有している。

文 献

- 1) Kohler G, milstein C : Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975 ; 256(5517) : 495-497.
- 2) Uchiyama T, Takatsuki K, et al : Adult T-cell leukemia : Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977 ; 50(3) : 481-492.
- 3) Poiesz BJ, et al : Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 7415-7419.
- 4) Hinuma Y , et al : Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78(10) : 6476-6480.
- 5) Seiki M, et al : Human adult T-cell leukemia virus : complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 3618-3622.
- 6) Gonçalves DU, et al : Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010 ; 23(3) : 577-589.
- 7) Shimoyama M : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991 ; 79(3) : 428-437.
- 8) Tobinai K, et al : *Abeloff's Clinical Oncology* 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008 ; 2425-2441.
- 9) Ishida T, et al : Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma : its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9(10 Pt 1) : 3625-3634.
- 10) Ishida T, et al : The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-Cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10(22) : 7529-7539.
- 11) Masaki A, et al : Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary adult T cell leukemia/lymphoma cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R γ null mouse model. *J Immunol* 2013 ; 191(1) : 135-144.
- 12) Yamamoto K, et al : Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(9) : 1591-1598.
- 13) Sakamoto Y, et al : CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood* 2018 ; 132 : 758-761.
- 14) Onizuka S, et al : Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res.* 1999 ; 59(13) : 3128-3133.
- 15) Suzuki S, et al : Current status of immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016 ; 46(3) : 191-203.
- 16) Saito T, et al : Phase Ib study on the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in advanced solid tumors. *Nagoya J Med Sci* 2021 ; 83(4) : 827-840.

特集

序文
肥満症およびその診療の最前線

神谷英紀*

現在、我が国においても欧米と同様に肥満および肥満症への早急な対応が求められている。令和 4 年の「国民健康・栄養調査」¹⁾の結果では、肥満者(BMI ≥ 25 kg/m²)の割合は、男性 31.7%、女性 21.0%であり、この 10 年間でみると、女性では有意な増減はみられないのに対し、男性では有意に増加している。肥満は、生活習慣病の発症・重症化だけでなく、各臓器や身体機能に関連する様々な健康障害につながる可能性が指摘されている。また肥満という状態に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され医学的に減量を必要とする場合、肥満症という疾患として扱われている。

この肥満・肥満症に対する治療としては、食事・運動療法(行動療法)が根底にあることは間違いないが、最近は薬物療法(内科治療)において新しい治療薬が登場し治療の幅が広がった。また外科治療も条件を満たせば保険診療下で行うことができるようになり、我が国においてもその有用性がいくつも報告されるようになった。しかし行動療法を患者一人で継続するのは困難であるため、医師だけではなく管理栄養士、理学療法士、臨床心理士、看護師、薬剤師などの専門スタッフからのサポート体制つまりチーム医

療も重要といえる。

本特集においては、愛知県内で肥満および肥満症の研究および臨床に造詣の深い先生方に原稿をお願いさせていただいた。肥満・肥満症についてのオーバービューを名古屋大学の尾上剛史先生、肥満に関する研究の進歩については名古屋大学の杉山摩利子先生、食事療法については藤田医科大学の飯塚勝美先生、運動療法については愛知医科大学の尾川貴洋先生、薬物療法については名古屋市立大学の田中智洋先生、外科的治療については愛知医科大学の齊藤卓也先生、チーム医療については東部医療センターの田中達也先生から最新の情報を大変わかりやすくご紹介いただいている。皆様の明日からの肥満診療に活かしていただけると幸いである。

利益相反

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)、アステラス製薬(株)

受託研究費・治験など：小野薬品工業(株)、フクダ電子(株)、CBC(株)、パレクセル・インターナショナル(株)、興和(株)
奨学寄附金：住友ファーマ(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、武田薬品工業(株)、大正製薬(株)

— Key words —

肥満, 肥満症

* Hideki Kamiya : 愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科 教授 / 愛知医科大学病院 肥満症治療センター 部長

文 献

- 1) 厚生労働省：令和4年「国民健康・栄養調査」結果の概要. 2024年8月28日 閲覧. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001296359.pdf>

特集

肥満・肥満症について

尾上 剛史^{*1} 有 馬 寛^{*2}

内 容 紹 介

肥満は、体脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態を指し、多くの健康障害の原因となる。この状態は、体格指数(BMI)を用いて診断されることが一般的であり、日本ではBMIが 25kg/m^2 以上の者を肥満と定義している。肥満に加えて、肥満に起因ないし関連する健康障害やそのリスクを伴う場合を肥満症という。肥満症治療の目的は、関連する健康障害・健康障害リスクを改善し、肥満症をもつ個人の生活の質を維持・改善することにある。本稿では、肥満および肥満症の成因、疫学、診断基準、およびメタボリック症候群(メタボリックシンドローム)との関係について、概説する。

I. 肥満の成因

肥満は、「体脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態」を指し、その成因は、単に個人の食習慣などの生活習慣だけに起因するものではなく、生物学的要因、心理的要因、社会環境的要因が複雑に絡み合っている¹⁾。生物学的要因として、肥満関連遺伝子の変異がエネルギーの代謝や脂肪の蓄積、食欲の調節に影響を与えることが知られている。また妊娠期の母体の過剰な体重増加

や痩せ、喫煙など胎生期の環境も、出生後の肥満リスクと関連する。心理的要因としては、ストレスが増大すると食欲が増進され、また不健康な食品選択につながることが知られている。これに加えて、睡眠不足が肥満を促進することも示されており、睡眠時間の短縮が脂肪蓄積やインスリン抵抗性の増加に関連している。さらに、近代化や都市化に伴うファストフードなどエネルギー密度の高い食品の普及や、産業構造の変化に伴う身体活動の不足も肥満の大きなリスクファクターである。

二次性肥満は、内分泌疾患による肥満や薬剤による肥満など原因が明らかな肥満を指す。例えば、甲状腺機能低下症・クッシング症候群・性腺機能低下症・成人成長ホルモン分泌不全症・多嚢胞性卵巣症候群などの内分泌性肥満や、ステロイド・抗精神病薬・抗うつ薬などの薬剤性肥満、単一遺伝子の機能不全による遺伝性肥満、腫瘍や炎症に伴う視床下部の器質的破壊による視床下部性肥満などがこれに該当する。二次性肥満では、その原因の治療や除去が可能であればそちらを優先する必要があるなど、治療方針が異なるため、肥満患者の中から二次性肥満患者を適切に拾い上げる必要がある。

II. 肥満・肥満症の疫学

全世界で肥満率は増加しており、2035年までには世界人口の半数以上が過体重または肥満になると予測されている²⁾。肥満はかつては高所得国の問題であったが、近年では低・中所得国でも都市化の進展に伴い、同様の問題が発生している。

—Key words—
肥満, 肥満症, メタボリック症候群

^{*1} Takeshi Onoue: 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 病院講師

^{*2} Hiroshi Arima: 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

表 1 肥満度分類

BMI (kg/m ²)	日本肥満学会基準 ¹⁾	WHO 基準 ⁶⁾
BMI<18.5	低体重	Underweight
18.5 ≤ BMI < 25	普通体重	Normal range
25 ≤ BMI < 30	肥満 1 度	Pre-obese
30 ≤ BMI < 35	肥満 2 度	Obese class I
35 ≤ BMI < 40	肥満 3 度[高度肥満]	Obese class II
40 ≤ BMI	肥満 4 度[高度肥満]	Obese class III

厚生労働省「令和 4 年国民健康・栄養調査報告」によると、日本では成人男性の 31.7%，成人女性の 21.0 % が BMI 25kg/m² 以上と報告されており、この数値は近年、横ばいであるが、BMI 30kg/m² 以上の肥満者は男女とも増加傾向である³⁾。

Ⅲ. 肥満と肥満症の診断基準

前述のように肥満とは、脂肪が過剰に蓄積した状態を指すが、その正確な評価は日常臨床では困難であるため、通常その診断には体格指数(body mass index : BMI)が広く用いられている。BMI は体重(kg)を身長(m)の二乗で割った値であり、成人における肥満の判断基準として国際的に認知されている。しかし、国や地域によって肥満の診断基準は異なる。国際的には、成人の場合 BMI が 30kg/m² 以上を肥満(obesity)と定義し、25kg/m² 以上 30kg/m² 未満は過体重(overweight)と定義している。一方、日本では BMI が 25kg/m² 以上を肥満としており、この違いはアジア人の体質と健康リスクの特性に基づいている。アジア人は欧米人に比べて、より低い BMI から糖尿病や心血管疾患のリスクが高まることが研究で示されている^{4,5)}。

日本肥満学会は、BMI に基づく肥満度の分類も提供している(表 1)。具体的には、BMI 25kg/m² 以上 30kg/m² 未満を肥満 1 度、30 kg/m² 以上 35kg/m² 未満を肥満 2 度、35 kg/m² 以上 40kg/m² 未満を肥満 3 度、そして 40kg/m² 以上を肥満

4 度と分類している。特に肥満 3 度以上(35 kg/m² 以上)を高度肥満と呼び、高度肥満では、心不全、静脈血栓、閉塞性睡眠時無呼吸症候群などの呼吸障害、運動器疾患などのリスクが顕著に増加する。

日本では肥満(obesity)に健康障害やそのリスクが加わった状態を肥満症(obesity disease)と呼び、単に体重が多い状態を意味する肥満と、医学的に減量が必要な病態である肥満症とを区別している⁷⁾。肥満症の診断に用いられる「肥満に起因ないし関連する健康障害」には、2 型糖尿病、高血圧、動脈硬化性疾患などのように脂肪組織の質的変化によるホルモン・アディポカイン環境変化などがその発症に関与するものと、睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症などのように脂肪組織の量的増加による物理的障害がその発症に関与するものが含まれる(表 2)。また、健康障害を伴っていなくても、肥満に加えて内臓脂肪蓄積の存在が明らかな場合は今後の健康障害合併リスクが高いため肥満症と診断する。内臓脂肪蓄積のスクリーニングはウエスト周囲長が用いられ、本邦では臍位の高さで男性で 85cm 以上、女性で 90cm 以上が基準となる。確定検査には CT (computed tomography)が推奨され、臍位レベルでの内臓脂肪面積が 100cm² を超える場合には内臓脂肪蓄積と診断する。

これらの健康障害およびそのリスクの有無は、肥満症の診断を支える重要な要素であり、治療

表 2 肥満に起因ないし関連する健康障害¹⁾

肥満症の診断に必要な健康障害
1. 耐糖能異常(2型糖尿病・耐糖能異常など) 2. 脂質異常症 3. 高血圧 4. 高尿酸血症・痛風 5. 冠動脈疾患 6. 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7. 非アルコール性脂肪性肝疾患 8. 月経異常・女性不妊 9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 10. 運動器疾患(変形性関節症:膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11. 肥満関連腎臓病
肥満症の診断には含めないが、肥満に関連する健康障害
1. 悪性疾患:大腸がん・食道がん(腺がん)・子宮体がん・膀胱がん・腎臓がん・乳がん・肝臓がん 2. 胆石症 3. 静脈血栓症・肺塞栓症 4. 気管支喘息 5. 皮膚疾患:黒色皮腫症や摩擦疹など 6. 男性不妊 7. 胃食道逆流症 8. 精神疾患

方針の決定にも影響を与える。肥満症治療の目的は、単に減量を目指すのではなく、関連する健康障害・健康障害リスクを改善することであり、さらにその結果として、肥満症をもつ個人の生活の質の維持・改善を目指す必要がある⁷⁾。

IV. メタボリック症候群と肥満の関係

メタボリック症候群は、内臓脂肪蓄積に動脈硬化性疾患のリスク因子を伴う状態を指す病態であり、動脈硬化性疾患を考える際に、その上流の段階から症候群として捉えて対処していくことで、動脈硬化性疾患発症リスクを軽減することを目的とした概念である。この症候群は、主に内臓脂肪の蓄積、高血圧、高血糖、脂質異常(高トリグリセリド血症および低HDLコレステロール血症)といった特徴的なリスク要因によって定義される。これらの因子は個々にも健康リスクを持つが、複数を合併することでそのリスクはさらに増大する。

日本におけるメタボリック症候群の診断基準は、内臓脂肪の蓄積を示すウエスト周囲長の測定に大きく依存している。具体的には、男性で85cm以上、

女性で90cm以上が必須項目となっている。加えて、血圧高値(収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上)、高血糖(空腹時血糖値110mg/dL以上)、脂質異常(トリグリセリド値150mg/dL以上またはHDLコレステロール値40mg/dL未満)のうち、2項目以上が該当する場合、メタボリック症候群と診断される⁸⁾。

メタボリック症候群は肥満症とオーバーラップする疾患概念であり、特に内臓脂肪蓄積型肥満の表現型のひとつと捉えることができる。一方で、メタボリック症候群は予防医学的な観点からの疾患概念であり、肥満症は合併する健康障害の改善を目指す治療医学的な疾患概念である。また、メタボリック症候群にはBMIが25kg/m²未満の非肥満患者も含まれる、内臓脂肪蓄積型肥満であっても動脈硬化性疾患の危険因子となる健康障害を複数持たない場合はメタボリック症候群に該当しない、といった差異もメタボリック症候群と肥満症の間には存在する。非肥満例においても内臓脂肪蓄積を認めるものが一定数いること⁹⁾、そのような患者においても冠動脈疾患リスクが高いことを考慮すると¹⁰⁾、肥満症に加えて、メ

タボリック症候群の疾患概念も用いることで、内臓脂肪蓄積に伴う健康障害およびそのリスクを広く拾い上げ、対策していくことが重要である。

おわりに

肥満症は様々な要因が絡む慢性代謝性疾患であり、その適切な治療のためには、患者一人ひとりの病態や随伴する健康障害への正しい評価が重要となる。肥満症やメタボリック症候群の健康障害への影響を理解し、これらの病態を抱える人々への適切な対応が求められる。

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) 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版，東京，2022：32-37.
- 2) Lobstein, T. et al : World Obesity Atlas 2023, World Obesity Federation. 2024 年 10 月 9 日 閲覧, https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
- 3) 厚生労働省：令和 4 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2024 年 10 月 9 日 閲覧, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001296359.pdf>
- 4) 吉池信男, 他 : Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連多施設共同研究による疫学的検討. 肥満研究 2000 ; 6 : 4-17.
- 5) Huxley R, et al : Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. Obes Rev 2008 ; 9 Suppl 1 : 53-61.
- 6) World Health Organization (WHO) : A healthy lifestyle - WHO recommendations, 2024 年 10 月 9 日 閲覧, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle—who-recommendations>
- 7) Ogawa W, et al : Definition, criteria, and core concepts of guidelines for the management of obesity disease in Japan. Endocrine Journal 2024; 71(3) : 223-231.
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌, 2005, 94 : 794-809.
- 9) Okauchi Y, et al : Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. Diabetes Care 2007 ; 30(9) : 2392-2394.
- 10) Taguchi R, et al : Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2001 ; 157(1) : 203-209.

特集

肥満研究の最前線

杉山 摩利子^{*1} 坂野 僚一^{*2} 有馬 寛^{*3}

はじめに

肥満は2型糖尿病、脂質異常症、高血圧症、心血管疾患、癌など様々な合併症を発症する慢性疾患であり世界中で増加傾向にある。体重はエネルギー摂取量と支出量により規定されており、何らかの状況下でエネルギー摂取量が支出量を上回る状態が続くと余剰エネルギーが脂肪として蓄積される。肥満は「脂肪の過剰蓄積」と定義されるが、この病態が生じる背景は未だ不明な点が多く、環境因子と遺伝素因が複雑に絡み合った現象として理解されている。肥満の研究は多方面から進められており、ホルモンをはじめ神経系、免疫系、さらには臓器間ネットワークの視点からさまざまな研究成果が報告されている。近年、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬(セマグルチド)が抗肥満薬として臨床応用されるに至った。本邦においては約30年ぶりに保険収載となった抗肥満薬であり、今後、他のGLP-1受容体作動薬などが開発、承認されることが期待されている。

エネルギーバランスは中枢(脳)で制御されていることは古くから知られており、肥満の基礎研究において、脳による制御機構の解明は特に重要な

テーマの1つに挙げられている。脳内には大きく分けて2つの制御機構があり、1つは視床下部を中心としたホメオスタシス系、もう1つは中脳腹側被蓋野から線条体に投射するドパミンニューロンの投射経路が中心となる報酬系である。本稿ではこれらの制御機構について概説する。

I. ホメオスタシス系

ホメオスタシスとは生物に生得的に備わっている恒常性維持機構で、体重についてもホメオスタシスは保たれている。したがって、本来は食べたいときに食べたいものを食べただけ食べても、体重はほぼ一定に維持される。このような体重のホメオスタシスを制御する器官が視床下部であり、複数の神経核から構成されている。古典的には腹内側核が摂食を停止させる満腹中枢、外側野が摂食を開始させる摂食中枢と呼ばれている。現在では、各神経核から神経ペプチドを含むさまざまな摂食調節物質が産生され、それらが摂食行動を抑制するものと促進するものとで複雑な神経回路を形成していることが知られている。

視床下部神経核の中で、弓状核は脳脊髄液関門の物質選択性が弱く、循環血液中の栄養素、インスリン、レプチンをはじめとするホルモン、サイトカインなどに直接暴露されることによって調節を受け、体重が増加すれば食欲を下げエネルギー代謝を亢進し、体重が減少すれば食欲を亢進させエネルギー代謝を減少させることで体重を一定に保つ役割を担っている。弓状核には摂食を抑制する pro-opiomelanocortin (POMC)

— Key words —
肥満, ホメオスタシス, 報酬系

^{*1} Mariko Sugiyama: 名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 助教

^{*2} Ryoichi Banno: 名古屋大学大学院医学系研究科 健康スポーツ医学 准教授

^{*3} Hiroshi Arima: 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授

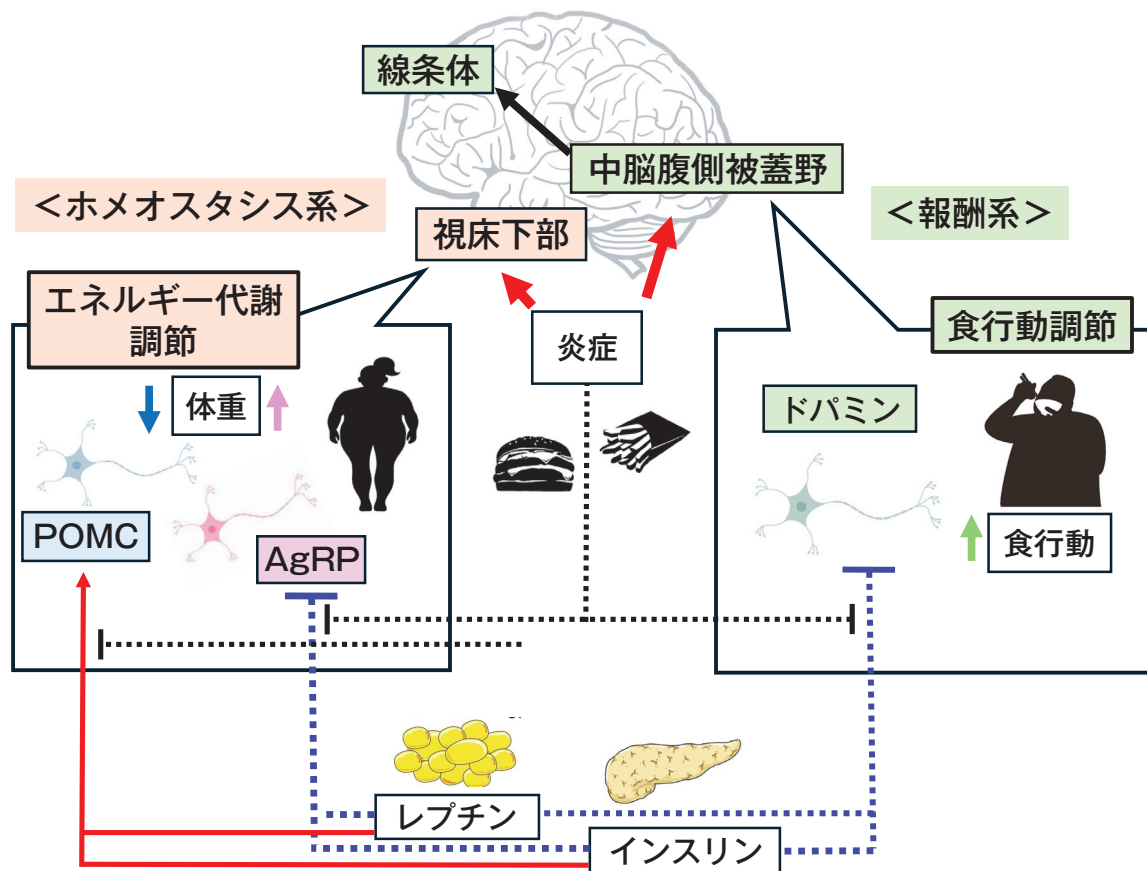


図1 ホメオスタシス系および報酬系による体重制御機構

ニューロンと摂食を促進する agouti-related protein (AgRP)ニューロンが存在し、エネルギー代謝を相反的に調節している。両ニューロンともに主として脂肪細胞から分泌されるレプチンと膵臓から分泌されるインスリンによって神経活性が調節されている。例えば、何らかの状況下でエネルギーバランスが正に傾き脂肪量が増加すると、血中のレプチンおよびインスリン濃度が上昇し、POMCニューロンの活性が増強されるとともにAgRPニューロンの活性が抑制され、増加した脂肪量は元の状態に戻されてホメオスタシスが保たれる。視床下部における両ホルモンの役割は重要で、レプチンもしくはインスリンの受容体を視床下部ニューロン特異的に欠損させると著明な肥満をきたし、肥満モデル動物では視床下部における両ホルモンのシグナルに

抵抗性をきたすことが報告されている¹⁾。

視床下部によるホメオスタシス機構が何らかの理由で破綻すると体重が増加し肥満形成に至るが、この破綻のメカニズムの1つに視床下部炎症があげられる。例えば、ファストフードに代表される高脂肪食(HFD)の摂取は肥満をきたす原因としてよく知られているが、HFDに含まれるパルミチン酸(飽和脂肪酸)は視床下部に直接作用してミクログリアを活性化し、視床下部炎症を惹起することが報告されている²⁾。炎症性サイトカインはレプチンおよびインスリンシグナルを阻害するため、末梢からの代謝情報が正しく視床下部に伝わらなくなり、これが肥満を形成するメカニズムの1つと考えられている。実際、肥満患者では視床下部に炎症が生じていることが画像検査で確認されている³⁾。動物実験に

において、視床下部炎症が長期間に渡って持続すると最終的には POMC ニューロンの脱落が生じることが報告されており⁴⁾、体重のホメオスタシスは破綻し不可逆な状態になると考えられている。HFD 摂取に伴う視床下部炎症は、視床下部のミクログリアの活性化が起点となって生じるが、時系列では HFD 投与後わずか 1 日で生じることが動物実験において確認されている³⁾。HFD 摂取に伴う視床下部炎症は、実質的な体重増加に先行して生じるため肥満形成の起点と考えられており、I κ B kinase beta (I κ k β) を視床下部で特異的に欠損することで視床下部炎症が生じない遺伝子改変マウスは HFD を摂取しても肥満をきたさず、逆に、autophagy-related protein 7 (Atg7) を視床下部で特異的に欠損することで視床下部炎症が生じる遺伝子改変マウスでは、普通食を摂取しても体重増加をきたすことが報告されている⁵⁾。したがって、末梢からの代謝情報であるレプチンやインスリンの中枢におけるシグナル伝達を障害する視床下部炎症の抑制は肥満治療を発展させる上で重要な課題の 1 つと考えられる。近年、マウスを使った基礎研究で、GLP-1 受容体作動薬に HFD 摂取に伴う視床下部炎症を抑制する作用のあることが報告されている⁶⁾。

II. 報酬系

摂食行動を含む多くの行動には、欲求刺激が増加することでポジティブな情動が生まれ、その結果、行動が促進あるいは維持される仕組みが存在しており、これは動機づけ行動を達成する上で重要な脳の機能である。行動の動機づけは報酬系によって制御されており、中脳腹側被蓋野から線条体に投射するドパミンニューロン経路が中心的な役割を果たしている。ドパミンニューロンから分泌されるドパミンは神経伝達物質であり、線条体に主として存在する中型有棘ニューロンに発現するドパミン受容体に結合することで、行動の動機づけに影響を与える。食行動に関しては、線条体におけるドパミン活性の上昇に伴って、食物探索行動や摂食量が増加することが知られている⁷⁾。ドパミンを欠損させ

たマウスを作成すると、消化管機能は正常であるにもかかわらず、食への動機が惹起されず餓死に至る。逆に、このマウスの線条体にドパミンを投与すると食行動が復活し生存することが報告されている⁷⁾。ドパミンニューロン系は、欲求が満たされたときに活性化し、その個体に快の感覚を与える神経系とされており、ドパミン欠損によって餓死することから、摂食行動の「快」の感覚は生存する上で必須である。

一方、HFD のような快楽刺激が強い食べ物については、代謝の恒常性を超えてさらに摂取することが知られており、肥満患者で認められる食行動異常と深く関係している。HFD への強い嗜好性を示す知見として、普通食を与えているマウスに HFD を同時に与えると、マウスは HFD のみを食べ、二度と普通食は食べないことが報告されている⁸⁾。HFD には薬物と同様に依存性が生じ、動物実験ではコカインなどの薬物よりも依存性が強いという報告もある⁹⁾。

肥満治療の原則は食事療法と運動療法であるが、これら治療法を遵守することは肥満患者にとって「言うは易し行うは難し」の典型例である。過食を含めた食行動異常は肥満患者で認められる症候であるが、functional magnetic resonance imaging (fMRI) で線条体におけるドパミン 2 受容体の活動が低下しており、ドパミン調節機構に異常が生じていることが報告されている¹⁰⁾。興味深いことに、ドパミンニューロンの活性は視床下部ニューロンと同様にレプチンおよびインスリンによって制御されており、例えばレプチンもしくはインスリンを直接ドパミンニューロンに作用させると神経活性は減弱し、ドパミン分泌は抑制され HFD の過食が抑制されることが報告されている¹¹⁾。また、内因性の GLP-1 にもドパミンニューロンの活性を下げ HFD の摂取量を減らす報告がある¹²⁾。HFD 投与に伴い中脳腹側被蓋野に炎症が生じ、レプチンおよびインスリン抵抗性が生じることが知られており、視床下部と同様に肥満治療を発展させる上で報酬系における炎症の制御も重要な課題の 1 つとなっている。

おわりに

肥満の病態は、細胞や臓器、それらを結ぶシステムが体内で複雑に作用し合うため、この分野では解明が困難な課題が多い。しかし、肥満の基礎研究分野では、分子遺伝学的手法によって特定のニューロンや細胞の機能を詳細に把握できるようになり、研究は大きく進展している。本稿で述べた脳による制御機構の理解が深まることで、ヒトへの治療法の応用も進展している。例えば、インスリンを鼻腔内投与すると、男性では炭水化物の摂取量が減少し、女性では嗜好性の高い食事 (palatable food) への嗜好が抑制されるといった報告¹³⁾がある。また、GLP-1 受容体作動薬は食欲を抑制するのみならず、palatable food への嗜好性を低下させることが明らかとなりつつある¹⁴⁾。今後、更なる肥満治療薬の進展が期待される。

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) Ullah, R. et al : Mechanistic insight into high-fat diet-induced metabolic inflammation in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *Biomed Pharmacother* 2021 ; 142 : 112012.
- 2) Valdearcos, M. et al : Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. *Cell Rep* 2014 ; 9 : 2124-2138.
- 3) Thaler, J. P., et al : Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 153-162.
- 4) Thaler, J. P., et al : Hypothalamic inflammation : marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes* 2013 ; 62 : 2629-2634.
- 5) Meng, Q. et al : Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IkappaB kinase beta (IKKbeta)/NF-kappaB pathway. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 32324-32332.
- 6) Marinho, T. S., et al : Principal components analysis on genes related to inflammasome complex and microglial activation in the hypothalamus of obese mice treated with semaglutide (GLP-1 analog). *Brain Res* 2024 ; 1846 : 149225.
- 7) Julie E Finnell, et al : Intra-NAC insulin reduces the motivation for food and food intake without altering cue-triggered food-seeking. *Physiol Behav* 2022 ; 254 : 113892.
- 8) Szczypka, M. S. et al : Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 2001 ; 30 : 819-828.
- 9) Tsunekawa, T. et al : GABA(B) Receptor Signaling in the Mesolimbic System Suppresses Binge-like Consumption of a High-Fat Diet. *iScience* 2019 ; 20 : 337-347.
- 10) Epstein, D. H. et al : Cheesecake-eating rats and the question of food addiction. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 529-531.
- 11) Stice, E. et al : Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics, and overeating. *Curr Top Behav Neurosci* 2011 ; 6 : 81-93.
- 12) Ferrario, C. R. et al : Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 11469-11481.
- 13) Wang, X. F., et al : Endogenous Glucagon-like Peptide-1 Suppresses High-Fat Food Intake by Reducing Synaptic Drive onto Mesolimbic Dopamine Neurons. *Cell Rep* 2015 ; 12 : 726-733.
- 14) Tabassum, A. et al : Central effects of acute intranasal insulin on neuroimaging, cognitive, and behavioural outcomes : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2024 ; 167 : 105907.
- 15) Aldawsari, M. et al : The Efficacy of GLP-1 Analogues on Appetite Parameters, Gastric Emptying, Food Preference and Taste Among Adults with Obesity : Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023 ; 16 : 575-595.

特集

肥満症に対する食事療法

飯塚 勝美*

はじめに

肥満症の治療では、体重を減らし、内臓脂肪を減少させるために、食事療法や運動療法が治療の根幹となる。糖尿病などの肥満関連疾患でも、食生活の改善によって体重が減少し、検査データが大幅に改善することから、薬物療法の効果を最大限に引き出す上で、食事療法が重要であることは明白である。逆に、適切な食事療法が行われない場合、肥満でありながら栄養失調といった不適切な状況が生じることがある。実際、減量・代謝改善手術の対象となる高度肥満症患者では、さまざまな栄養素の不足が見られると報告されている。管理栄養士が常駐していない施設も多いため、忙しい外来の中で指導する場面も想定される。本項では肥満症の食事療法の概略について肥満症診療ガイドライン 2022¹⁾を取り上げ、適宜私見を述べる。

I. 食事療法の目的

食事療法の目的は、体重を減らし、内臓脂肪を減らすことで、肥満に伴う健康障害を改善することにある。肥満を合併した糖尿病患者を診察した時に、たった 2~3 kg の減量でも脂質や HbA1c^{*}の改善が見られ、逆に 2~3 kg 増加しただけで HbA1c が上昇することは多くの医師が日常経験することである。併存している疾患の治

療効果を最大限高めるため、食事療法が重要であることを患者に意識づける必要がある。

II. 減量目標の設定

3~6 ヶ月で現体重の 3% 減量が現実的な目標である。高度肥満の場合は 5~10% を目標とし、合併疾患に応じて減量目標を設定する。

III. エネルギー量の設定

食事エネルギーの減少が内臓脂肪の減少に有用である。

以下、目標体重という言葉が使われるが、年齢により目標体重の目安が異なる。

65 歳未満では BMI22 を、65 歳以上では BMI22~25 を目安とするが、個々の症例で目標を定めるべきである。

個々の症例で目標を定めるべきである。

食事摂取エネルギーの設定は以下の通りである

25 ≤ BMI < 35 : 25 × 目標体重以下

35 ≤ BMI : 20~25 kcal × 目標体重以下

十分な減量が得られない場合、超低エネルギー食([VLCD (Very Low Calorie Diet)] 600 kcal) の選択を考慮するが、入院して開始する必要があるが、肥満症の専門外来を持つ施設に紹介された方がよい。肥満症を専門に扱っている施設では、内科、外科、精神科、管理栄養士、看護師などがチームでカンファレンスを行っている施設も多いことも理由の一つである。VLCD の副作用として、空腹感、嘔気、下痢、便秘、抑うつ、ケトンや尿酸値の増加、不整脈の増加が知られる。VLCD 療法の禁忌は、心筋梗塞、脳梗塞発症時及び直後、

— Key words —
肥満症, 食事療法, 食物繊維

* Katsumi Iizuka : 藤田医科大学医学部 臨床栄養学講座 主任教授, 藤田医科大学病院 食養部長

重症不整脈及びその既往，冠不全，肝臓腎臓障害，1型糖尿病，悪性腫瘍罹患患者，妊婦，授乳中の女性である。

IV. 炭水化物：脂質：タンパク質の比率

1. 炭水化物：脂質：タンパク質の比率は？

炭水化物 50～65%，脂質 20～30%，タンパク質 13～20%とされる。

なお，糖質制限，脂質制限のどちらが有効かというと短期的には糖質制限だが，長期は変わらないという考えもある。タンパク質は筋肉の維持のためには，最低でも体重あたり 0.8 g/kg/日必要なので，エネルギーは減らしてもタンパク質を減らしすぎないように留意すべきである。タンパク質の摂取が足りていないと，アミノ酸分解により窒素バランスは負に傾く。また，ビタミン，ミネラルが欠乏しないよう留意すべきである。

入院患者でエネルギー必要量を決める際にも，エネルギーの次に，タンパク質の必要量を決めるように，タンパク質の量は減量中の筋肉維持のためにも重要である。

2. タンパク質の摂取量はどのように評価するか？

我々の食事記録アプリを用いた検討でも，たんぱく質と炭水化物は比較的可視的な大きさで，ある程度量の見積りができる栄養素である²⁾。他方，脂質や塩分は見た目ではわからない。タンパク質の量として，毎食手のひらサイズを1食につき1～1.5つとすると説明すると良い。1つの単位として，肉や魚は手の厚み，卵は1つ，豆腐は1/2～1/3丁，ロースハム2枚が該当する。

さらにタンパク質をとる食品の種類にも目を向けると，大豆は飽和脂肪酸が少ないが，多価不飽和脂肪酸(特にn-6)が多い。肉は飽和脂肪酸，一価不飽和脂肪酸が多い。乳製品も飽和脂肪酸が多い。魚は一価不飽和脂肪酸，多価不飽和脂肪酸(n-3)が多い。赤肉や加工肉を魚由来のタンパク質に変えた場合，総死亡率，がん関連死，心血管関連死が低下することが報告されている²⁾。

なお，食事摂取エネルギーの評価に関して，食

事記録アプリや質問票による食品頻度摂取調査ではどちらも過小評価になりやすい点も考慮しておく必要がある⁴⁾。

3. 食事摂取における性別の違い

肥満者の割合を見ると男性では40～50歳代，女性では60～70歳代におおく，男女で肥満者の割合が異なる。当然ながら，性差による食事の嗜好の違いが見られる。藤田学園職員(20～60歳)を対象にした我々の調査では，男性は肉，魚，清涼飲料水，アルコールを摂取する傾向が強く，女性は大豆，乳製品，野菜，果物，スナック菓子を摂取する傾向が強いことがわかった⁵⁾。他のグループの検討でも，男性は赤身肉や加工肉を好むが，女性野菜，全粒穀物，豆腐，カカオ含有量の多いダークチョコレートを好む傾向がある⁶⁾。男性と女性の嗜好の違いは考慮すべきである。

V. 食物繊維について

1. 食物繊維の重要性

食物繊維は食べ物の中に含まれ，ヒトの消化酵素で分解できない物質である。水にとける水溶性と水に溶けない不溶性食物繊維があり，コレステロールの吸収抑制，食後血糖上昇の抑制，便通コントロールや脂質・糖・ナトリウムを吸着して体外に出す働きを持つ有用な栄養素である。

今の日本人の1日摂取量は14g程度と低く，穀類，豆類，芋類の摂取量の低下が関係している。裏を返せば，精製した穀類ばかりを取るのではなく，豆類，芋類を上手に取る必要がある。実際，藤田学園の職員(20～60歳)を対象にした我々の食事調査でも，大豆，芋，果物，海藻など食物繊維を含む食品の摂取頻度が少ないことが明らかになっている⁵⁾。

Reynoldsらは，185の前向き研究と58の臨床試験から得られたデータによると，食物繊維摂取量が多い人と少ない人を比較した場合，摂取量が多い人では全死因死亡率および心血管関連死亡率，冠動脈性心疾患の発症率，脳卒中の発症率および死亡率，2型糖尿病，大腸がんが15

～30%減少することが示唆された⁷⁾。臨床試験では、食物繊維の摂取量が多い人と少ない人を比較した場合、摂取量が多い人では体重、収縮期血圧、総コレステロールが有意に低いことが示された。食物繊維の摂取量が多いほど、心血管疾患、2型糖尿病、大腸がん、乳がんの予防効果がさらに高まることが用量反応曲線から示唆された。

全粒穀物の摂取についても同様の所見が観察された。観察データでは、高血糖指数または高負荷よりも低血糖指数または低負荷を特徴とする食事の効果を比較した場合、リスク低減は小さいか、または全く認められなかった。炭水化物の質と重要な転帰との関係に関するエビデンスの確実性は、食物繊維については中等度、全粒穀物については低～中等度、食事性血糖指数および血糖負荷については低～非常に低と評価された。その他の食事暴露に関するデータは乏しい。以上のデータから、理想的な目標量は成人では25g/日以上と考えられている。大変重要なことだが、ここまで元になっているのは、通常の食品に由来する食物繊維であって、サプリメント等に由来するものではない。したがって、同じ量の食物繊維を通常の食品に代えてサプリメント等で摂取したときに、ここに記されたものと同等の健康利益を期待できるという保証はない。このことを患者に伝えておく必要がある。

さらに、食品由来で摂取できる量を超えて大量の食物繊維をサプリメント等によって摂取すれば、ここに記されたよりも多くの(大きな)健康利益が期待できるとする根拠はない。したがって、野菜そのものを食べずに野菜ジュースで食物繊維を取っても、心血管疾患の予防につながるとは言えない。また、野菜ジュースにはショ糖が含まれるものもあり要注意である。

2. 食物繊維の目標量

厚生労働省策定の「日本人の食事摂取基準(2020年版)」では、一日あたりの「目標量」は、18～64歳で男性21g以上、女性18g以上となっている。2025年度版の日本人の食事摂取基準では、現在

の日本人成人(18歳以上)における食物繊維摂取量の中央値(13.3 g/日)と、25 g/日との中間値(19.2g/日)をもって目標量を算出するための参照値とされた⁸⁾。次に、成人(18歳以上男女)における参照体重(58.6 kg)と性別及び年齢区分ごとの参照体重を用い、その体重比の0.75乗を用いて体表面積を推定する方法により外挿し、性別及び年齢区分ごとの目標量を算出した。具体的には、 $19.2 \text{ (g/日)} \times [\text{性別及び年齢区分ごとの参照体重(kg)} \div 58.6 \text{ (kg)}] \times 0.75$ により得られた値を整数にした上で、隣り合う年齢区分間で値の平滑化をおこなったと記載されている。それで見るとだいたい20～21g前後を現実的な落とし所にしている。ガイドラインでは十分な食物繊維の摂取は減量に有効と記載されている。

VI. 人工甘味料

人工甘味料は、アセスルファムK、アスパルテーム、スクラロース、サッカリン、ネオテームがある。私が医師になりたてだった30年前の頃は管理栄養士に外来で栄養指導を依頼すると、砂糖を人工甘味料に置き換える指導が多くされていた。人工甘味料の利点は、カロリーがないこと、複数の人工甘味料を少量ずつ使うことでまろやかになることが知られている。介入試験で人工甘味料が体重減量に有効であったという報告もあるが、反面、近年、肥満リスク、心血管リスクや発癌リスク、さらには耐糖能を悪化させるリスクが報告されるようになった⁹⁾。そのため、ガイドラインでも積極的な人工甘味料の摂取は推奨されていない。人工甘味料が入っているかは商品の裏面に記載されており、確認することができる。

VII. 高齢者の肥満

高齢者の場合、サルコペニア・フレイルを予防するため、十分なタンパク質の補充(1.0 g/kg 目標体重)を行うとともに、運動を行うことが重要である。運動を併用することで、身体機能やQOLの向上、減量に伴う除脂肪体重の減少や骨密度の低下が抑制されるとされる。

おわりに

ガイドラインの食事療法の項目には触れられていないが、清涼飲料水の摂取や間食を中止しただけで数 kg の減量に成功することも多い。吸収の早い単糖類や二糖類はやはり肥満の原因になることが知られており、問診では聞いておいた方がよい。間食で食べるお菓子もエネルギー密度の高い食品が多いので、これも量は少ないが太りやすいことを本人に伝える必要がある。体に良いと本人が思っているでも太りやすい食べ物を食べていることも多いので、外来の際に1日の食事について聞いてみるのも意外と大事である。また、食事のバランスを確認できるので、不足している栄養素をある程度類推することも可能である。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版，東京，2022.
- 2) Iizuka K, et al : Nutritional assessment of hospital meals by food- recording applications. *Nutrients* 2022 ; 14(18) : 3754.
- 3) Budhathoki S, et al : Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality in a Japanese cohort. *JAMA Intern Med* 2019; 179(11) : 1509-1518.
- 4) Iizuka K, et al : A study on the compatibility of a food-recording application with questionnaire-based methods in healthy Japanese individuals. *Nutrients* 2024 ; 16(11) : 1742.
- 5) Iizuka K, et al : Sex and age differences in the effects of food frequency on metabolic parameters in Japanese adults. *Nutrients* 2024 ; 16(17) : 2931.
- 6) Feraco A, et al : Assessing gender differences in food preferences and physical activity : a population-based survey. *Front Nutr* 2024, 11, 1348456.
- 7) Reynolds A, et al : Carbohydrate quality and human health : a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019 ; 393(10170).
- 8) 「日本人の食事摂取基準(2025 年版)」策定検討会：報告書(案) <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001219684.pdf>
- 9) Iizuka K : Is the use of artificial sweeteners beneficial for patients with diabetes mellitus? The advantages and disadvantages of artificial sweeteners. *Nutrients* 2022 ; 14(21) : 4446.

特集

肥満に対する運動療法

尾川 貴 洋*

はじめに

身体活動不足は、冠状動脈に関する心疾患の 6%、2 型糖尿病の 7%、乳がんと大腸がんの各 10% の原因であり、さらに身体活動不足は早期死亡の 9% の原因であるとの報告がある¹⁾。一方で、運動療法が、肥満に効果的であることは多くの研究で報告されている。有酸素運動やレジスタンストレーニングなどの運動療法による減量効果を示す多くの報告があり、運動により有意な体重減少、脂肪減少、特に内臓脂肪減少が確認されている²⁾。また、肥満症の患者はしばしば複数の合併症を抱えており、これらに対する運動療法も重要である。つまり、減量だけでなく、減量以外の健康改善にも寄与する運動療法の提供が推奨される。したがって、肥満症に伴う合併症や問題点を総合的に考慮した運動療法が必要である。

I. 肥満症患者の運動必要性

1. 肥満による合併症と減量意味

肥満は死亡率の上昇における重要な危険因子であり、合併症としての心血管疾患および糖尿病、がんや、変形性関節症、肝疾患および腎疾患といった慢性疾患による死亡率の増加にも関連し

ている。さらに肥満は、心血管疾患やがんによる死亡率だけでなく、全死因死亡率のリスク増加とも強く結びついている³⁾。肥満とは、健康に悪影響を及ぼす過剰または異常な体脂肪の蓄積を指すが⁴⁾、肥満における脂肪組織の機能不全は、炎症誘発経路を活性化し慢性炎症状態を引き起こす^{5,6)}。これは、心血管疾患や一部のがんの発症に関連している⁷⁾。また、肥満は原発性肝臓がんの発生と死亡率の独立した危険因子とされている⁸⁾。さらに、肥満は腎疾患の発症リスクを高め、腎疾患の進行に悪影響を及ぼすと報告されている⁹⁾。しかし、たとえ肥満症であったとしても、体重を減少させることで、これらの併存疾患の大半のリスクを大幅に減らすことができる可能性がある³⁾。つまり、肥満症は、単なる過体重ということだけでなく心血管やがん、腎臓疾患、慢性炎症状態などを併発しやすい状況を意味する。そのため、運動療法が単なる減量効果にとどまらず、これらの疾患に対する効果を示すことが望まれる。

2. 肥満症における心血管障害と運動の関係

肥満は健康状態の悪化や生活の質の低下、さらには死亡に大きく関与し、心血管疾患の罹患率および死亡率の増加に関連している^{10,11)}。さらに、代謝リスク要因がない場合でも肥満患者では心血管疾患リスクが増加することが報告されている¹²⁾。習慣的な身体活動は、冠動脈疾患の発症の予防や心血管疾患患者の症状改善に寄与し、糖尿病、骨粗鬆症、うつ病、乳がん、大腸がんなどの疾患リスクが軽減される¹³⁾。また、

— Key words —

有酸素運動, レジスタンストレーニング, サルコペニア肥満

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

身体活動不足を改善すると平均寿命が延びることや¹⁾、長期的な研究では、肥満患者が習慣的に十分に運動を行うことで、生存率が向上することが示されている¹⁴⁾。このように、肥満患者にとって運動療法を十分に行うことは、減量以外の心血管疾患の発症予防や症状改善と同時に、生存率を向上するという点において非常にメリットがある治療法と言える。

3. 肥満におけるがんと運動の関係

肥満症はがんと関係が非常に深い。たとえば、肥満症は、子宮のがん、閉経後乳がん、大腸がん、食道がん、腎臓がん、髄膜腫、膵臓がん、胃噴門がん、肝臓がん、多発性骨髄腫、卵巣がん、胆嚢がん、甲状腺がんなどの確立された危険因子とされている¹⁵⁾。肥満の影響によるがんの発症は内分泌系と代謝系によって引き起こされると考えられ、内分泌ホルモンや生活習慣（身体活動、体格、食事）との相互作用ががんリスクを高めるとされている。実際、過体重はがんによる死亡率の上昇に関連していることが分かっている。一方で、身体活動が発がんプロセスに及ぼす阻害効果があり、脂肪蓄積の減少、性ホルモンレベルの変化、免疫機能の変化、インスリンおよびインスリン様成長因子への影響、フリーラジカル生成の変化、および腫瘍への直接的な影響などがそのメカニズムとして挙げられる¹⁶⁾。身体活動は、食道腺がん、肝臓がん、肺がん、腎臓がん、胃噴門がん、子宮がん、骨髄性白血病、骨髄腫、大腸がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がんなど多くのがん種のリスク低下と関連しており¹⁷⁾、がん症例の9%~19%が十分な身体活動の不足に起因する可能性があると報告されている¹⁸⁾。したがって、肥満症に対する運動療法の意味は、単に減量するというだけでなく、がんの発症に対して予防効果を期待できるものと考えられる。肥満症患者ががんのリスクが高い状況にあることを踏まえ、積極的に運動療法を提供されるべきと言える。

4. 肥満症における関節障害と運動の関係

肥満が筋骨格系に与える最も深刻な影響の一つに、変形性関節症があげられる。変形性関節症は、痛み、可動性の低下、生活の質への悪化を伴う機能障害を引き起こす病態である。体重の減少は、変形性関節症患者の痛みを臨床的に有意に改善し、関節の構造的損傷の進行を遅らせることができる¹⁹⁾。BMIが30 kg/m²を超える人は、標準体重の人と比べて変形性膝関節症を発症するリスクが6.8倍高いとされ、肥満者の変形性関節症発症リスクのオッズ比は2.63と報告されている^{19,21)}。問題は、変形性関節症による疼痛が運動療法を困難にし、その結果、運動不足がさらなる肥満につながることである。したがって、運動療法は工夫を凝らして実施する必要がある。

5. 肥満症における運動療法の考え方

肥満患者は単なる過体重にととまらず、上記に示したように心血管疾患やがんなど多くの合併症を同時に抱えることが大きな問題となっている。このため、肥満症は死亡率などにも影響を与えうる状態である。運動療法は、体重減少を目指す重要な治療法であるだけでなく、同時に糖尿病やがんの発症予防や改善に寄与するリハビリテーション治療ともいえる。したがって、運動療法を実施する際は、合併症も考慮して積極的に取り組むことが望ましい(図1)。

II. サルコペニア肥満について

サルコペニア肥満は、近年注目を集めている病態の一つであり、体脂肪の蓄積と筋肉の減少が同時に存在することを特徴としている。この状態では、サルコペニアと肥満が共存する状態で心血管疾患、骨折、がん、全死亡率の上昇などと関連している²²⁾。加齢や不健康な食事や運動不足がサルコペニア肥満の発症を促進する。この病態は、インスリン抵抗性、酸化ストレス、慢性炎症などの有害な生物学的メカニズムに関連している。サルコペニア肥満は、炎症誘発性サイトカインの増加、レプチンの増加、アディポ

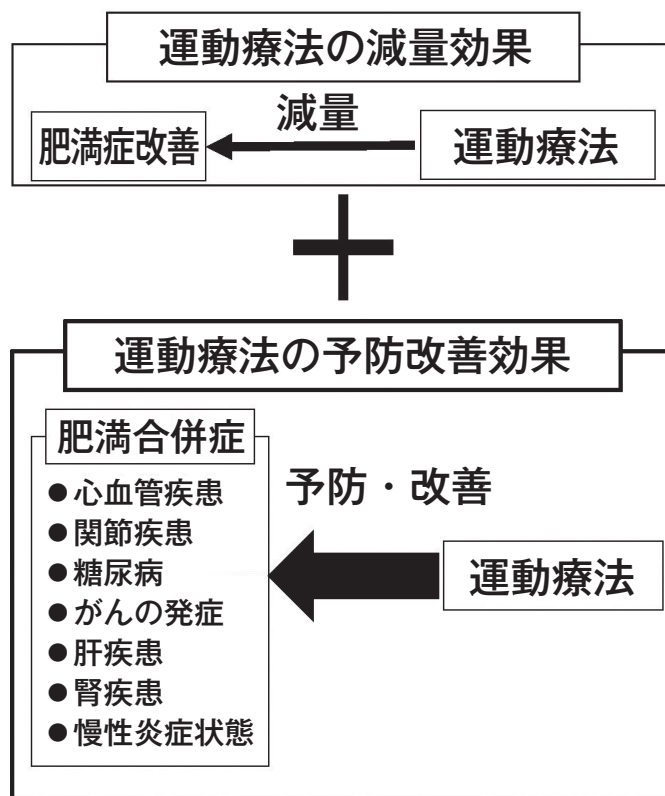


図1 肥満症における運動療法の考え方

ネクチンの減少、および筋細胞内脂質沈着を引き起こす脂肪組織の拡大と筋肉の減少を特徴としている。サルコペニア肥満患者は、心血管疾患、がん、糖尿病、骨折、入院のリスクなどが高まる²²⁾。

一方で、運動はミトコンドリアの新生を促進し、低レベルの炎症を軽減し、インスリン抵抗性と骨格筋細胞のアポトーシスを減少させることにより、サルコペニアと肥満の両方に効果的な方法である^{22, 23)}。有酸素運動は、心血管機能を改善しインスリン抵抗性の軽減や骨格筋機能の向上に寄与し、サルコペニア肥満患者の体重管理と筋肉機能および筋肉量の改善に効果的な方法である^{22, 24)}。また、レジスタンストレーニングは、外部抵抗に反応して筋収縮を誘発する運動と定義され、スクワット、腹筋運動、ダンベル運動などの活動が含まれる。レジスタンストレーニングに関する多くの臨床研究は、短期研究でサ

ンプル数が少ないものの、対象者の多くが実際にはサルコペニア肥満の基準を満たしている可能性がある²²⁾。したがって、有酸素運動と同様にレジスタンス運動も、サルコペニア肥満に効果を発揮する可能性が高く勧められる運動療法である。

Ⅲ. 肥満とマイオカイン

筋肉から放出されるペプチドとタンパク質は総称してマイオカインと呼ばれる²⁵⁾。インターロイキン-6はその一種で、主に骨格筋で生成され筋肉の収縮時に血中へ分泌され運動中に血中への放出が大幅に増加する^{26, 27)}。マイオカインが運動療法で放出促進されることは、肝臓などの臓器別だけでなく脂質代謝・糖代謝・動脈硬化などに影響することから、肥満患者の合併症への予防改善効果をもたらす。全身の恒常性を維持するためには、体内のさまざまな臓器や組織

の調整が必要であるが、栄養と運動がマイオカインなどの分泌の調節に寄与し、肥満症へ好影響を与えることが報告されている²⁸⁾。また、有酸素運動と筋力トレーニングの両方が多数のマイオカインの放出を促進し運動に伴う健康効果に重要な役割を果たすことが明らかになっている^{25, 29)}。身体運動によってマイオカインの生成が促進されるだけでなく、逆に身体活動不足によってその分泌が抑制されることを認識することが重要である²⁸⁾。

IV. 肥満患者の運動療法について

運動療法は体重減少だけでなく、合併症も含めて効果がある点を考慮して提供されるべきである。12週間以上継続する運動トレーニングの効果をしめす研究では、有酸素運動により体重減少とともに、血圧の低下、空腹時血糖の減少、脂質異常症の改善が報告されている³⁰⁾。さらに、マイオカインは有酸素運動およびレジスタンストレーニングの両方で増加することが確認されている^{25, 29)}。

小児や青年期の肥満者を対象とした研究では、高強度または中等度の有酸素運動とレジスタンストレーニングの組み合わせが、体重減少と体脂肪率の改善に寄与する結果が得られている³¹⁾。中年の肥満者に対する研究では、脂肪量と体重を減らすには有酸素運動が有益な運動である一方、除脂肪体重を増やすにはレジスタンストレーニングを取り入れたプログラムが必要だとされている³²⁾。ウォーキングやランニングなどの有酸素運動では最大酸素摂取量の65-80%、レジスタンストレーニングでは、8-12回/セットを3セットで行うプログラムが推奨されている。高齢肥満者では、有酸素運動およびレジスタンス運動の組み合わせが、機能状態の改善に最も効果的であると報告されている³³⁾。具体的なプログラムとして、有酸素運動は、トレッドミルウォーキング、エアロバイク、階段昇降を用い、最大心拍数の約65%から始め、徐々に70~85%まで強度をあげる方法がとられている。また、レジスタンストレーニングは、筋力トレーニングマシ

ンを使用した上半身および下半身のエクササイズを実施し、最初は、1 Repetition Maximum (一回だけ持ちあげられる最大重量)の65%で8~12回の反復を1~2セット行い、最終的には、1 Repetition Maximumの85%で2~3セットに徐々に増加する訓練だった。

運動療法は、有酸素運動とレジスタンストレーニングのどちらか一方でも効果があるとされているが、両者を組み合わせる方がより効果的であるとの報告が多くある。実際の診療では、過体重のために一部の運動が実施できないケースもある。例えば、膝の痛みが強く歩行やスクワットなどの自重を利用した筋力訓練が難しい場合や、体重が機械の耐荷重を超えるためにトレッドミルやトレーニングバイクが使用できない場合などである。そういったケースでは、従来の報告にこだわらず、自重を使う閉鎖運動(スクワットなど手足を床面につけた運動)よりも、開放運動(手足を床から離れた非運動)を取り入れて運動療法を開始することが推奨される。

おわりに

肥満患者において、過体重の原因は必ずしも運動量の減少だけでなく、さまざまな要因が関与している。栄養の問題や精神的・心理的な問題が肥満を引き起こすこともある。そのため、運動療法を行う際は、他の分野と連携しながら進める必要がある。また、運動療法が他の分野にも大きな効果をもたらすことを認識し、その意義を理解した上で提供することが大切である。運動療法は、心血管疾患や運動器疾患などの他の疾患を改善しながら、同時に体重を減少させることができるだけでなく、他の疾患を予防する効果もある。しかし、運動が推奨されても継続が難しいことが多く、その結果、運動の効果が得られないケースも少なくない。リハビリテーション治療における運動療法は、リハビリテーション科医や療法士による適切な評価を行い、その評価結果を患者に適切に伝えることでモチベーションを維持することにもつながる。さらに、運動療法の目的が単に体重減少だけで

はないことを、必要に応じて患者に伝えることも重要である。今後の運動療法は、運動そのものの効果だけでなく、精神的・心理的なサポートや薬物治療、栄養管理との組み合わせにより、さらに進化していくと考えている。

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) Lee IM, et al : Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide : an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012 ; 380 : 219-29.
- 2) Bellicha A, et al : Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity : An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obesity Reviews* 2021 ; 22(Suppl 4) : e13256.
- 3) Pi-Sunyer FX : The medical risks of obesity. *postgrad med* 2009 ; 121 : 21.
- 4) Arroyo-Johnson C, et al : Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol clinics of North America* 2016 ; 45 : 571-9.
- 5) Mathis D : Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 851-9.
- 6) Bilski J, et al : Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines. *cells* 2022 ; 11 : 160.
- 7) Ellulu MS, et al : Obesity and inflammation : the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017 ; 13 : 851-63.
- 8) Sohn W, et al : Obesity and the risk of primary liver cancer : a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* 2021 ; 27 : 157-74.
- 9) Wang Y, et al : Association between obesity and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 19-33.
- 10) Lopez-Jimenez F, et al. Obesity and cardiovascular disease : mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol* 2022 ; 29 : 2218-37.
- 11) Flegal KM, et al : Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013 ; 309 : 71-82.
- 12) Opio J, et al : Metabolically healthy overweight/obesity are associated with increased risk of cardiovascular disease in adults, even in the absence of metabolic risk factors : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2020 ; 21 : e13127.
- 13) Thompson PD, et al : Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease : a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003 ; 107 : 3109-16.
- 14) Mandsager K, et al : Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open* 2018 ; 1 : e183605.
- 15) Friedenreich CM, et al : Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology : epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* 2021 ; 15 : 790-800.
- 16) Fair AM, et al : Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009 ; 472 : 57-88.
- 17) Moore SC, et al : Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176 : 816-25.
- 18) Friedenreich CM, et al : State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 2593-604.
- 19) King LK, et al : Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res* 2013 ; 138 : 185.
- 20) Blagojevic M, et al : Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 ; 18 : 24-33.
- 21) Coggon D, et al : Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 622-7.
- 22) Wei S, et al : Sarcopenic obesity : epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023 ; 14 : 1185221.
- 23) Alizadeh Pahlavani H : Exercise therapy for people with sarcopenic obesity : Myokines and Adipokines as Effective Actors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 ; 13 : 811751.
- 24) Landi F, et al : Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014 ; 17 : 25-31.
- 25) Pedersen BK, et al : Muscle as an endocrine Organ : focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008 ; 88 : 1379-406.
- 26) Pedersen BK, et al : Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; 28 : 152-6.
- 27) Rosendal L, et al : Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2005 ; 98 : 477-81.
- 28) Lim JY, et al : The role of organokines in obesity and

- type 2 diabetes and their functions as molecular transducers of nutrition and exercise. *metabolites* 2023 ; 13 : 979.
- 29) Zunner BEM, et al : Myokines and resistance training : a narrative review. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23, 3501.
- 30) Ostman C, et al : The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017 ; 16 : 110.
- 31) Huang Z, et al : Effects of different exercise modalities and intensities on body composition in overweight and obese children and adolescents : a systematic review and network meta-analysis. *Front Physiol* 2023 ; 14 : 1193223.
- 32) Willis LH, et al : Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol* 2012 ; 113 : 1831.
- 33) Villareal DT, et al : Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1943–55.

特集

肥満症に対する外科的治療

安井 講平^{*1} 齊藤 卓也^{*2} 上田 翔^{*3} 篠原 健太郎^{*4}
深見 保之^{*5} 金子 健一朗^{*6} 佐野 力^{*7}

内容紹介

肥満症に対する外科的治療は、減量と代謝改善を目的とし、特に2型糖尿病や心血管疾患などの合併症に対して効果が示されている。日本では欧米に比べ普及が遅れていたが、関連学会がコンセンサスステートメントを発表し治療の適応や選択肢が広がっており、近年手術件数も増えてきている。減量・代謝改善手術では外科、内科、麻酔科、メンタルヘルスなど多職種チーム医療が重要で、術前から術後までの長期的な管理が必要である。代表的な手術法として2014年にはスリーブ状胃切除、2024年にはスリーブバイパス術が保険適用されており、個別の状態に応じた手術選択が行われる。

はじめに

高度肥満や肥満に伴う健康障害に対する外科的治療は欧米において1950年代から行われてき

ており、減量効果と2型糖尿病など代謝関連疾患に対しての効果も明らかになった。日本においても近年では手術件数や手術実施施設は右肩上がりに増加傾向であるが、外科的治療の普及は世界的にみると遅れている。その背景としては日本では高度肥満人口が欧米と比較して少なく、また肥満2型糖尿病の管理をしていた内科医と外科医の間でも治療のコンセンサスが得られにくい状況があったと思われる。その中で2021年に日本肥満症治療学会・日本肥満学会・日本糖尿病学会の3学会合同委員会による「日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント」が発出された¹⁾。肥満症に対する外科的治療は減量・代謝改善手術 (bariatric and metabolic surgery ; BMS) と呼ばれ、肥満症および2型糖尿病を含めた代謝性疾患の治療の選択肢として普及しつつあり、ガイドラインの整備もすすんでいる。本稿ではBMSについて概説する。

I. 減量・代謝改善手術におけるチーム医療

BMSを行うにあたって、通常の外科手術と大きく異なることは手術前後を通じて多職種による肥満治療チームの介入が必要なことである。肥満症患者は多くの場合、肥満というだけでなく、糖尿病や循環器疾患・呼吸器疾患・睡眠時無呼吸などの内科的問題、関節炎や脊椎症などの整形外科的問題、精神科的・心理学的な問題、社会・経済的問題、周術期リスクの高さなど多くの問

—Key words—

肥満症、減量・代謝改善手術、チーム医療

^{*1} Kohei Yasui : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 助教

^{*2} Takuya Saito : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 特任准教授

^{*3} Sho Ueda : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 助教

^{*4} Kentaro Shinohara : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 助教

^{*5} Yasuyuki Fukami : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 特任准教授

^{*6} Kenitiro Kaneko : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 特任教授

^{*7} Tsuyoshi Sano : 愛知医科大学外科学講座 消化器外科 教授

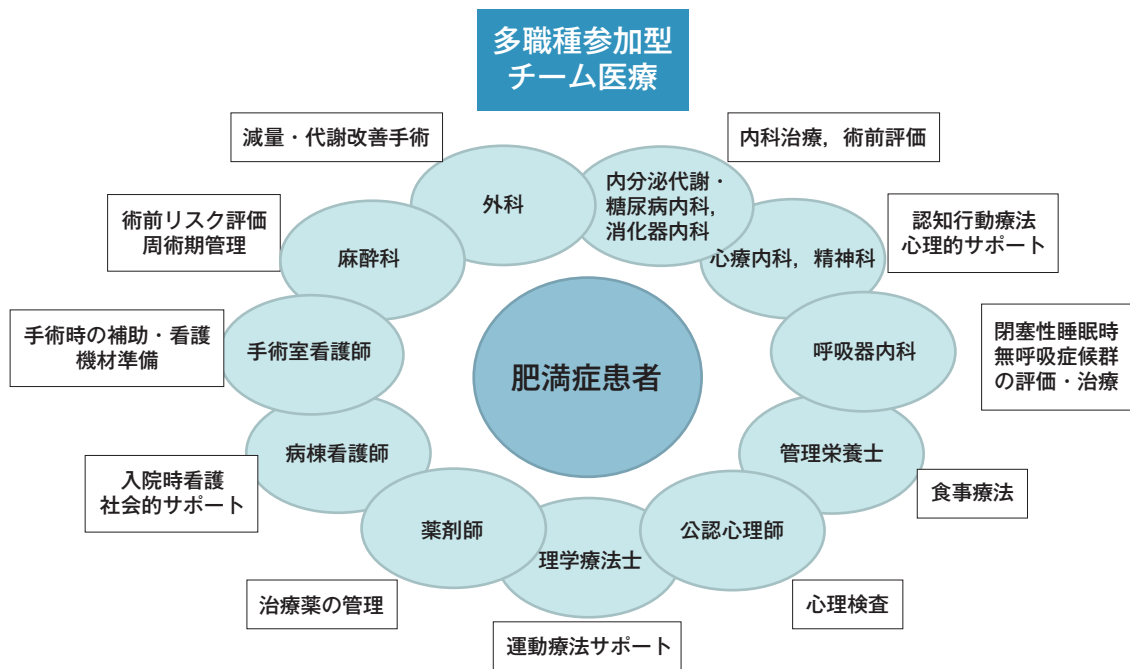


図1 減量・代謝改善外科治療チーム¹⁾

題点を抱えている。安全で効果的な手術の恩恵を受けるためには、それぞれの問題点に対して多職種による包括的な介入が推奨されている²⁾。チームはそれぞれ専門性を持った各職種：外科、糖尿病・代謝内科、循環器科、呼吸器内科・睡眠科、肝臓内科、麻酔科、精神科、リハビリテーション科、栄養科、病棟・手術室看護師などで構成し、定期的なチームミーティングが求められる(図1)。ミーティングでは手術適応・治療選択肢などの検討や問題点の抽出を行い、また術後フォロー状況やドロップアウト症例の追跡についてなど、各職種が得られた情報を共有する。このように身体的・精神的・社会的な状況をチームで把握し、全人的な治療を目指すことができる点が多職種チームの大きな意義である。

Ⅱ. 術前管理

初診から手術までは先述した多職種チームで介入を続けながら、食事管理、リハビリテーション、体重・糖尿病・血圧のコントロールや未治療疾患の診断・治療を行い、時間をかけて多職種間

の信頼関係を築く。肥満症患者は潜在的な栄養欠乏症を合併している事が多く、血液検査や食習慣を評価し、術前に栄養状態の是正を図る必要がある³⁾。また、非アルコール性脂肪性肝炎/肝疾患(NASH/NAFLD)による肝肥大により術野が制限されることがあるため、術前5%減量を目標とすることが推奨されている⁴⁾。初診から手術までの目安を半年間で5%減量と設定している施設も多い。メンタルヘルスの評価も重要である。手術適応除外事項である薬物やアルコールの依存・乱用またはコントロール不良の精神疾患、手術を延期または中止を考慮すべき事項である自殺念慮や精神発達遅滞、パーソナリティ障害、アドヒアランス不良、手術リスクの理解不足などを、メンタルヘルス専門家により評価することが推奨されている⁵⁾。また術前後の心理的な変化のサポートを行う上でも専門家の介入は重要である。

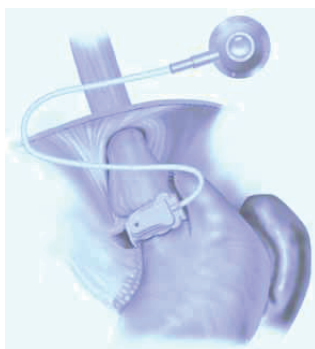
Ⅲ. 手術の方法

BMSにより効果を得る原理は、「消化管の解剖学的構造を変化させ、摂取もしくは消化吸収さ

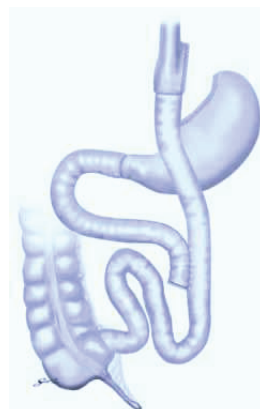
2014年保険適用



スリープ状胃切除術

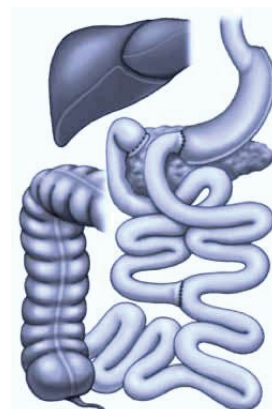


調節性胃バンディング術



Roux-en-Y胃バイパス術

2024年保険適用



スリープバイパス術

図2 主な減量・代謝改善手術²⁾

れる食事量を減少させて体重を減少させる」⁶⁾ ことにある。胃を小さく形成し食事摂取量を制限する方法と、腸管のバイパスにより栄養吸収を抑制する方法の組み合わせにより、取り込まれる総カロリーを減らし体重減少を図る。従って脂肪吸引のような美容形成的手術はBMSには分類されない。食事摂取量を制限する方法にはスリープ状胃切除術(SG)や調節性胃バンディング術があり、栄養吸収の抑制を付加した方法にはRoux-en Y 胃バイパス術(RYGB)や、スリープバイパス術(SG-DJB)がある(図2)。いずれも腹腔鏡で行うことができる。調節性胃バンディング術は、専用のバンドを胃に直接巻き付けて食事摂取量を減らす方法であるが、他の術式より効果が劣るため現在では殆ど行われていない。

SGは2014年に我が国でも保険適用となり、現在日本で最も多く行われている術式である。胃角部大彎からHis角近傍まで切離を行い、小彎側を残し胃穹窿部を含む大彎側の胃を切除する。残胃の管径調節のため経口で胃内に12~15mmのブジーを挿入しながら切離することもある。残胃の容量は元の約1/10と言われており食事摂取量の制限効果が得られる。また、胃穹窿部から分泌される摂食亢進ペプチドであるグレリンの血中濃度低下により、食欲を抑制することがで

きる。

RYGBは、胃を食道近くで上下に切り分けて大きな空置胃を作成し、小さな胃とRoux-en Yバイパスを作ることにより、食事摂取量制限と栄養吸収抑制を図る手術である。欧米では最も多く行われているBMSであり優れた効果が示されているが、空置胃の観察が難しくなるため胃癌が多い我が国においては適応を慎重に検討する必要がある。SG-DJBは2024年6月に本邦で保険適用となった。SGに加えて、十二指腸球部を切離しRoux-en Yバイパスを作成する。Treitz靱帯からY脚吻合部までをbilio-pancreatic limb (BPL)とし、十二指腸-空調吻合部からY脚吻合部までをalimentary limb (AL)として、BPLが100~150cm, ALが100cmとなるように切離・吻合を行う。この術式はSGのみと比較すると、減量効果や糖尿病改善効果に優れており、また残胃の観察も容易であるため日本人に向いているバイパス術といえる⁷⁾。一方で術式が高度となるためBMSに習熟した医師による執刀が必要であり、実施できる施設もまだ多くない。

IV. 手術適応

わが国では「高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン(2013年版)」に

おける外科治療の適応は、年齢が18～65歳の原発性肥満で6ヶ月以上の内科治療で有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が得られない高度肥満症で、体重減少が主目的の場合にはBMI 35 kg/m²以上、肥満関連健康障害の治療が主目的の場合には糖尿病または糖尿病以外の2つ以上の肥満関連健康障害を合併したBMI 32 kg/m²以上の肥満症とされてきた。コンセンサスステートメントの発表や保険収載や診療報酬改定を経て、2024年6月よりSGにおいてはBMI 35 kg/m²以上の肥満症患者で、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、NASH/NAFLDのうち1つ以上を合併しているもの、またBMI 32～34.9 kg/m²の肥満症患者で、HbA1c ≥ 8.0%の糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、NASH/NAFLDのうち2つ以上を合併しているものとされた。SG-DJBにおいてはBMI 35 kg/m²以上の肥満症で、6ヶ月の内科的治療を行っても十分な効果が得られない糖尿病合併患者とされた。保険術式が追加され適応基準も緩和されていく傾向にあり、今後より一層BMSが普及していくものと思われる。

V. 手術の効果

術後の減量効果は超過体重減少率(percent excess weight loss : %EWL)や総体重減少率(percent total weight loss : %TWL)や糖尿病の寛解率などが評価される。わが国での報告も蓄積されつつあり、831例の治療成績報告ではSG1後、3年、5年の%TWLは29%、28%、26%。SG-DJBにおいては24%、26%、32%と良好な報告がされている⁸⁾。また、わが国からの多施設共同研究の報告では、2型糖尿病患者におけるSG-DJBの有効性も示されており、ABCDスコア ≤ 5点の重症糖尿病患者では糖尿病寛解率はSGで61.8%、SG-DJBで79.7%と有意に良好であった。体重減少についても、術後1年の%EWLはSGで59%、SG-DJBで67%であった⁷⁾。これらの結果もわが国におけるBMSの有効性を示すものである。

VI. 術後管理

高度肥満患者は麻酔リスクが高く、マスク換気や気管挿管が困難となることや、麻酔薬による肝腎障害、術中や術後の呼吸管理が難しくなる場合がある。術前から麻酔科の診察や連携が必要である。手術関連死亡の頻度は比較的低いとされてはいるものの、肥満症患者は複数の肥満関連健康障害を持つことが多く周術期合併症に対して特に注意が必要である。内臓脂肪が多く出血のリスクは高いので、縫合不全は治療に長期間を要することもある。深部静脈血栓症、肺塞栓症、心肺合併症(肺炎、呼吸不全)のリスクも高く、周術期の管理には細心の注意が必要である。BMS特有の合併症としては、胃管の捻じれや癒着による狭窄、術後食道裂孔ヘルニアによる縦隔内胃管嵌入、逆流性食道炎等がある。狭窄に関してはバルーン拡張術やステント留置、不応であればリビジョン手術が必要となる。食道裂孔ヘルニアに対しては症状に応じて修復術が必要となる。術後約1ヶ月は回復期と言われ、徐々に固形物に移行する準備を行う。栄養障害が懸念されるため、サプリメントの使用も検討し脱水にも注意する⁹⁾。1ヶ月～1年は減量期、通称ハネムーン期と呼ばれ、自然に体重減少を得られる時期である。1年後以降は維持期であり、体重は横ばいとなる。この時期にリバウンドする症例もあり、胃拡張の有無を評価し、生活習慣の改善を図る必要がある。術後も長期にわたって多職種チームでの継続的な介入をすることが、合併症やリバウンドの予防につながる。

おわりに

肥満症患者に対するBMSは、多職種チームの形成や術前からチームによる長期の介入、特殊な術前管理などを要するため導入には入念な準備やスタッフの理解が必要である。また、周術期管理におけるリスクや合併症リスクも高く、マンパワーと多くの医療資源を要する。ただ、BMSによる減量効果や代謝改善効果については本邦でもエビデンスが集積しており、生命予後

の改善も大いに期待できる¹⁰⁾。BMS の安全な導入実施により多くの肥満症患者に全人的な治療を提供し、一人でも多くの患者が恩恵を受けられることを願う。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準に関する 3 学会合同委員会: 日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント, コンパス出版局, 東京都, 2021.
- 2) 日本肥満症治療学会肥満外科治療ガイドライン策定委員: 日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン (2013 年版), 2024 年 10 月 13 日閲覧, http://plaza.umin.ne.jp/jsto/gakujiyutsu/updata/surgery_guideline_2013.pdf
- 3) Parrott J, et al : American society for metabolic and bariatric surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update : micronutrients. Surg Obes Relat Dis 2017 ; 13 : 727-741.
- 4) Watanabe A, et al : Preoperative weight loss and operative outcome after laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg 2017 ; 27 : 2515-2521.
- 5) 「減量・代謝改善手術のための包括的な肥満症治療ガイドライン 2024」作成委員会: 減量・代謝改善手術のための包括的な肥満症治療ガイドライン 2024. コンパス出版局, 東京都, 2024 ; 20-21.
- 6) Balsiger BM, et al : Bariatric surgery : surgery for weight control in patients with morbid obesity. Med Clin North Am 2000 ; 84 : 477-489.
- 7) Naitoh T, et al : Efficacy of sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass for the treatment of obese severe diabetes patients in Japan : a retrospective multicenter study. Obes Surg 2018 ; 28 : 497-505.
- 8) Haruta H, et al : Long-term outcomes of bariatric and metabolic surgery in Japan : results of a multi-institutional survey. Obes Surg 2017 ; 27(3) : 754-762.
- 9) Saiki A, et al : Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. Ann Gastroenterol Surg 2019 ; 26 : 638-647.
- 10) Syn NL, et al : Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes : a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174772 participants. Lancet 2021 ; 397:1830-1841.

特集

肥満症に対するチーム医療

田中達也^{*1} 田中智洋^{*2} 瀧口修司^{*3}

はじめに

肥満症は様々な要因によって引き起こされる病態であり、その影響も多方面に及ぶ。このため、肥満症の診断・治療・指導は多職種で治療を行っていく必要がある。職種がとて多いため、チームリーダーである内科医・外科医はその連携を保つことが重要となってくる。ここでは一般的に推奨されているチーム医療と名古屋市立大学病院での取り組みについて示す。

I. 肥満に関連する職種

肥満症の患者の診断には糖尿病以外に高血圧や脂肪肝、不妊、睡眠時無呼吸症候群、運動器(膝・腰など)疾患、肥満関連腎臓病などがあり(表1)¹⁾、それぞれ糖尿病内科、循環器内科、肝臓内科、産婦人科、呼吸器内科(耳鼻咽喉科)、整形外科、腎臓内科が関連する。また、肥満症の患者には精神疾患を有することが多く、本邦では26～52%が精神疾患を併存していると報告されている^{2～4)}。このため精神科医師・臨床心理士がこれに関連す

る。また、肥満は食生活に関連して起こるため、食事に関しては管理栄養士が関連し、生活指導に関しては外来・病棟看護師が、運動については理学療法士がこれに関与する。日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメントでは12職種による肥満症治療チームの設立を推奨し、教育プログラムの受講や当該資格の取得も勧めている。(図1)⁵⁾そして肥満症に対する外科治療を行う施設では消化器外科医、麻酔科医師、手術室看護師が関与する。

II. 肥満症治療におけるチーム医療の重要性

病的肥満症に対する外科治療は2014年から健康保険の適用になっている。肥満症を専門的に治療する施設では外科治療も含めて行っていると考えられるが、外科治療を行うにあたって本邦のガイドラインでは減量・代謝改善手術を行う施設において専門的看護、栄養指導、運動指導、精神的・心理的サポートなどの知識と経験を持った多職種によるチーム医療をグレードB・Level IIで行うことが推奨されている⁶⁾。当院のチームのリーダーは当初内科治療を行っている間は内分泌・糖尿病内科が行い、手術の決定から術後急性期までは外科が、その後は再度内科が行っている。チームで活動を行うにあたって重要な注意点としてオベシティースティグマがある。以前は肥満であることで「自己管理が悪い」「本人が悪い」とされ、「オベシティースティグマ」という差別の対象となっていた。これは患者の人権侵害であ

— Key words —
肥満症, チーム医療, 多職種

^{*1} Tatsuya Tanaka: 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 消化器外科 副部長 / 名古屋市立大学肥満症治療センター 肥満治療センター委員

^{*2} Tomohiro Tanaka: 名古屋市立大学大学院医学系研究科 内分泌・糖尿病内科 准教授 / 名古屋市立大学肥満症治療センター 副センター長

^{*3} Shuji Takiguchi: 名古屋市立大学大学院医学系研究科 消化器外科 主任教授 / 名古屋市立大学肥満症治療センターセンター長

表 1 肥満症の診断に必要な健康障害

肥満症の診断に必要な健康障害
1) 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など)
2) 脂質異常症
3) 高血圧
4) 高尿酸血症・痛風
5) 冠動脈障害
6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作
7) 非アルコール性脂肪性肝疾患
8) 月経異常・女性不妊
9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
10) 運動器疾患(変形性関節症：膝関節・股関節・手指関節・変形性脊椎症)
11) 肥満関連腎臓病

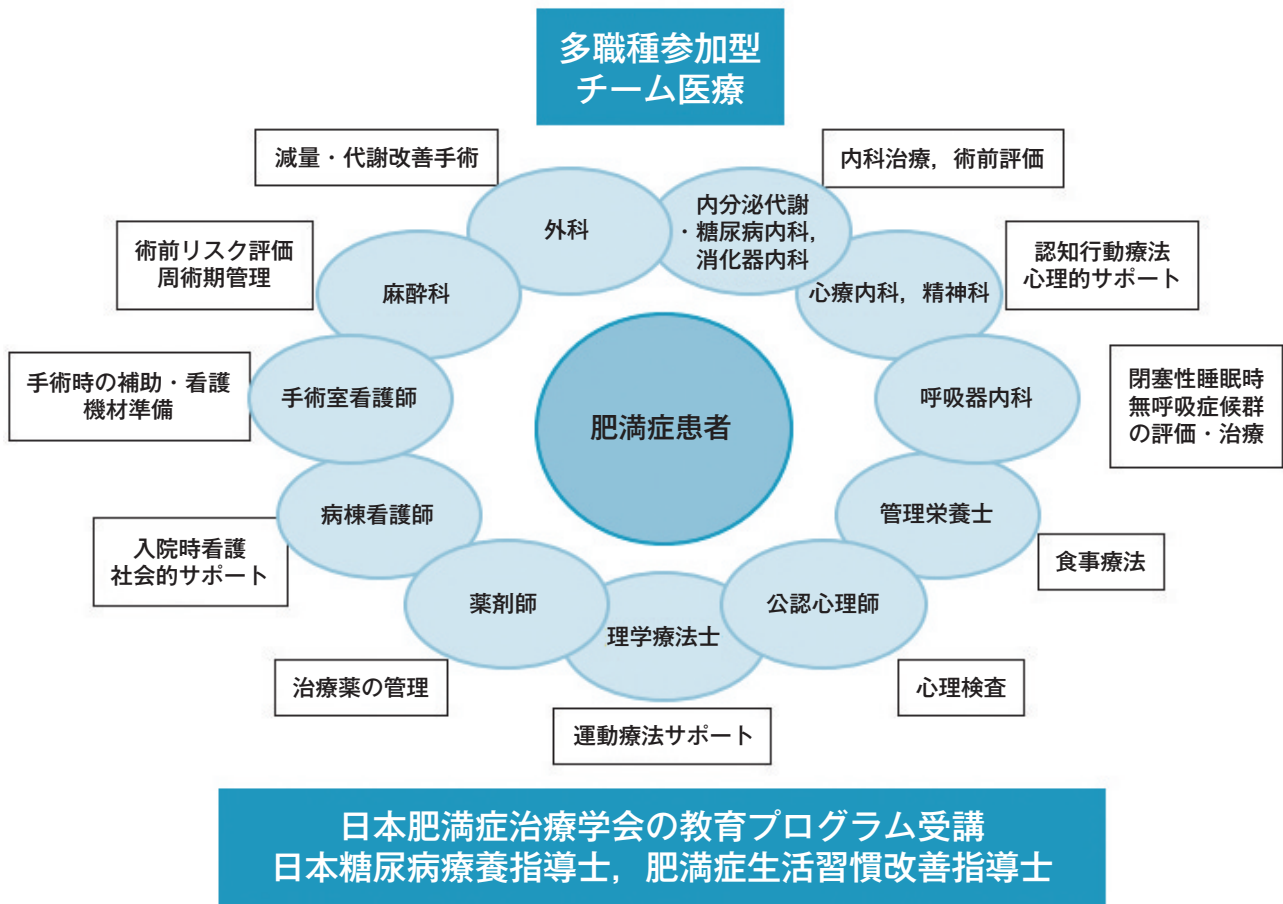


図 1 推奨される多職種参加型チーム医療

表2 メンタルヘルスからみた減量・代謝改善手術適応可否の判断チェックリスト

項目	チェックリスト
手術除外基準	現在または最近の薬物依存・乱用、アルコール依存・乱用
	未治療または治療中でも症状が安定していない精神疾患 うつ病・双極性障害・統合失調症・神経性過食症など
手術を延期または中止を慎重に考慮すべき事項	複数の自殺未遂歴または最近の自殺念慮・企図
	術前後に推奨される課題の実行に対する消極的態度・アドヒアランス不良
	重度の精神遅滞 (IQ50 未満)
	境界性パーソナリティー障害
	手術によるリスクと利益の理解不足
	長期フォローアップへの参加意思の欠如
	深刻な日常生活上のストレスの存在
	自身のケアが出来ない、ケア可能な家族／支援者がいない

るだけでなく、患者に対して不要なストレスを与え、減量や治療の妨げになってきた。国際的にも、2020年にNature Medicineで複数の国際的学術団体がオベシティースティグマの終結に向けて共同声明を発表しており⁷⁾、世界的にも取り組みが進められている。特に外科系のスタッフはオベシティースティグマに対して慣れが少ないため、外科医はその啓発を行う必要がある。

Ⅲ. 各職種の関わり

①代謝内科(内分泌・糖尿病内科)

施設によって名称や詳細な専門が異なるが、代謝内科(内分泌・糖尿病内科)では肥満症に関する診断・併存疾患の評価と内科的治療といった肥満症治療の根幹となる。他に専門的な検査・処置が必要な肥満関連疾患がある場合は適宜診察を依頼し、内科治療中のチームの中心として包括的な治療を行っていく。近年、糖尿病・肥満症に対する薬剤が増加し、プライマリーケア医では出来なかった専門的治療を行うケースが増えてきた。

②精神科(心療内科)

精神的な問題に関しては精神科・心療内科が担

当する。既にかかりつけの精神科があり、内服治療をしていることも多いが、精神科処方薬の薬剤には体重増加にかかわる薬剤もあるため注意が必要である。しかし、安易な薬剤中止・変更は精神的な不安定性を増す可能性があり、薬剤の調整に関しては専門医同士の調整が必要になる。また、外科手術を受ける際には精神的な耐術能の評価を行う。精神面での評価に関しては精神科医でなくても可能なチェックリスト(表2)⁵⁾があるが、評価に悩むケースも多いため、専門医の診察が必要になる。

③呼吸器内科(耳鼻咽喉科)

施設によって担当科が異なるが、肥満症の患者には睡眠時無呼吸症候群を合併することが多いため、スクリーニング検査を行う必要がある。検査の結果によってマウスピースの作成や持続的陽圧呼吸(CPAP)の導入などの処置を行う。すでに治療を受けている患者であっても手術治療を行う場合には麻酔覚醒時に一時増悪する可能性があり、外科医・麻酔科医は検査結果を基に術後管理を行う。

④管理栄養士

肥満症の治療には摂取栄養の評価と適切な栄養摂取量を守ることが必要である。医師の診察だけではなく、長期的・具体的な摂取カロリーの算出や細かな食材の摂取の指示などは管理栄養士の評価・栄養指導が必要である。また、一度の指導では十分な効果が得られないため、繰り返し行う必要がある。

⑤公認心理師

公認心理師はメンタルヘルスの心理面接・評価ならびに認知行動療法を担当する。特に認知行動療法は肥満症診療ガイドラインをはじめ諸外国のガイドラインで高いエビデンスで評価されており、行うことを推奨する。当院では体重減少が不十分な患者に対して内科または外科の指示で認知行動療法を行っている。

⑥理学療法士

肥満治療には栄養指導と並んで運動療法による減量が必要となる。運動器疾患を併存することも多く、具体的な運動療法について指導を行う。日常の運動については患者自身が行うこととなるため、運動方法の指導が中心となる。

⑦薬剤師

肥満症患者は専門施設を受診する前から多数の薬剤が処方されていることが多い。体重増加につながる薬剤のチェックや薬剤相互作用のチェックを行う。また、近年肥満症に対する薬剤治療が増加してきたため、新しい薬剤に対する指導を内分泌・糖尿病内科の指導の下に行う。

⑧病棟看護師

入院中の患者指導を担う。日常生活の指導を行う。入院中は間食を行わないことや減量に対する患者のストレスがあり、これに対する対応が必要とされる。入院中の療養に関しての問題は他の疾患に比べて多く、内分泌・糖尿病内科／外科医はこれも含めて対応しなければならない。

⑨手術室看護師

高度肥満患者の減量・代謝改善手術を行う場合は体位や麻酔導入時の介助について通常患者と違った対処が必要になる。手術はRamp体位で行い、専用マットを使用している。麻酔導入後の体位変更は体重が重く困難を伴うため導入前に十分な調整を行う。麻酔導入・覚醒時に患者が不意に動くことがあるが、通常の人員では対処できない可能性があり、スタッフの調整が必要となる。麻酔導入の介助に関しても意識下挿管を行うことがあり、知識・経験が必要となる。患者に応じて術前体位チェックを行い、手術当日のトラブルを避ける。

⑩麻酔科

高度肥満者の麻酔は体型の影響で気管内挿管が困難であり、気管支ファイバーやビデオ喉頭鏡といった挿管困難に備えた機器を準備・使用する。また胸壁や腹壁が大きいと腹腔鏡の気腹圧も通常より高くなることが多く、これによって人工呼吸の換気圧が高くなることが多く、消化器外科医との術中の協議が必要になる。さらに投与薬剤量の基準を実体重に合わせるものと理想体重に合わせるものと違いがあり、一律に決められないなど様々な問題がある。このため肥満患者に対する手術に対して術前から協議をしておく必要がある。

⑪外科(消化器外科)

外科治療を行う際に術前評価、周術期の準備、術後早期の管理を担当する。術前評価は管理栄養士や内科医、精神科医らの評価を基にカンファレンスで適応を決定する。周術期の準備は麻酔科医、手術室看護師、臨床工学技士と協議し、手術時に特別に準備する物品について調整を行う。術後入院中はクリニカルパスに沿って管理を行うが、合併症の発生に関しては病棟看護師とともに情報を収集し、早期に適切な対処を行う。中長期的なフォローは関連各科と協議して脱落や重複がないようにマネジメントを行う。

IV. 当院の取り組み

当院には専門的な肥満症治療を開始する前から睡眠医療センターが設置されており、睡眠時無呼吸症候群の患者を治療してきた。この中に肥満症を伴う患者も多くいたため、2020年に肥満症治療センターが設立されてから肥満症患者に対して協働して治療に当たっている。その後職種が徐々に増加し、現在では上記11職種に加えて⑪整形外科⑫循環器内科⑬外来看護師⑭臨床検査科⑮ソーシャルワーカーが加入している。整形外科では胃切除後の骨密度低下に対する診断治療、膝関節症や椎間板ヘルニアの診断治療を担い、循環器内科は冠動脈疾患の診断治療だけでなく肥満関連心不全に対する診断治療を行っている。外来看護師は外来における患者指導と患者対応を行っている。病的肥満患者には通院で生活指導を行うとともに通院中断の防止に取り組んでいる。臨床検査技師は持続血糖モニタリングの管理を担当し、ソーシャルワーカーは日常生活に困っている患者が健康的な生活が送れるように公的サービスをあっせんしている。

おわりに

施設の体制によって各職種の対応する診療範囲は異なる可能性はあるが、肥満症の治療に際してどの職種も重要である。定期的なカンファ

レンスや会議だけでは聞けない細かな情報交換・情報共有が重要であり、その都度電話や院内メールをすることが重要である。また、内科・外科医師は多職種の情報を統合・把握して治療を進めていくことが必要とされる。

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) 日本肥満学会：肥満症治療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版，東京，2022.
- 2) Saiki A, et al : Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients. *Ann Gastroenterol Surg* 2019 ; 3 : 638-647.
- 3) Saiki A, et al : Impact of mental health background and nutrition intake on medium-term weight loss in Japanese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Facts* 2020 ; 13 : 371-383.
- 4) 林果林, 他 : 高度肥満症患者に併存する精神疾患 うつ症状を中心に. *日心内会誌* 2016 ; 20 : 267-272.
- 5) 日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準に関する 3 学会合同委員会：日本人の肥満 2 型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント. *糖尿病誌* 65 巻 3 号 2022 ; 123.
- 6) 日本肥満症治療学会：減量・代謝改善手術のための包括的な肥満症治療ガイドライン 2024. コンパス出版局, 東京, 2024.
- 7) Rubino F, et al : Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 2020 ; 26(4) : 485-497.

特集

序文
難聴・めまい

曾根三千彦*

耳鼻咽喉科が扱う感覚器と機能は多岐に渡る。そのうち、最も小さな器官である耳には、五感の一つである聴覚を司る蝸牛と平衡感覚を司る前庭および三半規管が存在し、それぞれコミュニケーションに必要な聞こえと身体のバランスを保持する機能を発揮している。人が生活する上でのQOLに大きな影響を与える聴覚と平衡感覚であるが、加齢に伴い機能は徐々に低下していく。

最近の論文で、中年期の聴力低下に対して適切に介入をすることが認知症予防にもっとも有効的であると報告され、聴覚機能低下に対する感心が高まっている。世界保健機関が発表したワールド・レポート・オン・ヒアリング¹⁾によると、現在世界中で5人に1人が聴覚に何らかの問題を持っており、その数は2050年には4人に1人にまで増加すると予想されている。しかし、耳の病気や聞こえに問題を持っていても、その都度適切な対応をすることで自分が持っている能力を最大限に生かすことができることも強調されている。その手段として、服薬や手術、補聴器や人工内耳の装用、リハビリ、サインランゲージ、聴覚支援機器や字幕サービスなどが推奨されている。しかし諸外国に比較して本邦では、

補聴器や人工内耳の適応であっても適切な対応や援助がされておらず、その装用率が低いことが問題となっている。以前は放置される傾向にあった一側性の難聴であるが、生活や認知機能に及ぼす影響について検討が行われている。難聴が引き起こすリスクとして、認知症のほか社会的な孤立からくるうつ状態がある。診療科に関係なく、診察や指導の妨げになっている可能性がある。

平均寿命が長く超高齢社会である本邦において、いかに健康寿命を伸ばすかが大きな課題となっている。健康寿命には高齢者のフレイル対策が必要である。健康寿命に大きく影響する高齢者の転倒は、加齢に伴って生じる骨格筋量と骨格筋力低下であるサルコペニアが主な原因であるが、平衡機能の低下によるバランス障害も影響を及ぼす。サルコペニアは65歳以上の高齢者に多く、特に75歳以上になると急に増えたとされ、転倒・転落による骨折や頭部外傷が原因で介護が必要な状態になることもある。加齢による平衡障害は、耳石や前庭の感覚細胞や前庭神経、小脳の変性が原因で、ふらつき感や姿勢や歩行の不安定を生じる。平衡障害は高齢者のみの問題ではなく、若年者にも急性めまいとして発症する内耳疾患が多く存在する。ストレス社会においては、メニエール病によるめまい症状に苦悩して来院する患者も多くなっている。最近では、持続性知覚性姿勢誘発めまい(Persistent Postural Perceptual Dizziness, PPPD)という慢性的な浮遊

— Key words —
難聴, めまい, 認知症

* Michihiko Sone : 名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学 教授

感を生じる疾患が問題となっており、従来の内服加療に加えて、めまいに対するリハビリテーションの重要性も指摘されている。難聴やめまいが生じて、適切な対応をとることで人々が快適な生活を送り続けることが可能になる。

本特集では、「難聴が認知機能に及ぼす影響」について愛知医科大学の内田育恵先生、「難聴者への補聴器装用～導入と注意点～」について日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院の柘植勇人先生、「重度難聴に対する人工内耳治療」について名古屋大学の吉田忠雄先生、「大学病院におけるめまい診療の最前線」について名古屋市立大学の岩崎真一先生、「診療所におけるめまい診療の実践」についてめいほう睡眠めまいクリニックの中山明峰先生、「難聴・めまいに対する耳科手術」について藤田医科大学ばんだね病院の岡野高之先生に、執筆していただいた。

私達は機能を守る耳鼻咽喉科医として、健康長寿への挑戦をサポートする取り組みを行っている。基礎疾患以外に、難聴やめまいを併せ持つ患者も少なくない。各専門領域で該当の患者を診察された際には本特集の内容をご参考にしていただき、耳鼻咽喉科専門医の受診を勧めていただければ幸いである。

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) World Health Organization : World report on hearing. Geneva : 2021. 2024 年 8 月 13 日閲覧
<https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/highlighting-priorities-for-ear-and-hearing-care>

特集

難聴が認知機能に及ぼす影響

内田 育恵*

内容紹介

最新の Lancet 認知症予防・介入・ケア国際委員会の報告においても、依然として難聴は認知症の最大のリスク要因であることが示されている。生涯を通じた認知症リスク低減のため、難聴の予防や、難聴に対策をとることが勧められている。補聴器の効果は、補聴器使用と認知機能低下との縦断的関連のメタ解析で、補聴器使用者は非使用者に比べ、認知機能低下リスクが 19% 軽減したと報告され、また補聴器群と対照群を 3 年間にわたり追跡評価した米国の無作為化対照比較研究からは、認知症リスクの高いグループでは、補聴器介入により 3 年後の全般的な認知機能低下が 48% 抑制されたことが示された。難聴は高齢期には有病率が高くなる。難聴対策、補聴器使用の推進は、認知症リスク低減の観点からも、一層啓発が必要な領域である。

はじめに

難聴は、Lancet 認知症予防・介入・ケア国際委員会による 2017 年 report、2020 年改訂、さらに 2024 年 report のいずれにおいても、認知症の修正可能なリスク要因のうち、最も影響力の大きな要因として挙げられている^{1~3)}。高血圧、糖尿

病など脳循環に影響する古典的な認知症危険因子ではない難聴が、有力なリスク要因とされたことは、2017 年 report 当初は奇異と捉えられたり、一部ではエビデンス不十分として重要視されない向きもあった。ただ、2024 年 report に至っては、‘難聴に対処することで認知症のリスクを減少させる’というエビデンスは、以前の Lancet 国際委員会報告時点より強固になっていると明記され、難聴を予防することや難聴に対策をとることの重要性について、前回に増して多くの紙面が割かれている。

I. Lancet 認知症予防・介入・ケア国際委員会による 2024 年 report より

1. 潜在的に修正可能な 14 の認知症リスク要因
ライフコースモデル

Lancet 国際委員会では、認知症のリスク要因の影響力を、人口寄与割合 (Population Attributable Fraction : PAF) によって評価している。PAF は、集団において、もしリスク要因への曝露が無ければ、何%の疾患を減らすことができるかを示す数値である。2024 年 report では、14 のリスク要因に適切に対処することで理論的には世界の認知症の約 45% を防ぐことができるとされた(図 1)。リスク要因間の相対リスク(リスク要因に曝露した場合に、曝露しなかった場合を基準として何倍疾病に罹りやすくなるか)に差がなくても、集団における有病率が高ければ、人口に対する寄与の影響力が大きくなる。難聴の PAF は 7% で、中高齢期の難聴は有病率が高く、また世界的な

— Key words —
難聴, Lancet, 認知症, リスク要因, 補聴器

*Yasue Uchida : 愛知医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 特任教授, 愛知医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 副部長

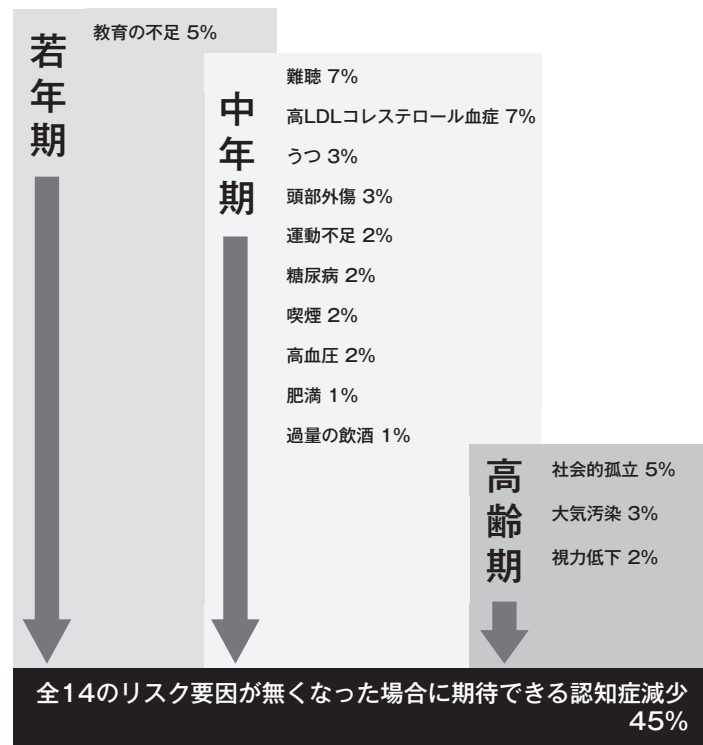


図1 認知症リスク要因ライフコースモデル
各リスク要因と人口寄与割合[PAF, %]

(文献³⁾より著者作成)

人口高齢化をも反映して、難聴の寄与の程度は大きくなっている。

2. リスク低減への取組みの時期

難聴は中年期からのリスクで、本文内で難聴はその後の人生(later life)においても認知症リスクを増加させ続けることを示唆すると述べられている。また、認知症リスク要因の影響力を下げる取り組みは、早ければ早いほどよく、ただし早すぎることも遅すぎることもないとも述べられている。リスクの影響を一生涯通じて低く保つよう、リスク要因に対処することが有益である。

II. 難聴に関する対策、補聴器の効果

一生涯を通じて、認知症のリスクを低減するために勧められる特別な取組みとしては、難聴の予防のために有害な音響曝露を減らすことや、難聴に対策をとること、難聴者が補聴器を利用

しやすくすることがLancet 国際委員会 2024 report 内で述べられている。

補聴器の効果については、‘Hearing loss and hearing aids’のセクションで、最新の研究報告を引用して詳細に解説されている。Yeo BSY らが行った、補聴器使用の認知機能低下への効果を評価するシステマティックレビューとメタ解析の論文が紹介されており⁴⁾、補聴器使用と認知機能低下との縦断的関連の統合解析では、補聴器使用者は非使用者に比べ、長期的には認知機能低下リスクが19%軽減したと報告された。この統合解析では、8本の研究結果が統合されているが、われわれの補聴器に関する報告が1本選出されている⁵⁾。

国立長寿医療研究センター近隣の地域住民を対象とした『国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究：National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (以下 NILS-LSA)』からの報告で、病院受療患者対

象研究と異なり、健康意識や健康度が高い傾向をもつ集団の選択バイアスに課題はあるものの、純音聴力検査結果、認知機能の指標としては Mini-Mental State Examination (MMSE)、補聴器の所持と使用、認知機能に影響すると考えられる様々な交絡因子についての情報をあわせた検討が可能となっている。解析結果は、Yeo BSY らのメタ解析対象論文に採用され、さらに Lancet 国際委員会 2024 report に引用された。NILS-LSA 第 2 次～第 7 次調査データから、個人の重複を含む「難聴あり」該当者 1,193 人(累計データ 3,260 件)を抽出し、認知機能低下を MMSE 27 点以下または認知症と診断がついている場合と定義したところ、補聴器を常に使用している中等度難聴者では、補聴器使用が認知機能低下を有意に抑制するという効果が認められた(オッズ比 0.54; 95% 信頼区間 0.30-1.00, $p = 0.049$)。

他に Lancet 国際委員会 2024 report 内で、単一の介入研究デザインとしてエビデンスレベルの高い無作為化対照比較研究(randomized controlled trial: RCT)による、補聴器の認知機能に対する効果の検討、米国における Aging and Cognitive Health Evaluation in Elders (ACHIEVE) study の結果が強調されている⁶⁾。動脈硬化リスク研究である Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究からの参加者と、新たな登録者で構成された大規模 RCT で、2023 年に第 1 報が公表された。70～84 歳の認知機能正常な難聴者を、補聴器による聴覚介入群と対照群(健康的な加齢のトピックを扱った健康プログラム)に無作為割り付けし、概ね年に 1 回の認知機能評価等の追跡を 3 年間継続するという研究デザインで、977 名が登録された。結果は、977 名の全参加者対象解析では、補聴器群と対照群の間の認知機能に有意差はなかったが、認知症リスクの高い動脈硬化リスク研究(ARIC)コホートでは、補聴器介入により 3 年後の全般的な認知機能低下が 48% 抑制され、中でも言語能力に有意な差が認められた。補聴器の使用は、特に認知症リスクの高い人にとっては、より効果的であるようだと Lancet 国際委員会は考察している。

認知症リスクに対する補聴器の有効性は、観察研究にて有益性を示す結果が増えつつあり、補聴器の使用が認知症リスクを減少させるというエビデンスは一貫していることが述べられている。補聴器が認知症の発症予防や進行抑制に有効であるならば、補聴器使用は社会的コスト削減につながる可能性が高いと考える。

おわりに

補聴器が必要となる中等度以上の難聴があっても、日本の補聴器使用率は先進諸国と比べて低い。加齢に伴い難聴は緩徐に進行するため、難聴の正式な評価を受けることもなく、いつの間にか人とのかかわりを避け、社会活動から遠ざかってしまう恐れがある。認知症に対する薬物治療の開発には多くの期待が寄せられるところではあるが、新薬による治療と違い、難聴対策、補聴器使用は重大な有害事象がないという点で、今後一層注目されるべき選択肢だと考える。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care. Lancet 2017 ; 390 : 2673-2734.
- 2) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Lancet Commission. Lancet 2020 ; 396 : 413-446.
- 3) Livingston G, et al : Dementia prevention, intervention, and care : 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet 2024 ; 404 : 572-628.
- 4) Yeo BSY, et al : Association of hearing aids and cochlear implants with cognitive decline and dementia : A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2023 ; 80 : 134-141.
- 5) Sugiura S, et al : Prevalence of usage of hearing aids and its association with cognitive impairment in Japanese community-dwelling elders with hearing loss. Auris Nasus Larynx 2022 ; 49 : 18-25.
- 6) Lin FR, et al : Hearing intervention versus health education control to reduce cognitive decline in older adults with hearing loss in the USA (ACHIEVE) : a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2023 ; 402 : 786-797.

特集

難聴者への補聴器装用～導入と注意点～

柘植 勇人*

内容紹介

日本での補聴器満足度は欧米と比べて低い状況にある。加齢性難聴をはじめとする難聴者の大半は、補聴器に満足できるはずであるが、実現できていない。難聴者に適切に合わせること（補聴器適合）は決して簡単ではない背景がある。例えば、難聴により聴覚の中枢が変化し「補聴器をつけるとうるさい」という状況を作り出すので、「補聴器から聞こえる音の印象」に基づいた調整だけではゴールにたどり着けないものである。そのため、補聴器装用下の効果測定をしながら調整（フィッティング）を進める必要があるが、日本ではこれが行われずに販売されているケースが多くある。そして、難聴によって発生した聴覚中枢の変化に対して「きこえのリハビリテーション」という発想が必要である。そのリハビリテーションが適切に進み、補聴器の適合するために考慮すべき具体的な内容を記載した。

はじめに

補聴器に対して不満足な思いを持っている人、補聴器はうるさいだけとか、音は聞こえても言葉は聞き取れないとか…あきらめてしまっている人に会った時、大半は何とかなるものであることをぜひ伝えてほしい。本来、加齢性難聴

をはじめとする難聴者の大半は、補聴器に満足できるはずである。この章では、その理由、日本での現状、具体的対応について述べたいと思う。

1. 補聴器に関わる日本での実情と課題

日本では補聴器の普及が欧米と比べて遅れている。そして、購入者の満足度も低い状況にある¹⁾ (図1)。この理由として、日本では誰でも補聴器が販売できることがあげられる。補聴器は、厚生労働省が定める管理医療機器にあたるが、販売においては制限がかかっていない。

実は、難聴者に「補聴器を適合」させることは、決して簡単ではない。本来、専門的な知識と技術を持つ補聴器技能者が、補聴器を着けた状態での効果測定を行いながら繊細な調整を進めていく必要がある。それであっても、調整に難渋することは少なくない。

日本では、メガネ店や家電量販店で購入できることからメガネと同じように認識されているが、実際にはメガネと異なり、すぐに活用できるものではない。難聴による聴覚中枢での変化が補聴器装用時に「うるさい」などの不快感を招くことから、段階的な調整やリハビリテーションが必要である。音に敏感になっていることが多いので、正確な聴力検査をベースに繊細な調整も必要である。高齢者では最適なフィッティングに至るまで数ヶ月を要する。

適切な調整を行う上で、補聴器装用下の効果測定（音場測定）も必要である。長年難聴を患った脳が聞こえの印象を変えてしまうため、本人

— Key words —
補聴器, フィッティング, 医療連携

* Hayato Tsuge: 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 耳鼻咽喉科部長

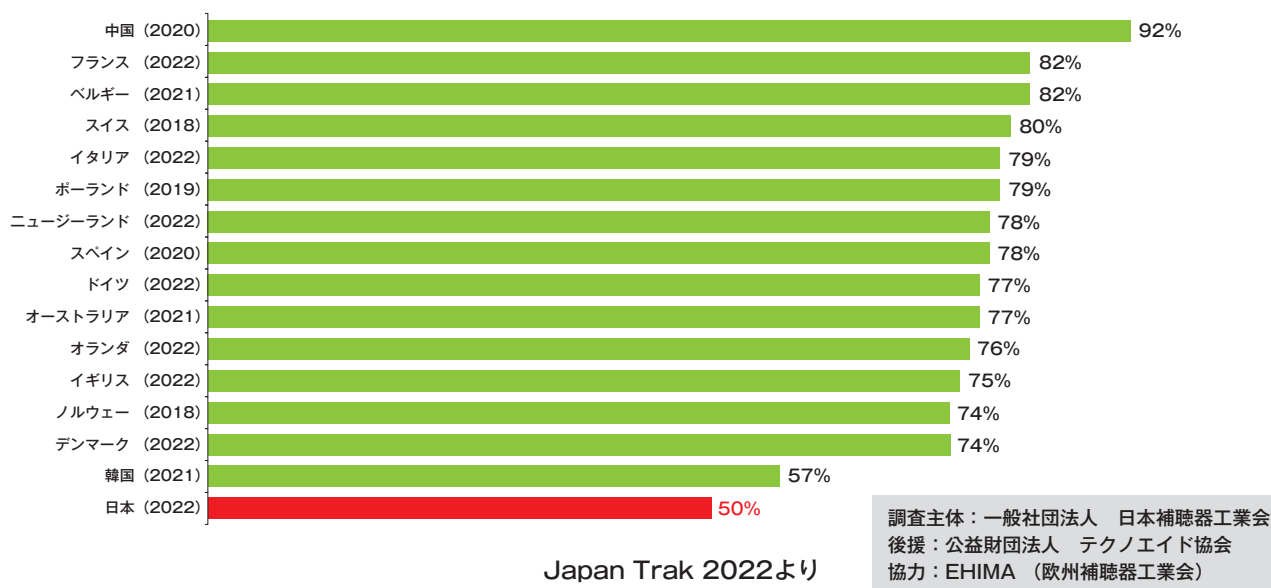


図1 補聴器満足度の比較

の印象だけに基づいた調整では上手くいかないからである。しかし、これが行われずに販売されているケースが、日本では多くみられる。この音場測定設備を設けず、補聴器販売を広く行っている大手のメガネチェーンの補聴器部門トップの方にお話をうかがったことがある。必要であることはご存じだったが、設備投資が難しいことを話され、積極的に見直そうという姿勢はなかった。他のメガネチェーン店も同様の形態であること、実際のクレームが少ないこと、設備投資をしなくても販売できている実情に、すぐに見直さない理由があると感じた。

このような背景があることから、補聴器に満足することができず脱落してしまうケースが頻発している。

一方、補聴器を誰でも販売できる日本と異なり、欧米では、「オーディオロジスト」という国家資格を持つ専門職が関わる事になっている。オーディオロジストを日本語訳すると聴覚士や聴覚訓練士と表現される。

日本では、単純な調整不良であっても、補聴器の印象をわるくして終わっている事例がつかない。満足できていない補聴器に対して、補聴

器の限界と思い込んでしまう理由がある。それは、販売者が補聴器に対する専門的な知識や技術が乏しい場合であっても、親身で丁寧に対応していることが多いからである。

このような状況を打破するため、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会では、補聴器相談医制度により医療連携の推進を強めている。また、加齢性難聴に多い軽中度難聴に対して医療連携と結びつけた公的助成制度の普及に努めているところである。

Ⅱ. 脳の優れた機能がもたらす現象と難聴のリハビリテーション

「補聴器をつけてもうるさいだけ」、「音は聞こえても言葉が分からない」、…

このような印象から、補聴器をあきらめてしまう人、購入しても使わなくなってしまう人が多い状況であることを前述した。メガネと異なり、補聴器はすぐに活用できないからである。それには、脳による機能に関係している。

脳はひそかに聞こえの感度調整を行っている。電車の中のようにやかましい環境では感度を下げるので、イヤホンで大音量の音楽を聴いても

うるさいと感じない。一方、深夜のように周囲が静かになると、少しでも音を聞き取ろうと脳は音に対する感度を上げる。難聴があると、ずっと静かな環境に置かれるので、補聴器のつけ始めは音への感度が上がっており、うるさく感じる。長年の難聴状態に対して聴覚中枢の可塑性が働き、感度があがった状態に変性をきたすからである。

また、脳はひそかに情報を無意識に取捨選択しており、自分にとって必要な音を意識にあげる、という働きをしている。これを「カクテルパーティ効果」といい、ザワザワした環境で会話ができるのは、この働きのおかげである。しかし、補聴器により聞こえの環境が大きく変わると、この機能がすぐには働かない。そのため、どの音が必要かを脳は識別できず、決して大きな音ではない様々な音(例えば食器の音や水道の音)をやかましいと感じる。つまり、様々な音に敏感な状態となる。

この二つの要素が、補聴器のつけ始めに「補聴器をつけるとうるさい」という印象をもたらす。これを当院では「聴覚過敏の壁」と呼んでいる。

とは言え、ほとんどの方は、補聴器をつけて長時間過ごしていると再び聴覚中枢の可塑性が働く。ただし、高齢になればなるほど可塑性が低下するので、補聴器の調整が前に進みづらくなる。そこで「きこえのリハビリテーション」を行い「聴覚過敏の壁」を乗り越える必要がある。以下のポイントが大切である。

まずは、補聴器の専門職(認定補聴器技能者や言語聴覚士)が関わり、正確な聴力検査と音場検査が可能な測定環境のもとで、補聴器フィッティングを行うことが前提である。

そして、

- 補聴器を一日10時間以上装用し、さまざまな音を自ら聞きに行く
 - 我慢できない程の大きな音は申し出る(これは調整が必要である)
 - 1~2週間に一度、こまめに補聴器調整に通い、段階的に進めていく
- このきこえのリハビリテーションは、早くて

も数週間、高齢者では長くかかることが多くなり、3ヶ月以上かかることもある。この期間中には、補聴器の調整を段階的に変化させる。そして、難聴者の周波数ごとの聴力に応じた適切で繊細な調整が行われる。

こうすることで、補聴器の第一印象はやかましいと感じても、適切なフィッティングとリハビリテーションによって次第に変わっていく。

Ⅲ. 補聴器フィッティングと補聴器の効果を測定

補聴器フィッティングとは、補聴器をその人の耳や聴力にあった適切な状態(適合)にすること。つまり、専門性の高い繊細な調整だけではなく、機器の選択、生活状況に応じた提案など、その人にあった補聴器にすることである。この補聴器フィッティングは購入後も継続する。

調整を進めるには補聴器をつけた状態での測定(効果測定)を繰り返すことが必要である。

例えば、次のようなことを調べる。

- 調整した補聴器をつけて、聞こえ具合を測定
- 調整した通りの音がでているか、補聴器の出力を測定
- 調整した補聴器をつけて、ことばの聞き取りを測定

ところが、日本ではこれらが行われていないことが今も多い²⁾。行わなくても、そこそこの調整ができてしまうことから厄介であるが、最適なフィッティングへ導くには不可欠な内容である。

Ⅳ. 医療連携による補聴器フィッティング

補聴器の音づくりには専門の知識や技術を持つ調整者が欠かせない。

日本では、認定補聴器技能者という資格と聴覚専門の言語聴覚士がいる。これらの専門家に補聴器の調整をゆだねることが最良である。ただし、調整をすれば良いというわけではない。調整の前に、医学的に耳や聞こえの状態を正確に把握することは必要であるし、補聴器が適合しているかどうかを判断するのは医療者であるこ

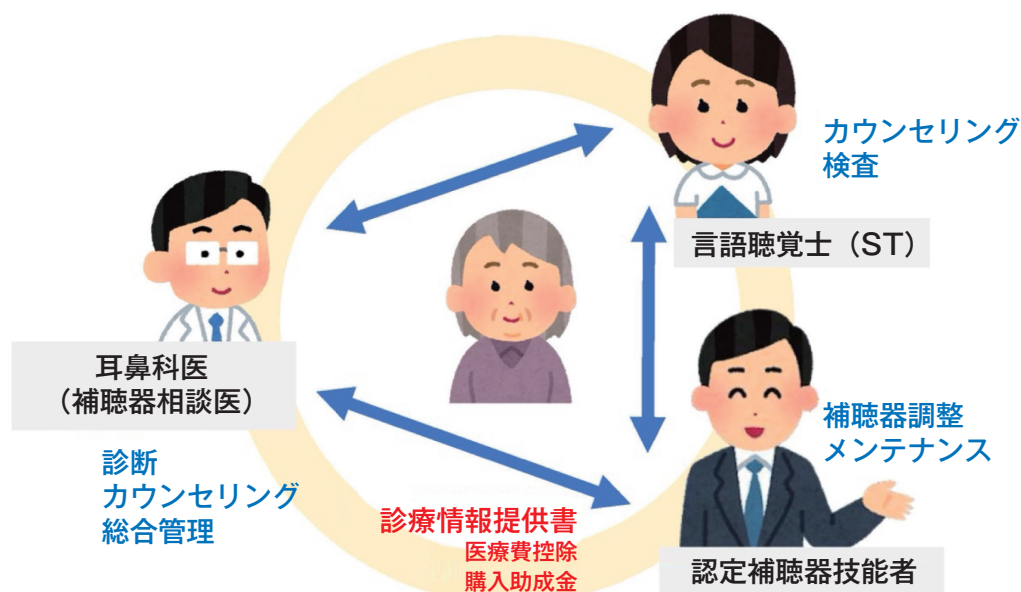


図2 理想的な補聴器フィッティング&リハビリテーション

とが無難である。

そこで、医療連携による補聴器フィッティングという流れが勧められている。補聴器に詳しい医療者、つまり補聴器相談医や聴覚を専門とする言語聴覚士、そして認定補聴器技能者が連携を深めて対応するという医療連携である（図2）。

補聴器相談医とは、補聴器診療に関わる、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会が定めた資格である。聞こえづらいつと感じた時には、耳鼻咽喉科の補聴器相談医の受診を提案している。補聴器相談医は、補聴器を試す価値があると判断すれば情報提供書を作成する。そして、認定補聴器専門店（販売店）あるいは補聴器専門外来を案内する。この両者は、補聴器の選択や調整に必要な設備基準（音場測定等）をクリアしている。つまり、先ほどの効果測定を行うことができる。認定補聴器専門店には認定補聴器技能者が在籍している。通常、貸し出し試聴が可能である。調整が進むと、効果測定の結果が補聴器相談医に提出され、評価される流れとなる。

V. 適切な補聴器フィッティングのために

補聴器を活用するためには、繊細な調整とリハビリテーションが必要なことを述べた。それほど、補聴器のフィッティングは簡単ではないからである³⁾。一般的に、高齢になればなるほど難渋するので、補聴器を始めるタイミングは「その方の生活において聞こえづらさ」を感じた時であり、聴力検査の数値によらない。先延ばしは、聴覚の可塑性を低下させるという点で調整の難易度が上がる。また騒音下での聴き取りは、両耳で聞くことに価値が大きいことがわかってきた。そして、高額な機種でなくても効果はある。補聴器による聴き取りは、補聴器の価格ではなくフィッティングで決まる。

おわりに

難聴者が補聴器に満足されていない場合、その理由を探る必要がある。

その大半は解決できるので、あきらめずに最寄りの補聴器専門外来で相談するように提案してほしい。一方、学会が主導している補聴器相談医制度も道半ばであり、知識や経験にバラツ

キが多い実情があり，現状はセカンドオピニオンが必要な事もある。

そこで，難聴者に補聴器をご提案頂いた際は，少々フォローアップして頂き，補聴器に満足されているかのご確認をお願いできたら幸いである。お手数をおかけしますが，お願い申し上げます。

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) 一般社団法人日本補聴器工業会：JapanTrak 2022 調査報告．https://hochouki.com/files/2023_JAPAN_Trak_2022_report.pdf.
- 2) 柘植勇人：補聴器 update. MB ENTONI 2020；248：1-10.
- 3) 柘植勇人：補聴器が雑音ばかりで聞き取りにくい場合はどうしたらいいのでしょうか？ JOHNS 2023；39(9)：911-915.

特集

高度・重度難聴に対する人工内耳治療

吉田 忠雄*

はじめに

補聴器では対応の難しい高度・重度感音難聴患者が「聞こえ」によるコミュニケーションを取り戻す手段として、人工内耳による治療が行われる。人工内耳は近年の体内埋め込み型デバイスとしては最も成功を収めた機器であり、世界では現在 45 万人以上の方が装用されている。本邦では 1985 年に最初のマルチチャンネル人工内耳の手術が行われ、1994 年には保険適用となった。現在では小児から成人、高齢者まで高度・重度難聴者の唯一の治療として年間 1,000 例以上の手術が行われている¹⁾。

I. 人工内耳のしくみ

通常、音は外耳道を通して鼓膜に振動として伝わり、さらに耳小骨を経て蝸牛へ伝わる。蝸牛内のリンパ液が振動し、有毛細胞により電気信号に変換され脳に伝えられる。(図 1)。補聴器では基本的には外耳道から鼓膜に伝わる音を大きくすることで、音を大きく伝える仕組みであるが、人工内耳は全く異なるものである。人工内耳は、蝸牛に直接電極を挿入し、蝸牛の中(らせん神経節細胞)を直接電気刺激し、聴神経を経由して脳に音の信号を伝える。感音難聴の多くは有毛細胞の脱落によって起こるため、有毛細胞

を介さない刺激により、重度難聴者でも直接らせん神経節細胞の刺激により音感覚を得ることが可能となる。インプラントは通常、耳介の後上方に埋め込まれ、先端の電極は蝸牛の正円窓あるいは正円窓付近の蝸牛を開窓した部位から基底回転へ挿入される。

人工内耳は皮下に埋め込むインプラントに加えて、図 2 のようなスピーチプロセッサと呼ばれる体外装置で構成される²⁾。したがって、手術を行ってすぐに音が聞こえるという訳ではなくスピーチプロセッサを装用し、刺激の強さや範囲などの調整後初めて音が聞こえるようになる。スピーチプロセッサは集音マイク(図 2-①)、電気信号に変換するスピーチプロセッサ(図 2-②)、信号を体内のインプラントに送る送信コイル(図 2-④)、および、スピーチプロセッサと送信コイルを繋ぐケーブル(図 2-③)で構成される。最近では、コイル一体型の体外装置も発売されている。いずれも体内のインプラントと送信コイルのマグネットで頭皮を介して接している。

体内にマグネットが埋め込まれているため、十数年前までは MRI の撮影が原則禁忌であったが、現在手術で用いられているインプラントについては全メーカーで MRI 対応のインプラントとなっている。十数年以上、過去に埋め込まれたインプラントについてはインプラントの種類によって対応が異なるため、MRI オーダー前に耳鼻咽喉科あるいはメーカーへ確認が必要となるが、撮影自体は可能であることが多い。しかし、頭部 MRI ではマグネットの周囲の画像はアーチファクトで不鮮明になることには留意すべきである。

— Key words —

高度難聴, 重度難聴, 感音難聴, 人工内耳

* Tadao Yoshida: 名古屋大学大学院医学系研究科 頭頸部・感覚器外科学講座耳鼻咽喉科 准教授

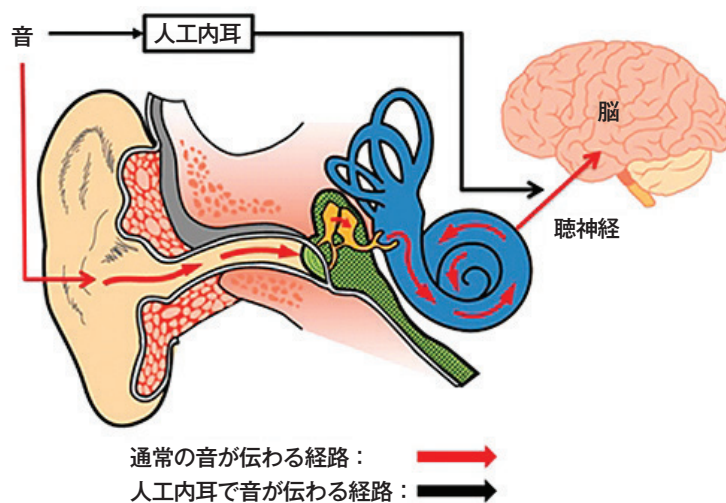


図1 通常の聴覚経路と人工内耳による音の伝わりの経路

(文献2より改変)



コイル一体型体外装置

送信ケーブル③が不要で、マイク①、スピーチプロセッサ②および、コイル④が一体型となっている。

図2 人工内耳の体外装置（耳掛け型（左）とコイル一体型（右））

(文献2より改変)

II. 人工内耳の適応

成人の人工内耳の適応

成人人工内耳適応基準(表1)を示す。標準純音聴力検査では平均聴力レベル 70dB 以上の高度・重度感音難聴の症例から適応となる。70～90dB

では補聴器装用の効果が乏しく装用下の最高語音明瞭度 50% 以下が適応の基準である。過去の基準と比較して、語音聴力をより重視した適応基準となった。慎重な適応判断を要するものとして後迷路性病変や中枢性聴覚障害の合併が挙げられているが、これは人工内耳のしくみで説

表 1 成人人工内耳適応基準(2017)

本適応基準は、成人例の難聴患者を対象とする。下記適応条件を満たした上で、本人の意思および家族の意向を確認して手術適応を決定する。

1. 聴力および補聴器の装用効果 各種聴力検査の上、以下のいずれかに該当する場合。 i. 裸耳での聴力検査で平均聴力レベル(500Hz, 1000Hz, 2000Hz)が90dB以上の重度感音難聴。 ii. 平均聴力レベルが70dB以上、90dB未満で、なおかつ適切な補聴器装用を行った上で、装用下の最高語音明瞭度が50%以下の高度感音難聴。
2. 慎重な適応判断が必要なもの。 A)画像診断で蝸牛に人工内耳を挿入できる部位が確認できない場合。 B)中耳の活動性炎症がある場合。 C)後迷路性病変や中枢性聴覚障害を合併する場合。 D)認知症や精神障害の合併が疑われる場合。 E)言語習得前あるいは言語習得中の失聴例の場合。 F)その他重篤な合併症などがある場合。
3. その他考慮すべき事項 A)両耳聴の実現のため人工内耳の両耳装用が有用な場合にはこれを否定しない。 B)上記以外の場合でも患者の背景を考慮し、適応を総合的に判断する事がある。 C)高音障害型感音難聴に関しては別途定める残存聴力活用型人工内耳ガイドライン(日本耳鼻咽喉科学会 2014)を参照とすること。
4. 人工内耳医療技術等の進歩により、今後も適応基準の変更があり得る。海外の適応基準も考慮し、3年後に適応基準を見直すことが望ましい。

(出典:平成29年5月19日 日本耳科学会 承認 平成29年6月16日 日本耳鼻咽喉科学会 承認 <https://www.otology.gr.jp/about/guideline.php>)

明した通り蝸牛のらせん神経節を刺激してもその先の経路である聴神経や中枢の障害がある例では人工内耳の装用効果が得られにくい可能性があるからである。

小児の人工内耳の適応

小児に対する人工内耳の適応基準は本邦では1998年に2歳以上の小児に対しての適応が示されて以降、2006年の改定で1歳6ヶ月以上、2014年の改定で1歳以上、現在では2022年の改定で体重8kg以上または1歳以上と徐々に低年齢化が進んできた。これは、新生児聴覚スクリーニングの普及による難聴の早期発見、早期の療育開始が推奨されていることや早期の人工内耳装用による術後成績の向上などが要因として挙げられる。高度・重度難聴児では、生後12ヶ月以前に人工内耳の装用を開始した群では、それ以降に装用を開始した群よりも高い言語能力を有していたという報告³⁾があり、将来的にはさらに低年齢化の方向に進むことも予想される。現在、低

年齢化を進める上での問題点としては1)身体が小さいことによる麻酔・手術侵襲の問題、2)発達の途上であるため正確な聴覚評価が困難であるということが挙げられている。海外からは1歳未満の手術合併症の増加は認められないとの報告⁴⁾があり、生後6ヶ月以上から手術適応となっている国もある。診断および療育について小児を専門とする言語聴覚士が少ないことなど現状では様々な問題点もあり⁵⁾、今後の課題である。

Ⅲ. 人工内耳治療の近年の進歩

残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) の適応基準が2014年に示され、低音域に残存聴力を有する症例に対しても人工内耳の適応が拡大した⁶⁾。EASは近年の電極の改良や手術手技の改良により、蝸牛に人工内耳電極を挿入しても残存した聴力を保つことが可能となり、残存した低音域に対し補聴器のように音響刺激を入れ、聴力閾値が高い高音域には人工内耳による電気刺激を入れるハイブリッド型の

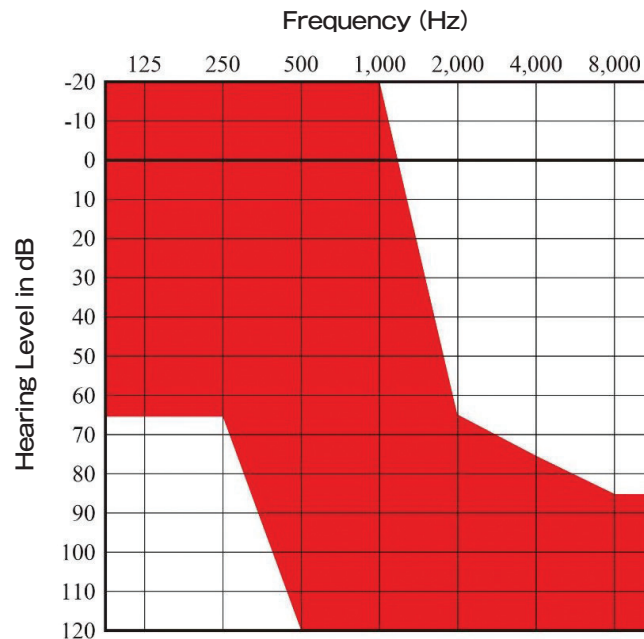


図3 残存聴力活用型人工内耳(EAS)の適応聴力像

(文献6)

人工内耳である。2023年にはプロセッサの能力向上等により、さらに適応聴力範囲が広がった(図3)。EASの適応となる高音障害(急墜)型難聴患者では、一般に進行性の難聴を示すことが多く手術後は低音部の音響刺激が有効であっても、将来的には低音部まで人工内耳の電気刺激が必要となる場合もある。2023年10月から通常の長さの人工内耳電極がEASの保険適用となり、必要時は音響刺激をオフにして通常の人工内耳として使用するなどシームレスな移行が可能となった。

おわりに

人工内耳などの補聴機器は日々進化しており、その適応も時代により変化する。一側性高度・重度難聴など現在本邦では人工内耳の適応となっていない難聴でも、海外ではすでに多くの国で適応となっている。補聴機器の特性や限界をよく理解し、適応基準に照らして適切に補聴を進めていくべきである。

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) Kashio A, et al : Cochlear implants in Japan : Results of cochlear implant reporting system over more than 30 years. *Auris Nasus Larynx* 2021 ; 48 : 622-629.
- 2) (一社)日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 : Hear well Enjoy life. - 快聴で人生を楽しく. 難聴治療の最前線. 進化し続ける人工内耳とは? , 2024年7月29日閲覧, <https://www.jibika.or.jp/owned/hwel/news/015/>
- 3) Cowan RSC, et al : Longitudinal outcomes of children with hearing impairment (LOCHI) : 5 year data. *Int J Audiol* 2018 ; 57 : S1-S2.
- 4) Colletti L, et al : Cochlear implants in children younger than 6 months. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2012 ; 147 : 139-146.
- 5) 高木明 : 高度難聴児の診療と療育. 先天性重度難聴児への早期介入の現状と課題. *小児耳鼻咽喉科* 2022 ; 43(1) : 24-29.
- 6) (一社)日本耳科学会 : 残存聴力活用型人工内耳 EAS (electric acoustic stimulation) 適応基準. 2023.

特集

大学病院におけるめまい診療の最前線

岩崎 真一*

はじめに

めまいの原因は、末梢前庭、中枢神経系、循環器系、心因性など多岐にわたり、患者の訴えも様々であることから、診断に苦慮することも多い。一般のクリニックの診療において、めまいを訴える患者の症状や所見が典型的でない場合は、診断がつかず、大学病院をはじめとする専門機関に紹介することが多いと思われる。本稿では、クリニックからご紹介いただいためまい患者に対して、筆者の勤務する名古屋市立大学のめまい外来で実際に行っている診療内容について紹介する。

I. めまい患者の問診・診察

まずは、紹介状を読んだうえで、あらためて問診を行うようにしている。めまいの性状や誘引、持続時間、随伴症状等について、出来るだけ詳細に尋ねるようにしている。さらに、検査の待ち時間などに、めまいの重症度を評価する Dizziness Handicap Inventory (DHI)、うつや不安など心因の要素を評価する Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)、持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) の増悪因子について評価する

Niigata PPPD Questionnaire (NPQ)、めまい関連症状の強さを評価するめまい症状尺度短縮版 (VSS-sf) の 4 つの質問票に回答してもらい、診断の参考にしている。

II. めまいの検査

1. 初診時の検査

初診時の外来では、純音聴力検査に加えて、歩行検査、起立検査、足踏検査により体平衡の評価、注視・頭位・頭位変換眼振検査による眼振の評価、Head Impulse Test (HIT) による半規管障害の有無についてのスクリーニングを行う。この段階で良性発作性頭位めまい症 (BPPV) と診断されれば、Epley 法や Lempert 法などの頭位治療をその場で行っている。さらに、指鼻試験や手回内・回外試験、膝踵試験を行い、小脳症状の有無について調べ、必要に応じて下肢の振動覚検査、徒手筋力検査を行っている。立ちくらみのある患者に対しては、シェロングテストも追加して行い、起立性調節障害の有無についての判定も行っている。

2. 予約で行う検査

初診時に診断のつかない患者や半規管障害の評価が必要とされる患者には、前庭機能検査を予約し、別の日に検査を行っている。前庭機能検査を行う日には、ビデオ眼振図 (VNG) 検査、温度刺激検査 (カロリックテスト)、video Head Impulse Test (vHIT)、前庭誘発筋電位検査 (VEMP)、重心動揺検査を同日に行っている¹⁾。

—Key words—
めまい、平衡障害、video head impulse test、前庭誘発筋電位検査、前庭リハビリテーション

* Shinichi Iwasaki: 名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 教授

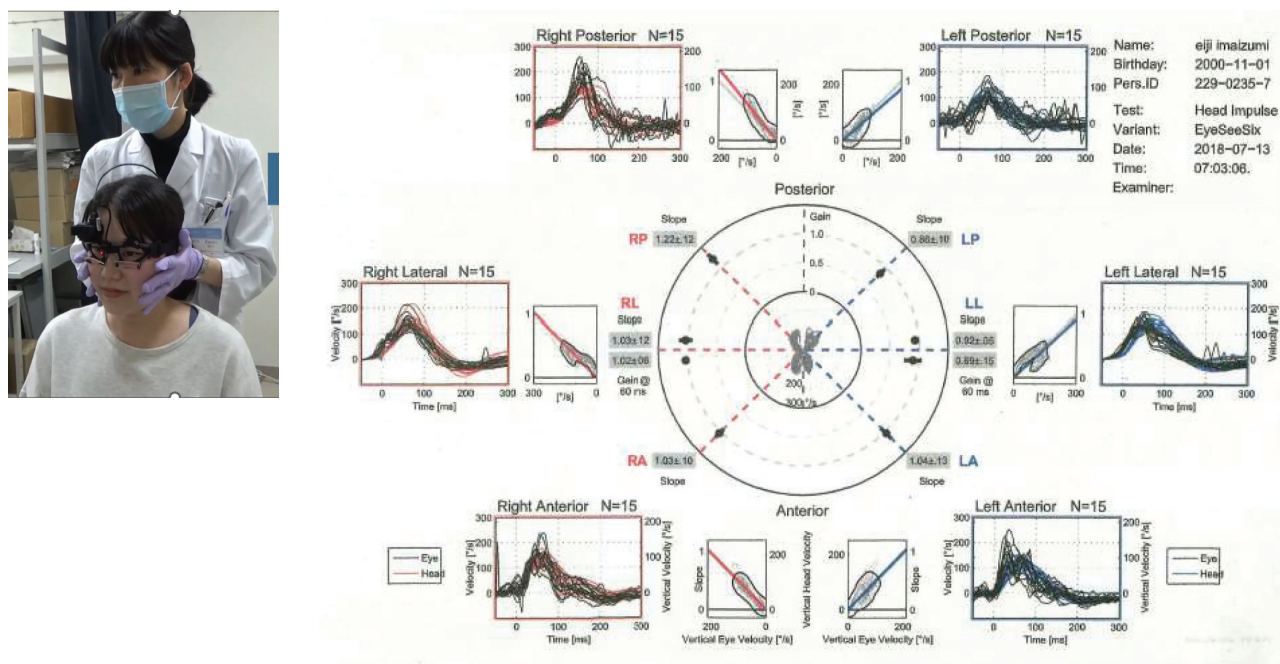


図1 video Head Impulse Test (vHIT)

左図：vHITの記録方法。ゴーグルを付けた状態で頭部を急速に動かす。

右図：vHITの出力図。左右6つの半規管の前庭動眼反射の波形とゲインが示される。

頭部の速度が黒色線、眼球の速度が赤線(右側)あるいは青線(左側)で表示される。

Right Posterior：右後半規管，Right Lateral：右外側半規管，Right Anterior：右前半規管，Left Posterior：左後半規管，Left Lateral：右外側半規管，Left Anterior：左前半規管。

・VNG 検査

赤外線 CCD カメラで眼球運動を記録し、眼振や異常眼球運動の定量評価を行うとともに、滑動性眼球運動、急速眼球運動、視運動性眼振の記録を行い、小脳・脳幹の機能評価を行う。

・温度刺激検査(カロリックテスト)

冷風(26℃)および温風(46℃)を外耳道に送風することにより外側半規管を刺激し、誘発される眼振の強さを計測することで、外側半規管機能の評価を行う。

・vHIT

頭部を急速に動かした際の眼球運動を記録することにより、半規管機能の評価を行う。頭部を動かす方向によって、左右の外側・前・後半規管それぞれの機能評価が可能である(図1)。

・VEMP

大きなクリック音や短音刺激によって、胸鎖乳突筋や眼窩下方で記録される筋電図反応を記録することによって、耳石器機能の評価を行う(図2)。胸鎖乳突筋から記録される筋電位は前庭誘発頸筋電位(cVEMP)と呼ばれ、耳石器のうちは球形囊の機能を反映し、眼窩下方で記録される筋電位は前庭誘発眼筋電位(oVEMP)と呼ばれ、卵形囊の機能を反映する。

・重心動揺検査

検査台の上に、開眼・閉眼の状態得起立し、その動揺を記録・分析することで体のバランスを客観的に評価する。検査台の上にフォームラバーを置いた状態で身体動揺の記録を行うラバー負荷検査では、前庭障害の有無についてのスクリーニングが可能である(図3)。また、身体動揺の周波数解析は、機能性めまいの診断に役立つ。

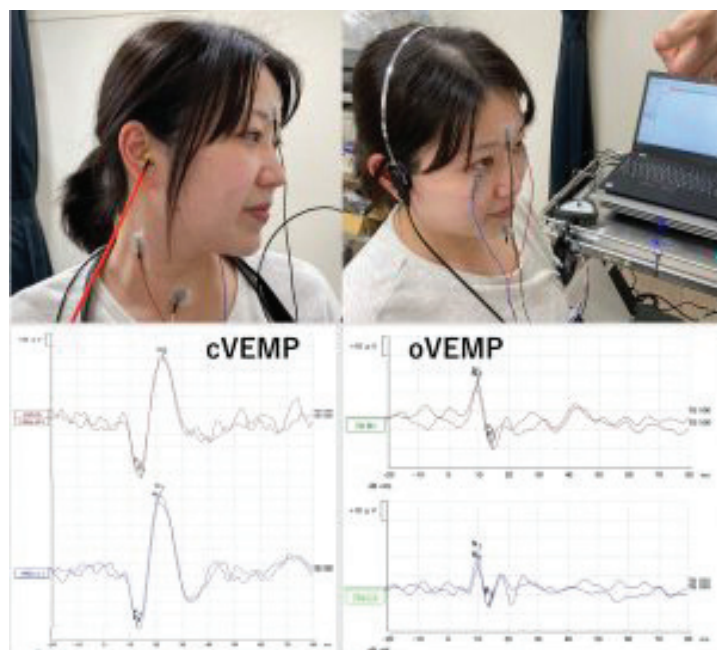
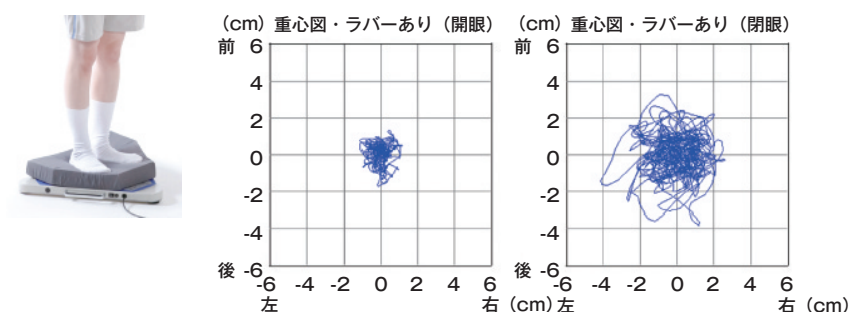


図 2 前庭誘発筋電位検査(VEMP)

左図：前庭誘発頸筋電位検査(cVEMP)。両側の胸鎖乳突筋より記録する。
健康者では左右対称の 2 峰性の反応が記録される。

右図：前庭誘発眼筋電位検査(oVEMP)。両側の眼の直下より記録する。
健康者では左右対称の 2 峰性の反応が記録される。



解析項目	ラバーなし		ラバーあり		ラバー比 (あり/なし)	
	開眼	閉眼	開眼	閉眼	開眼	閉眼
面積	1.90	5.04	3.34	19.93	1.76	3.95
面積ロンベルグ率	2.68		5.97			
速度	1.06	2.31	1.82	6.89	1.73	2.98
速度ロンベルグ率	2.20		3.79			

ラバーロンベルグ率 (速度)
3.79 (特異度80%以上)

閉眼ラバー比 (速度)
2.98 (特異度80%以上)

(末梢) 前庭障害の可能性 (★) 判定

Aa

Aa : 前庭障害を有する可能性が非常に高い

Ab : 前庭障害を有する可能性が高い

B : 前庭障害の可能性はある

C : 前庭障害がめまい平衡障害の主因である可能性は少ない

図 3 ラバー負荷重心動揺検査

左図：重心動揺検査のプラットフォームの上にラバーを置いた状態で起立し、重心動揺を記録する。

右図：ラバー負荷重心動揺検査の出力図。重心動揺の記録図と、前庭障害の可能性判定が出力される。

Ⅲ. めまいの診断

筆者の施設では、週に1回めまいカンファレンスを開いて、その1週間の初診患者全員の病歴、質問紙票、前庭機能検査所見についてプレゼンテーションを行い、全員で議論した上で、診断と治療方針について決定する。診断の難しい症例について相談するだけでなく、全ての症例について検討することにより、担当医による治療方針の違いの解消と、全体としてのめまい診療のレベル向上がなされるようにしている。このカンファレンスには、めまい診療を行う医師だけでなく、後期研修医や検査技師、前庭リハビリテーションを行う理学療法士にも可能な限り参加してもらっている。

Ⅳ. 前庭リハビリテーション

前庭リハビリテーションは、頭部と眼の運動による前庭動眼反射の利得の増加を図る訓練と、臥位や座位、立位での前庭脊髄反射を強化する訓練によって構成される。①前庭適応(adaptation) ②慣れ(habituation)、③他の感覚での代行(substitution)、の3つを促進することによって、前庭機能の回復と前庭症状の軽減を図り、末梢前庭障害に起因するめまい・平衡障害の改善を目的に行われる²⁾。筆者の施設の特徴の一つとして、理学療法士による前庭リハビリテーションの指導が行われていることが挙げられる(図4)。末梢性めまいの重症例や恐怖感の強い症例に対して、高い効果が得られている。

おわりに

名古屋市立大学病院のめまい外来で行われているめまい診療の流れにつき紹介した。詳細な



図4 理学療法士の指導による前庭リハビリテーション

問診と詳細な前庭機能検査、カンファレンスに基づく診断と治療方針の決定がなされており、通常の治療に加えて、理学療法士による前庭リハビリテーションの指導が行われている。めまいの診断や治療に難渋する症例は、当院を含めめまいの専門機関に是非ご紹介いただきたい。

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) 一般社団法人日本めまい平衡医学会編：「イラスト」めまいの検査 改訂第3版. 診断と治療社, 東京, 2018 ; 98-119.
- 2) 浅井友詞, 岩崎真一編：前庭リハビリテーション-めまい・平衡障害に対するアプローチ 第2版, 三輪書店, 東京, 2023 ; 48-75.

特集

めまい専門診療所におけるめまい診療のコツ

中山 明 峰*

はじめに

「難聴・めまい」を特集した本章では、大学病院と診療所を分けて取り上げている。筆者は診療所の担当だが、当施設では一般の耳鼻咽喉科診療は行わず、大学時代と同様の設備を備えた専門施設となっているため、企画の意図に合っているのか不安に感じている。そこで、まずは当施設の設立経緯を述べたい。

耳鼻咽喉科に入局してすぐに、「めまい」に魅了され、大学院卒業後もさらに「めまい」を極めたく米国留学した際、メニエール病学会で出会った二人の医師、Arenberg 医師と Epley 医師が自分の人生を変えた(図 1)。Arenberg 医師はメニエール病専門のクリニックを開業し、内リンパ嚢開放術に専念、さらには「フィンセント・ファン・ゴッホがメニエール病だった」という内容を科学誌¹⁾に発表するなど、その専門性の高さに強い感銘を受けた。一方、Epley 医師とは Epley 耳石置換法がまだ国際的に知られていなかった頃に出会った。(図 1)。当時、彼は世界的に有名な HF Schuknecht 教授が提唱した BPPV (Benign paroxysmal positional vertigo) のクプラ結石仮説を否定し、カナル結石仮説を唱えていた。彼に会って感銘を受け、クリニックでの研修を懇願した結果、彼のデータを基に論文を発表することができた²⁾。彼の「自分の見たものが一番正し

い」という考え方に大きな衝撃を受けた。こうした師匠たちの思考に影響を受けつつ、2010 年に名古屋市立大学で睡眠医療センターの設立に携わり、「メニエール病の睡眠障害」³⁾に関する研究を報告した。

このような背景で約 35 年間大学病院勤務後、2021 年にめまい専門クリニックを開業した。専門医研修病院であれば日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会が決めた規則に従った設備を整える必要がある。一方、一般診療所における「難聴・めまい」を診断する設備や治療スキルは様々である。当施設は特殊であるが故、診療所として「難聴・めまい」を語るには迷いがあった。苦悩した末、伝えられることは二点に集約できると考えた。ひとつは、診療所でも Arenberg 医師や Epley 医師のように世界の医療を変えることは可能であり、その発見はフレンツェル眼鏡でできたことを伝えることである。もう一つは、患者が頻繁にセカンドオピニオンを受けるため、患者からのそれまでの診療に対する不満に対応することである。後者に重点を置いてこれから述べるが、決してそれぞれの診療所を不愉快にする目的ではなく、情報が何か役に立てればという思いで記している。

患者が診療所でのめまい診療に満足しない理由

1. 患者が期待する医療者の姿勢

患者にとってめまいは謎の病気で、脳や重篤な疾患を思い描いて不安になることが多い。最近では脳の検査ができる診療所が増え、めまい

— Key words —
めまい, 耳鳴り, 診療所, 心因性, PPPD

* Meiho Nakayama: めまいほう睡眠めまいクリニック 院長



図1 左IK Arenberg 医師、右JM Epley 医師

左の写真は Arenberg 医師と筆者、右の写真は Epley 医師と筆者である。故 Epley 医師がいつも耳石の移動を説明してくれた三半規管のモデルは、CD ケースにおもちゃの腕輪を貼り付けたものであり、世界を変える学問が一般診療所からでも発見できることを学んだ。

患者の多くが脳神経外科を訪れた後に耳鼻咽喉科を受診するが、「異常なし」と言われ続けることに不満を持っている。耳鼻咽喉科でもただ「異常なし」とだけ言われると、患者は「異常がないなら来た意味がない」と感じてしまう。また、耳鼻咽喉科で病名だけ伝えられ投薬されても、どんな病態なのか、薬の作用や治療経過などについて知りたがっている。

多くの患者はインターネットで病気を調べ、情報が多すぎて逆に不安が増し、医師に対する不信感を抱くこともある。よくあるのは、前医で「耳石の病気」とだけ説明され、薬を処方されても改善せず、さらにインターネット情報で投薬は効果を示さない、そして Epley 耳石置換法があることを知ると、それを伝えなかった、または行わなかった主治医に対し強い不信を抱き、結局セカンドオピニオンを受ける羽目になる例もある。特に、日本めまい平衡医学会めまい相談員資格を持つ診療所に対する期待値が高いだけ、それなりの対処が期待されている。

2. 診療所の環境

聴覚障害を伴うめまい患者は、「リクルートメント現象」で聴覚過敏になることがある。小児の

泣き声がストレスになるので、特に初診時には患者の体調を配慮し、聴覚過敏が疑われる場合は別室で待機させるようにしている。また、外来が混雑している場合、緊急性がないと判断すれば最後の時間に診察を回すこともある。

めまい検査の設備投資は診療所には大きな課題である。しかし、めまい患者は専門の検査に対する期待も強い。当施設で検査を受けた患者から頻繁に聞く感想が二つある。一つは、こういう検査があるのに、なぜ前医が教えてくれなかったか悔しい、ということである。二つ目、検査を受け説明を聞いただけで症状が軽くなった気がする、ということである。つまり、めまい患者は投薬されることよりも、症状に対する理解を欲している。

検査設備投資には設置空間の問題もある。当院では「yVOG[®]」^(注1)を使っているが、保険適用の新しいヘッドインパルス検査機器と接合できず、機器が増えるたびにスペースを圧迫する。ただ、以前は大きなドラムで optokinetic test^(注2)を行ったものが今では小さなモニターに、ペンの代わりにデジタルで記録でき、機器もコンパクトになっている(図2)。今後は一台で全ての検査ができる機器の開発を期待したい。



図 2 実際の前庭機能検査空間

当施設の前庭機能検査を示す。このほか、ボックス型の聴力検査室、ヘッドインパルス検査、ベッドの下に重心動揺計がある。

3. 病態解明不足に対する不満

例えば初診で突発性難聴と診断され治療を受けた後、一定期間後再発する症例がある。同じクリニックに再診した際、主治医から「メニエール病かも」と説明されることがある。患者は病名だけでなく、その病態についても詳しく知りたがるため、「かも」という確信できない診断に強い不信を抱く。また、一方の耳で低音障害がある場合、A 施設では低音型感音難聴、B 施設では突発性難聴、C 施設ではメニエール病と異なる診断を受けると、患者は混乱して不安になる。実際、これらの病名は症候から付けられたもので、病態は共通している可能性がある。慎重な問診と検査結果に基づいて病態を推測し、それに応じた説明と治療方針を示すことで、誤解を防ぐことができる。例えば、「現時点では A が考えられるが、病態には X の可能性があり、再発した場合初めて C となることがある。ただし、薬はどちらのケースにも有効」と説明するといった具合である。

最近、持続性知覚性姿勢誘発めまいの報告が

増えているが、根拠に基づく解明や治療がまだ確立されていない。しかしインターネット上で様々な情報が錯綜し、誤診や不適切な治療から状態が悪化するケースもある。元々、めまい患者は多くのストレスを抱え、繊細なため、心因的な要因を軽視すると、後に診療が困難になることもある。

(注 1) yVOG (ワイボーグ) : 眼球運動を計測するシステムで、良性発作性頭位めまいやメニエール病などのめまいを検査する医療機器である。赤外線カメラを内蔵した眼鏡を患者が装着し、眼球運動の映像を記録してコンピューター処理することで、めまいや平衡機能に関する情報を得ることができる。

(注 2) optokinetic test (OKP) : 視標を等加速で加速・減速させて視運動性眼振(optokinetic nystagmus, OKN)を検査する手法である。正常な場合は眼振が触発され、緩徐相速度を拡大するとドーム状になる。視運動性眼振とは、外界が大きく動くときに起こる眼球の運動である。たとえば、電車の中で車窓の景色を眺めているときに、流れていく風景を追うような遅い眼球運動(緩徐相)と、リセットのための速い眼球運動(急速相)が繰り返される。

筆者は心因性めまいに対して心理や精神医療の経験⁴⁾があり、初診時には30分以上をかけて症状に傾聴し、さらに診療計画を説明し、患者の「認知」を確認する。このステップは、後のメンタルケアや認知行動療法を行うための準備となる。また、診療所には非常勤精神科専門医の外来があり精神面については専門診療を委ねている。

まとめ

一般診療所でも、できるだけ内耳・前庭機能検査機器を揃え、患者が望む診療環境を整えることができるならば、高度な「難聴・めまい」診療が可能である。ただし、めまい、難聴、耳鳴患者は繊細なので、対応に配慮が必要である上、主治医は確立された知識に基づき、患者に理論的に説明することが必要である。

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。

引用文献

- 1) IK Arenberg, et al : Van Gogh had Meniere's disease and not epilepsy. JAMA. 1990 ; 25 : 264:491-493.
- 2) Nakayama M,et al : BPPV and variants : improved treatment results with automated, nystagmus-based repositioning. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 ; 133 : 107-112.
- 3) Nakayama M,et al : Impaired quality of sleep in Meniere's disease patients. J Clin Sleep Med. 2010 ; 6 : 445-449.
- 4) 中山明峰, 他 : めまい患者に対する集団精神療法. Equilibrium Research 1998 ; 57 : 588-595.

特集

難聴・めまいに対する耳科手術

岡野 高之*

内容紹介

難聴はあらゆる年齢層の人々が罹患する頻度の高い身体障害である。難聴の原因は多岐に渡るため、そのすべてに手術が有効というわけではないが、伝音難聴の治療法は進歩しており、鼓膜形成、鼓室形成術、アブミ骨手術、人工聴覚器により、多くの伝音難聴の病態で聴力の改善が期待できるようになった。専門医の診察のもとに個々の症例において最善の治療法に患者が前向きに取り組みながら、聴力の改善を通して生活の質を改善することが望まれる。一方、末梢性めまいについては、ふらつきや浮動感を含めた平衡障害の約4分の1を占めるものの、手術は比較的少数の症例に適用される治療法であり、その危険性と効果や限界について理解することが重要である。

はじめに

WHOの調査によると、世界の聴覚障害者の人口は、全人口の5%以上にあたる約4億3,000万人とされており、難聴はあらゆる年齢層の人々が罹患する頻度の高い身体障害と言える¹⁾。難聴の改善やコミュニケーション能力を向上させるために、従来さまざまな介入が行われてきたが、

その方法は、病因や難聴の程度、難聴者が置かれた社会的環境によって様々である。難聴の病態や治療は多岐にわたるが、難聴に対する手術治療は主として外耳や中耳の損傷や炎症が原因である伝音難聴に対して行われるものであり、本稿ではまず中耳の伝音機構を再建することで聴力を回復させる手術について概説する。

また末梢性めまいは、ふらつきや浮動感を含めた平衡障害の約4分の1を占め、12ヵ月有病率は5%、年間発生率は1.4%である。有病率は年齢とともに上昇し、男性より女性の方が約2～3倍高い²⁾。末梢性めまいの治療には、物理療法(めまいリハビリテーション)、および生活習慣の改善、などのさまざまな方法があるが、難聴とは対照的に、手術で改善が期待できる疾患は比較的少なく、主に特定の原因に対してのみ行われるのが現状であるため、個々の疾患に対する手術治療を概説する。

I. 難聴治療における手術治療の位置付け

音情報は外耳、中耳、内耳を経て、中枢の聴覚伝導路に伝えられて、側頭葉の一次聴覚野で音として認識される(図1)。このうち耳介や外耳道は外耳に分類され、先天性および後天性の外耳道狭窄や外耳道閉鎖、耳垢栓塞などが頻度の高い難聴の原因となる。中耳は鼓膜の内側の含気腔であり、耳管を通して鼻咽頭から換気され圧調節が行われている。中耳には音増幅機構であるツチ骨、キヌタ骨、アブミ骨の3つの耳小骨が収められている。中耳が原因の難聴については、中耳炎や真珠腫、先天性中耳奇形、耳硬

— Key words —
伝音難聴、鼓室形成術、アブミ骨手術、メニエール病、末梢性めまい

* Takayuki Okano: 藤田医科大学ばんだね病院 耳鼻咽喉科教授

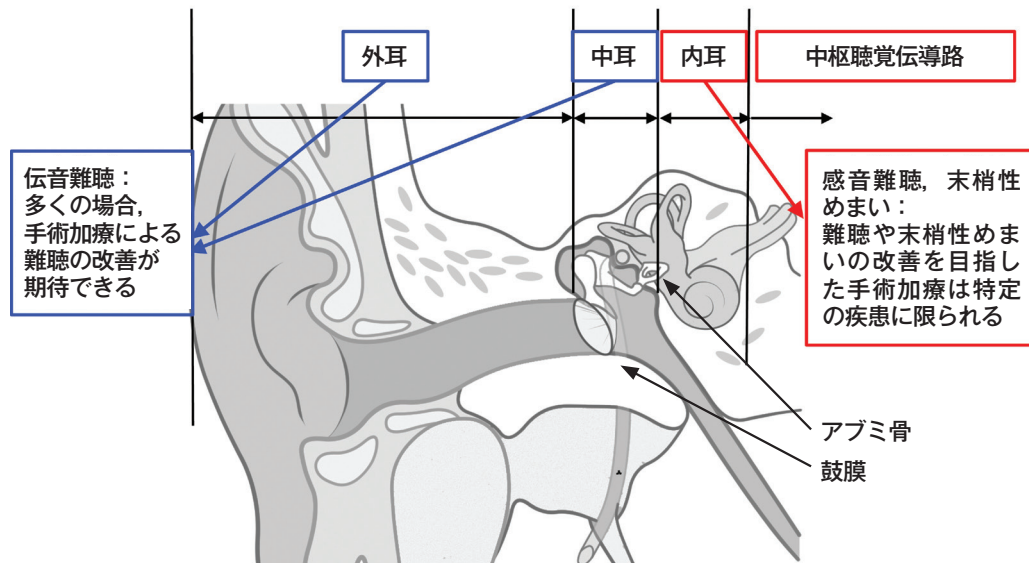


図1 聴器の模式図と難聴・めまいの手術の適応(著者作成)

聴器における外耳、中耳、内耳、中枢聴覚伝導路の区分を示す。伝音難聴の多くの症例で、手術加療による難聴の改善が期待できるが、感音難聴や末梢性めまいの改善を目指した手術加療は特定の疾患に限られる。

化症などが挙げられる。外耳や中耳の伝音機構が障害される難聴を伝音難聴と呼び、多くの伝音難聴の場合、外耳中耳の手術や補聴器、あるいはその組み合わせで対処される。一方、内耳や中枢聴覚伝導路の障害が原因で生ずる難聴を感音難聴と呼び、先天性難聴や加齢性難聴、薬剤性難聴、騒音による難聴などがその病態として挙げられる。内耳障害に対しては人工内耳を除くと一般に手術適応とはなりにくい、外リンパ瘻に対しては手術によりめまいや難聴が改善する可能性がある。軽度から中等度の感音難聴は補聴器の適応となるが、高度から重度の感音難聴の場合は人工内耳植込術が必要となる場合も少なくない。伝音難聴と感音難聴が混在する伝音難聴と感音難聴の混合型難聴は、依然として改善が困難な疾患である。また中枢聴覚伝導路の障害が存在する場合、補聴器や人工内耳を装用しても言葉の聞き取りについては、改善効果が一般に得られにくい、しばしば対応に苦慮する。

Ⅱ. 伝音難聴に対する手術加療

伝音難聴を起こしやすい病気には、慢性穿孔性中耳炎、癒着性中耳炎、中耳真珠腫、などのほか、耳小骨の離断、固着などをきたす中耳先天奇形、耳硬化症、外傷性耳小骨離断等がある。これらはすべて鼓室形成術や鼓膜形成術といった手術の適応となる。とくに中耳真珠腫はめまいや顔面神経麻痺などの合併症を引き起こす可能性があり、また再発することも少なくない中耳疾患であり、しばしば難度の高い中耳手術になりうる。サーファーズイヤーと称される外骨腫や先天性外耳道狭窄も伝音難聴を生ずることから、手術の対象となる。

1. 鼓膜形成術

慢性中耳炎や外傷などで生じた単純な鼓膜穿孔に対しては、主に聴力の改善を目的に鼓膜形成術が行われてきた。現在は筋膜や脂肪組織、軟骨などが鼓膜の再建材料として用いられ、再建材料を組織接着剤(フィブリン糊)等で接着させて穿孔を閉鎖する手術で、局所麻酔または全身

麻酔下に行われる。鼓膜形成術と後述の鼓室形成術はともに、従来から行われる顕微鏡手術に加えて、近年では画像機器の高性能化により内視鏡下の耳科手術も行われており、操作対象に近接しより鮮明な視野のもとで手術が可能となっている³⁾。さらに自家組織を採取しない方法として、塩基性細胞増殖因子(bFGF)を添加したゼラチンスポンジ(リティンパTM)を用いた鼓膜再生療法が保険診療として行われており、外来診察でも可能な手技であることから、より低侵襲な鼓膜形成術が可能となっている⁴⁾。

2. 鼓室形成術

耳小骨の病変や中耳腔の石灰化・肉芽組織や真珠腫などの病的組織、乳突腔の病変を伴う場合は、鼓膜形成術だけでは病態改善に不十分なことが多いので、鼓室形成術を行う必要がある。鼓室形成術の主な目的は、(1)耳漏や耳垢の貯留を停止させる、(2)難聴を改善させる、(3)将来起こりうる合併症を未然に防ぐ、の3つとなる。耳漏を停止させることで補聴器の装用が容易となる例も少なくない。上記の3つの目的を達成するために鼓室形成術では、中耳腔の病的組織の除去、鼓膜の形成、含気された中耳腔の形成、耳小骨連鎖の再建が行われる。障害された耳小骨連鎖の再建には、軟骨や自家皮質骨、人工耳小骨などを使い、耳小骨の伝音連鎖が回復することで、聴力の大きな回復が期待できる。鼓室形成術は全身麻酔下で行われることが多く、したがって数日から1週間の入院を要することが多い。

3. アブミ骨手術

耳硬化症はアブミ骨が固着し動かなくなることで難聴を生じる。原因は不明だが、日本人における頻度は白人より低く人種差がみられ、多くは中年以降に発症し、徐々に両耳の難聴が進行していく。耳硬化症に対する難聴改善手術が、アブミ骨手術である。アブミ骨手術では動かなくなったアブミ骨の一部または全部を、テフロンやチタンを用いた人工耳小骨で置き換える。鼓膜でとらえた振動が人工耳小骨を通して内耳に

伝達されるようになり、劇的な聴力の回復が期待できる。アブミ骨手術も近年では全身麻酔で行われるのが一般的だが、聴力の改善を術中に確認できる利点を活かして局所麻酔で行う施設もある。

4. 人工聴覚器

種々の理由で伝音難聴の改善を目指した手術治療が奏効しない場合や、従来型補聴器装用が困難である場合などは、近年の機器の進歩により、聴力改善のための治療として植込型骨導補聴器(BAHATMやBONEBRIDGETM)も選択肢となってきた。頭蓋骨の乳様突起部に植え込まれた接合子を介して、サウンドプロセッサーから入力された音が外耳・中耳をバイパスして骨導として内耳に伝導される。さらに、小型の振動子が耳小骨もしくは内耳に連結される人工中耳(VIBRANT SOUND BRIDGETM)も本邦でも使用可能となっている。人工中耳では鼓膜をバイパスして音が耳小骨もしくは内耳に直接伝導されるため、周波数の歪みが少なく明瞭度の高い音が得られるが、手術はより複雑となる⁵⁾。

Ⅲ. 末梢性めまいに対する手術治療

以下に、末梢性めまいに対する手術治療の主な例とその対象となる疾患を概説する⁶⁾。

1. メニエール病

メニエール病は内リンパ水腫を特徴とする内耳の障害で、めまいや耳鳴り、難聴が反復し、発作を繰り返すと徐々に難聴が進行する。歴史的に手術治療は以下の方法が行われてきた。

(1)内リンパ嚢開放術：後頭蓋窩に位置する内リンパ嚢を開放することで、内リンパ水腫を改善し、めまいの症状を軽減する手術である。保存的加療が無効な場合に手術治療として第一選択として多く支持されている。主に反復するめまい発作の改善のための手術であり、聴力には影響がないとされるが、長期的には薬物治療と同程度の再発が見られるとされている。

- (2) 迷路破壊術：重度メニエール病で他の治療法が無効な場合、内耳機能を廃絶させる治療法であり、ゲンタマイシンの耳毒性を用いた化学的に有毛細胞を損傷する方法と、手術により物理的に削開し破壊する方法が報告されている。迷路破壊術により、めまいの発作を抑えることができるが、聴力は喪失する。
- (3) 前庭神経切断術：薬物療法やリハビリテーションが無効な場合に、開頭により小脳橋角部から内耳道孔付近で選択的に前庭神経のみを切断する治療法である。前庭神経に伴走する蝸牛神経に影響を及ぼし聴力に影響が出る場合があり、また開頭するために侵襲が大きくなる。

2. 外リンパ瘻

鼻かみや急激な気圧の変化、頭部外傷が契機となるが、原因不明のものも少なくなく、急性に難聴と回転性めまいをきたし、それらが繰り返す。外リンパに特異的なタンパク質 CPT (cochlin-tomoprotein) の鼓室洗浄液による検査が保険診療で行われており確定診断となる。試験的鼓室開放術で外リンパ漏出部位を同定できれば該当箇所を閉鎖し、同定できない場合はアブミ骨周囲と正円窓を筋膜や軟骨で閉鎖する内耳窓閉鎖術が行われる。

3. 上半規管裂隙症候群

上半規管裂隙症候群とは、原因は不明であるが、上半規管を被覆する中頭蓋窩天蓋や上錐体洞近傍の上半規管周囲に骨欠損を生じ、圧変化によるめまい誘発(瘻孔症状)、強大音や発声によるめまい誘発(Tullio 現象)、難聴などさまざまな臨床症状を来す疾患である。中頭蓋窩から骨欠損部を筋膜と骨片などで被覆する resurfacing 法と、乳突腔經由で上半規管の骨壁に小さく開窓し結合組織等を充填する canal plugging 法が行われる。

4. 難治性良性発作性頭位めまい症

良性発作性頭位めまい症では、卵形囊斑から耳石が半規管に迷入して、めまいを引き起こす

とされており、短時間の頭位変換に伴う方向交代性の眼振を認める。通常の治療では手術よりもリハビリテーション(浮遊耳石置換療法)が行われるが、難治性の場合、半規管遮断術が考慮されることがある。責任病巣となる半規管の骨壁に小さく開窓し、膜迷路を損傷ないように結合組織等を充填する canal plugging 法が行われる。

おわりに

伝音難聴の治療法は着実に進歩しており、鼓膜形成、鼓室形成術、アブミ骨手術、人工聴覚器により、多くの伝音難聴の病態で聴力の改善が期待できるようになった。一方で加齢性難聴などの感音難聴の場合、多くの症例では治療は困難だが、高度または重度の感音難聴に対しては人工内耳手術が選択肢の一つとなる。難聴の原因は多岐に渡るため、そのすべてに手術が有効というわけではないが、専門医の診察のもとに個々の症例において最善の治療法に患者が前向きに取り組みながら、聴力の改善を通して生活の質を改善することが望まれる。一方、めまいの治療の中で、手術は比較的少数の症例に適用されるものであり、手術が適用される場合は専門医と十分に相談し、手術の危険性と効果や限界について理解することが重要である。

利益相反

本論文に関して著者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) WHO : Deafness and hearing loss. 2024 年 9 月 13 日閲覧, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
- 2) Neuhauser HK : The epidemiology of dizziness and vertigo. Handb Clin Neurol 2016 ; 137 : 67-82.
- 3) 伊藤 吏 : 中耳手術—経外耳道的内視鏡下耳科手術 TEES—, 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2020 ; 123(1) : 16-23.
- 4) 金丸 眞一 : 日本発の新規医療—鼓膜再生療法の健康保険適用と現状・今後の展望—, 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報 2022 ; 125(5) : 819-827.
- 5) 岩崎 聡 : 人工聴覚器の現状と将来—人工中耳の現状と将来—, Otol Jpn 2016 ; 26(2) : 99-104.
- 6) 久保武 : めまいの外科治療, 耳鼻咽喉科臨床 1994 ; 87(12) : 1613-1621.

臨床トピックス

足の血管疾患への包括的アプローチ

山之内 大^{*1} 根本 卓^{*2} 櫻井 祐補^{*3}
松浦 壮平^{*4} 前野 竜平^{*5}

はじめに

足の血管の動脈硬化に伴う末梢動脈疾患(Lower extremity artery disease; LEAD)患者が増加しており、全世界で約2億人が罹患していると試算されている¹⁾。これらの LEAD 患者の中で安静時痛、虚血性潰瘍などを併発する包括的高度慢性下肢虚血(Chronic Limb Threatening Ischemia; CLTI)患者は約11%と試算されている³⁾。近年増加する LEAD および CLTI の概要と最新の治療ガイドライン、包括的診療の重要性などについて概説する。

I. 足の血管疾患(LEAD)の疫学

本邦では、高齢化、糖尿病の増加、維持透析患者の増加に伴い、症状を伴わない潜在的末梢動脈疾患患者数が300 - 400万人、歩行時に痛みを伴うなどの症状を有する患者が100万人、CLTI患者は約18万人と試算されている。さらに透析患者では、維持期には約40%がLEADを有すると考えられている⁶⁾。

これまでの研究で、CLTI患者の生命予後が悪

いことが知られている³⁾。一般的にCLTIを罹患している患者では、1年以内に30%が下肢の大切断手術により四肢を失い、25%が死亡すると考えられている。この数字は、急性心筋梗塞や重症心不全による死亡率と同等かそれよりも悪いと考えられており、CLTIは生命予後の悪い病態であることがわかっている⁷⁾。

また近年の研究で、LEAD患者の予後についての興味深い報告がなされている。日本全国56施設で冠動脈疾患(CAD)またはLEADに対して血行再建を行った症例の予後を研究した多施設共同前向き観察研究(ASPARAGUS研究; ASsessment of prognosis in PATients with coRonary and/or peripherAl artery disease underGoing percUtaneous intervention registry)によると、CAD患者と比較してLEAD患者では死亡リスクハザード比が2.91と有意に死亡率が高いことが報告されている。従来LEAD患者で死亡率が高いのはCADの合併によるものであると考えられていたが、ASPARAGUS研究によりLEAD患者のほうがCAD患者より予後が悪いことが示された。本研究では、その原因として、LEAD患者では心血管保護薬剤を投与されている患者が少ないこと、低栄養、要介護、生活保護受給者、施設入所者などが多いことが示されており、LEAD患者は社会的に脆弱(vulnerable)であることが示されている⁸⁾。

このように社会的に脆弱な背景を持つCLTI患者では、下肢の大切断に至ってしまうと、ADL

— Key words —

末梢動脈疾患、包括的高度慢性下肢虚血、遠位バイパス、血管外科

^{*1} Dai Yamanouchi : 藤田医科大学血管外科学講座 講座主任教授

^{*2} Masaru Nemoto : 藤田医科大学血管外科学講座 准教授

^{*3} Yusuke Sakurai : 藤田医科大学血管外科学講座 講師

^{*4} Sohei Matsuura : 藤田医科大学血管外科学講座 講師

^{*5} Ryohei Maeno : 藤田医科大学血管外科学講座 助教

が低下し、急速に QOL が低下することが危惧されており、積極的に四肢の切断を回避することが重要であると考えられている。これまでの報告でも、四肢切断に至った患者群では非切断群に比べて、術後有意に死亡率が上がるのがわかっている⁹⁾。四肢切断に至った場合でも、義肢を装着し歩行できる患者では死亡率が改善することも報告されている¹⁰⁾。これらのデータを踏まえて、増加する LEAD 患者、特に CLTI 患者に対しては積極的な治療介入および適切な切断後の義肢装着你りハビリテーションが重要であると考えられる。

II. LEAD 患者の治療

LEAD 患者への治療介入では、まず禁煙、減塩、血圧管理、運動療法などの生活習慣の改善が必須である。すでに糖尿病や維持透析に至っている患者群ではさらに積極的な生活指導が必要である。続いて、外来通院による心血管保護薬剤投与および管理も重要である。さきほどの研究でも CLTI 患者では心血管保護薬剤投与が少ないことが LEAD 患者の死亡リスク増大に寄与することが示唆されている。近年の脂質改善に関する研究では、一生涯にわたる LDL コレステロール蓄積が心血管イベントの発症に寄与していることがわかっている¹¹⁾。つまり早期に脂質管理をおこなうことで心血管イベント発生が抑えられることが示唆されており、より積極的に血圧管理、脂質管理、抗血小板剤の投与などを行うことが重要となる。

これらの予防的治療を厳格に行っても下肢の症状が進行する場合には、血行再建が考慮される。LEAD・CLTI 治療のガイドラインは近年改定が繰り返されており、本年 2024 年にも、ヨーロッパ、北米でもガイドラインが改定されたばかりである。現在、基本的な治療方針は 2019 年に全世界の関係学会が共同で策定した Global Vascular Guideline (GVG) を基準として決定されている。本邦においても 2022 年日本血管外科学会や日本循環器学会が合同で末梢動脈疾患ガイドラインを策定している²⁾。現在はこれらのガイドラインをもとに LEAD 患者の血行再建の方針を立てている。

III. CLTI に対する血行再建

具体的には、PLAN コンセプトとよばれるアルゴリズムに基づいて治療方針を決定する。まずは患者の周術期リスク (Patient Risk ; PLAN の P) を評価することで、患者の生命予後、耐術能を評価する。続いて (末梢動脈硬化疾患の) 重症度分類である WIfI 分類を用いて、組織欠損 (Wound ; WIfI の W)、虚血 (Ischemia ; WIfI の I)、足部感染 (foot Infection ; WIfI の I) の 3 要素について評価し下肢 (Limb ; PLAN の L) の状態を評価する。客観的に LEAD であると診断された患者の中で、虚血の進行、下肢潰瘍・壊疽などがあり、静脈性潰瘍や急性動脈閉塞症、血管炎などが除外された場合、CLTI と診断される。

続いて血行再建が推奨される CLTI 患者では、血行再建の方針決定のために解剖学的な評価を行う (Anatomy ; PLAN の AN)。解剖学的評価では、動脈の病変の部位および重症度を GLASS (Global Anatomic Staging System) 分類を用いて分類する。これらの総合的な評価をもとに、ガイドラインに基づいたアルゴリズムを用いて血行再建の方法が選択される。一般的には、カテーテルを用いた Endovascular Therapy (EVT) と外科的バイパス手術 (Bypass)、およびその複合であるハイブリッド手術などにより下肢への血行再建を行う。

GVG および PLAN コンセプトを正確に運用すると、一般的に動脈病変が下腿で進行している場合は、外科的バイパスが推奨されることが多くなる³⁾。しかし実臨床においては患者に対する侵襲度が低い EVT が多く選択されており、近年増加傾向にある。これらの現状を踏まえて、本邦、米国、欧州での大規模臨床試験で EVT と外科的バイパスを比較した臨床研究が行われている。北米での大規模試験である BEST-CLI 試験では、外科的バイパスに適した静脈を有する患者では、外科的バイパス手術が EVT よりも有意に大切断などの Major Adverse Limb Event (MALE) が低い、つまりバイパスに用いる静脈がある患者では外科的バイパスが推奨されるという結果が報告されている⁴⁾。その一方で、欧州で行われた大規模試験

である BASIL-2 試験では、EVT を先に行う EVT First アプローチ群で外科的バイパス First アプローチ群と比較して有意に大切断回避生存率 (Amputation-Free Survival : AFS) が高かったと報告され、EVT first アプローチを推奨している⁵⁾。本邦における大規模試験である SPINACH 試験 (The SPINACH Study : Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia) では、EVT では AFS に有意差はなかったと報告されている。全世界での大規模試験の結果をまとめると、CLTI に対する血行再建の方法として EVT または外科的バイパスの優劣について明確なエビデンスはいまだ構築されていないと考えられている。興味深いことに SPINACH 試験では両群ともに 1 年後の AFS が約 80% 弱であり、従来報告されている CLTI 患者における 1 年後 AFS である 45% (大切断率約 30%, 死亡率約 25%) と比較して良好な結果が示された¹²⁾。積極的な血行再建により下肢切断を回避することが CLTI 患者予後改善に寄与することを示していると考えられる。

日本心血管インターベンション学会 (CVIT) の報告によると、2023 年度の LEAD に対する EVT は年間約 34,000 件行われており、過去 10 年間で右肩上がりとなっている。中でも CLTI と相関性が高いと考えられる下腿 (膝下) 領域への EVT は年間約 14,000 件行われている¹³⁾。その一方で、日本外科系学会によるデータベースシステムである National Clinical Database (NCD) の報告では、2023 年度の遠位バイパスが約 1,300 件と報告されていることから、本邦においては EVT 件数が外科的バイパスの約 10 倍であることがわかる¹⁴⁾。CLTI において EVT とバイパスの優劣が明確でないにも関わらず、本邦の実臨床においては EVT が多く選択されていることになる。この背景には、下腿や足部に至るいわゆる遠位バイパスは手術難易度が高く、本邦では実施可能な血管外科医が常勤として在籍している施設が少ないことなどが大きな要因の一つであると考えられる。CLTI 患者に適切な血行再建方法を提供するためにも、本邦においては遠位バイパス手術を適切に

行うことができる血管外科医育成が急務であると考えている。

おわりに

近年増加する足の血管疾患である末梢動脈疾患の現状と包括的診療の重要性などについて概説した。筆者らが所属する藤田医科大学では 2023 年 7 月の血管外科学講座開設に伴い、同年 8 月に循環器内科、血管外科、形成外科、皮膚科、整形外科、放射線科、内分泌内科、リハビリテーション科などが包括的に足の血管疾患に対して診療を行うための「足の血管センター」を開設した。糖尿病内科、循環器内科、血管外科による積極的な生活指導、薬物療法だけでなく、CLTI 患者に対して適切な血行再建方法を選択するため、放射線科、循環器内科、血管外科が合同で治療方針を決定している。血行再建後は皮膚科、形成外科による創傷管理、救肢できない症例に関しても、整形外科による切断およびリハビリテーション科によるリハビリテーションを積極的に行っている。すでに欧米では Limb Salvage Center (救肢センター) などの CLTI に特化したセンターが多く運用されている。今後本邦においても、増加する LEAD/CLTI 患者を包括的診療する仕組みづくり、および血管外科医の育成が重要であると考えている。

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) Fowkes FG, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010 : a systematic review and analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 1329-40.
- 2) 日本循環器学会, 日本血管外科学会 : 2022 年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン JCS/JSVS 2022 Guideline on the Management of Peripheral Arterial Disease, 2024 年 9 月 1 日 閲覧, https://www.jsvs.org/ja/publication/pub_pdf/2022040801.pdf
- 3) Conte MS, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019 ; 69 : 3S-125S e40.
- 4) Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med* 2022 ; 387 :

- 2305-2316.
- 5) Bradbury AW, et al : A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2) : an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023 ; 401 : 1798-1809.
- 6) 愛甲 美穂, 他 : 透析患者における末梢動脈疾患—リスク分類 (鎌倉分類) を用いたフットケア介入による重症下肢虚血進展防止に対する有用性—. *日本透析医学会雑誌* 2016 ; 49 : 219-224.
- 7) Norgren L, et al : Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 ; 45 : S5-67.
- 8) Takahara M, et al : Lower extremity arterial disease vs. coronary artery disease : mortality differences after revascularization. *Eur Heart J* 2024 ; 45 : 1634-1643.
- 9) Mustapha JA, : Determinants of long-term outcomes and costs in the management of critical limb ischemia : a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018 ; 7 : e009724.
- 10) Forrester N, et al : Prosthetic fitting and mortality after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2024 ; 80 : 529-536.
- 11) Ference BA, et al : Impact of lipids on cardiovascular health : JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 72 : 1141-1156.
- 12) 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 : e005531.
- 13) 日本心血管インターベンション治療学会(CVIT) : J-EVT レジストリー 2022 年報告(2020 年・2021 年施行症例) . J-EVT データ集計 2022, 2024 年 9 月 1 日 閲覧, <https://www.j-cv.it/>.
- 14) 一般社団法人日本外科学会 : NCD National Clinical Database, 2024 年 10 月 1 日 閲覧, <https://www.ncd.or.jp/>

臨床トピックス

小児の炎症性腸疾患に対する外科治療の現状

井上 幹大*

はじめに

我が国における炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)患者は増加の一途を辿っており、それに伴って小児患者も急激に増加している。潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)とクローン病(Crohn's disease: CD)はいずれも若年者に多い疾患であり、小児患者の占める割合はUCが約10%、CDが約15%である。患者数が増加している一方で、生物学的製剤を中心とした新規薬剤が使用できるようになったことにより、内科治療によって病勢をコントロールできる患者が増加している。そのため、小児期に手術が必要となることは減少しているものの、一部の患者ではいまだに手術を回避できない場合がある。

そこで、本稿では小児の炎症性腸疾患に対する外科治療の実際と、本邦で行われた小児IBDレジストリ研究¹⁾の結果を中心に外科治療の成績について概説する。

I. UC に対する外科治療の適応と実際

手術適応に関して成人と異なるのは、患児の成長にも配慮が必要という点である。疾患の活動性や治療薬であるステロイドの影響で成長障害を伴う場合には、内科治療を漫然と継続することなく

術後の成長の catch up を考慮して思春期発来前、または骨端線閉鎖前の手術を考慮する必要がある。

小児のUCに対する外科治療は、成人と同様に大腸を全摘し回腸囊肛門(管)吻合術(restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: RPC-IPAA)を行うことが基本となる。UCに対するRPC-IPAAは、肛門吻合部の縫合不全を起こした場合に回腸囊機能不全に陥って永久人工肛門となる可能性があることから、縫合不全にリスクを減らす目的で一期的手術ではなく、二期のもしくは三期的に分割して行われることが多い(図1)。二期分割手術は多くの待機的手術が適応となり、初回に大腸全摘術と回腸囊肛門吻合術に加え、肛門吻合部を保護するために回腸人工肛門を造設し、二期目に人工肛門を閉鎖する。三期分割手術は緊急あるいは準緊急手術となるような重症・激症例やステロイドの使用量が多い症例など、特に縫合不全を起こす危険性が高い場合に選択される。

また、術前にクローン病や単一遺伝子異常に伴うIBD(monogenic IBD)²⁾などとの鑑別が難しく、診断が確定できない症例も三期分割手術を選択する。三期分割手術では、初回手術を吻合操作のない大腸全摘に留め、二期目に残存大腸を切除して回腸囊肛門吻合術と回腸人工肛門造設術を行い、三期目に人工肛門を閉鎖する。また、近年、三期分割手術と同様の流れで二期目の手術の際に回腸人工肛門を造設せずに手術を完結するmodified two-stage手術という選択肢も報告されているが、メタ解析では小児におけるmodified two-stage手術は三期分割手術と比較して縫合不全の発症率が

— Key words —
潰瘍性大腸炎, クローン病, 手術

* Mikihiro Inoue: 藤田医科大学医学部小児外科学講座教授

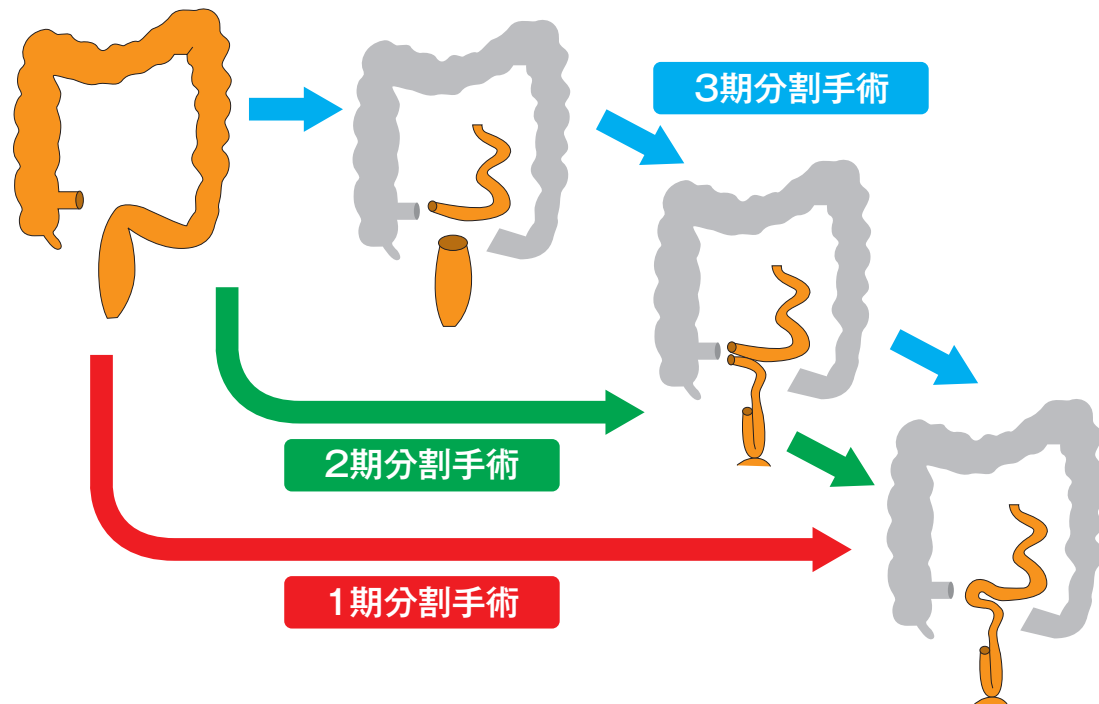


図1 潰瘍性大腸炎に対する分割手術

有意に高いという結果であり³⁾、小児に対する適用は慎重になるべきである。

II. 本邦における UC に対する外科治療の現状

2012年から2019年にかけて本邦で行われた多機関共同での小児IBDレジストリ研究の結果では、小児期発症UCが403例登録され、うち47例(12%)に大腸全摘術が施行されていた。手術適応は劇症・重症が53%を占め、診断から初回手術までの期間は平均16か月(0～65か月)で、手術症例の約80%が診断から2年以内に手術が施行されていた。手術回数は一期的手術が17%、二期分割が62%、三期分割21%を占めていた。術後、自然肛門からの排便開始後6か月、12か月時点での排便回数はそれぞれ平均65回(4～11回)、平均53回(1～9回)だった。失禁もしくはsoiling(汚れ)を認めた割合は術後6か月時43%、術後12か月時24%だったが、多くはsoilingのみであった。

III. CD の腸管病変に対する外科治療の適応と実際

小児のCDに対する外科治療も原則は成人と同様であるが、長い人生が控えている小児においては、将来的に短腸症候群にならないための配慮がより重要となる。そのため、腸管切除を行う場合は切除範囲を最小限にとどめ、狭窄病変が多発している場合などでは広範囲の切除を避けるために狭窄形成術も考慮する必要がある。また、UCと同様に成長障害を伴う患児においては、成長のcatch upの猶予を見越したタイミングで外科治療の必要性を判断する。

CDでは吻合部付近に病変の再発を認めることが多いため、再発予防のための吻合の工夫が行われてきた。回盲部切除術や小腸切除においては、端々吻合よりも側々での器械吻合が術後合併症や術後再発が少ないため推奨されている⁴⁾。近年、本邦で開発されたKono-S吻合(図2)が他の吻合

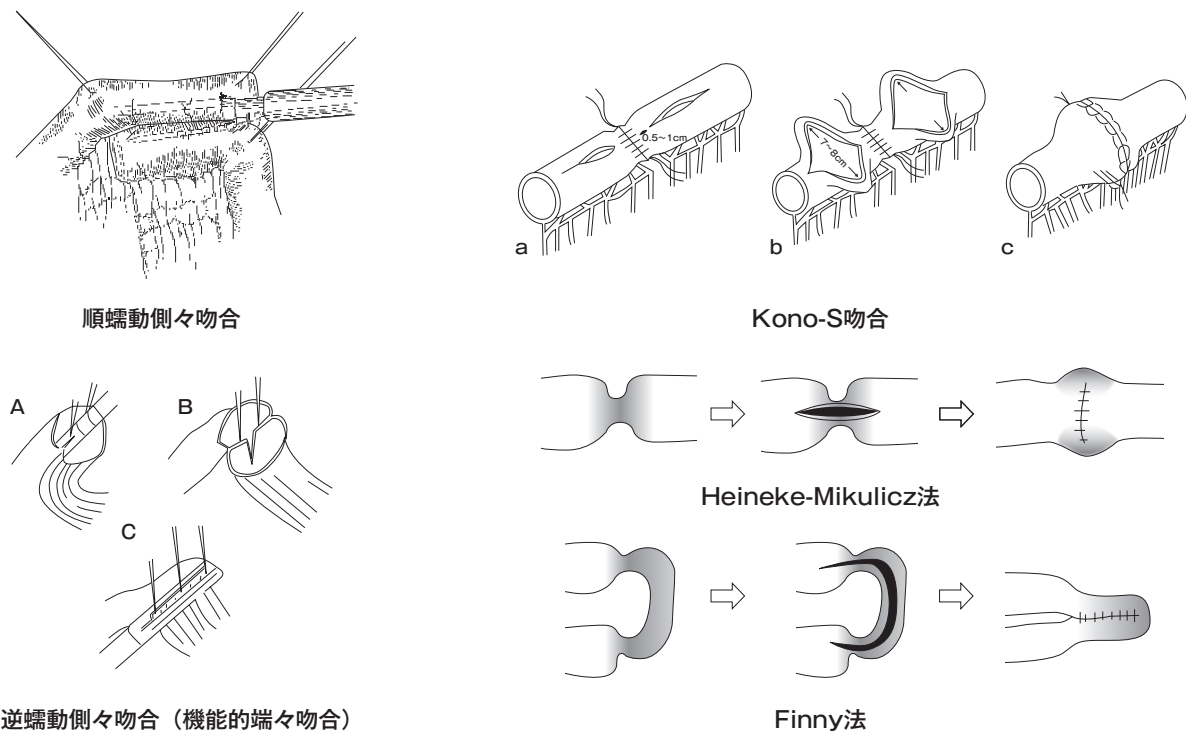


図2 腸管切除・吻合術と狭窄形成術の代表的な術式

方法と比較して術後合併症や吻合部の再発率が低いことが報告されているが⁵⁾，小児に対して本術式が施行された報告はほとんどないのが現状である。

IV. 本邦における CD の腸管病変に対する外科治療の現状

小児 IBD レジストリ研究の結果では，CD の登録症例 262 例のうち腸管の手術が行われたのは 19 例(7%)であり，初回手術時平均年齢は 13.2 歳(4.7～18.6 歳)だった。手術適応は狭窄が手術症例の 68% を占めていた。また，手術症例の 68% が診断後 6 か月以内に手術が行われていたことから，診断時にすでに狭窄を認めたために手術が行われた症例が多かったことが分かる。初回手術は回盲部を含む腸管切除が約半数であり，複数回の手術が施行されたのは 4 例だった。6 例に人工肛門が造設され，追跡期間中に閉鎖できたのは 2 例(33%)で，1 例は永久人工肛門が選択されていた。

V. CD の肛門病変に対する外科治療の適応と実際

本邦の小児 CD 患者には欧米と比較して高率に肛門病変を合併することが報告されている。肛門病変に対する外科治療の大部分は肛門周囲膿瘍，痔瘻に対するものであり(図3A)，将来的に肛門機能が保持できるよう術式を選択していくことが求められる。また，高度の肛門病変を伴う症例に対しては人工肛門造設が必要となることもある。

肛門周囲膿瘍，痔瘻の病型の評価には，画像検査として内視鏡検査や瘻孔造影，CT，MRI，経肛門的超音波検査が用いられ，必要に応じて麻酔下での直視下検索(Examination under anesthesia : EUA)を行う。持続性の疼痛，排膿がある場合には，瘻管内にシリコン製外科用テープなどを通してゆるいループを作り膿瘍のドレナージを促す loose seton 法が第 1 選択となる(図3B)。大腸に活動性病変がない単純性の痔瘻であれば，痔瘻根治術が

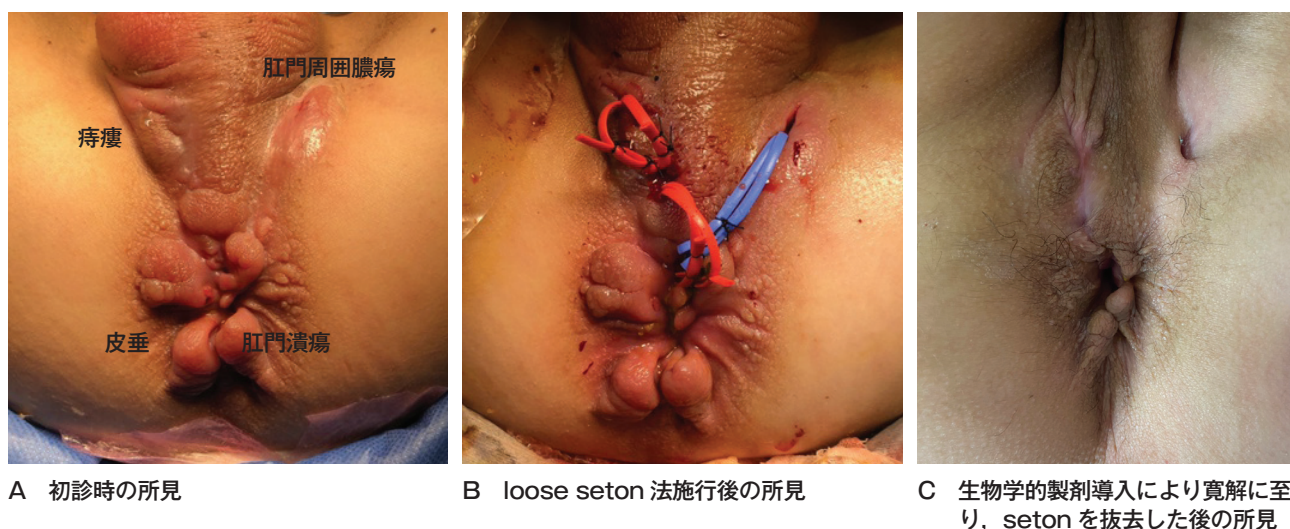


図3 クロウン病の肛門病変

選択される場合もあるが、再発率の高いことを考慮して適応を判断する必要がある。免疫抑制を伴う内科治療を導入する場合は、感染の悪化に伴って瘻管が進展しないようしっかりとドレナージを行った後に治療を開始する。内科治療により腸管病変の寛解を維持することが可能であれば seton として瘻管内に通したテープの抜去を検討できる(図3C)。

VI. 本邦における CD の肛門病変に対する外科治療の現状

小児 IBD レジストリ研究では肛門病変に対する手術は 36 例(14%)に施行されていた。初回手術時年齢の中央値は 13 歳 9 か月(9 か月～17 歳 4 か月)で、手術が行われた回数は 1 回 20 例, 2 回 10 例, 3 回以上が 6 例であった。初回術式は, loose seton 法 20 例, 切開排膿 13 例, 痔瘻根治術(瘻管解放術, cutting seton) 2 例, その他 2 例(1 例重複あり)であった。loose seton 法施行後の経過は, 追跡期間終了時に seton 留置が継続されていた症例が 11 例, 計画的抜去 4 例, 計画外抜去 2 例, 痔瘻根治術施行 2 例, 腹会陰式直腸切断術施行 1 例であった。

VII. 小児 IBD における外科治療の課題

内科治療の進歩によって小児期に腸管病変の手術を必要とする症例は減少してきている中で, 6 歳未満で発症する very early onset IBD (VEO-IBD)や重症心身障がい児に合併した IBD では内科治療に難渋する割合が思春期以降で発症する症例と比較して高い⁶⁾。これらの児に手術が必要となる場合, VEO-IBD では monogenic IBD の可能性や経過中に診断が変わる可能性を考慮し, 重症心身障がい児では日常生活動作に配慮して個々の患者における適切な術式を選択することが重要となる。

利益相反

本論文に特筆すべき利益相反は無い。

文 献

- 1) Arai K, et al : Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan : results from a multicenter registry. Intest Res 2020 ; 18 : 412-420.
- 2) Uhlig HH : Monogenic diseases associated with intestinal inflammation : implications for the understanding of inflammatory bowel disease. Gut 2013 ; 62 : 1795-1805.

- 3) Luo WY, et al : Modified two-stage restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis : a systematic review and meta-analysis of observational research. *Int J Colorectal Dis* 2020 ; 35 : 1817-1830.
- 4) Adamina M, et al : ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's Disease : Surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14(2) : 155-168.
- 5) Nardone OM, et al : Rates of endoscopic recurrence in postoperative Crohn's Disease based on anastomotic techniques : a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2024 ; 30(10) : 1877-1887.
- 6) Kelsen JR, et al : The unique disease course of children with very early onset-Inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019 ; 26 : 909-918.

臨床トピックス

脳梗塞の急性期のチーム医療を ICT で支援する取り組み

松本省二^{*1} 安田あゆ子^{*2} 小山裕司^{*3}
田中弘二^{*4} 橋本哲也^{*5} 高下純平^{*6}
稲田周平^{*7} 石原拓磨^{*8} 中原一郎^{*9} 吉良潤一^{*10}

はじめに

脳梗塞治療は時間との戦いと呼ばれている。それは、治療が遅れるほど、治療の効果が減弱することが証明されているためである。しかし、脳梗塞の急性期治療を開始するためには、院内の多くの部門に跨るやらなければならない数多くの診療タスクがある。脳梗塞患者受け入れ病院では、それらを迅速に処理していくためのチーム医療が求められている。我々は、このような脳梗塞急性期のチーム医療の遂行を ICT（情報通信技術）でサ

ポートするために Task Calc. Stroke <タスカル> というシステムを開発してきた。<タスカル> は市販のスマートデバイスを利用して、診療タスク全体の進捗をチーム内でリアルタイムに共有しながら脳梗塞診療の効率化を目指すツールである。2018 年から 2020 年にかけて 4 箇所の脳卒中センターで<タスカル>の導入効果を確認するための観察研究を行なった結果、<タスカル>の導入により、脳梗塞診療の迅速化と後遺症の軽減効果が示された。また、2021 年から 2024 年にかけて、27 箇所のより多様な脳卒中センターで、第 2 次観察試験を施行した。今後、これまでの研究成果を元にさらにタスカルの改善し、全国のどこでも利用可能とすることで、多くの地域で、迅速な脳梗塞治療が可能となる社会を実現したい。

1. 背景

現在、脳卒中の中で脳の血管が閉塞することで生じる脳梗塞には 2 つの有効な再灌流療法とよばれる治療法がある。遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (tPA：アルテプラザーゼ) という薬剤を静脈注射する tPA 治療と、血栓回収療法とよばれるカテーテルを使用して脳の血管に詰まった血栓を取り除く治療である。しかし、これらの治療効果は、脳梗塞を発症してからの時間が経過すればするほど低下するため^{1, 2, 3)}、できるだけ早期にこれらの治療を受けることが必要に

—Key words—

脳梗塞急性期, チーム医療, ICT

^{*1} Shoji Matsumoto: 藤田医科大学 医学部 脳卒中科 教授

^{*2} Ayuko Yasuda: 藤田医科大学大学院医学研究科病院経営学管理学 教授, 国立病院機構名古屋医療センター医療安全管理部長

^{*3} Hiroshi Koyama: 産業技術大学院大学 産業技術研究科 教授

^{*4} Koji Tanaka: 藤田医科大学 医学部 脳卒中科 准教授

^{*5} Tetsuya Hashimoto: 藤田医科大学 医学部 脳卒中科 准教授

^{*6} Junpei Takashita: 藤田医科大学 医学部 脳卒中科 講師

^{*7} Syuhei Inada: 藤田医科大学 医学部 脳卒中科

^{*8} Takuma Ishihara: 岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター 助教

^{*9} Ichiro Nakahara: 藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経外科 教授

^{*10} Jun-ichi Kira: 国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター 教授, 福岡中央病院 脳神経センター 脳神経内科 教授

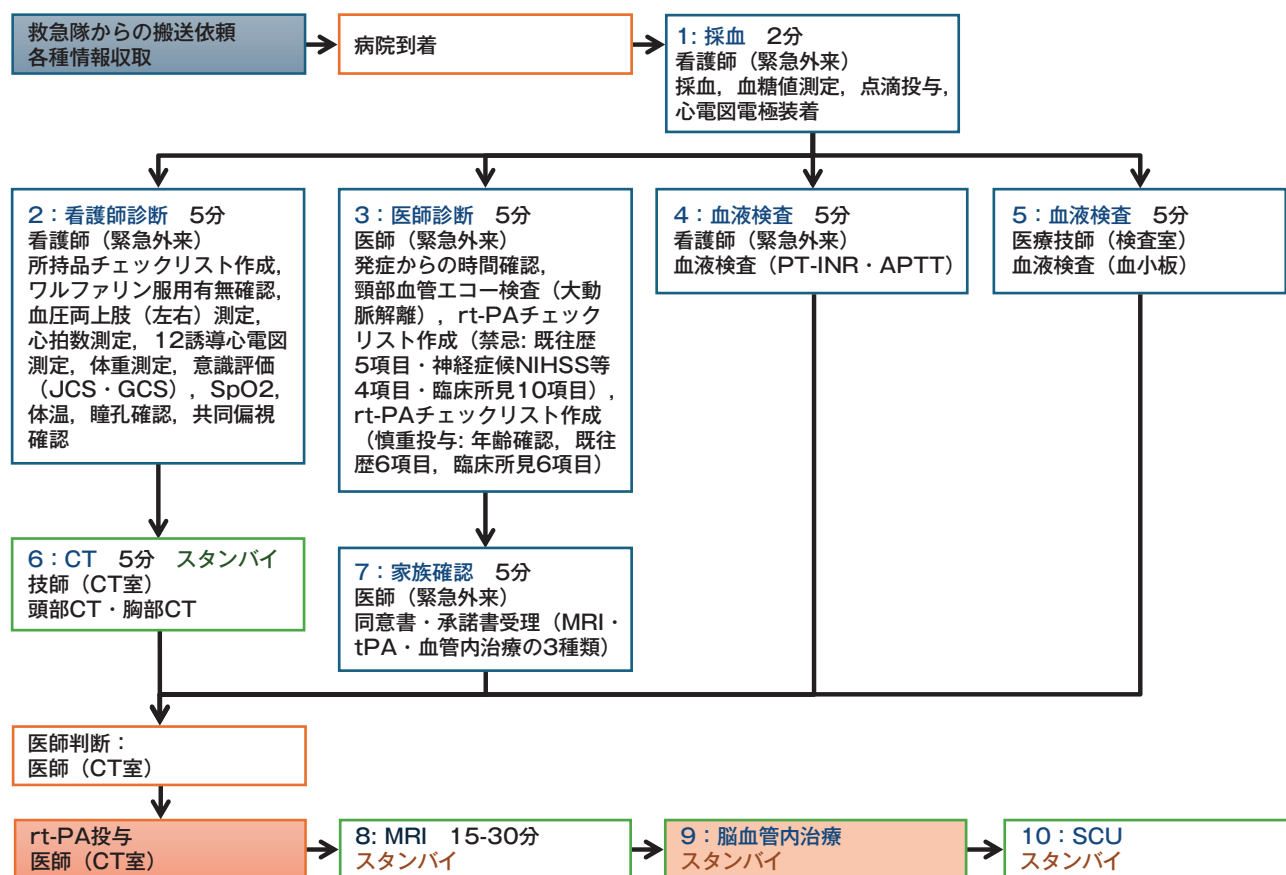


図1 脳梗塞診療での数多くの診療タスク

なる。また、tPA治療は、その適応が脳梗塞発症後4時間30分までしかない。これらの事情から、自分が脳梗塞を疑った場合には、様子を見るのではなく、すぐに救急車を要請してtPA治療や血栓回収療法が可能な脳卒中センターにできるだけ早く辿り着く必要がある。これが、脳卒中診療は時間との戦い”Time is Brain”と呼ばれている理由である。

脳卒中センターに搬送された後も、引き続き迅速な対応が必要となる。本邦を含め世界の脳卒中治療ガイドラインでは、”脳梗塞患者が病院に搬送された後、少しでも早く(遅くとも1時間以内に)tPA治療を開始することが強く勧められている(推奨度A, エビデンスレベル高)”⁴⁾。病院についてから1時間以内と聞くと、かなり時間的に余裕があるのでは?と感じる方も多いのではないだ

ろうか。しかし、図1のようにtPA療法を行うだけでも、院内の多くの部門・職種が関係する約40項目にもおよぶ評価項目(バイタルサイン、現病歴、既往歴、服薬状況、採血データ、CT等の画像データ等)のチェックが必要となるため普通に診療していたのでは1時間以内では到底処理できるものではない。

迅速な治療開始は、救急隊から救急搬送の依頼があるたびに、電話等で院内の関係部署に連絡して、検査や治療、人員配置などの段取りをつけ、患者到着後、待ち時間なしに検査や治療を行える体制整備が必要となる。このような、頻回な電話連絡は、医療スタッフの業務負担にもなり、また連絡漏れや遅れなどが生じると、検査を治療の待ち時間が発生し迅速な治療開始が難しくなる(図2)。

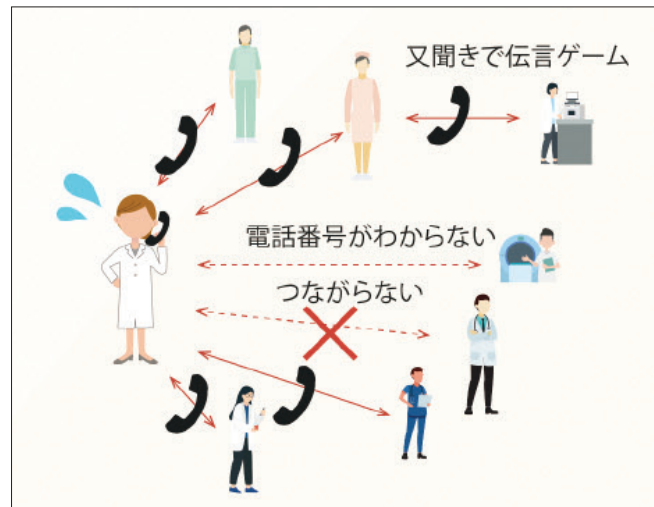


図2 脳梗塞診療における電話の問題

私たちは、このような脳梗塞のチーム医療を情報通信技術(ICT)で支援するために Task Calc. Stroke <タスカル>というシステムを開発してきた^{5,6)}。そして、<タスカル>の効果を検証するための第1次観察研究を2018年から2020年に4つの脳卒中センターで施行した。さらに、2021年から国内27の脳卒中センターで第2次観察試験を施行している。

Ⅱ. 目的

本稿では、<タスカル>の機能の紹介と、観察研究の結果および進捗状況を紹介する。

1. 方法

(1) タスカルの機能

<タスカル>は、脳卒中などの一刻も早く治療を開始することが必要な疾患の診療効率を上げる狙いでシンプルにデザインした。一斉通知機能(図3)や診療に必要なタスクの進捗の見える化機能(図4)と、診療チーム内で、やらなければならない診療タスク全体の流れが見える化により、さらに効率的な脳卒中診療を可能とすることを目指している。また、市販のスマートデバイスで利用可能なものとする事で多くの病院で手軽に導入可能なものとした。

(2) 観察研究について

第1次観察研究として2018年から2020年にかけて、国内の4つの脳卒中センターにおいて<タスカル>の導入効果を検証した。研究スタッフが直接各施設を訪問し、ミーティングを行いながら、1)各施設の脳卒中診療体制の把握とワークフローの整理(図5)を行い、それを元に2)<タスカル>を施設の診療の現状に合わせてカスタマイズし、3)各施設で<タスカル>を使用した診療シミュレーションを行なって頂いた上で、<タスカル>を現場に導入していった。

研究対象として、脳梗塞に対して再灌流療法(アルテプラゼ静注療法もしくは機械的血栓回収療法)を施行した症例に関し、1)<タスカル>導入前の時期(<タスカル>導入前期)、2)<タスカル>使用のための準備期(<タスカル>導入準備期)、3)実際の診療に<タスカル>を導入後の期間(<タスカル>使用期)の3つの期間に分けて患者の病院到着から急性期治療開始時間の変化及び患者の退院時の機能転帰を Modified Rankin Score (mRS) という機能評価の指標で評価した。また、第2次観察研究として新たに全国の27施設を対象に、観察研究を施行した。

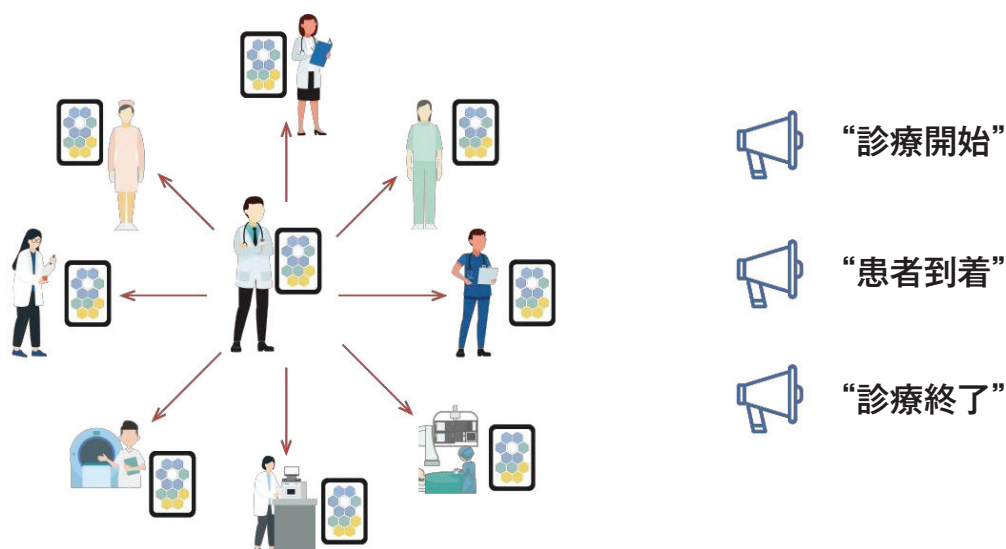


図3 <タスカル> の通知機能のイメージ

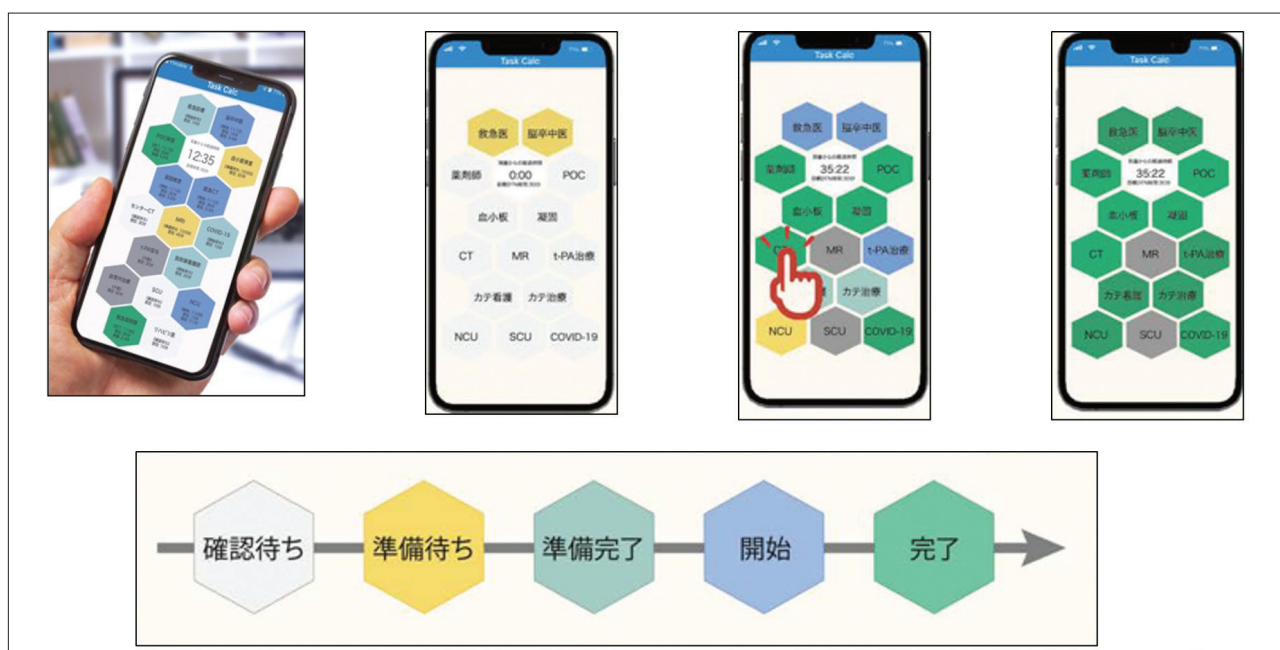


図4 <タスカル> の診療タスク全体の見える化のイメージ

Ⅲ. 結果

第1次観察研究では再灌流療法を受けた患者316名(<タスカル>導入前期154例, <タスカル>導入準備期78例, <タスカル>導入後期84例)が解析対象となった。<タスカル>導入によ

りアルテプラゼ静注療法に関しては, 患者が病院に到着してから実際に治療開始までの時間は, <タスカル>を導入するための準備時期で既に<タスカル>導入前期より有意に短縮し, <タスカル>導入後期で, さらに短縮した(導入前期58.0分, 導入準備期54.6分, 導入後期47.8分, P

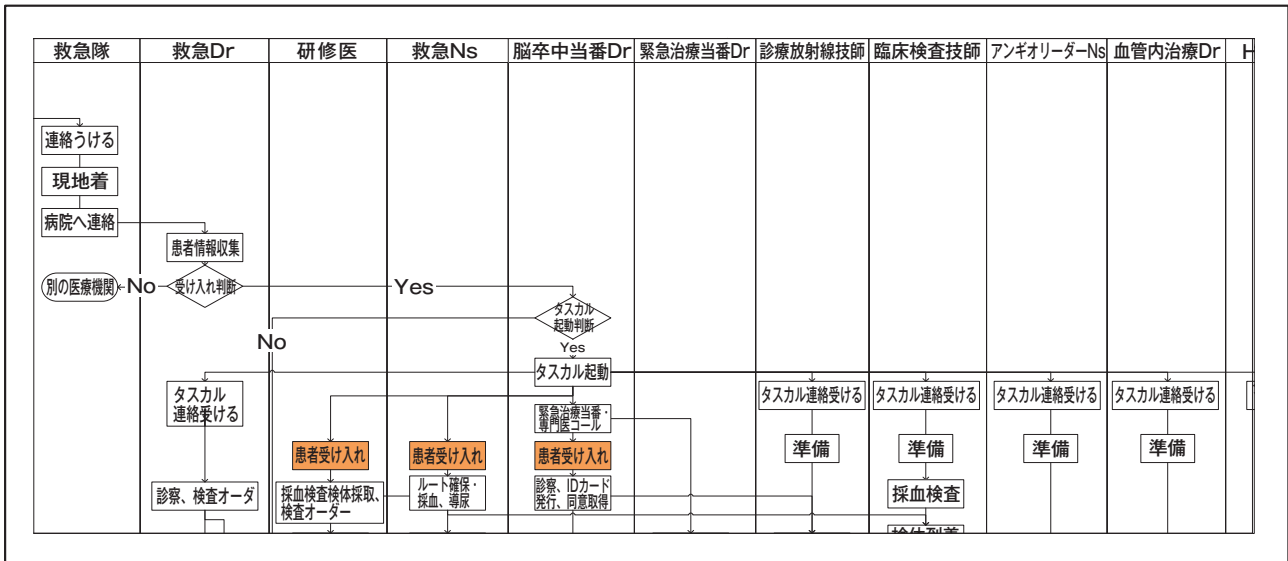
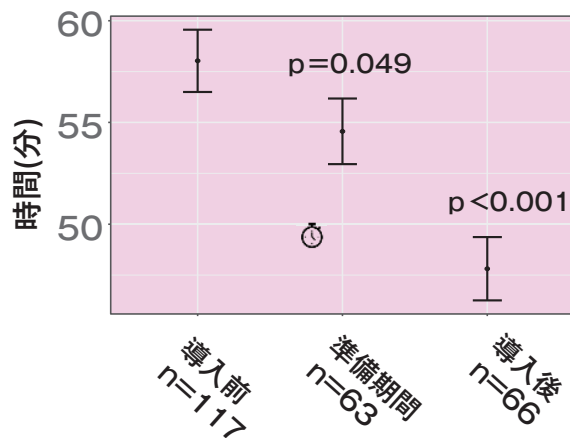


図5 診療フローチャートの一例

来院からアルテプラーゼ静注療法までの時間



来院から機械的血栓回収療法までの時間

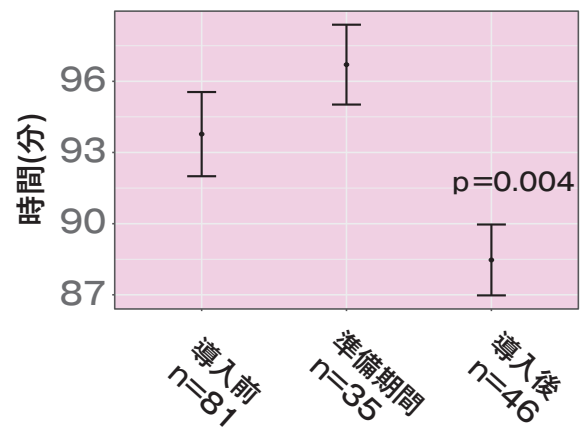


図6 <タスカル>の導入による時短の実現

<0.001)。機械的血栓回収療法については、患者が病院に到着してから実際に治療開始までの時間は、準備期では有意な短縮は認められなかったが、<タスカル>導入後期で有意に短縮した(導入前期 93.8 分、導入後期 88.5 分、 $P = 0.004$) (図 6)。

退院時の機能転帰については<タスカル>導入後に有意に(P=0.003)改善していた⁷⁾。

2024 年 3 月 31 日で第 2 次観察研究の観察期間

は終了し、現在データ収集中である。

IV. 考察

タスカル導入の影響を確認するため観察研究について報告した。国内4施設での第一次観察研究では、＜タスカル＞導入により急性期脳梗塞に対する、アルテプラゼ静注療法および機械的血栓回収療法の病院到着から治療開始までの時間の

短縮と患者の退院時の予後改善効果が確認できた。

アルテプラゼ静注療法に関しては、＜タスカル＞を導入するための準備期間で既に患者の病院到着から治療時間までの時間の短縮が認められたことである。これは、脳梗塞の急性期診療における、チーム作りや、診療フローの整備自体が診療の効率化に結びつくという今までの報告に矛盾しない^{8, 9, 10)}。しかし、興味深いことに機械的血栓回収療法については、導入準備期間では有意な変化がなく、＜タスカル＞導入後に初めて、患者の病院到着から治療開始までの時間の短縮が認められた。このアルテプラゼ静注療法と機械的血栓回収療法の時間短縮効果の違いは、チーム医療の範囲に由来している可能性を考えている。アルテプラゼ静注療法を行うためには、ER 医師、ER 看護師、脳卒中担当医師、薬剤師、血液検査技師、CT 検査室や MR 検査の放射線技師等の範囲のチーム医療となる。しかし、機械的血栓改修療法を行うためには、アルテプラゼ静注療法のチーム医療に追加して、血管内治療室の確保および放射線技師や放射線看護師の確保、血管内治療術者の招集などのより広範囲のチーム医療が要求される。このように、チーム医療の範囲がより広がる場合に、＜タスカル＞のような ICT システムがより効果を発揮できるのではないかと考えている。

また、1 次観察研究では＜タスカル＞の導入により患者の病院到着から、急性期治療の迅速化のみならず、患者の退院時の予後改善効果が確認できた。しかし現時点では 4 施設のためのデータであり、さまざまなタイプの施設においても＜タスカル＞導入効果が期待できるかは不明である。この点に関しては、現在進行中の第 2 次観察研究の解析結果を踏まえ、効果に影響を及ぼす因子を明らかにし、＜タスカル＞をさまざまな特性の病院で役に立つシステムに改善していきたい。このことにより全国の脳卒中急性期医療を支援していくことが我々の目標である。

V. 結語

脳梗塞急性期治療におけるチーム医療の遂行を ICT でサポートするために Task Calc. Stroke ＜タスカル＞というシステムを開発してきた。観察研究で＜タスカル＞の導入により、脳梗塞治療の迅速化と後遺症の軽減する可能性が示唆されている。今後、さらにシステムを改善し、全国の脳卒中診療をサポートしていきたい。

利益相反

本論文中の研究は科研費(21H03173, 16K10727)及び、JST 研究費(令和 2 年度 A-STEP トライアウトタイプ)によって行われている。

文 献

- 1) Saver JL : Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006 ; 37 : 263-6.
- 2) Emberson J, et al : Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 ; 384 : 1929-35.
- 3) Saver JL, et al : Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke : a meta-analysis. *JAMA*. 2016 ; 316 : 1279-88.
- 4) 日本脳卒中学会：脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂 2023] , 2024 年 1 月 15 日 閲 覧, https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2021_kaitei2023.pdf
- 5) 小山 裕司, 他 : 急性期脳梗塞治療支援システムの取り組み. *IPJS Journal* 2016 ; 57(5) : 1390-1398.
- 6) Matsumoto S, et al : A visual task management application for acute ischemic stroke care. *Front Neurol*. 2019 ; 10 : 1118.
- 7) Matsumoto S, et al : Reduced workflow times for reperfusion therapy after acute ischemic stroke using a visual task management application. *Vascular and Interventional Neurology*. 2023 ; 0 : e000551.
- 8) Ford AL, et al : Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis. *Stroke*. 2012 ; 43 : 3395-3398.
- 9) Mehta BP, et al : Reducing door-to-puncture times for intra-arterial stroke therapy : a pilot quality improvement project. *J Am Heart Assoc*. 2014 ; 3 : e000963.
- 10) Rai AT, et al : The “pit-crew” model for improving door-to-needle times in endovascular stroke therapy : a six-Sigma project. *J Neurointerv Surg*. 2016 ; 8(5) : 447-452.

臨床トピックス

妊娠高血圧腎症既往女性における腎疾患の病態と将来の慢性腎臓病発症リスクについて

渡辺 員 支*

はじめに

妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy : HDP)は、妊娠時に高血圧を認める疾患で、母体のみでなく胎盤障害から胎児にも障害が発生し、母児の予後に影響を及ぼす可能性のある産科特有の疾患である。その基本病態は、血管内皮機能障害で、母体では高血圧、腎機能障害による蛋白尿、その他の臓器障害が、胎児では胎盤障害から子宮内胎児発育不全が発症する。この疾患は、しばしば妊娠中に急激な母児の病状の悪化を認め、妊娠終結を余儀なくされる場合も少なくないが、その多くは、産後、高血圧、蛋白尿や、臓器障害は速やかに改善を認める。一方、近年、HDP 既往女性は将来、脳、心、腎血管疾患の発症リスクが高いことが報告されている。HDP の中で、腎機能障害による蛋白尿を認める妊娠高血圧腎症(preeclampsia : PE)既往女性も、将来慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)発症リスクが高いことが報告されている。しかし、現在、PE 妊婦の腎疾患の病態と将来の腎疾患発症リスクについては未だ明らかでない。本稿では、PE 既往女性における腎疾患の病態と将来の慢性腎臓病発症リスクにつき概説する。

I. 妊娠高血圧腎症における妊娠中および産後の腎障害の病態と尿中蛋白排泄機序

HDP 妊婦の中で、妊娠中に高血圧と蛋白尿を認める PE 妊婦では、急激に尿中蛋白排泄量が増加し、母児の病状悪化から妊娠の終結を余儀なくされる場合も存在する。しかし、その多くは妊娠の終結とともに速やかに血圧の低下と尿中蛋白排泄量は減少し、病状は一時的に改善する。一方、PE における蛋白尿を含めた腎障害の病状は、CKD と大変類似しており、将来 CKD に移行するリスクも高いことが報告されている¹⁾。CKD 患者における腎障害の病態および尿中蛋白排泄メカニズムについては、腎糸球体内皮細胞と、内皮細胞の血管内腔表面に存在するゲル状の層(グリコカリックス)、上皮細胞の足突起(ポドサイト)、および尿細管障害が存在していることが明らかにされている²⁾が、PE 妊婦においては未だその詳細は明らかではない。さらに、PE 妊婦の多くは、産後に尿中蛋白排泄量が減量するが、どのような病態の変化により病状が改善するのか、また、どのようなものが将来 CKD に移行するのか全く明らかにされていない。そこで、我々は、PE 妊婦の妊娠中と産後の腎障害の病態につき検討した。

1. 妊娠高血圧腎症妊婦における妊娠中と産後の尿中蛋白排泄量

我々は、愛知医科大学病院産婦人科で管理した 36 例の PE 妊婦、22 例の正常妊婦と、23 例の妊

— Key words —

グリコカリックス、尿細管、妊娠高血圧腎症、ポドサイト、慢性腎臓病

* Kazushi Watanabe : 愛知医科大学 産婦人科学講座 主任教授

表 1 妊娠高血圧腎症(PE)妊婦における妊娠中と産後 1 か月における蛋白排泄量

妊娠高血圧腎症(PE) 妊娠中				
尿中	正常妊娠	妊娠高血圧腎症(PE)	妊娠高血圧(GH)	P value
蛋白 / クレアチニン (g/g Cr)	0.11 ± 0.05	2.96 ± 3.35 ^{a, b}	0.15 ± 0.08	<0.01
アルブミン / クレアチニン (mg/g Cr)	146 ± 15.8	1927.1 ± 2146.8 ^{a, b}	47.0 ± 39.5 ^a	<0.01
アルブミン / 蛋白 (%)	14.0 ± 8.7	55.1 ± 10.6 ^{a, b}	27.3 ± 11.9 ^a	<0.01
妊娠高血圧腎症(PE) 産後 1 か月				
尿中	正常妊娠	妊娠高血圧腎症(PE)	妊娠高血圧(GH)	P value
蛋白 / クレアチニン (g/g Cr)	0.08 ± 0.05	0.13 ± 0.35	0.10 ± 0.18	0.12
アルブミン / クレアチニン (mg/g Cr)	146 ± 15.8	55.1 ± 13.8 ^{a, b}	22.0 ± 19.5 ^a	<0.01
アルブミン / 蛋白 (%)	1.7 ± 3.8	51.1 ± 10.6 ^{a, b}	22.3 ± 10.5 ^a	<0.01

a : P<0.01 VS 正常妊娠

b : P<0.01 VS 妊娠高血圧(GH)

妊娠高血圧 (gestational hypertension : GH) 妊婦における妊娠中と産後の尿中蛋白排泄量につき比較検討した。表 1 に示すように、PE 妊婦の妊娠中の蛋白排泄量は、随時尿中蛋白 / クレアチニン 比が、 2.96 ± 3.35 g/g Cr であったが、産後 1 か月では、 0.13 ± 0.35 g/g Cr となり、正常妊婦と同レベルにまで減少した。また、腎糸球体障害が発生するとアルブミンが糸球体から漏出するようになり、アルブミンの尿中排泄量は増加し、蛋白尿中のアルブミン比率も高くなる。今回の我々の検討でも、PE 妊婦のアルブミン / クレアチニン比と、アルブミン / 蛋白比は高値となっており、腎障害、特に腎糸球体の障害が考えられた。一方、産後 1 か月では、アルブミン / クレアチニン比は減少するが、未だ正常妊婦と比較し有意な高値を示し、アルブミン / 蛋白比も妊娠中と同レベルで高値のままであった。このことから、PE 妊婦では、産後 1 か月で尿中蛋白排泄量は正常レベルまで減少するが、未だ腎糸球体の障害が残存している可能性が考えられた³⁾。

2. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎糸球体内皮上層に存在するグリコカリックス障害

蛋白質のうち約 60% を占めるアルブミンは、主に肝臓で合成され、血漿中に存在する主要な蛋

白質の一つで、血液中の浸透圧の維持や体液のバランス、輸送機能など様々な生理学的役割を果たしている。この極めて重要な成分であるアルブミンの生体内での保持機構は腎臓が担っている。アルブミンの体内保持機構として、腎糸球体での漏出抑制と、漏出したアルブミンを尿細管から再吸収する二つの保持機構が存在する。糸球体には、糸球体基底膜の内層に内皮細胞が存在し、その上層には血管内皮細胞に結合するプロテオグリカンとグリコサミノグリカン、シアロプロテインで構成されるグリコカリックスが存在する。グリコサミノグリカンは陰性に帯電しており、同じく陰性荷電を有するアルブミンは反発することから血管壁から遠ざけられ、糸球体から漏出するのを防ぐ Charge barrier が存在する (図 1)^{4, 5)}。このグリコカリックス層の障害が発生すると Charge barrier が破壊されアルブミンが漏出しやすくなる。アルブミン尿を認める CKD 患者では、グリコカリックス層の障害が認められ、グリコカリックスの構成成分であるグリコサミノグリカンの一種であるヒアルロン酸が血中に浮遊し、血中濃度が高値となることが報告されている⁶⁾。我々は、PE 妊婦のグリコカリックス障害について、血中ヒアルロン酸濃度を測定し正常妊婦、GH 妊婦と比較検討した。PE 妊婦の血中ヒアルロン酸濃度は正常妊

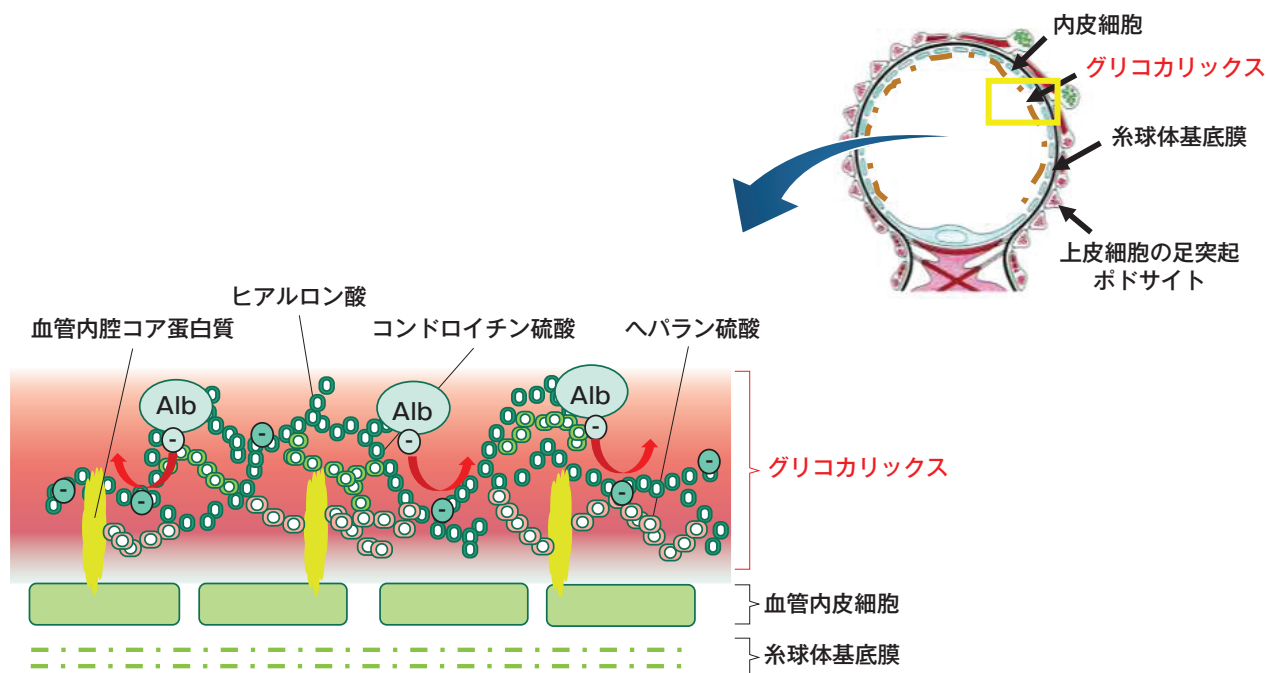


図1 腎糸球体グリコカリックスでのアルブミン保持機構 -Charge barrier-

婦と GH 妊婦に比較し有意に高値(図2)³⁾であり、グリコカリックス障害の存在が明らかになった。一方、産後1か月では、ヒアルロン酸濃度は減少するものの、正常妊婦と GH 妊婦に比較し未だ高値(図2)であり、グリコカリックス障害は産後改善するも、障害は残存することが明らかになった。

3. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎糸球体上皮細胞の足突起(ポドサイト)障害

糸球体基底膜の外層には糸球体上皮細胞の足突起(ポドサイト)が覆うように存在している。ポドサイトは、突起を多数出しており外観からタコ足細胞と呼ばれている。ポドサイトの足突起は隣り合う足突起間で規則的な配列を示し、その間に張ったスリット膜は一定の大きさ以上の物質の通過を阻み、アルブミンなどの蛋白漏出を防ぐ Size barrier として機能する(図3)^{7,8)}。蛋白尿を認める CKD 患者では、グリコカリックス層の障害とともに、ポドサイト障害の存在も明らかにされている。我々は、PE 妊婦のポドサイト障害を検討

する目的で、その指標としてポドサイト表面に存在し、その障害で尿中に排泄されるポドカリキシンの尿中濃度を測定し正常妊婦、GH 妊婦と比較検討した。PE 妊婦の尿中ポドカリキシン濃度は正常妊婦と GH 妊婦に比較し有意に高値(図4)であり、ポドサイト障害の存在が明らかになった³⁾。一方、産後1か月では、ポドカリキシン濃度は減少するものの、正常妊婦と GH 妊婦に比較し未だ高値(図4)であり、ポドサイト障害は産後改善するも、障害は残存することが明らかになった。

4. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎尿細管障害

糸球体で濾過されたアルブミンの70%が近位尿細管で再吸収される。ネフローゼ症候群ではアルブミンの糸球体濾過量が正常の30~100倍に増加するが、尿細管の再吸収能は正常の6倍程度までしか増加できず、リソソームのカンプテシンBなどの酵素の誘導も3~8倍程度であるため、尿細管の蛋白処理能が飽和して、尿細管障害、間質線維化をきたす。PE 妊婦においてもネフローゼ

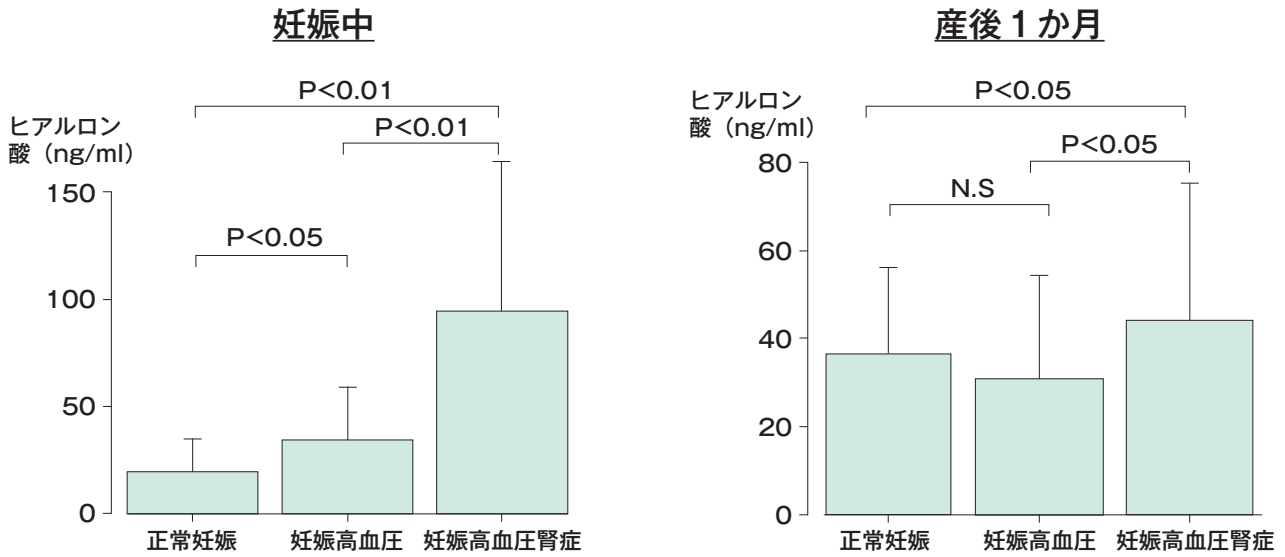


図2 PE 妊婦における妊娠中と産後1か月の糸球体内皮上層グリコカリックス障害 - 血中ヒアルロン酸 -

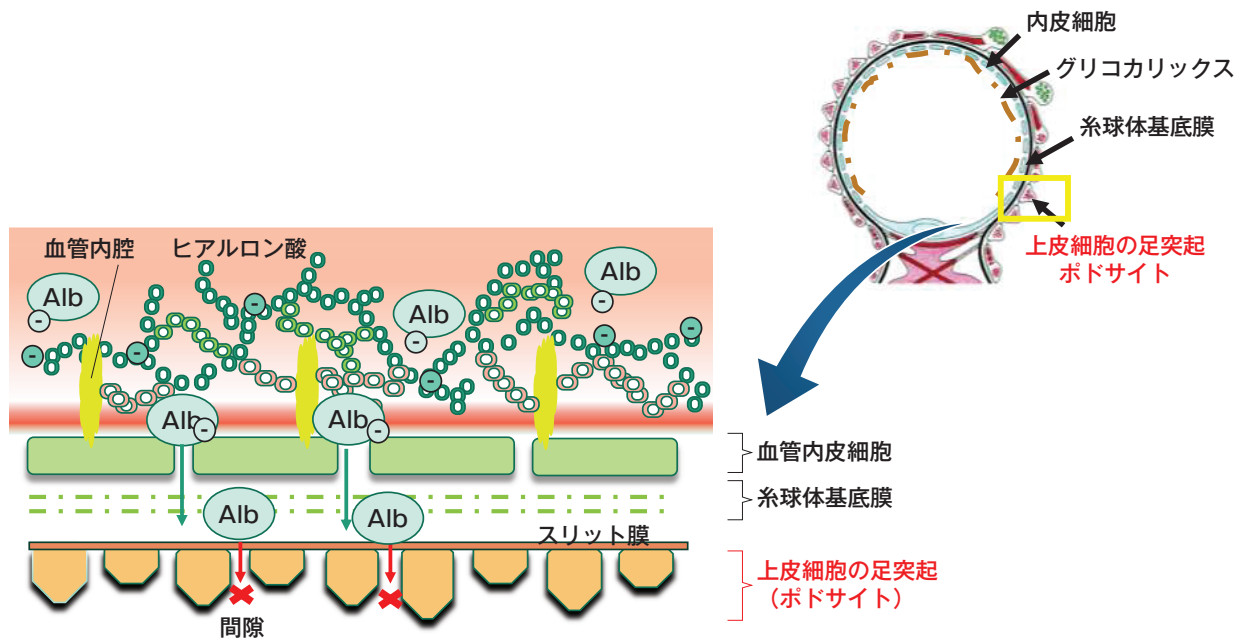


図3 腎糸球体上皮細胞足突起(ポドサイト)でのアルブミン保持機構 -Size barrier-

症候群と同様に尿中蛋白排泄量が増量することから、腎糸球体グリコカリックス、ポドサイト障害に伴い尿細管障害をきたしているものと考えられる。我々は、PE 妊婦の腎尿細管障害を検討する目的で、尿細管障害時に尿細管上皮のライソゾー

ムから分泌される N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) と、近位尿細管の発現が増加し尿中に分泌される liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) を測定し、正常妊婦、GH 妊婦と比較検討した。PE 妊婦の尿中 NAG と L-FABP 濃度

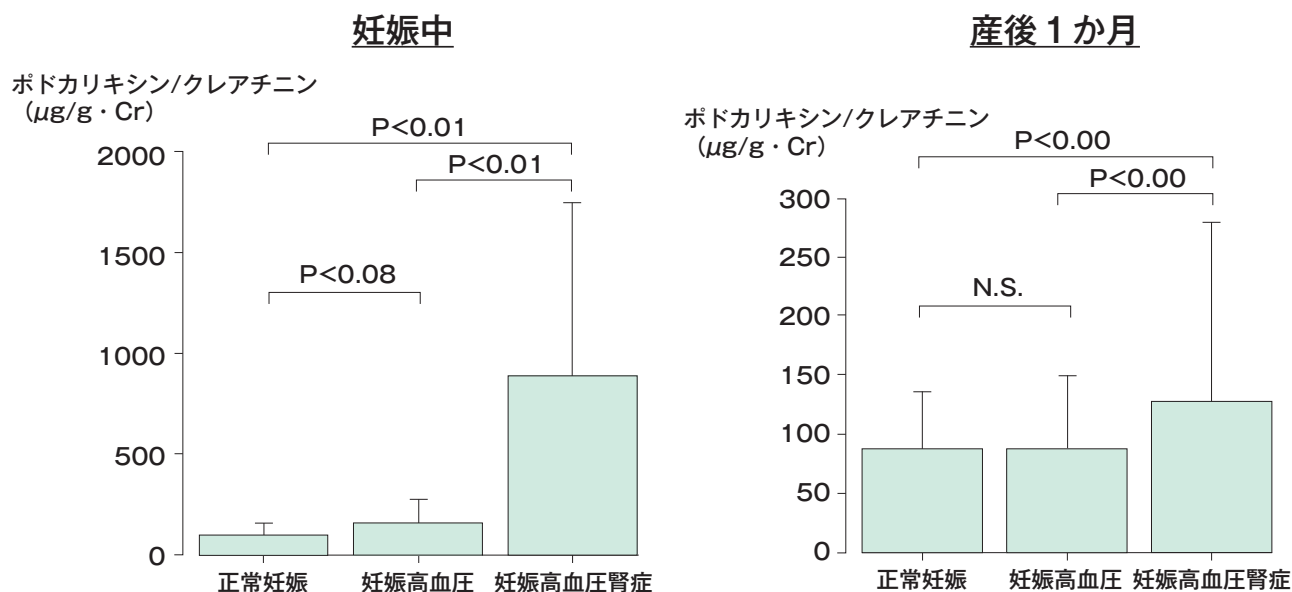


図4 PE 妊婦における妊娠中と産後1か月の糸球体上皮ポドサイト障害 - 尿中ポドカリキシン -

は正常妊婦と GH 妊婦に比較し有意に高値(図 5A)であり、腎尿細管障害の存在が明らかになった³⁾。一方、産後1か月では、尿中 NAG と L-FABP 濃度は正常妊婦と同レベルにまで減少し(図 5B)、腎尿細管障害は改善していることが明らかになった。

II. 妊娠高血圧腎症既往女性における将来の CKD 発症リスク

PE 既往女性において、産後1か月で、腎糸球体のグリコカリックス、ポドサイト障害は未だ残存しているが、腎尿細管障害は改善するため、尿細管からの再吸収により尿中蛋白排泄量は減少する。一方、腎糸球体から尿細管に排出されたアルブミンは近位尿細管で再吸収されるが、病的なアルブミンの再吸収が継続した場合、サイトカインやケモカインが産生され、尿細管障害の原因となることが報告されている^{9,10)}。PE 既往女性の中で産後も腎糸球体障害が残存するような場合は、その後に尿細管障害が発生し将来 CKD に移行するリスクを有するのかもしれない。現在、妊娠の影響がなくなる産後3か月時点での腎糸球体と尿

細管障害につき検討中であり、この結果がさらに PE 既往女性と将来の CKD 発症リスクとの関係を明らかにする可能性がある。

おわりに

妊娠高血圧症候群の中で、蛋白尿を認める妊娠高血圧腎症妊婦では、腎糸球体内皮細胞の血管内腔表面に存在するグリコカリックス、上皮細胞のポドサイト、および尿細管障害により蛋白尿が発生することが明らかになった。一方、産後は、腎糸球体のグリコカリックス、ポドサイト障害は残存するも、尿細管障害が改善することにより蛋白尿は減少する。しかし、産後も糸球体障害が残存することにより、糸球体から漏出してくる蛋白により、尿細管の蛋白処理能が飽和して、尿細管障害、間質線維化をきたし、将来の慢性腎臓病発症につながる可能性がある。このようなことから、尿蛋白を認める妊娠高血圧腎症既往女性においても、脳、心血管疾患同様に、将来の慢性腎臓病の発症リスクがあることを念頭に置き経過観察をする必要があり、定期的なフォローアップと生活習慣への指導介入が勧められている¹¹⁾。

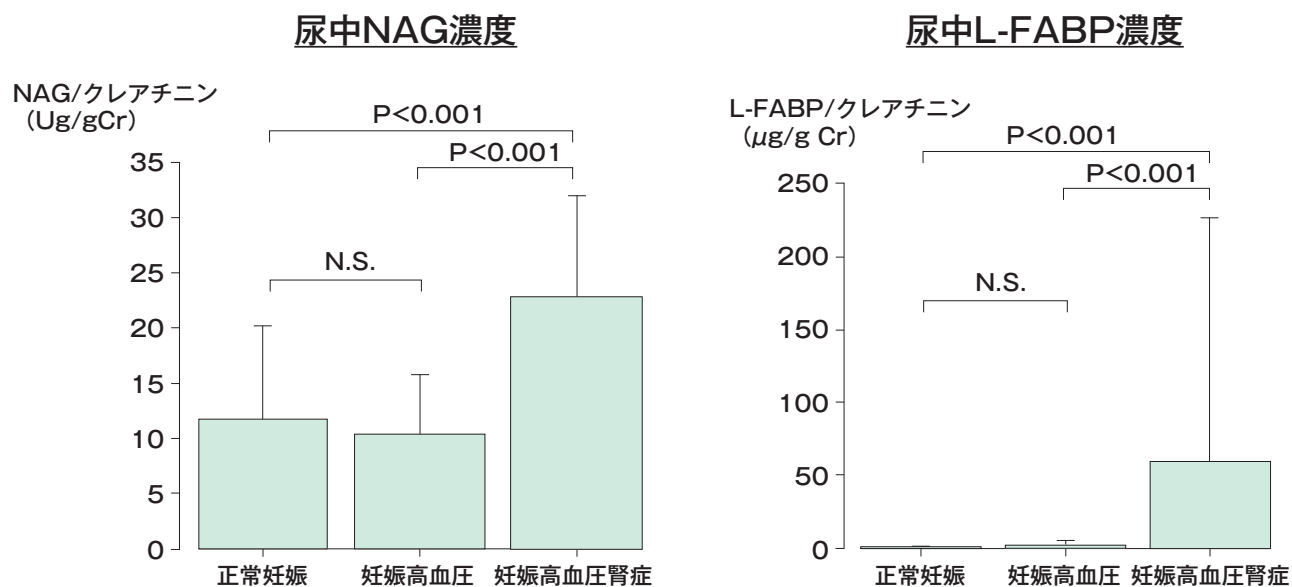


図5A PE 妊婦における妊娠中の腎尿細管上皮障害

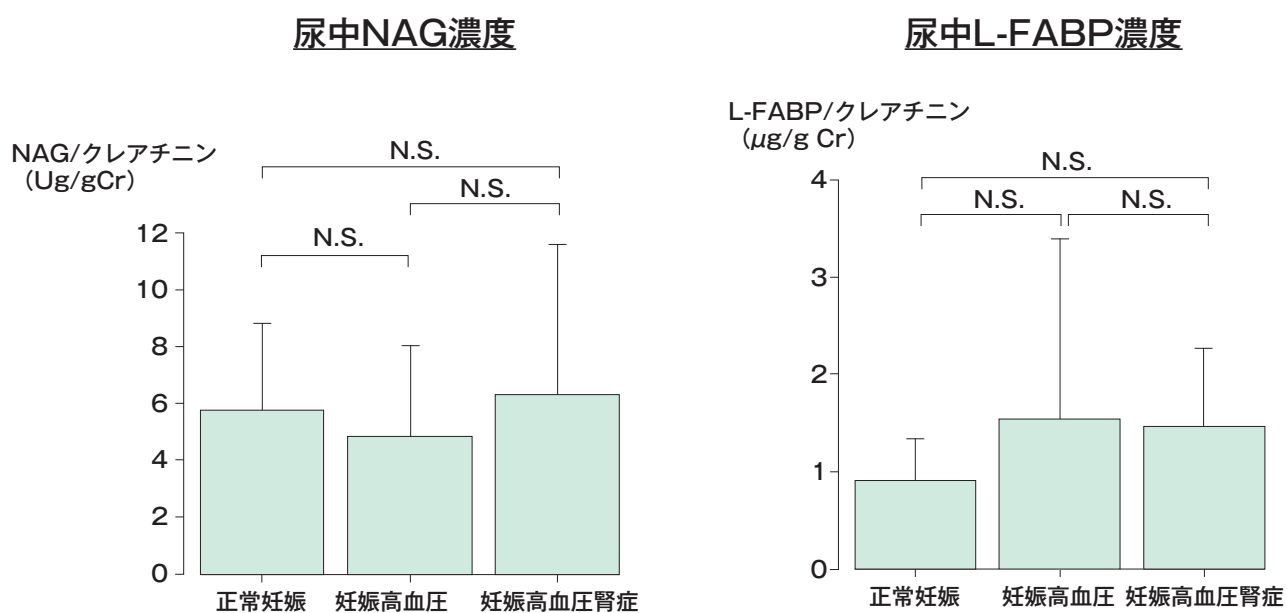


図5B PE 妊婦における産後 1 カ月の尿細管上皮障害

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) Vikse BE, et al : Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359(8) : 800-809.
- 2) Butler MJ, et al : The pathological relevance of increased endothelial glycocalyx permeability. *Am J Pathol.* 2020 ; 190(4) : 742-751.
- 3) Watanabe K, et al : Increased urinary albumin leakage is related to injuries of glomerular glycocalyx and podocytes, and associated with tubular dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension.* 2023 ; 32 : 1-6.
- 4) Curry FE. Layer upon layer : the functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. *Cardiovasc Res.* 2017 ; 113(6) : 559-561.
- 5) Curry FE, et al : The endothelial glycocalyx : barrier functions versus red cell hemodynamics : a model of steady state ultrafiltration through a bi-layer formed by a porous outer layer and more selective membrane-associated inner layer. *Biorheology.* 2019 ; 56 : 113-130.
- 6) Asai A, et al : Roles of glomerular endothelial hyaluronan in the development of proteinuria. *Physiological Reports.* 2021 ; 9 : e15019.
- 7) Asanuma K, et al : The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol.* 2003 ; 7 : 255-259.
- 8) Faul C, et al : Actin up : regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* 2007 ; 17 : 428-37.
- 9) Eardley KS, et al : Macrophages and progressive tubulointestinal disease. *Kidney Int.* 2005 ; 68(2) : 437-455.
- 10) Rodriguez-Iturbe B, et al : Tubulointestinal damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2005 ; Dec (99) : S82-86.
- 11) Takagi K, et al : A review of the best practice guide 2021 for the diagnosis and management of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP). *Hypertens Res Pregnancy* 2022 ; 10 : 57-73.

臨床トピックス

フォン・ヴィレブランド因子が関与する病態と
その治療に関する update

中山 享之*

はじめに

フォン・ヴィレブランド因子は、主として一次止血(血小板凝集)に関与する巨大な分子量を持つ凝固因子である。巨大なものであるほど活性も高いという特徴を持つ。フォン・ヴィレブランド因子の活性が、先天的もしくは後天的に低下すると出血傾向を呈する。重篤な出血や中大手術施行の際には、フォン・ヴィレブランド因子を補充せねばならない。日本では長らく血漿由来の血液凝固第Ⅷ因子/フォン・ヴィレブランド因子複合製剤であるコンファクト[®]が用いられてきたが、投与量の多さや、病原体伝播の潜在的リスク、アレルギー発生、凝固第Ⅷ因子を含むことによる血栓リスク等の懸念が存在した。それを解決すべく、遺伝子組み換えフォン・ヴィレブランド因子製剤であるボニコグアルファ(ボンベンディ[®])が、2015年に米国FDAの発売承認を得た。日本でも2020年に薬価収載となった。

ADAMTS13は、フォン・ヴィレブランド因子を切断する酵素であるが、先天的もしくは後天的に低下すると超巨大なフォン・ヴィレブランド因子が循環血液中に存在することとなる。その結果、

血小板凝集が亢進し血栓性血小板減少性紫斑病と呼ばれる病態となる。先天性血栓性血小板減少性紫斑病には、定期的な新鮮凍結血漿輸注によるADAMTS13の補充が行われる。後天性のものは、ADAMTS13に対する自己抗体の出現により発症するため、血漿交換による自己抗体及び超巨大なフォン・ヴィレブランド因子の除去、ADAMTS13の補充とステロイドによる免疫抑制療法が行われてきた。近年、フォン・ヴィレブランド因子と血小板の結合を阻害する新規薬剤としてカブラシズマブが登場した。2019年に米国FDA、2022年に本邦で承認を受けている。そこで本稿では、フォン・ヴィレブランド因子が関与する病態について概説し、ボニコグアルファ及びカブラシズマブの製品特性や臨床試験結果を紹介したい。

I. フォン・ヴィレブランド因子
(Von Willebrand Factor: VWF)
の構造と生理機能

12番染色体短腕に存在するVWF遺伝子は、まず2813アミノ酸からなるpreproVWFとして血管内皮や骨髓巨核球において転写・翻訳される。次にシグナルペプチドとプロペプチドが順次切断され、最終的にD'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CKドメインからなるVWF mature subunit(2050アミノ酸)が形成される(図1A)。Mature subunit単体でも、分子量は25万ダルトンと巨大であるが、小胞体においてC末端に存在するシステイン残基を介しダイマーとなる。このダイ

—Key words—
フォン・ヴィレブランド病, ボニコグアルファ, 血栓性血小板減少性紫斑病, ADAMTS13, カブラシズマブ

* Takayuki Nakayama: 愛知医科大学 輸血・中央臨床検査部 特任教授

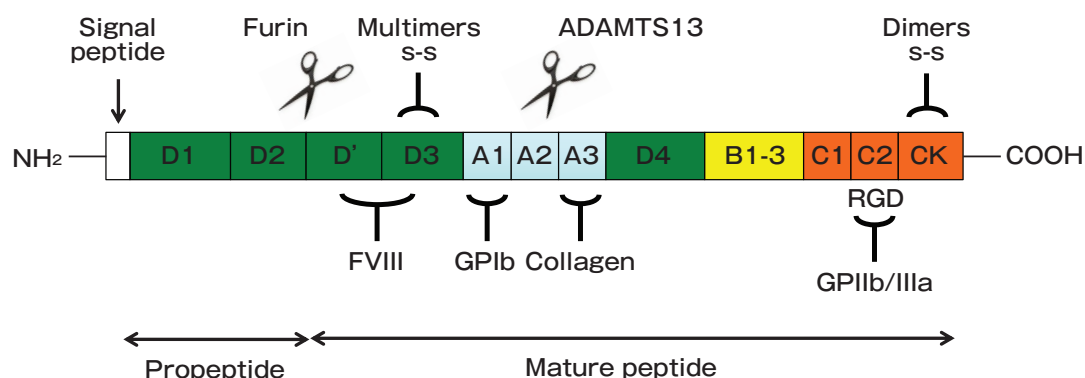


図1A VWFの構造とADAMTS13による切断部位

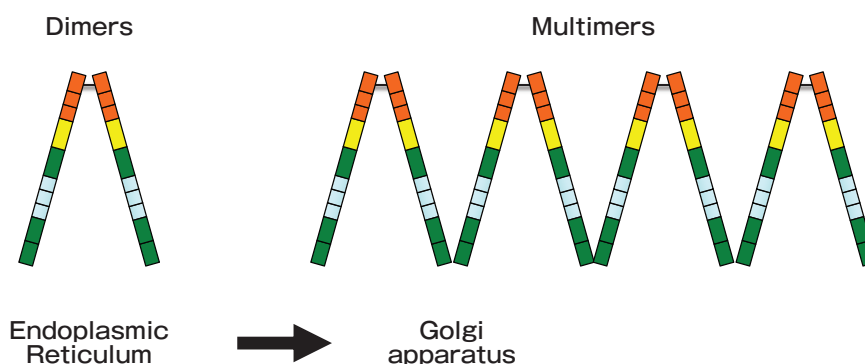


図1B マルチマー形成

マーは、次に Golgi apparatus に運ばれ、N 末端を介し次々と重合し 2000 万ダルトンを超える超高分子量のマルチマーが形成される(図 1B)。VWF は、血小板糖蛋白 Ib や IIb/IIIa, コラーゲン、ヘパリンなどの結合部位を有し、血液中の糊として機能する。ひとたび血管が、損傷すると内皮下のコラーゲンが露出する。そこに VWF が結合すると、次は血流により VWF が伸展され VWF の活性化が生ずる。すると、VWF の A1 ドメインに、血小板糖蛋白 Ib を介した血小板結合が可能となる。A1 ドメインに結合した血小板は活性化し、トロンボキサン、ADP などの血小板活性化物質を放出するとともに、血小板糖蛋白 IIb/IIIa が活性化する。これは、フィブリノーゲンや VWF のレセプターであるので、次々と血小板集積が生ずる(図 3)。つまり、VWF は、血管損傷部位における血小板凝集(一次止血)に重要なタンパク質で

ある。また VWF は、血液凝固第Ⅷ因子(FVIII)と結合し血漿中の FVIII を安定化させる機能も有する。血漿における VWF の 80% は血管内皮由来のもので、残りは骨髓巨核球で合成されたものである¹⁾。VWF は、高分子であればあるほど他分子への結合部位が増えるため高活性となる。超巨大分子として貯蔵されているが、そのまま血中を循環すると血小板凝集を過剰にきたし血栓症を誘発する。それを制御する酵素が ADAMTS13 である²⁾。血管内皮より放出される時に VWF は、血流により引き延ばされ、A2 ドメインにおける切断部位(図 1A)が露出する。そこで ADAMTS13 による切断を受け適切なサイズの分子となる。そのため、血漿中の VWF をアガロースゲル電気泳動すると様々なサイズのものが描出されラダー状に画像化される(図 2)。血中半減期は約 16 時間であり肝臓や脾臓で代謝される¹⁾。

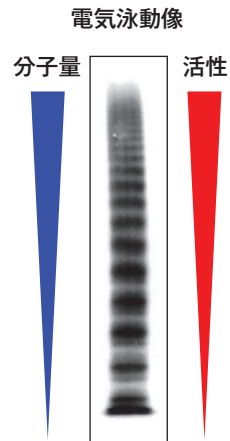


図2 VWF のマルチマー解析

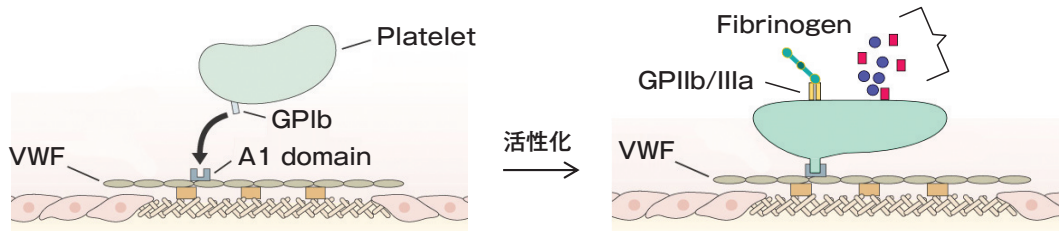


図3 VWF を介した血小板凝集のメカニズム

Ⅱ. フォン・ヴィレブランド因子の活性が低下する病態について

上述の如く VWF は、一次止血に関与する重要なタンパク質である。そのため、VWF が減少すると出血傾向を呈する。VWF 活性や抗原量が、30% から 50% の場合には低 VWF 血症、30% 未満の場合には、フォン・ヴィレブランド病 (von Willebrand disease : VWD) と診断される。VWF 値は、経口避妊薬や運動などでも変動するため、数回測定し慎重に判断することが望まれる。また低 VWF 血症でも出血傾向を呈する症例があり、適切な治療が必要である。VWD は、非常に頻度の高い遺伝性の出血性疾患と考えられており、一般人口の約 1% と推定されている。しかし、実際に出血傾向を呈するのは、そのうちの 10 人から 100 人に 1 人と予想されている。それでも、一般

人口の 1,000 人から 10,000 人に一人が出血傾向のある VWD と考えると非常に興味深い。2019 年度の血液凝固異常症全国調査報告書によれば VWD 患者は約 1,400 人と報告されているが、実際には、未診断の症例が多いものと推測されている。

VWD の病型は、正常 VWF の量的減少である 1 型、質的異常症の 2 型、完全欠損症の 3 型に分類され、2 型には更に 2A, 2B, 2M, 2N のサブタイプが存在する¹⁾。どのようにしてこのような多様な病型が形成されるかは、成書を参照されたい。出血部位や程度は病型により大きく異なる。1 型や 2 型の一部では、VWF 活性が軽度低下するのみとなるので鼻出血、口腔内出血、皮下出血などの皮膚粘膜出血が主となる。女性では月経過多、卵巣出血、妊婦においては分娩時あるいは分娩後の異常出血を生じる可能性がある。2A (高分

子マルチマーが減少するもの)や3型は、重篤なVWF活性低下のみならずFVIII活性も低下するため皮膚粘膜出血に加え、血友病類似の関節内出血や筋肉内出血なども出現する。VWFのD'-D3ドメインに異常がありFVIIIが、VWFに結合できなくなってしまうのが2N型であるが、その結果第VIII因子活性が低下するため血友病類似の出血症状を呈する。

抗体や消費によりVWFレベルが低下したものは、後天性フォン・ヴィレブランド症候群として区別されている。大動脈弁狭窄症のような心血管障害や骨髄増殖性疾患等で認められることがしばしばある³⁾。

1. VWDの治療

いくつかの選択肢が存在するが、状況及び病型によって適切に使用せねばならない。以下に概説する。

トランエキサム酸：線溶活性が比較的高い粘膜部位からの軽微な出血(鼻出血, 歯肉出血, 過多月経)においては、有効である。もちろん、後述するDDAVP(デスモプレシン)やVWF濃縮製剤の補充療法との併用も可能である。

DDAVP(デスモプレシン)：下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシンの合成アナログであるが、VWFの貯蔵部位である血管内皮細胞からその放出を促す作用を有する。したがってある程度の分泌量が期待できる1型における止血管理や小中手術の出血予防が良い適応となる。2A型及び2M型にも有効な症例があるとされる。分泌量が期待できない3型には無効、放出により血小板数低下の恐れがある2B型(血小板結合能が亢進している異常VWFが放出されるため、一過性の血小板凝集が発生する)には禁忌である。一般的に、DDAVPは0.4 μ g/kgを20mlの生理食塩水に溶解し、10~20分かけて緩徐に静注する。活性値は、基礎値の数倍に上昇することが多いが、症例によって異なるため非出血時に投与試験を行なっておくことが望ましい。DDAVPの連用とともにVWF貯蔵量が低下するため放出量も減弱することに注意が必要である。顔面紅潮や頻脈、高血圧、

水分貯留などが、DDAVPの副作用である。幸いなことに成人においてはほとんど問題とならないが、身体機能が減弱している高齢者や小児に対しての使用は、慎重に行われなければならない。

血漿由来VWF/第VIII因子濃縮製剤：重症型における止血管理や中大手術における出血予防などデスモプレシンが有効でない場合に使用するが、本邦において実際的にはコンファクト[®]のみが使用可能であった。標準的な投与量や投与間隔の実際については2021年に刊行されたVWD治療ガイドライン³⁾に詳細が記載されているためご覧いただきたい。血友病患者の止血管理において、第VIII/IX因子を持続投与にて使用することが本邦ではままあるが、VWDにおいては一般的でない。

血小板輸注：上述のDDAVPやVWF濃縮製剤の投与によっても止血困難な場合には、血小板内に含まれているVWFに効果を期待して血小板輸血を行うことも可能である³⁾。実際に止血能が改善したという報告もある^{4,5)}が、血管内皮から分泌されるVWFで補完が可能であるという動物実験結果も存在するため⁶⁾、その使用は慎重に行われねばならない。

2. 遺伝子組み替えVWF製剤：ボニコグアルファとは

血漿由来第VIII因子/VWF複合体製剤(コンファクトF[®])は、長年の使用経験にて有効性と安全性が確認されている。しかしながら、上述のリスクも懸念されており、また止血がうまくいかなかった場合に、代替品があると心強い。それを解決すべく、遺伝子組み換えVWF製剤であるボニコグアルファ(ボンベンディ[®])が、2015年に米国FDAの発売承認を得た。日本でも2020年に薬価収載となった。

その製造法であるが、まずChinese hamster ovary (CHO)細胞にヒトVWF遺伝子を導入し無血清培地を用いて培養する。培養上清中に分泌されたVWFを回収し凍結乾燥して製剤化したものである。血漿由来VWF製剤と違い第VIII因子は、製品中には含まれていない。また、ADAMTS13

を含む血清に VWF が接触することがないため製剤中には超巨大分子が存在する。よって高活性が期待できる反面、血栓症のリスクが増大するのではないかと危惧もある。しかしながら、薬物動態試験では、投与 6 時間後に通常サイズのマルチマーになるということが明らかとなった⁷⁾。

ボニコグアルファの有効性について検証した第 III 相試験は、3 つが報告されている。小児例に対する検証試験(NCT02932618)は、現在実施中である。ここでは、それぞれについて概説する。1 つめは、重症 VWD における出血時オンデマンド投与試験(NCT01410227)⁸⁾である。この試験においては、薬物動態試験も同時に行われた。軽症から中等症の出血(鼻出血、口腔内出血、生理出血等)に対しては、40-60 IU/kg、重症出血(反復性の鼻出血や生理出血、消化管出血、中枢神経系の出血、関節内出血、外傷後出血等)には、80 IU/kg までのボニコグアルファが投与された。192 回の出血症状に対する止血効果は 4 段階評価で全てグッドまたはエクセレントであった。出血事象のうち 81.8% は一回の投与で止血が完了しており、二回まで含めると 94.8% となる。

2 つめの臨床試験は、周術期の止血管理におけるものである(NCT02283268)⁹⁾。重症 VWD 患者 15 例が登録された。大手術(10 例)と小手術/口腔外科手術(5 例)とに分けられ、手術時の VWF 活性ピーク値が、それぞれ 100% と 50-60% に設定された。大手術の場合には、術後 72 時間までの VWF 活性トラフ値が 50% 以上、それ以降は 30%、小手術/口腔外科手術においては、術後 72 時間までの VWF 活性トラフ値が 30% 以上に維持するとされた。止血効果は、大手術においてエクセレントは 70% でグッドが 30% であった。小手術/口腔外科手術においては、エクセレントが 100% であった。予想出血量は、全症例の平均で 106 mL と見積もられたが、実際の出血量は 94 mL であった。

3 つめは、定期投与における有効性を検証した臨床試験(NCT02973087)¹⁰⁾である。重症の VWD 患者 23 例が登録された。そのうち血漿由来 VWF を用いてオンデマンド止血療法を受けてい

たものが 13 例(前 OD 群)、血漿由来 VWF による定期補充療法を行っていたものが、10 例であった(切替え群)。前 OD 群においては、年間自然出血率は、約 15.5 回から 0.7 回に減少し、切り替え群においては年間 5.0 回から 1.7 回に減少した。

Ⅲ. フォン・ヴィレブランド因子の活性が上昇する病態について

上述のように VWF は、高分子であればあるほど他分子への結合部位が増えるため高活性となる。したがって超巨大分子がそのまま放出されると血小板凝集を過剰にきたし血栓症を誘発するため、それを制御する酵素が ADAMTS13 である²⁾。血管内皮や血小板より放出された VWF は、血流により引き延ばされ、A2 ドメインにおける切断部位(図 1 A)が露出する。そこで ADAMTS13 による切断を受け適切なサイズの分子となる。

1. 血栓性血小板減少性紫斑病とは？

ADAMTS13 が、著減すると超巨大分子 VWF が血中を循環することとなり血小板凝集が亢進し血管を閉塞する。その結果、虚血性臓器障害(心筋梗塞、脳梗塞、腎機能障害など)、消費性の血小板減少、狭くなった血管を赤血球が通過することによる赤血球破壊と貧血(溶血性貧血)が生じ、血栓性血小板減少性紫斑病(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: TTP)と呼ばれる病態となる。血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状が TTP の 5 徴候と言われる。末梢血の形態検査では、破碎赤血球が認められるのも特徴である。ADAMTS13 活性が著減する機序として、ADAMTS13 遺伝子異常による先天性 TTP および ADAMTS13 に対する自己抗体産生による後天性 TTP の 2 種類がある。90% 以上の症例は後天性 TTP である。ADAMTS13 活性を測定して 10% 未満に著減していれば TTP と診断して良い¹¹⁾。なお TTP は、血栓性微小血管障害症という病態の 1 つであるが、鑑別については成書を参照されたい。TTP の身体症状として腎機能障害や動揺性精神神経症状が有名だが、初期には認められないことが多い。し

かしながら血小板減少や溶血などの検査所見は、ほぼ必発であるので、原因のわからない血小板減少を認めたときには、鑑別を行うために ADAMTS13 活性を測定しなければならない。だが、ほとんどの医療機関では外注検査となるため結果を得るまでに数日間を要するジレンマがある。そこで早急な TTP 治療を開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想する 2 つのスコアリングシステム French スコア¹²⁾と PLASMIC スコア¹³⁾が設定されている。

2. TTP の治療について

先天性の TTP においては、ADAMTS13 の補充を目的とした新鮮凍結血漿の定期輸注が行われる。後天性 TTP においては、ADAMTS13 の補充に加えて、超巨大 VWF 分子の除去及び抗 ADAMTS13 抗体の除去を目的に新鮮凍結血漿を用いた血漿交換が行われる¹¹⁾。また、自己免疫疾患であるためコルチコステロイドを併用し、自己抗体産生抑制も目指す¹¹⁾。血漿交換は、患者循環血漿量の 1～1.5 倍の新鮮凍結血漿を用いて 1 日 1 回連日で行う。血小板数が正常化(15 万 / μ L 以上)したら、あと 2 日間継続しいったん中止とする。難治例や再発例に対しては、CD20 に対するモノクローナル抗体製剤リツキシマブ(リツキサン[®])を使っても良い。CD20 は、B リンパ球表面上に発現しているため、リツキシマブ使用により体内の B リンパ球が減少し ADAMTS13 に対する自己抗体の産生が抑制される。血漿交換治療導入前は、無治療だと 90% 以上が致死的経過をたどるとされた後天性 TTP も、血漿交換導入後の急性期致死率は、10～20% 未満まで低減した。しかしながら、未だ死亡率は高く、急性期における微小血栓形成をコントロールできる治療法の開発が望まれていた。

3. 新規 TTP 治療剤カブラシズマブ(カブリビ[®])について

上述のように VWF A1 と血小板糖タンパク Ib の相互作用は、血小板凝集における初期反応となる。したがって、この反応をブロックできれば血

小板凝集を強力にブロックできる。このようなコンセプトによって開発された A1 ドメインに対するモノクローナル抗体が、カブラシズマブ(カブリビ[®])である。2019 年に米国 FDA、2022 年に本邦でそれぞれ承認された。第 III 相の HERACULES 試験ではカブラシズマブ投与群はプラセボ投与群と比較して血小板数の正常化に要した日数が有意に短く、TTP 関連死亡や TTP 再発、重篤な血栓症などについても減少が認められた¹⁴⁾。これらにより本邦の血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023 において、カブラシズマブの使用は IA と強く推奨されている¹¹⁾。その使用方法としては、「投与初日は、血漿交換 15 分前までに 10 mg を静脈内投与し、血漿交換後に 10mg を皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換終了後も 1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。30 日以降も ADAMTS13 活性が 10%を超えない場合は、カブラシズマブの継続は追加で 28 日間可能である」とあり、血漿交換療法を行うことが前提となっている。血漿交換療法は、新鮮凍結血漿(FFP)などの医療資源を多く使い、患者や医療従事者にも負担の多い治療法であるが、体内から ADAMTS13 に対する自己抗体の除去という大切な役割があるため必須と考えられる。しかしながら、血漿交換を行うことが不可能で、カブラシズマブ投与による治療を選択せざるをえなかったが、効果が得られた経験がいくつか報告されてきている^{15, 16)}。血漿交換療法を実施せず、カブラシズマブと免疫抑制療法により治療を行う MAYARI study (NCT 05468320)が、現在施行されているので、試験結果いかんによっては、特定の症例においては血漿交換が不要となる可能性もある。

おわりに

本項では VWF が関与する病態について概説し、新たな治療選択肢として登場したボニコグアルファとカブラシズマブの製品特徴について解説を行った。

VWD は、罹患率も高く、出血症状も多岐にわたるのでどの診療科の医師でも遭遇する可能性が

高い。後天性 von Willebrand 症候群も種々の疾患に合併するので、出血傾向のある患者をみたら鑑別する必要がある。TTP は、稀な疾患であるが、精神症状や腎障害にて血液内科以外の診療科を受診する事が多い。そのため、von Willebrand 因子が関与する病態を念頭におき、疑われる場合には血液専門医に速やかに相談する事が望ましい。

ボニコグアルファの特徴は、VWF 単剤であることと超巨大分子が含まれていることである。従って、有効性、患者の第 VIII 因子活性、緊急性、コスト、副反応などを総合的に勘案して血漿由来 VWF/第 VIII 因子複合製剤と使い分けていかねばならない。妊婦や高齢者などへの投与に対しては今後のデータ蓄積が必要であろう。またカプラシマブは、新規の作用機序を持つ TTP に対する有望な治療薬である。今後の臨床試験結果いかんによっては、特定の症例においては血漿交換が不要となる可能性もあり、その結果に期待したい。

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) Sadler JE : von Willebrand factor : two sides of a coin. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3(8) : 1702-1709.
- 2) Zheng X, et al : Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001 ; 276(44) : 41059-41063.
- 3) 日笠 聡, ほか : von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. *日本血栓止血学会誌*. 2021 ; 32(4) : 413-481.
- 4) Castillo R, et al : Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood* 1991 ; 77(9) : 1901-1905.
- 5) Castillo R, et al : Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion* 1997 ; 37(8) : 785-790.
- 6) Kanaji S, et al : Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10(8) : 1646-1652.
- 7) Mannucci PM, et al : Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method : a prospective clinical trial. *Blood* 2013 ; 122(5) : 648-657.
- 8) Gill JC, et al : Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015 ; 126(17) : 2038-2046.
- 9) Peyvandi F, et al : Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17(1) : 52-62.
- 10) Leebeek FWG, et al : Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease : phase 3 study results. *Blood* 2022 ; 140(2) : 89-98.
- 11) Matsumoto M, et al : Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol* 2023 ; 118(5) : 529-546.
- 12) Coppo P, et al : Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies : the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010 ; 5(4) : e10208.
- 13) Bendapudi PK, et al : Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies : a cohort study. *Lancet Haematol* 2017 ; 4(4) : e157-e164.
- 14) Scully M, et al : Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019 ; 380 (4) : 335-346.
- 15) Dabak V, et al : Successful management of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura unwilling to be treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2007 ; 22 (6) : 330-332.
- 16) Chai W, et al : Successful management of thrombotic thrombocytopenic purpura in a Jehovah's Witness without plasma exchange. *J Clin Apher* 2015 ; 30 (1) : 46-49.

臨床トピックス

フェリチン鉄とヘモジデリン鉄の定量法を求めて

齋 藤 宏*

はじめに

正常成人男性の体内鉄の2/3は赤血球のヘモグロビン鉄で1/3は貯蔵鉄である。貯蔵鉄はフェリチンとヘモジデリンの2種類存在する。本論文で新しく導入された両者の定量法への道程を紹介する。

I. フェリチン研究の進歩

赤血球造血と貯蔵鉄とは表裏一体の関係にあるにもかかわらず、赤血球造血の研究の進歩と比べると貯蔵鉄の研究は遅れた。従来の生化学的検査法は貯蔵鉄の臨床検査に適さなかったためである。1972年になってようやく Addison GM ら¹⁾により血清フェリチンの放射免疫測定法 (RIA) が開発された。本法は貯蔵鉄の臨床検査に利用され、貯蔵鉄代謝の研究は飛躍的な進歩を遂げた。しかし、血清フェリチンの RIA 値は鉄貯蔵細胞内のフェリチン鉄量を反映するが、ヘモジデリン鉄量は反映しない。そのため、ヘモジデリン鉄の定量は次の課題として残された。

II. 血清フェリチン減少曲線の特徴の発見

恒常的出血における鉄のロスや瀉血及びキレート剤で除鉄した症例では血清フェリチンが減少す

る。その減少曲線から何か分かるかもしれないと思い、除鉄治療患者数例の血清フェリチンのデータを確認したが何も発見できなかった。そこで、既報の研究文献や、名大病院や関連病院の血液および肝疾患の専門医から、長期間血清フェリチンを追跡した患者のデータを集めた。これらの全血清フェリチン減少曲線の形を見ると、貯蔵鉄の少ない症例に比べて、貯蔵鉄の多い症例では湾曲が強いこと、つまり一定期間後に血清フェリチンの減少速度が低下する傾向があることに気付いた。貯蔵鉄が多いとヘモジデリン鉄が多いことから、貯蔵鉄が多い症例では、ヘモジデリン鉄を動員して新たにフェリチン鉄が合成されることで、全血清フェリチン量の減少が抑制されているのではないかと考えた。

鉄代謝の特徴はホメオスターシスにある。ホメオスターシスは作用・反作用で鉄代謝のバランスを保つ。軽電機専門の友人から、「電池は放電すると電力は減少するが、その減少に反応して新電力が生産されて電力が回復する。電池の電力減少曲線は電力の減少と増加との和から構成されている。」との話を聞いた。上記から、私は血清フェリチン減少曲線も電池の放電曲線と同様であり、血清フェリチンの減少と新血清フェリチンの増加との和から構成されていると確信した。

III. 既存血清フェリチンと新血清フェリチンの比の算出

全血清フェリチン減少初期の直線部分は、新血清フェリチンが合成される前であり、「全血清フェ

— Key words —
貯蔵鉄, 血清フェリチン, フェリチン鉄・ヘモジデリン鉄の定量法

* Hiroshi Saito : 元津島市民病院院長

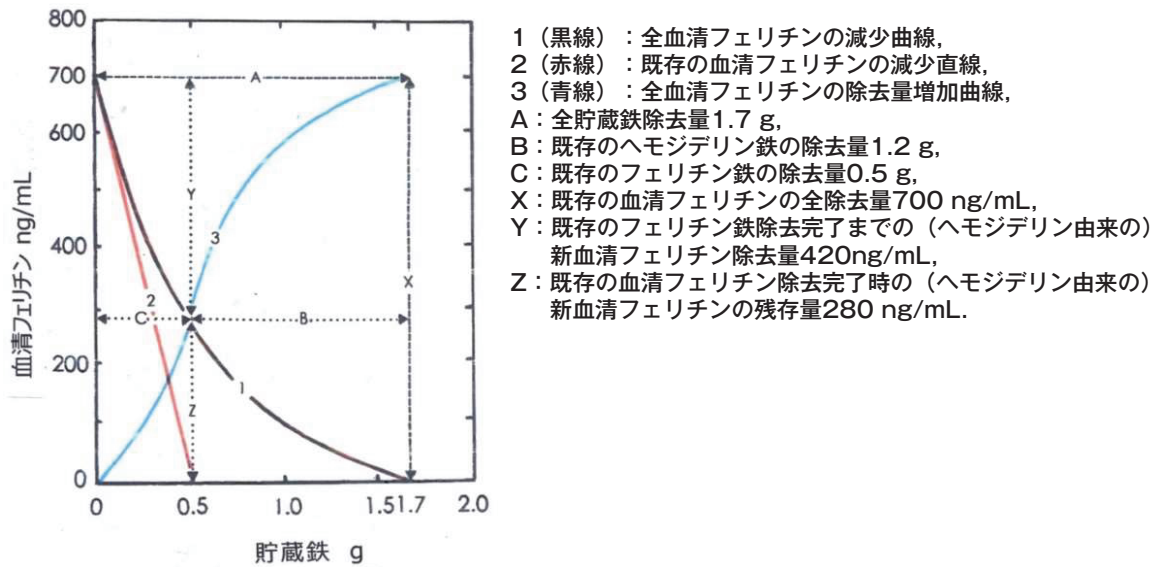


図 1 恒常的出血による貯蔵鉄の減少(静注鉄剤で治療した鉄欠乏性貧血例)

引用 : Saito H. Nature of storage iron turnover. Nagoya J Med Sci 2024 ; 86 : 361-369.

リチンの減少量 = 既存の血清フェリチンの減少量」である。一定の除鉄を続けると既存の血清フェリチンの減少量は一定であることから、全血清フェリチン減少曲線の初期の直線部分を延長すれば既存の血清フェリチンの減少直線が得られる。これを全血清フェリチン減少曲線から差し引けば、新血清フェリチンの減少曲線が得られる。これで全血清フェリチン減少曲線の中の既存の血清フェリチンと新血清フェリチン量の割合が分かる(図1のB対C)。

IV. フェリチン鉄とヘモジデリン鉄の定量の手順

全血清フェリチン減少曲線の信頼性を高めるため、コンピューターの操作に詳しい友人に協力してもらいコンピューターシミュレーション法により血清フェリチン減少の近似曲線を作成した(図1の黒い曲線)。縦軸が血清フェリチン値で横軸が除鉄量のグラフ上に全血清フェリチン減少曲線と既存の血清フェリチン減少直線(図1の赤い直線)とを記録すると、全血清フェリチン減少曲線(図1の黒い曲線)と水平軸との交点から全貯蔵鉄量を求められる。また、既存の血清フェリチン減少直線(図1の赤い直線)と水平軸との交点か

らフェリチン鉄量を求めることができる。さらに、全貯蔵鉄量からフェリチン鉄量を差し引いてヘモジデリン鉄量を求めることができる^{2,3)}。

おわりに

上記によりフェリチン鉄およびヘモジデリン鉄の動態から各種疾患における貯蔵鉄の交替を初めて臨床的に解明できた。本定量法は、今後、血液疾患及び肝疾患の診療に利用して頂けると期待している。

利益相反

本稿に関して筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Addison GM, et al : An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol, 1972 ; 25 : 326-329.
- 2) Saito H, et al : Determination of ferritin and hemosiderin in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. Nagoya J Med Sci, 2012 ; 74 : 39-49.
- 3) Saito H, et al : Increasing and decreasing phases of ferritin and hemosiderin iron determined by serum ferritin kinetics. Nagoya J Med Sci, 2013 ; 75 : 213-223.

臨床トピックス

慢性疼痛に対するアプローチ

佐藤 寿一*

内容紹介

プライマリ・ケアの診療において、痛みを訴える患者は多い。痛みの分類を理解し、患者が訴える痛みがどの範疇に入るものなのかを明らかにすることが、病態の鑑別の第一歩である。本稿では痛みの分類とそれぞれの痛みの特徴について解説するとともに、慢性的な痛みを訴える患者の診療のポイントについて述べたい。

はじめに

痛みとは、「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験」と定義される(世界疼痛学会)。

痛みの原因となる刺激が上位中枢で認知され、不快感が生じ、情動体験(怒り、恐れ、悲しみなど、急激な感情の動き)が誘発されることにより痛みが生じる。一方、痛みとなる身体的な刺激が無いにもかかわらず、様々な心理的要因が関わり不快感、情動体験が強く引き出されることによって痛みは生じる。

I. 痛みの分類と特徴

痛みは、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分類される(図1)。身体要因に伴う痛みの特徴を表1に示す。一方、心因性疼痛すなわち心理・社会的な要因に伴う痛みには表2に示すような特徴がある。

II. 慢性的な痛みを訴える患者の診療

1. 身体要因に伴う痛みの鑑別

侵害受容性疼痛は体性痛と内臓痛に分けられる。体性痛には、皮膚・皮下の痛み(表在疼痛)と筋肉痛・関節痛などの深部痛があるが、痛みの局在が明瞭である。体性痛を起こす刺激には、熱刺激、機械刺激、化学刺激と炎症とがある。熱刺激の受容体は、一定温度以上の熱刺激に反応するものや、寒冷刺激に反応するものがある。機械刺激は圧力により惹き起こされる痛みで、例えば、皮膚をつねることにより皮膚が圧力を感じ、それが痛みの閾値を超えると痛みとなる。化学刺激は、ブラジキニン、セロトニン、ヒスタミン、プロスタグランジン、酸などの化学物質による刺激で、各々の選択的受容体に作用し痛みを起こす。炎症による痛みは炎症の4徴(腫脹・発赤・疼痛・熱感)の一つであり、非ステロイド性消炎鎮痛薬が有効な場合が多い。一方、内臓痛は腸管の急激な過伸展や収縮、圧迫やガスの貯留による内圧上昇、臓器被膜の伸展などによって生じる痛みであり局在が不明瞭である。

神経障害性疼痛は、神経の圧迫や断裂に伴う痛

— Key words —
慢性疼痛, 侵害受容性疼痛, 神経障害性疼痛, 心因性疼痛, 体性痛, 内臓痛

* Juichi Sato : 名古屋大学医学部附属病院総合診療科 病院教授

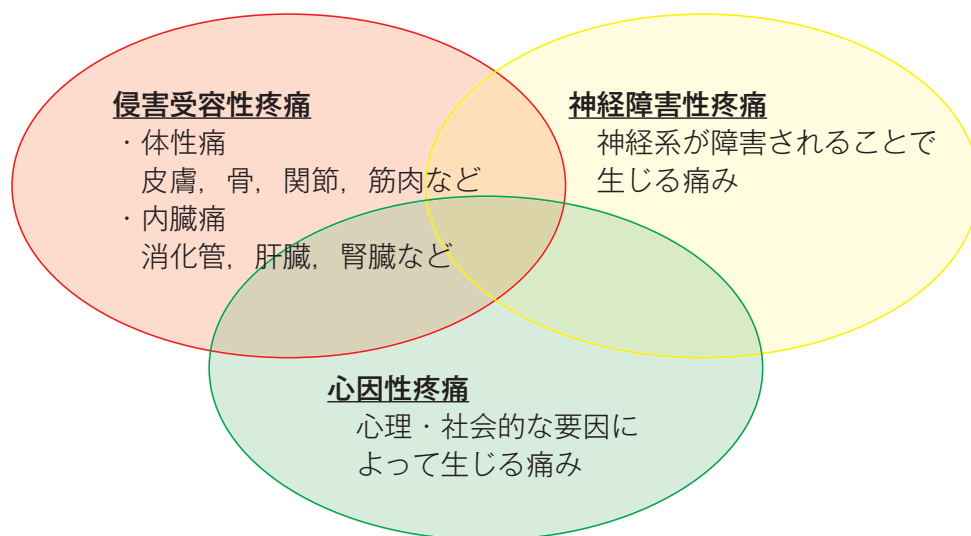


図1 疼痛の分類

表1 身体要因に伴う痛みの特徴

	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
痛みの原因となる部位	骨, 筋, 皮膚(局在が明瞭)	内臓(局在が不明瞭)	神経(障害神経支配領域)
痛みを起こす刺激	切る, 刺す, 叩くなどの機械的刺激	管腔臓器の内圧上昇 臓器被膜の急激な伸展 臓器局所および周囲組織の炎症	神経の圧迫, 断裂
痛みの種類	持続痛が体動に伴って増悪する	深く絞られるような, 押されるような痛み	しびれ感を伴う痛み 電気が走るような痛み
随伴症状	骨・関節などに病巣がある場合は, 病巣から離れた部位に関連痛を認めることがある	嘔気・嘔吐, 発汗などを伴うことがある 病巣から離れた場所に関連痛を認めることがある	知覚低下, 知覚異常, 運動障害を伴う

みであり, 痛みの部位は障害神経の支配領域に一致する。神経を圧迫している原因があればそれを除去する外科的治療が病状の進展防止には有効であるが, 該当神経の損傷などの手術の合併症により病状が悪化する場合もある。帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害などによる疼痛に対しては, 薬物治療が疼痛の緩和に有効な場合もある。抗うつ薬として知られる Amitriptyline 塩酸塩(トリプタノール[®])や Dextroproprietyne 塩酸塩(サイン

バルタ[®])や, 神経の興奮を抑え, 神経伝達物質の過剰な放出を抑える疼痛治療薬のプレガバリン(リリカ[®])やミロガバリンベシル酸塩(タリージェ[®])が第一選択薬となるが, とくに高齢者ではふらつきなどの副作用が出やすいので注意が必要である。また, 神経障害性疼痛は治療が困難で慢性化する場合も多いため, リハビリテーションや心理社会的治療などを通して ADL と QOL の改善を目指すことも重要となる。

表2 心理・社会的な要因に伴う痛みの特徴

●痛みを起こす刺激 なかなか解決できないストレスや不安
●痛みの部位 様々，移動する場合も多い，元々身体要因による痛みがあった場合は同部位に痛みが生じやすい
●痛みの種類 漠然とした性状の痛みが多い，種類が変わることもある
●痛みの程度 様々，日によって変動する
●痛みの発症および経過 いつからというのがはっきりしない，徐々に増悪していると訴える場合が多い，消炎鎮痛剤が効かない
●痛みの増悪因子，緩解因子 ストレスや不安が大きくなると悪化し，気が紛れるようなことがあればその間は痛みが落ち着いている

2. 心因性疼痛に対するアプローチ

とくに患者の心理・社会的な背景についての情報をしっかり聞き出す必要がある。家族構成や生活環境などに関する情報が重要となる。患者は自分の病状とそれらの情報が関係しているとは思っていない，あるいは思いたくない場合も多いが，質問する必要があると判断した場合には，それらの情報が診断や治療に役立つ可能性を説明するとともに，医師には守秘義務があることや「話したくないことは言わなくてもかまいません」と伝えることも大切である。

プライバシーに関わる情報を収集するためには患者－医師間のコミュニケーションが重要となる。患者と医師の考えや思いはしばしばずれていることが知られている。その理由の一つめは，医師と患者では持っている情報の内容と量が異なることが挙げられる。医学に関する一般的な知識は医師が患者より豊富で，一方，患者の中に起こってい

る変化については患者の方が詳しい。次に，抱えている健康問題に対する解釈が医師と患者では異なっているということが挙げられる。すなわち，健康問題の原因や重大性の捉え方が異なっている。また，医療に対する患者の期待と医師の思いも異なっている場合も多い。医学的に正しいことを誠心誠意行うことが，必ずしも患者の満足度にはつながらない。患者－医師間の良好なコミュニケーションの元で，患者が抱えている問題に気づくことは，治療の第一歩である。

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) Srinivasa N Raja, et al. : The revised International Association for the Study of Pain definition of pain : concepts, challenges, and compromises. Pain 2020 ; 161(9) : 1976-1982.

病理の現場から

心臓原発血管肉腫の病理解剖症例

安藤 拓朗^{*1}加留部 謙之輔^{*2}

内容紹介

症例は40歳代の男性。2年前から心膜肥厚、心嚢水貯留が出現し、1年前に血管肉腫と診断された。化学療法による治療経過中に心不全症状の悪化、肝不全、腎不全により死亡した。腫瘍の分布・進展状況の把握、多臓器不全の原因検索を目的に病理解剖となった。

血管肉腫が心臓全体を覆うように発育し心膜炎の状態であること、肝臓と腎臓は虚血性変化をきたしていたこと、諸臓器の鬱血が起きていることが明らかになった。以上の所見から、血管肉腫による心筋傷害や心筋炎によって右心不全が引き起こされ、最終的には左心不全も合併し死に至ったと考察した。

当院では、病理解剖は医療安全の事項に関連した目的で行われる割合が高くなってきている。今回のような死に至る病態が理解しやすい症例は、当院ではむしろ貴重な自験例である。

I. はじめに

当院における年間の剖検件数は2022年11件、2023年21件、2024年は9月末日の時点で12件である。全国的に剖検の実施数は減少傾向にあり、

2020年のCOVID 19感染症流行以降、その傾向がより顕著となっている。さらに当院では近年、純粋な病態解明の目的よりも、医療安全学的な観点から必要とされた剖検例の割合が増加している。特に本年は9月末日時点で半分以上が医療安全関連症例である(表1)。即ち、内的な死因の解明というより、外的要因との関連を検証することが目的のケースが増えている。そのような場合、病理学的には特異的な所見に乏しいことも珍しくない。その中で今回、当院ではむしろ貴重となった、死亡までの病態変化が明確である一例を経験したので報告する。

II. 症例

【患者】

身長 174 cm, 体重 78.1 kg の 40 歳代男性

【既往歴・併存症】

脂質異常症

— Key words —

病理解剖, 心臓血管肉腫, 心不全

^{*1} Takuro Ando: 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学

^{*2} Kennosuke Karube: 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学 教授

表1 当院の剖検に占める医療安全関連症例の割合

	全剖検数	医療安全関連症例数
2020 年	25	6 (24%)
2021 年	29	9 (31%)
2022 年	11	3 (27%)
2023 年	21	7 (33%)
2024 年 (9/30 時点)	12	7 (58%)

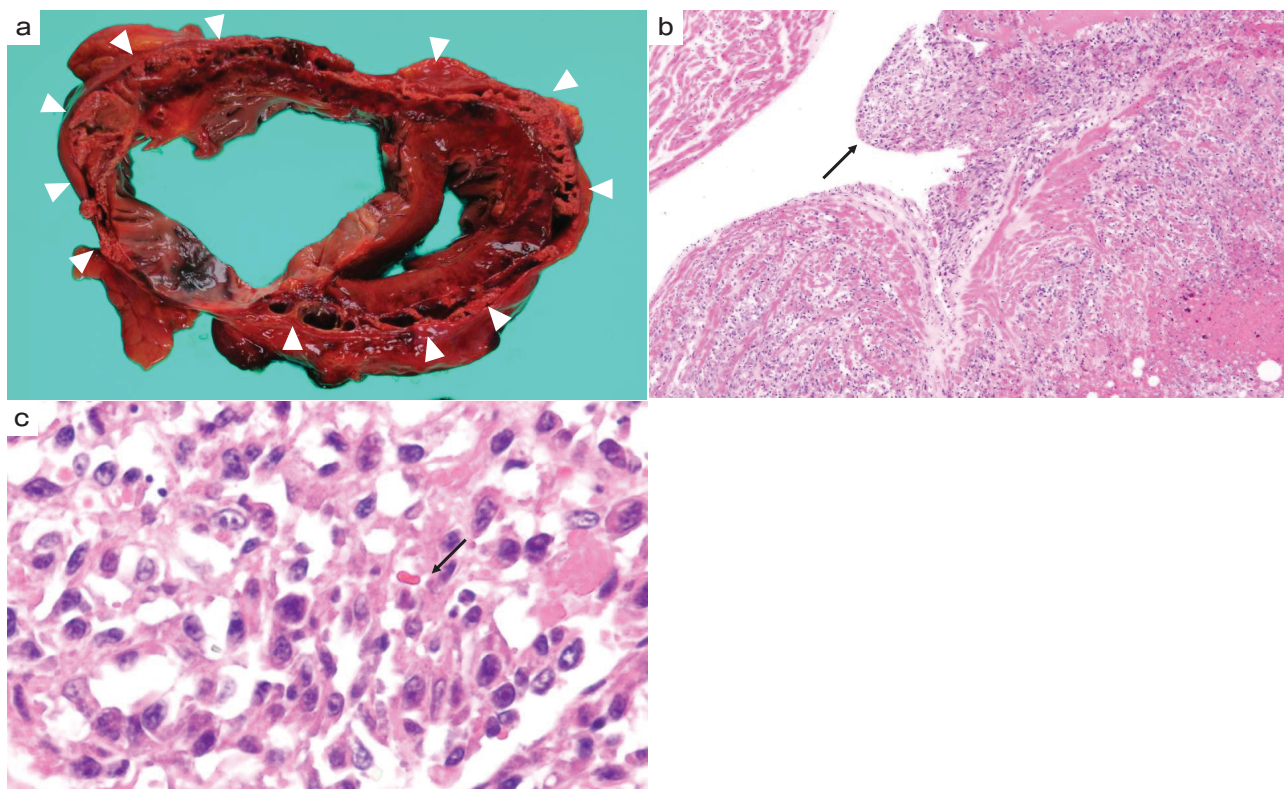


図1 心臓の肉眼像および組織像

- a. 心臓短軸の肉眼像。腫瘍が心膜～心嚢を全周性に取り巻いている(矢頭)。一部は腫瘍により心臓と心嚢が癒着している。
 b. 右房付近の HE 染色標本。中拡大。腫瘍細胞が心筋内に浸潤性増殖し一部は心腔内に突出している(矢印)。
 c. 腫瘍部の強拡大。大型不整形核をもつ異型細胞が血管を模倣するように管腔構造を形成している。赤血球を入れる腔もみられる(矢印)。

【臨床経過】

X-2 年 11 月頃からの心膜肥厚，心嚢水貯留に対して，薬物治療やドレナージ，心膜開窓術で治療・管理されていた。開窓術時の心膜生検では血管肉腫の診断となった(X-1 年 3 月診断)。パクリタキセル，パゾパニブを中心とした化学療法が行われた。

X 年第 1 病日から，悪心嘔吐，全身倦怠感の出現，労作時呼吸苦の増悪がみられ，第 4 病日に緊急搬送され，ICU 入室となった。CT，心エコーでは血管肉腫の進展・増大は判然としなかったものの，これらの modality で評価しがたい肉腫の進展が疑われた。また，この際心電図で全周性の ST 上昇と P 波の消失がみられ，前者から心膜炎が疑われた。入院後急激な多臓器不全(肝不全・腎不全)の状態となり，第 8 病日に死亡した。

【病理解剖所見】

死亡後 48 時間での病理解剖であった。体幹部でびまん性の死斑と，眼球結膜に軽度黄染がみられた。右頸部，左鼠径部にカテーテルの抜去痕を認めた。

胸腔には漿液性胸水が中等量貯留していた。胸膜の癒着はなかった。腹腔には淡黄色透明の腹水が少量貯留していた。心嚢は開窓後であった。

心臓腫瘍は，心臓全体の心外膜側を主体に進展し，一部では腫瘍により心臓と心嚢が癒着していた。腫瘍性心膜炎の状態であった。(図 1a) 腫瘍は一部化学療法により壊死するも，viable な成分は心外膜側を主体に広い範囲で心筋を傷害していた。傷害が最も激しいのは右房付近であり，心壁を貫通し心腔内に顔を出す部分もあった(図 1b)。腫瘍は大型不整形核をもつ異型性の高度な細胞からなり，血液となじみながらシート状

に増殖し、所により血管を模倣した管腔構造を形成していた。異型細胞には細胞質内管腔を持ちそこに赤血球を容れるものもみられた。血管肉腫として矛盾しない組織像であった(図 1c)。

腎臓は左が 149 g, 右が 134 g で、割面ではやや皮髄境界が明瞭化している印象であった。組織学的には急性尿細管壊死が広汎に目立ち、生前の急激な虚血状態が示唆された。

肝臓は、胆嚢と併せて 1,115 g であった。肉眼的には暗赤色と黄褐色が入り混じった割面を呈していた(いわゆる「ニクズク肝」の状態)。組織学的には小葉中心性壊死の状態で、生前の急激な虚血状態が示唆された。所によりこれに中心静脈周囲の鬱血肝を認めた。鬱血巣にはヘモジデリンが沈着し、ある程度の時間鬱血状態であったことが示唆された。

肺は左が 311g, 右が 625g で重量増加し、両側とも肉眼的および組織学的に肺鬱血の所見であった。脾臓は赤脾髄が拡大し、鬱血像を呈していた。消化管にも血管拡張からなる鬱血の像が軽度に見られた。

一方、大動脈、骨髄、脊髄、大動脈、泌尿器(膀胱、前立腺、精巣)、内分泌臓器(甲状腺、副腎)には特記すべき所見はなかった。

【病理診断】

〈主病変〉

1. 心臓血管肉腫(全周性進展, 右房壁貫通, 転移なし)
2. 心膜炎(1 による)
3. 心機能障害(1, 2 による)
4. 臓器虚血・臓器不全(肝臓, 腎臓)(3 による)

〈副病変〉

1. 臓器鬱血(肺, 脾臓, 肝臓, 消化管)

Ⅲ. 考察

本例では、心臓は血管肉腫による腫瘍性心膜炎の状態であった。全周性 ST 上昇はこれによるものと考ええる。腫瘍による心筋傷害は心臓全体でみられたが、右房付近では特に傷害が高度で、刺激伝導系の傷害(P 波消失)も十分に考える程

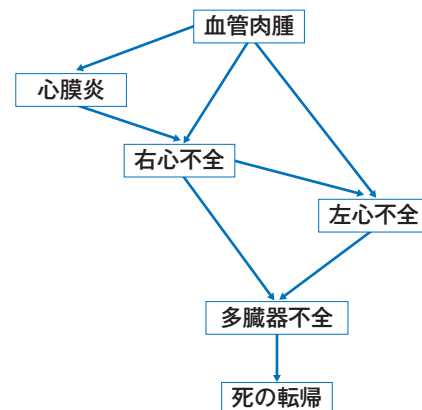


図2 病理解剖所見から考えられる病態のフローチャート

度であった。肝臓、脾臓、消化管の鬱血、胸水貯留の各剖検所見は右心不全を、肝臓・腎臓の虚血所見と肺鬱血は左心不全を示唆する。肝臓・腎臓の虚血所見は終末期の肝・腎不全を説明するものである。

心臓腫瘍は原発性腫瘍よりも二次性腫瘍の方が高頻度で、原発性腫瘍が剖検 2,000 件に 1 例、二次性腫瘍が剖検 100 例に 1 例とされている(原発性/二次性=1/20)。原発性心臓腫瘍は 90% が良性腫瘍、10% が悪性腫瘍である¹⁾。WHO 分類第 5 版によると、血管肉腫は心臓原発分化型肉腫の約 1/3 を占め、40 歳代~60 歳代に最も多く発生する。心臓の各所に発生しうるが、右房原発が最多とされる^{1, 2)}。血管肉腫は心臓の各所に発生しうるが、右房原発が最多とされる^{1, 2)}。腫瘍原性心膜炎や心タンポナーデを引き起こした症例も報告されている。また、腫瘍の局在や心筋傷害、心膜炎への移行を原因とする右心不全についても随所で言及されている^{3~5)}。

本例でも類似の病態による右心不全が存在し、それが X 年第 1 病日に何らかのトリガーにより代償不可能なレベルに達したと考える。腫瘍の刺激伝導系傷害による P 波消失はその一端になり得る。右心不全の増悪による venous return の低下は拍出量低下につながり、左心不全が代償不可能なレベルに達した。これにより末梢虚血からの多臓器不全に陥り死に至ったと考える(図 2)。

おわりに

病理解剖においては、循環障害を示唆する所見は得られるもののその原因を指摘できない場合や、組織学的に循環障害の所見すら得られない場合が珍しくない。本例は、循環障害による諸臓器の所見に加えてその原因までもが病理学的に証明された。

本例のように病理解剖によって病態を解明できた症例報告は、病理・臨床双方にとって重要である。病理解剖が全体として件数が減少する中であっても、医学におけるその重要性は依然一定の位置を占めるものとする。

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) Poterucha TJ, et al : Cardiac tumors : clinical presentation, diagnosis, and management. Curr Treat Options Oncol 2019 ; 20(8) : 66.
- 2) Castrichini M, et al : Atrial thrombi or cardiac tumours? The image-challenge of intracardiac masses : a case report. Eur Heart J Case Rep 2020 ; 4(2) : 1-6.
- 3) Raizada V, et al : Depressed right ventricular systolic function in heart failure due to constrictive pericarditis. ESC Heart Fail 2021 ; 8(4) : 3119-3129.
- 4) Kontogiorgi M, et al : Primary right atrium angiosarcoma mimicking pericarditis. World J Surg Oncol 2007 ; 5 : 120.
- 5) Chalhoub E, et al : Cardiac angiosarcoma presenting with tamponade. Intern Med 2012 ; 51(20) : 2905-2907.

グラフ

プライマリ・ケア漢方のすすめ(3)

佐藤 寿一*

はじめに

これまでに、漢方特有の“ものさし”である、陰陽(虚実・寒熱・表裏)、六病位、気血水、および五臓について解説した。それらのものさしを通して患者にどのような異常があるかを診断するのが、“証を見立てる”ことであるが、今回は、そのために行う漢方における診察について解説する。

I. 漢方の四診

漢方の診察は望診、聞診、問診、切診の4つ(四診)に分けられる。望診は現代医学の視診に相当し、視覚による情報収集であり、聞診は聴覚および嗅覚による情報収集である。問診では現代医学と同様、症状の状況、既往歴や家族歴、生活歴などの情報収集を行うが、ほてりや冷えといった患者の体質など漢方特有の重要情報についても尋ねる。切診の“切”は“接”の意で、切診とは患者に触ることと得られる情報収集を指す。

II. 望診について

まず、診察室に入ってくる患者の体型・体格を見る。筋肉質、堅太りは実証、やせ、水太りは虚証である。椅子に座るまでの動きが機敏であれば実証、緩慢であれば虚証である。

次に顔を見る。赤ら顔は陽証で熱証、気逆であ

り、青白い顔は陰証で寒証、気虚、血虚であり、赤黒い顔は瘀血、黒っぽい顔は腎虚である。眼を見て、目に力がないものは気虚、伏し目がちなものは気滞、目が充血しているものは熱証、気逆である。口唇や口腔粘膜が暗赤色は瘀血、白っぽいと血虚、乾燥していると血虚、津液不足である。

そして、全身の皮膚の様子を観察する。乾燥やひび割れは血虚あるいは津液不足、むくみは水滞を表す。皮下出血や色素沈着、皮膚の硬化、あるいは静脈の拡張は瘀血の所見である。頭髮を見て、脱毛は血虚、円形脱毛は気滞を示す。爪を観察し、割れ爪は血虚、暗赤色の爪は瘀血を表す。

また、漢方では舌の診察(舌診)が重視される。舌診は舌そのものの色調や形態を示す舌質と舌表面に生えている舌苔に分けて観察する。舌の色調は、淡紅色が正常である。淡白色は虚証、寒証を、紅色は熱証を示す所見である。紫色は瘀血を表す。暗紅色は瘀血と気滞の存在を示唆する(図1)。舌の形態は、胖大(腫大)や歯痕は水滞を表す。裂紋は気虚を示す所見である。舌下静脈が怒張している場合は瘀血の存在を示唆する(図2)。舌苔は白色で薄いものが正常である。白色で厚いものは、虚証、寒証、水滞を示す。黄色で乾燥している場合は裏証、熱証を表す。苔がほとんどなくて鏡面のようにになっているものは血虚、苔が部分的に剥離しているものは気血両虚の所見である(図3)。舌は病勢の変化を鋭敏に示し、舌診は座位のまま簡単に行えるので、とても有用な診察法である。

— Key words —

四診、舌診、脈診、腹診

* Juichi Sato : 名古屋大学医学部附属病院総合診療科 病院教授

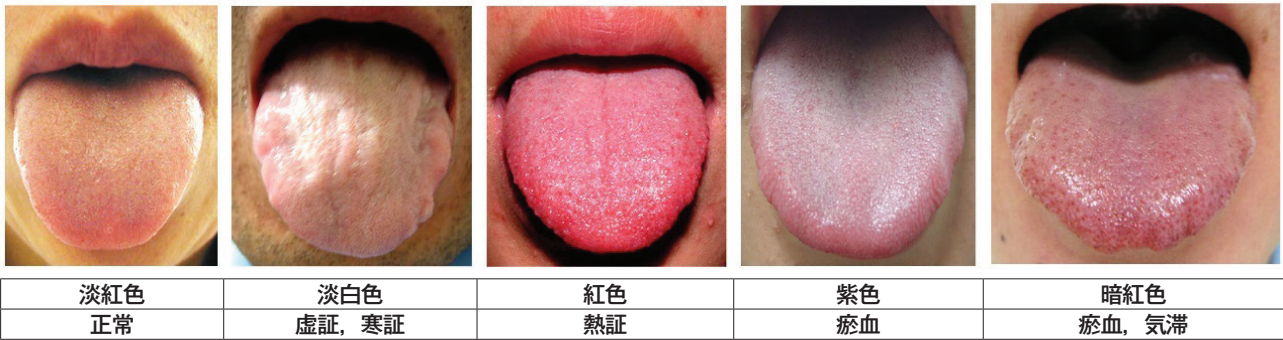


図1 舌の色調

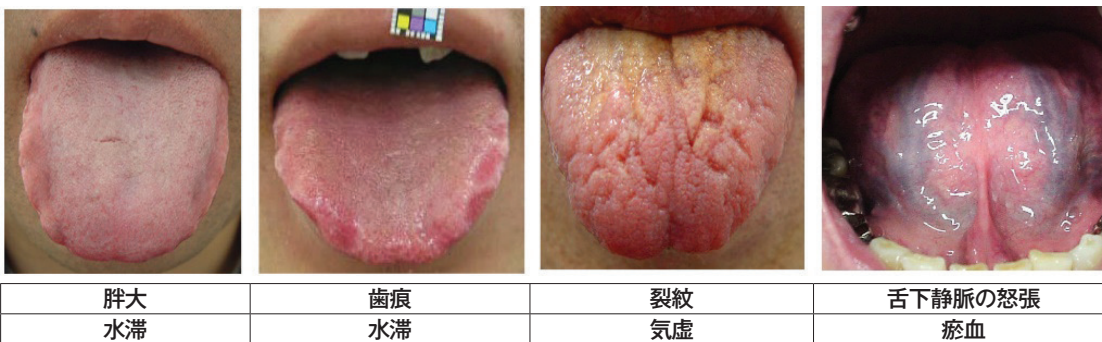


図2 舌の形態

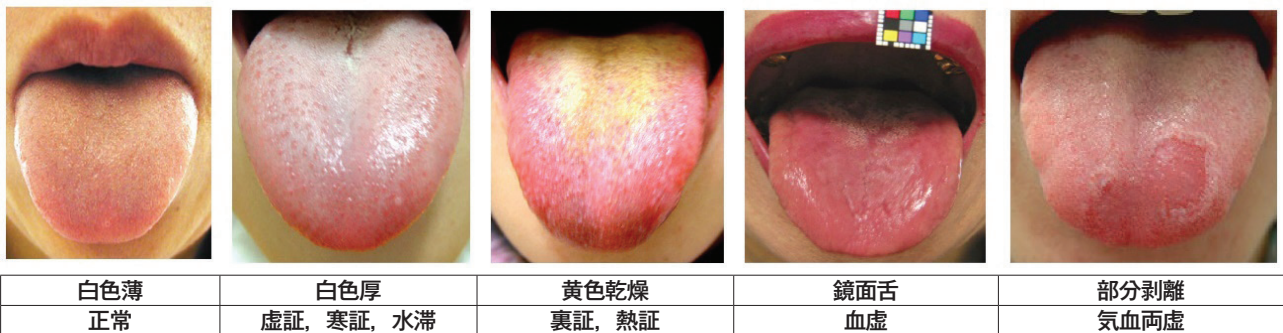


図3 舌苔

Ⅲ. 問診について

聴覚(音)と嗅覚(臭い)による診察である。張りのある声は実証、元気がない声は虚証、溜息は氣滯で見られる。患者が咳をしている場合、強い咳は実証である。湿性咳嗽は水滯、乾性咳嗽は津液不足を表す。腸蠕動音を聞いて腹鳴が強い場合は

氣滯、水滯を示唆する。嗅覚による診察では、分泌物、尿、便、おなら、口腔内の臭いをかぐ。熱(陽)証は臭いが強く、寒(陰)証は臭いが弱い。

Ⅳ. 問診について

基本的には現代西洋医学における問診と同様であるが、証の判定につながる漢方特有の質問項目



図4 脈診の行い方

がある。寒熱の判定に重要な問診として、暑がりか寒がりか、あるいは冷えやほてりはあるか、あるとすればその部位はどこか(全身、頸から上、下半身、手足、腹部、背中など)を尋ねる。またのどが渇きやすいかどうか、あるいは1日の水分摂取量も重要な情報である。季節の影響について、夏に改善するものは寒(陰)証、夏に悪化するものは熱(陽)証である。ただし、寒証でも現代では夏に効きすぎた冷房や冷たい飲み物の摂取で悪化することも多い。冬に改善するものは熱(陽)証や気逆、冬に悪化するものは寒(陰)証や気滯である。温めると悪化するものは熱(陽)証、冷えると悪化するものは寒(陰)証や水滯である。汗をかきやすいかどうかについても尋ねる。実証は多汗である。頸から上に汗をかく場合は気逆である。また、寝汗は漢方では気虚を示唆するとされる。便通も重要である。実証は便秘傾向、虚証は下痢傾向である。なお下痢をしている場合、裏急後重(しぶり腹)がある場合は陽証、ない場合は陰証である。月経についての情報も重要である。瘀血では生理痛が強く、生理時にどろとした凝血塊が出ることもある。

V. 切診について

手で直接患者に触れて行う診察である。皮膚に触れ、温かければ熱(陽)証、冷たければ寒(陰)証である。乾燥していれば血虚、浮腫是水滯、軟弱

であれば気虚である。

切診の一つである脈診は漢方特有の診察である。術者は患者に相對して座り、まず患者に母指を上方にして右腕を出していただき、術者は橈骨動脈茎状突起の内側の拍動部位に左手の中指を当てる(図4)。示指と薬指を中指に添えて脈を触知する。それぞれの指が触れる位置を示指から順に寸口、関上、尺中といい、触れる脈をそれぞれ寸脈、関脈、尺脈とよぶ。寸・関・尺の位置が確定したら、まずは指の圧力を小さくして脈に軽く触れる。その後指の圧力を加えていく。触知する脈の性状は表1のように6つの尺度で表現する。いずれかの尺度で偏りがある脈を病脈といい、脈の性状がいずれの尺度でも偏っていないものを正常な脈とし平脈とよぶ。脈診は微妙な感覚を見分ける能力が必要であり、習得するには数多くの実践が必要である。

漢方特有の腹診も切診の一つであり、とくに日本漢方においては重視される。腹診は、患者に仰向けに寝ていただき、両足を伸ばし(両足を曲げて行う現代西洋医学の腹部診察との違い)、手を両脇に置いて、腹部の力を抜いていただく。漢方における腹部各部位の名称を図5に示す。診察は右手で行う。まずは腹力の判定を行う。手のひら全体を腹壁に密着させ、まんべんなく軽く押さえて反発力を感じ取る。実証では反発力が強く、虚証では反発力は弱い。ついで以下の所見があるか

表1 脈の性状

尺度	脈の性状	病脈が示唆する証
深さ	脈拍を触知できる部位が浅い(浮)か深い(沈)か	浮脈：表証・虚証，沈脈：裏証
速さ	脈拍が速いか遅いか	数脈：熱証，遅脈：寒証
強さ	指に感じる拍動が強い(実)か弱い(虚)か	実脈：実証，虚脈：虚証(陽虚・気虚・血虚)
流暢度	脈の流れが滑らかか滑らかでない(洪)か	滑脈：熱証・水滯，洪脈：寒証・津液不足・瘀血
太さ	脈の幅が太いか細いか	大(洪)脈：熱盛・虚証・疲労，細脈：気血両虚・表の水滯
緊張度	脈管が堅いか軟らかいか	緊脈：寒証，軟脈：気血両虚

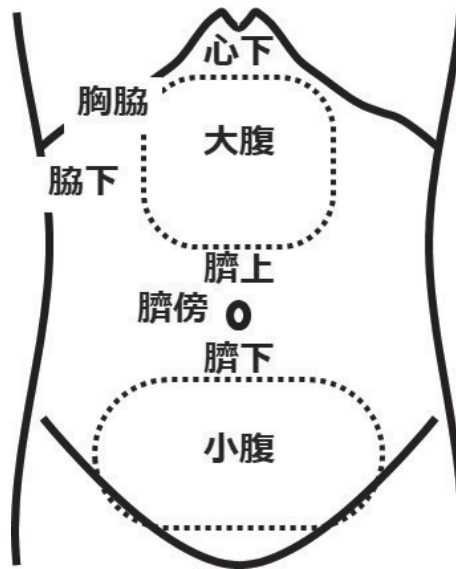


図5 漢方における腹部各部位の名称

どうかを順に確認していく。

- ①腹直筋の攣急：腹直筋が過度に緊張した状態である。通常は両側対称性である。血虚を示す腹候である。
- ②心下痞硬：心下(心窩部)が痞えるという自覚症状と、同部位の抵抗・圧痛という他覚所見で、水滯の腹候である。
- ③胸脇苦満：両側または片側の季肋部の鈍痛や圧迫感という自覚症状と、季肋下に指を押し入れたときの抵抗・圧痛という他覚所見で、六病位では少陽病、気血水では気滯を示唆する腹候で、柴胡剤の適応となる。
- ④心下振水音(胃内停水)：心下を指頭で軽く叩く

とチャポチャポという音がする。胃内に水分が溜まっている所見で、水滯の腹候である。

- ⑤腹部動悸：腹部大動脈の拍動を心下部，臍上部，臍下部に認めるものをそれぞれ心下悸，臍上悸，臍下悸という。気逆または水滯を示唆する腹候である。
- ⑥臍傍圧痛：臍周囲の圧痛であり，瘀血の腹候である。実証では抵抗(硬結)を伴う。回盲部を指先で軽く擦るだけで強い痛みを訴える場合(小腹急結)，や左腸骨窩に抵抗や圧痛が見られる場合も瘀血の存在を示唆する腹候である。
- ⑦小腹不仁：小腹(下腹部)が軟弱無力で押さえると容易に陥没する所見で，腎虚の腹候である。

腹診では漠然と所見を探すのではなく、上記のような異常所見があるかないかを順に確認していくとよい。

以上、漢方における診察(四診)について解説した。漢方では現代西洋医学で用いるような検査技術はない分、患者の話を十分に聞き、患者が示す他覚所見を丁寧に拾う診察が重要となる。

次回は、陰陽(虚実・寒熱・表裏)、六病位、気血水、五臓といった漢方特有の“ものさし”を用いて、患者の証を見立てたのち、どのような漢方処方を行うかについて解説する。

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) 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.
- 2) 大野修嗣：脈診入門 脈診の位置と方法．伝統医学 2008；11(1): 16-17.
- 3) 大野修嗣：脈診入門 平脈(健康人の脈)．伝統医学 2008；11(2): 76-77.
- 4) 大野修嗣：脈診入門 二十八脈と主要病態 脈拍と調律．伝統医学．2008；11(3): 124-127.
- 5) 大野修嗣：脈診入門 二十八脈と主要病態 脈力．伝統医学．2008; 11(4): 183-185.
- 6) 大野修嗣：脈診入門 二十八脈と主要病態 脈の深淺(位置)．2009；伝統医学 12(1): 16-18.
- 7) 大野修嗣：脈診入門 二十八脈と主要病態 脈の性質．伝統医学．2009；12(2): 14-15.
- 8) 大野修嗣：脈診入門 二十八脈と主要病態 脈の大小・長短．伝統医学．2009；12(3): 130-131.

グラフ

眼底所見「③視神経乳頭異常 特に緑内障の早期診断について」

結城賢弥*

はじめに

本稿では視神経乳頭異常として、緑内障の早期診断について記載したい。緑内障は緑内障性視神経症と呼ばれるように視神経疾患である。人間ドックの眼底検査の結果などで視神経乳頭陥凹拡大と書いてあるのを見た方もいると思うが、それは緑内障の疑いという意味である。緑内障は視神経の形態異常が出現し、視野が欠損していく病気である。それゆえ視神経乳頭の変化を検出することで緑内障の早期発見が可能な場合は多い。

I. 緑内障とは

緑内障は網膜に存在する網膜神経節細胞がアポトーシスを起こす病気である。網膜神経節細胞は網膜の最内層に存在し、視細胞で感じた光を、双極細胞を介して受け取りそれを脳、正確には外側膝状体まで伝える細胞である。網膜神経節細胞はヒトでは約100万個存在するとされている。網膜神経節細胞は軸索を介して、信号を脳に伝えるのだが、(網膜神経節細胞の)軸索(突起)が一つの束(視神経)として集まり眼球外へ出る出口が視神経乳頭であり、したがって視神経乳頭は軸索そのものともいえる。近年は視神経乳頭からの緑内障診

断は、光干渉断層計を用いた網膜内層の厚みそのものの測定も欠かせなくなっている。

II. 正常な視神経乳頭

異常な視神経乳頭を判定するためには正常な視神経乳頭の解剖学的構造を知る必要がある(図1)。視神経乳頭の形状は近視の程度や、個人の差が著しく大きいものの、通常は縦長とされている。日本人における平均面積は、Tajimi studyの報告では $2.06 \pm 0.41 \text{ mm}^2$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)と報告されている¹⁾。視神経乳頭陥凹とは、視神経乳頭内に観察される窪みにあたる。散瞳状態でいわゆる立体に観察することができるレンズを用いて眼底検査を行うと、窪んでいることが実際に観察できる。ある程度の陥凹は正常眼でも観察される。視神経萎縮の際の乳頭蒼白と陥凹部位は混同されやすいので注意が必要である。緑内障の場合は陥凹部位が蒼白部位よりも広いことが多い。またリムという表現もある。リムは陥凹の外縁から視神経乳頭の外縁までであり、ここに網膜神経節細胞の軸索が存在している。その意味では視神経乳頭で最も重要なものはリムである。

III. 視神経乳頭陥凹拡大

では、視神経乳頭陥凹拡大とは何であろうか。緑内障眼では、軸索が減少する、すなわちリムが減少することで乳頭陥凹が拡大する。乳頭陥凹拡大を定量的に表記する方法としては垂直C/D比が最も一般的である。垂直C/D比はcup disc

— Key words —
正常視神経, 視神経乳頭陥凹拡大, ノッチ, 乳頭出血, NFLD, Bayoneting

* Kenya Yuki: 名古屋大学医学部眼科学教室 准教授

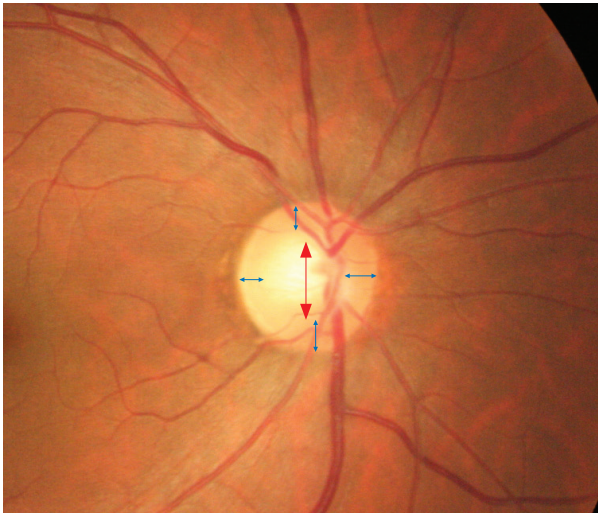


図1 正常視神経乳頭

正常視神経乳頭の写真である。青両矢印がリム、赤両矢印が視神経乳頭陥凹部を示している。

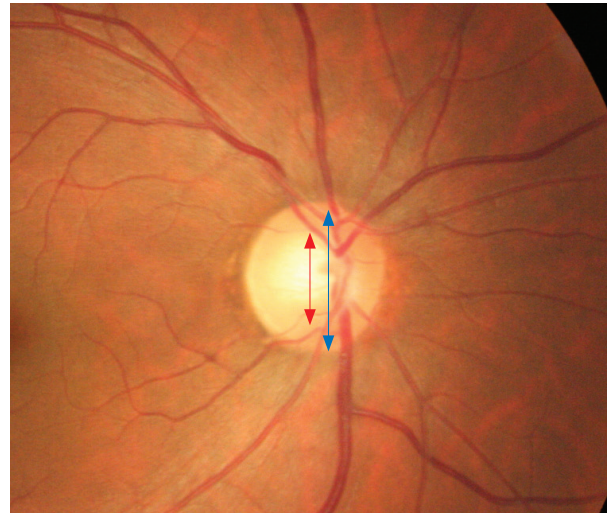


図2 C/D 比の求め方

垂直 C/D 比は視神経乳頭陥凹の最大垂直径(赤両矢印)と最大視神経乳頭径(青両矢印)の比、すなわち視神経乳頭陥凹最大垂直径 / 最大視神経乳頭径で表される。この視神経乳頭の場合 $3.5/5.5=0.63$ であり、C/D 比は 0.6 となる。

ratio のことであり、視神経乳頭に対し乳頭陥凹がどの程度あるかを表しており、視神経乳頭陥凹の最大垂直径と最大視神経乳頭径との比である。R/D 比, rim disc ratio と呼ばれるリムの薄い部分を用いる評価方法もあるが、それほど普及していない。垂直 C/D 比が 0.7 以上、もしくは垂直 C/D 比の左右差が 0.2 以上ある場合は緑内障疑いと考えて良いとされている(図2)。ただし陥凹縁がどこにあるかを判定するのは意外と難しく、血管の屈曲点を用いることが一般的である。

IV. そのほかの緑内障性視神経乳頭変化

そのほか緑内障による視神経乳頭変化としては、laminar dot sign, 露出血管, ノッチ, bayoneting, 乳頭出血, 網膜神経線維層欠損がある。laminar dot sing は篩板孔と呼ばれる。篩板は、視神経乳頭のちょうど強膜部分にある構造物であり、眼球内視神経と眼球外視神経を分ける部分にあたる。軸索が減少すると篩板が眼内に露出するため、篩板にある、軸索が通っていた穴が露出する(図3)。ただし正常眼でも認められるため、laminar dot sing があるから緑内障とは診断できない。

bayoneting の元は bayonet で銃剣のことである。視神経乳頭陥凹が拡大しリムがほとんどなくなると、血管は陥凹底で強く屈曲し銃剣のように見える。その状態を bayoneting という(図3)。

視神経乳頭上には眼底写真でもわかるように動脈や静脈が存在している。血管は正常眼では視神経乳頭のリムなどに沿って存在しているが、軸索が急激に減少、すなわちリムが減少し、陥凹が拡大すると血管だけが空中に取り残されたような状態になる。これが露出血管である。眼底写真での判定は難しいが、立体的に観察するとわかる。これは急速な緑内障の進行を示す所見である。写真のようなリムの限局的な菲薄化が生じる。これをノッチという。同じ部位に網膜神経線維層欠損を認めることも多い。緑内障による軸索の消失は網膜全体で同時に起きることは少なく、視神経乳頭の上下のやや耳側より、右眼であれば時計で言えば7時、11時の位置から生じる場合が多い(図4)。この軸索の減少が、視神経乳頭のその部分のリムの減少につながり、写真のようなリムの限局的な菲薄化が生じる。同じ部位に網膜神経線維層欠損を認めることも多い。

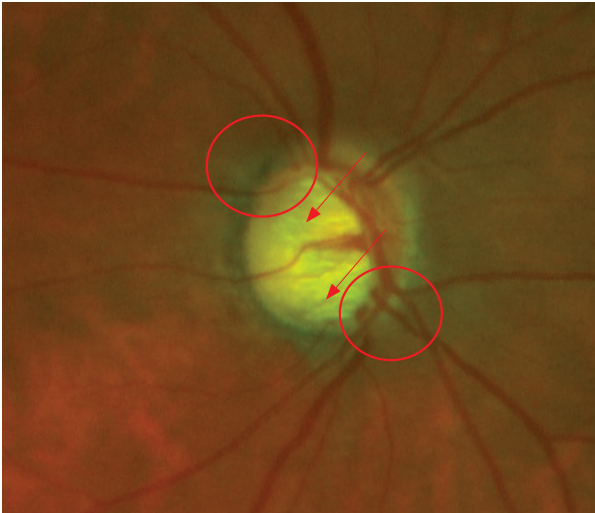


図3 Laminar dot sign Bayoneting

赤矢印で示した部分がlaminar dot signである。視神経乳頭の底部、篩板に孔が空いている。過去の眼底写真にlaminar dot signがなく、新たにできた場合は軸索が消失して孔ができたと考えることができる。健常者にも存在するため注意が必要である。赤丸で囲んだ部分がbayonetingである。視神経乳頭陥凹が拡大しリムがほとんどなくなると、血管は陥凹底で強く屈曲し、一部血管が見えなくなり銃剣の先端のように見える。

乳頭出血は、読んで字の如く視神経乳頭にある出血である。健常者ではほとんど生じず、緑内障患者に比較的特異的とされている(図4)。ノッチや網膜神経線維層の菲薄化部位に生じることが多く緑内障性視神経症が進行中であることを示す所見と考えられている。

網膜神経線維層欠損はNerve Fiber Layer Defect (NFLD)とも呼ばれる。写真で示すように、正常の網膜では眼底写真ではやや白色の色調を示すのに対し、緑内障により軸索、網膜神経線維層が欠損した目では脈絡膜の色調がよく見えるために、暗いオレンジ色を呈する(図4)。緑内障が後期になると、正常網膜部位が少なくなるためにむしろ神経線維層欠損はわかりにくくなる。網膜神経線維層欠損を認めるということは正常網膜がまだある程度残っているという意味であり早期緑内障の所見である。



図4 ノッチ 網膜神経線維層欠損 乳頭出血

手書きの赤線がノッチの部分である。リムの消失に伴いほかの部位よりも限局的に陥凹が拡大している。右眼の7時の位置のノッチである。青矢印が網膜神経線維層欠損部位である。ほかの乳頭周囲よりも色調が暗く、脈絡膜の色調が透けて見えている。赤四角内が乳頭出血である。網膜神経線維層欠損付近に出現することが多く、緑内障に極めて特徴的な所見である。

おわりに

緑内障は視神経乳頭陥凹拡大をきたす視神経疾患ではある。しかし早期診断にはノッチ、乳頭出血、神経線維層欠損などの所見をとらえる事もとても重要である。緑内障は早期発見早期治療が重要な疾患であり、これらの変化をとらえることで緑内障が見逃されずに適切に治療が開始されることが望ましい。

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) Matak N, et al : Morphology of the optic disc in the Tajimi Study population. Jpn J Ophthalmol 2017 ; 61 : 441-447.

グラフ 心電図 ECG の読み方(7)

正常亜型

渡 邊 英 一*

内 容 紹 介

標準 12 誘導心電図の自動診断は、メーカーが独自に開発したアルゴリズムに基づいて行われ、異常所見がみられると専門医への紹介が行われることが多い。正常亜型(normal variants)とは、一見異常に見える所見でありながら、実際には病的意義の低い変異をさす。QT 延長、Q 波、軸偏位、U 波、右脚ブロックなどには、正常亜型が含まれることが多い。正常亜型を理解することは、過剰診断や不要な専門医紹介を防ぐ上で役立つ。本稿では、日本人間ドック学会のガイドラインも考慮し¹⁾、代表的な正常亜型について述べる。

は じ め に

心電図所見の中には、一見異常に見えながらも、実際には対処不要な「正常亜型」が存在する^{2,3)}。本稿では、健診などで遭遇する正常亜型について述べる。これにより、不要な専門医紹介が減り、より適切な管理につながると考えられる。

I. 早期再分極

J 点の上昇や、ST 部分の軽度の上昇が特徴で、健常人の 3~24% に見られる⁴⁾。特に若年男性やスポーツ選手に多い(図 1)。この中に、ごく稀に

心室細動を起こすものがあり、J 波症候群とよばれる。日本循環器学会ガイドラインでは、早期再分極パターンが下壁と側壁誘導の両方に認められ、かつ失神・めまい・動悸などの、重症な不整脈を疑わせる症状、または若年~中年者の突然死の家族歴がある場合に精査を行うとしている⁴⁾。

II. スポーツ心臓

トレーニングを積んだスポーツ選手では、安静時に徐脈(30~40 拍/分)や I 度房室ブロックを認めることがある⁵⁾。最近の調査によると、年齢と性別の一致した一般人と比較すると、トップアスリートは死亡リスクに差はないものの、徐脈に対してペースメーカを植込む者が有意に多いことが示された⁶⁾。

III. 右脚ブロック

右脚ブロックは正常亜型のことが多い。ただし、右脚ブロックに右軸偏位を伴う場合は、心房中隔欠損や肺性心など右室負荷を起こす疾患が合併していることがある。このため、右胸部誘導の R 波増高や T 波陰転の有無を確認する^{7,8)}。

IV. 女性に見られる QT 間隔延長

女性は男性に比べて QT 間隔が長い(図 2)。QT 間隔は年齢、性別、体格などにより変動する。Bazett 補正 QT 間隔(QTc)は、男性では QTc450 ms 以下、女性は QTc 460 ms 以下は正常範囲とされる。年齢、性別、遺伝子型に無関係に QTc500 ms 以上は高リスクとされる⁴⁾。先天性 QT 延長症候群は遺伝子型ごとに特徴的な T 波形

— Key words —
QT 延長, 異常 Q 波, 軸偏位, U 波, 脚ブロック

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

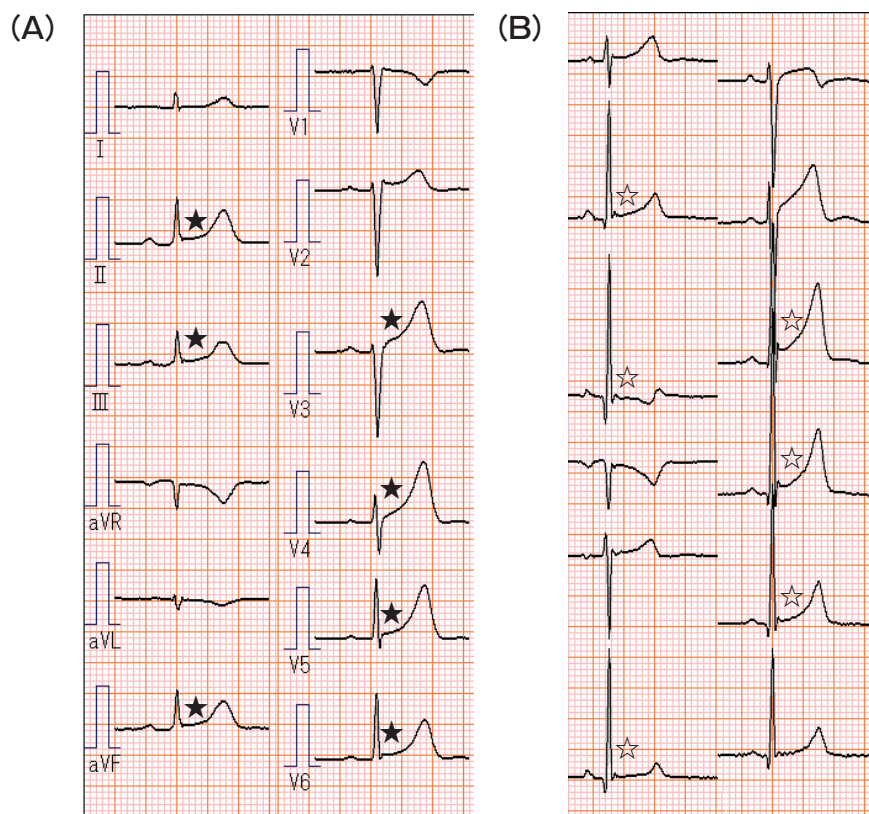


図1 早期再分極パターン

(A) 27歳男性。心雑音を指摘されて受診した。スポーツ歴あり。下壁誘導と前側壁誘導にスラー型のST上昇(★)がみられる。心事故歴なし。心エコー検査で異常所見なし。(B) 18歳男性。骨折整復術前の心電図。下壁誘導と前側壁誘導にノッチ型のST上昇(☆)がみられる。心事故歴なし。誘導と較正電位は(A)と同一。

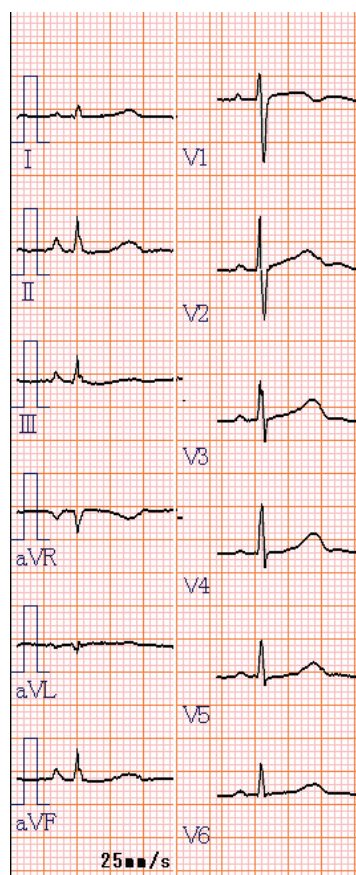


図2 QT延長

46歳女性。検診でQT延長を指摘された。自動診断ではQT間隔450ms, Bazett補正QTc間隔465ms, Fridericia補正QTc間隔467msであった。QT延長症候群の疑いで遺伝子検査も行ったが有意な変異はなかった。

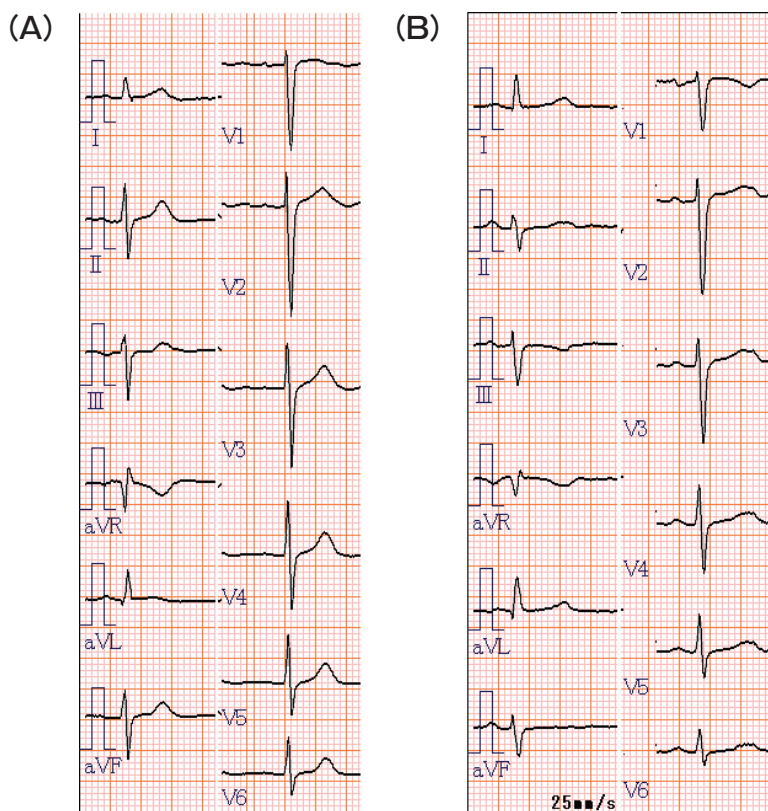


図3 左軸偏位

(A) 42歳女性。妊産婦検診。QRS軸 - 30度。(B) 55歳男性。薬疹で受診した。QRS軸 - 38度。

状を示すことや、T波形に日差変動や日内変動があることも鑑別に役立つ⁷⁾。

V. 生理的左軸偏位

40歳以上の成人においては、QRSの電気軸の基準値は $-30^{\circ} \sim +90^{\circ}$ とされる。軽度の左軸偏位(-30 度から -45 度)は明らかな臨床症状がなければ、正常変異である。特に妊婦や肥満症例に見られることがあり、病的な意味を持たない(図3)。左軸偏位があると、その他の所見も考慮して左脚前枝ブロックと併記されることがあるが、病的意義は低い。しかし、稀に虚血性心疾患が隠れているため、胸部症状や冠危険因子があれば心エコー検査を行う。

VI. Juvenile T wave

前胸部誘導に陰性T波を認めるもので、若年者や運動選手によく見られる(図4)。右室負荷所見がなければ追加検査は行わない。

VII. Q波

Q波は心筋に壊死や障害が加わった際に認められる。異常Q波は、肢誘導、V5、V6誘導ではQ波幅40ms以上、かつR波高の1/4以上のものをさすが、深さよりも幅が重要である。下壁心筋梗塞疑い例と確診例を示す(図5)。Ⅲ誘導やaVF誘導に加えてⅡ誘導にもQ波が認められると下壁心筋梗塞の特異度が高まる。

VIII. U波

U波はT波の後にみられる小さな陽性波である(図6)。低カリウム血症がなければ異常とはしない。

IX. Wandering pacemaker

自発興奮が洞結節から心房内の異なる場所に変わることにより、P波形状や、P-P間隔やR-R間隔が不規則になる。無症候性で、特に若年者や運動時に見られることが多い。

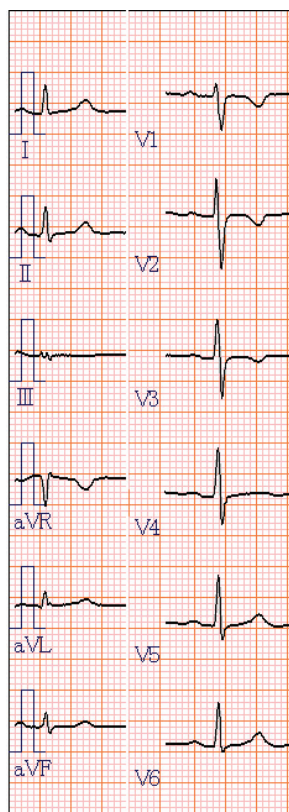


図4 若年性 T 波

26 歳女性。生来健康。前胸部誘導 (V1-V3) で陰性 T 波を認める。

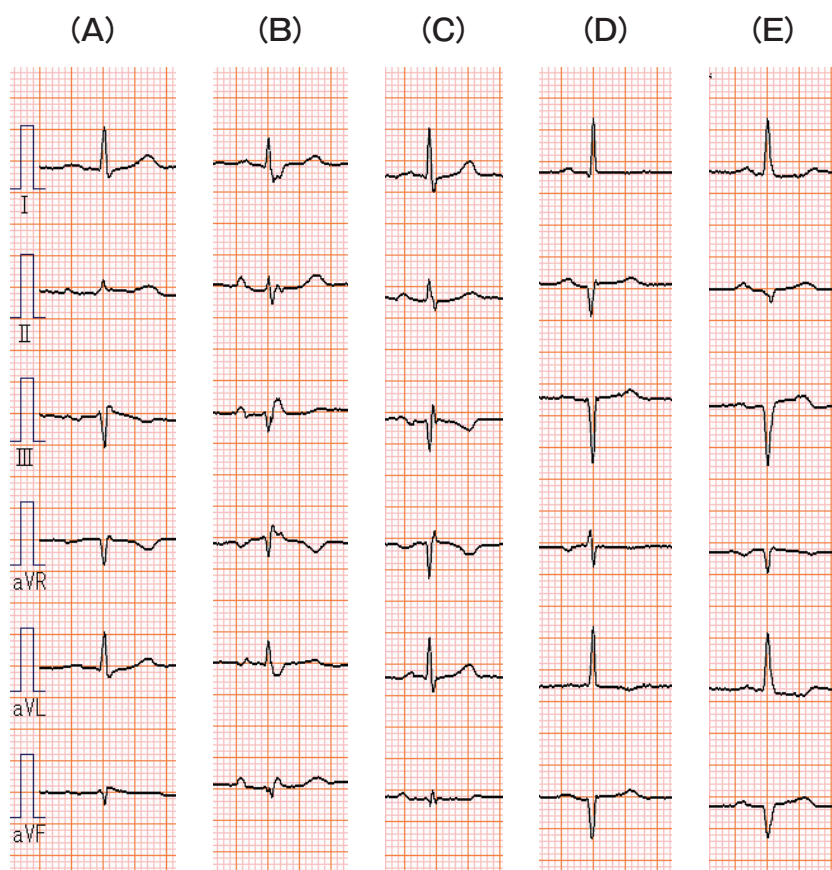


図5 Q波

(A) - (C) 自動診断で III, aVF 誘導の Q 波により下壁心筋梗塞疑いが示されたが、いずれも右冠動脈に狭窄は認められなかった。III 誘導では小さな Q 波の後に陰性 T 波を伴うことがある。(D), (E) は陳旧性下壁心筋梗塞で II, III, aVF 誘導に異常 Q 波が認められる。下壁梗塞では、初期興奮ベクトルが下方ではなく、右上に向かうので aVR に初期 r 波 (rS 波) が現れることも鑑別に役立つ。

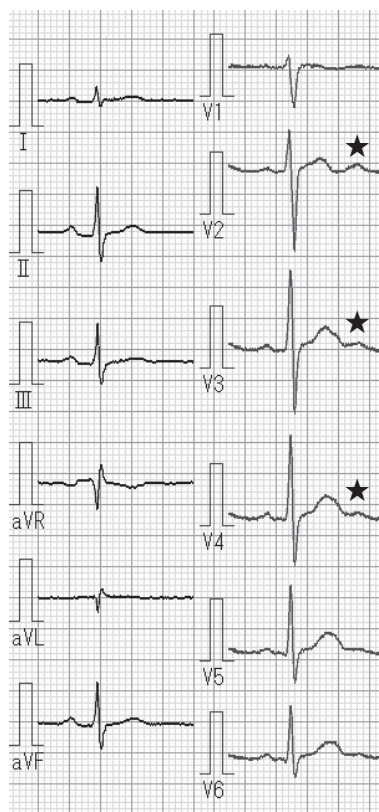


図6 U波

T波の後にみられる小さな陽性波である(★)。

X. 洞性不整脈

呼吸に伴う R-R 間隔の周期的な変動をさし、若年者や運動選手によく見られる。睡眠時呼吸障害の患者では、睡眠中に無呼吸とその後の努力性頻呼吸に対応して、心拍数の漸減と漸増の周期的な変動が観察される (cyclical variation of heart rate)。この心拍変動は洞性不整脈 (約 0.15~0.4 Hz) よりも低周波成分 (約 0.0033~0.04 Hz) が主体であり、閉塞性睡眠時呼吸障害の診断や重症度評価に役立つことが示されている⁹⁾。

おわりに

正常亜型の理解は、過剰診断による患者の不安を防ぎ、不要な専門医への紹介に伴う医療費の無駄を抑えるのに役立つと考えられる。

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) 日本人間ドック学会：標準 12 誘導心電図検診判定マニュアル (2023 年度版), 2024 年 10 月 20 日閲覧, https://www.ningen-dock.jp/ningendock/pdf/shindenzumanual_02.pdf
- 2) Chou T-C, et al : Electrocardiography in clinical practice: adult and pediatric. 4th ed, W. B. Saunders, Philadelphia, 1996 ; 3-22.
- 3) Surawicz B, et al: Chou's Electrocardiography in clinical practice : adult and pediatric. 6th ed, W. B. Saunders, Philadelphia, 2008 ; 1-28.
- 4) 高瀬凡平 他：不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン 2022 年改訂版, https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Takase.pdf. Accessed June 24, 2024.
- 5) D'Souza A, et al : Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. Nat Commun 2014 ; 5 : 3775.
- 6) Svedberg N, et al, Hambræus K, Andersen K : Long-term incidence of bradycardia and pacemaker implantations among cross-country skiers : a cohort study. Circulation 2024 ; 150 : 1161-1170.
- 7) 渡邊英一：グラフ ECG の読み方「心室肥大と QT

- 間隔の読み方」. 現代医学 2023 ; 70 : 98-104.
- 8) 渡邊英一 : グラフ ECG の読み方 (2) 脚ブロックと Brugada 症候群 . 現代医学 2021 ; 68 : 85-96.
- 9) Hayano J, et al : Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011 ; 4 : 64-72.

オピニオン

「診療ガイドライン」と「癌取り扱い規約」についての雑感

関戸 好孝*

最近の実臨床における各種疾患の診断・治療指針の拠り所となるのは、診療ガイドラインだと思う。筆者が研修生の頃は、先輩医師からの指導、教科書や雑誌に頼っていたが、現在では標準化された診療ガイドラインと、さらにがん診療においては癌取り扱い規約を、機会あるごとに参照して日常診療に役立てることが求められている。

筆者は以前、日本肺癌学会の胸膜中皮腫小委員会で3期、診療ガイドライン作成委員を務めさせて頂く機会を得た。Minds と呼ばれる手法に基づき PICO^(注1)、Clinical question といったキーワードを元に体系だった形で作業を進めたのだが、最初はこれらの専門用語を含めまるでやり方が掴めなかった。西欧の合理主義に基づき、発表論文の選択法から厳密なルールが定められており、エビデンスベースでのガイドライン作成の理念が根本にある。しかし、大量の英語論文を読み込み、集約して結論を導くのは大変な作業であった。数本の論文ならまだしも、多数の論文の Abstract や Results だけではなく、Discussion に書かれているであろう重要な議論や、論文に対するその後の批評・批判の情報などを十分に勘案することはなかなかできなかった。そのため、個人的には上滑

りして作業している感じが最後まで拭えなかった。最近では優れた翻訳ツールもあり、論文が多数でも内容の理解が深まることになり、そういった懸念は減るのではないかと感じている。いずれにしろ、中皮腫はともかく肺癌診療は新たな治療薬の登場と多数の臨床試験の結果が次々と出ており、毎年改訂していかなくてはいけない状況になっている。

米国の NCCN^(注2) のガイドラインも有名でありご覧になる方もいると思う。NCCN のガイドラインはエビデンスにも基づいているが、例えば肺癌診療では、どちらかというと専門家意見よりの強気な内容が書かれており、実臨床においてできるだけ多くの選択ができるように記載されているとの意見がある。これは、米国では診療ガイドラインに記載されていないと保険診療で使えないという事情もあるようであり、同じ診療ガイドラインといっても日米ではスタンスが若干違うようである。

(注1) PICO：患者の臨床問題や疑問点を整理する枠組みのこと。P は Patients (患者)、Problem (問題) であり、介入を受ける対象を示す。I は Interventions (介入)、C は Comparisons (比較対象)、Controls (対象) のことである。O はアウトカム (Outcomes) であり、介入を行った結果として起こり得る事象である。

(注2) NCCN：全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織 NCCN (National Comprehensive Cancer) が作成し、年に1回以上改訂を行い、世界的に広く利用されているがん診療ガイドライン

— Key words —

診療ガイドライン、癌取り扱い規約、中皮腫

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

癌取り扱い規約は、病理、画像診断、病期分類などのがん診療における評価基準をまとめたものである。取り扱い規約に基づくことで、どこの医療施設においても共通の尺度で診断や治療が可能となる。筆者は総責任者として中皮腫取り扱い規約第2版を編集中であり、2025年明けには金原出版より出版予定である。今回の改訂で特筆すべきことの一つに胸膜中皮腫のT分類が大きく変わることとなった。今まで中皮腫のステージングでは腫瘍の定量的な測定は勘案されておらず(肺癌では当然、腫瘍の大きさが重要であったが中皮腫ではどのように計測するかが議論の分かれるところであった)、今回、初めて2つの数値が導入された。

一つ目はCT画像の定められた基準の3つの横断面で、最も胸膜が厚い部分を1か所ずつ計測してpleural thickness (胸膜厚)とし、その3つの値の総和をSum of maximum pleural thickness (Psum)と名付けて用いることである。和訳は、編集委員会で決めなければならないが「総和最大胸膜厚」とする予定である。二つ目は、CTの矢状断により葉間胸膜の厚さを計測し、その最大値、Maximum fissure thickness (Fmax：最大葉間胸

膜厚)を採用することである。実は、これらの定量的な数値について病理検体では計測が難しい。胸膜中皮腫ではclinical T因子とpathological T因子は項目が異なるという若干奇妙な現象が起きてしまうことになった。いずれにしろ、新しい病期分類を用いると患者生存とよく相関するようになり、日常診療における治療選択の改善が期待される。

診療ガイドラインや癌取り扱い規約の登場により、標準化した最適な診断・治療が提供されるのは素晴らしいことである。一方、内容が膨大かつ複雑化し、その疾患の専門家ですら内容が理解しづらい場合もある。場合によってはout-of-dateのまま改訂されないものもある。この点に関しては、個別の学会の編集委員会と出版社の努力に期待するしかないが、人的、財源的にもっとおおきなサポートやインセンティブがないと、継続して良いものが出版されることは今後難しくなってくるのではないかと感じている。

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。

オピニオン

社会医学系教員定年退職後の臨床医勤務

浜島 信之*

医療保健サービスを提供する施設には、専門的な医療を行う病院、一般病院、診療所、介護保健施設などがあり、各施設で医師の役割は異なっている。診療が分化した大病院では専門的な知識技術が要求されるが、専門外の医療分野には手を出さず、非専門分野での医療サービスを習得する機会はほとんどない。診療所の医師には、疾病頻度が高く軽症の患者への医療サービス提供を広く求められ、稀な疾患や重篤な疾患の診断治療を行う機会は少なく、その技術の習得は容易でなく、期待もされないことが多い。従って、医師はある施設で医療サービスを習得しても、別の種類の施設に異動すれば、別の職務が待っており、そのための医療について勉強しなおさなければならない。

それぞれの医療施設での業務にあった医師配置が望まれるが、我が国は強制的な医師配置制度を採用しておらず、医学部入学時の地域枠、各大学の医局、病院長、民間医師派遣会社により、各施設が必要とする技能をもった医師を配置する努力が続けられている。種々のインセンティブはあるが、各地域が必要とする医師配置を達成することは難しい。

わが国の 2020 年における医療施設勤務医師数は 324,000 人(人口 10 万対 257)であり、このうち 70 歳以上の医師は 34,000 人である。地方におけ

る医師不足はまだ解消されておらず、子育て世代の医師は子供の教育のことを考え都市部を望むことから、子育てが終わった年齢の医師が地方の診療に適しているのかもしれない。

私は、名古屋大学予防医学教室で疫学研究を、その後、医療行政学教室でアジアの保健省の医師を中心とした医療行政の修士コース(文部科学省奨学金制度ヤングリーダーズプログラム)を担当し定年退職した。ヤングリーダーズプログラムではアジアの医療を理解する必要があることから、東南アジアや中央アジアの病院診療所を訪問し、医療サービスの不足と多様性を体感することができた¹⁾。

教育研究に携わる医師は、臨床をある程度修めてから希望して異動してくる人と、臨床をほとんどせずに参入してくる人に分かれる。私は後者であり、臨床医へのあこがれを残したまま教育研究に従事し定年を迎えた。大学では予防医学や医療行政学について講義研究をしてきたが、臨床現場での経験は限られたものであった。

医師が充足している地域で臨床経験の少ない私を臨床医として雇ってくれる病院を探すのは容易でなく、おのずから私の臨床医勤務は医師が不足する地域となった。医師の偏在が存在することから、臨床医として働くチャンスに恵まれたことになる。2011 年東日本大震災の年に、常勤内科医師が退職して内科医が不足した一般病院の内科外来を週に 1 回させていただくことになった。その後、別の一般病院の外来と日当直、小規模民間病院の夕方外来診療、診療所や老健施設での週末診

— Key words —
定年退職後、医師の偏在

* Nobuyuki Hamajima : 名古屋大学名誉教授 / 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学 前教授 / 名古屋大学大学院医学系研究科医療行政学 前教授

療を経験し、現在は地域の基幹病院の糖尿病内分泌外来も加えて担当し、研鑽を積んでいる。

老健施設で終末期老人の看取りや認知症老人のお世話をしながら、地域の基幹病院では糖尿病、甲状腺疾患の診断治療に加え、術前血糖コントロール、糖尿病／甲状腺異常合併妊娠、内分泌腫瘍などを担当するという経験は、施設によって役割がずいぶん異なることを学ばせてくれた。認知症への対応でも、認知機能低下を受け入れている家族が訪れる介護施設と、認知機能の回復を望む家族が訪れる病院とでは大きく異なる。それぞれの施設において、本人および家族の希望をよく理解し、その気持ちを尊重することが必要となる。

定年退職後になっても、このような臨床に携わ

る機会に恵まれ、私の人生は格段に豊かとなった。各院長、暖かく受け入れてくれた同僚医師、医療手順を親切に教えてくれた看護師さん、事務スタッフの厚意によるものとたいへん感謝している。もうしばらくの間、医療が不足している地域で勤務し、自分の人生を終えたいと思っている。

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) 浜島信之：アジアの医療とその支援．齋藤英彦編，
医の希望，岩波書店，東京，2019；207-229.

「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 高木俊宏
平野耕治 山内一信 若林俊彦

担当副会長

大輪芳裕

担当理事

道勇 学 浦田士郎

令和6年12月17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
