

現代醫學

Vol. 72 No. 1

—座談会—

- 1 医師の働き方改革 ～光と影と～：浦田 士郎^{ほか}

—特集：整形外科における最新の進歩—

- 21 序文 整形外科における最近の進歩：今 釜 史 郎
 23 圧迫性頸椎病変の保存治療と手術治療の最前線：伊 藤 圭 吾
 28 胸椎後縦靱帯骨化症治療の最前線：中 島 宏 彰^{ほか}
 33 高齢者腰痛治療の最前線：酒 井 義 人
 37 腰部脊柱管狭窄症の最前線：藤 田 順 之
 42 骨粗鬆性脊椎椎体骨折治療の最前線：鈴木 伸 幸^{ほか}
 47 脊髄腫瘍：伊 藤 定 之
 54 関節リウマチ薬物治療の最前線：高 橋 伸 典
 57 関節リウマチ手術治療の最前線：浅 井 秀 司

—特集：神経変性疾患・難病治療の最前線—

- 62 序文 神経難病治療の最前線：道 勇 学
 64 筋萎縮性側索硬化症(ALS)：熱 田 直 樹
 68 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)：山 田 晋 一 郎^{ほか}
 72 脊髄性筋萎縮症：佐 橋 健 太 郎^{ほか}
 77 パーキンソン病 細胞移植治療を中心として：斎 木 英 資
 85 多系統萎縮症の早期診断法開発と病態解明：渡 辺 宏 久^{ほか}
 90 アルツハイマー病 —今実臨床でできること—：松 川 則 之
 94 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害(MS・NMOSD)：伊 藤 瑞 規^{ほか}
 99 遺伝性 ATTR アミロイドーシス—早期発見の重要性と臨床医の役割—：大 喜 多 賢 治^{ほか}

—臨床トピックス—

- 103 治療選択から早期発見・予防的介入まで広がるがんゲノム医療
 —散发性および遺伝性腫瘍への対応—：須 藤 保^{ほか}
 109 最新のリンパ漏に対する IVR (Interventional Radiology: 画像下治療)：井 上 政 則
 119 胎盤病理診断の基本とその意義：南 口 早 智 子
 123 敗血症病態における免疫麻痺の位置づけとその対策：渡 邊 栄 三
 131 骨は何歳からでも若返る—愛知医科大学に“骨活”の拠点誕生—：中 村 幸 男

—病理の現場から—

- 135 コンサルテーションシステムを用いて病理診断されたリンパ増殖異常症の一例：安 藤 拓 朗^{ほか}

—グラフ—

- 139 プライマリ・ケア漢方のすすめ(4)：佐 藤 寿 一
 143 眼底所見「糖尿病網膜症の眼底」：水 口 忠
 146 ECGの読み方(9)早期興奮症候群・WPW 症候群：渡 邊 英 一

—オピニオン—

- 151 揺らぐ指定難病制度：その背景と今後の課題：直 江 知 樹
 154 膿疱性乾癬(汎発型)診療の最前線：杉 浦 一 充

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 72 No. 1

June 2025

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

- 1 Physician's Work Style Reforms - Benefits and Drawbacks - : S. Urata , et al.

—SPECIAL FEATURES : Recent Advances in Orthopedic Surgery—

- 21 Introduction : S. Imagama
 23 Treatment at the Leading Edge of the Compressive Cervical Lesion : K. Ito
 28 Frontiers in the Treatment of Thoracic Posterior Longitudinal Ligament Ossification : H. Nakashima, et al.
 33 The Forefront of Low Back Pain Treatment for Older Adults : Y. Sakai
 37 Frontiers in Lumbar Spinal Stenosis : N. Fujita
 42 Current Trends in the Treatment of Osteoporotic Vertebral Fractures : N. Suzuki , et al.
 47 Spinal Cord Tumors : S. Ito
 54 The Forefront of Drug Treatment for Rheumatoid Arthritis : N. Takahashi
 57 Latest Insights into Surgical Management of Rheumatoid Arthritis : S. Asai

—SPECIAL FEATURES : Forefront of Treatment of Intractable Neurological Diseases—

- 62 Introduction : M. Doyu
 64 Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) : N. Atsuta
 68 Spinal and Bulbar Muscular Atrophy : S. Yamada, et al.
 72 Spinal Muscular Atrophy : K. Sahashi , et al.
 77 Parkinson's Disease : Focusing on Cell Transplantation Therapy : H. Saiki
 85 Development of Early Diagnosis, Methods and Elucidation of the Pathogenesis of Multiple System Atrophy : H. Watanabe, et al.
 90 Alzheimer's Disease - What can be done in clinical practice now? : N. Matsukawa
 94 Multiple Sclerosis / Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (MS/NMOSD) : M. Ito , et al.
 99 Hereditary ATTR Amyloidosis : The Significance of Early Diagnosis and the Role of the Clinician : K. Okita , et al.

—CLINICAL TOPICS—

- 103 Extending Cancer Genomic Medicine from Treatment to Early Detection and Risk Reduction : Clinical Approaches to Sporadic and Hereditary Tumors : T. Sudo , et al.
 109 Recent Interventional Radiology (IVR) for Lymphatic Leakage : M. Inoue
 119 Basics of Placental Pathology and its Significance : S. Minamiguchi
 123 Immunoparalysis in the Sepsis Pathophysiology and the Treatment Strategies : E. Watanabe
 131 Bones Can Rejuvenate at Any Age - New Center for Bone Health Opens at Aichi Medical University : Y. Nakamura

—FROM ATHOLOGY PRACTICE—

- 135 A Case of Pathological Diagnosis of Lymphoproliferative Disorder using Consultation System : T. Ando , et al.

—GRAPHS—

- 139 Recommendation of Primary Care Kampo (4) : J. Sato
 143 Fundus Photography : Fundus of Diabetic Retinopathy : T. Mizuguchi
 146 How to Read ECG (9) Preexcitation Syndrome/Wolff-Parkinson-White Syndrome : E. Watanabe

—OPINION—

- 151 The Wavering Designated Intractable Disease System: Background and Future : T. Naoe
 154 The Frontline of Generalized Pustular Psoriasis (GPP) Management : K. Sugiura

座談会 (2025 年 5 月開催)

医師の働き方改革 －光と影と－

【座 長】 浦田 士 郎¹⁾**【出席者】** 長谷川真司²⁾後藤 真 紀⁶⁾成瀬 友 彦³⁾尾崎 祐 太⁷⁾春 原 晶 代⁴⁾森本智恵子⁸⁾湯澤由紀夫⁵⁾

(発言順)

座長 愛知県医師会理事(愛知県病院協会推薦)を勤めております。

令和6年4月から、医師に対する時間外労働の罰則付上限規制が適用されたことに伴い、地域医療体制確保の観点から、やむを得ず医師を長時間従事させる必要がある病院又は診療所については「特定労務管理対象機関」として都道府県知事の指定を受けることが必要になりました。そこで本日は、愛知県内の病院と大学の管理者、中堅若手医師、そして愛知県医療勤務環境改善支援センターアドバイザーの皆様、適用開始から一年が経過した現時点で見えてきた課題や今後の展望について様々な観点からご意見を頂きたいと思っております。『現代医学』は勤務医以外の先生方も多数ご覧になっておられることを踏まえた議論を心がけたいと存じます。

長谷川 社会医療法人名古屋記念財団名古屋記念



浦田 士 郎 氏

病院院長の長谷川です。愛知県医師会では、勤務医部会副部長を勤めております。

成瀬 春日井市民病院長の成瀬です。令和元年に院長に就任して、すぐにコロナ感染が広がり、コロナが収束した頃に働き方改革がスタートするという、大変なタイミングで院長を引き継ぎました。年間約1万台の救急車を受けている当院で最も困っていることは、研修医が昨年より1名減らされて、9名となったこと。そのため研修医の時間外労働がなかなか月80時間に収まらず、なんとかこの問題を解決できればと思っております。

春原 現在、愛知女性医師の会の会長を勤めております。令和2年から令和6年3月までの社会福祉法人聖霊会聖霊病院の院長在任中に最も注力したのはコロナ対策ですが、働き方改革に向けた就業規則の改定などにも取り組みました。聖霊病院は二次救急病院で、研修医は1学年2名、病床数も198と小さく、比較的働きやすい病院ではない

¹⁾ Shiro Urata：公益社団法人愛知県医師会 理事

²⁾ Shinji Hasegawa：社会医療法人名古屋記念財団 名古屋記念病院 院長

³⁾ Tomohiko Naruse：春日井市民病院 院長

⁴⁾ Akiyo Sunohara：社会福祉法人聖霊会 聖霊病院 前院長

⁵⁾ Yukio Yuzawa：藤田医科大学 副理事長

⁶⁾ Maki Goto：岡崎市民病院 産婦人科統括部長

⁷⁾ Yuta Ozaki：JA 愛知厚生連 安城更生病院循環器内科 循環器先進医療部長

⁸⁾ Chieko Morimoto：愛知県医療勤務環境改善支援センター 医療労務管理アドバイザー

かと思っております。就業規則の改定などこれまでに取り組んできたことを紹介できたらと思います。

湯澤 藤田医科大学の副理事長に令和 7 年 4 月に就任しました。私は 5 年前、全国医学部長病院長会議の会長在任中に、その 2 年後の開始が予定されていた医師の働き方改革の一環として、「大学病院の勤務医の働き方改革」について取り組んだ経験があります。当時の日本医師会の働き方改革担当理事は現会長の松本吉郎氏でした。松本先生とは常に連絡を取り合いながら、進め方を検討しておりましたので、日本医師会と連携して取り組んできた医師の働き方改革がどこまで進んでいるのか注目しているところです。

後藤 岡崎市民病院産婦人科に着任しまして 4 年目になります。それまでは名古屋大学の産婦人科医局で、十数年前から女性医師の働き方の支援サポート、育児や介護と働き方の両立についてのルールづくりを担当しておりました。愛知県医師会の産婦人科医会理事も務めております。産婦人科の場合は、開業医、特に産科取り扱い施設の医師が、働き方改革が始まることで宿直許可が取れるのか取れないのか、非常勤医師をどのように副用していくのかなど、他の診療科より高い関心を持って取り組んでいる医師が多かったように思います。

働き方改革が実際に始まってから、現在までに見えてくるものはジレンマであって、「ルールは変わっても実際は何も変わっていない」といった意見が若手の先生から今多く出ています。当院でも研修医や中堅～専攻医クラス、卒後 5 年目から 10 年目ぐらいまでの医師の勤務超過をどう管理していくか、タスクシフトの導入、さらに高齢者救急と救急外来の過密化を地域の医師と連携していかに減らしていけるのかについても取り組んでいます。

尾崎 安城更生病院循環器内科に勤務しております。卒後 14 年目で、大学院の 4 年間以外は当院で勤務しています。今日は若手医師として、現場の肌感覚をお話しできればと思います。

森本 愛知県医療勤務環境改善支援センターで、

社会保険労務士として、医療勤務管理アドバイザー及び医業経営アドバイザー、厚生労働省スーパーバイザーの役職を頂き、愛知・静岡・三重・岐阜・滋賀の各県の医療勤務環境改善支援センターを担当しております。仕事柄、様々な病院の話を聞かせて頂く機会は多く、「現状は何も変わっていない」との声を耳にしたり、医師の実労働時間数と勤怠システムとの乖離があることなど常々感じております。

1. 医師の働き方改革 - これまでの経緯

座長 議論を始める前に、医師の働き方改革についてこれまでの経緯を振り返っておきます。日本外国特派員協会で専攻医の「Karoshi Deaths」が注目されましたが、日本の医師の働きぶりについては、外国の記者からは大変驚異の目で見られていて、フランスのようにストライキに訴えて医師の過重労働を社会に広く訴えたらどうかという意見もあれば、韓国からは同じ状況だと同情の声が上がります。

図 1 は勤務医の週の労働時間区分の割合です。平成 28 年、令和元年、令和 4 年と 3 回の調査結果からは過重労働は減少傾向にあります。目立つのは臨床研修医で、1860 時間を超えた医師が極端に減ってきています。新制度に向けた各医療機関の対応の効果が窺えます。

◆三位一体の改革

2019 年に国は「地域医療構想」、「医師偏在対策」、「医師の働き方改革」を三位一体的に進めるとの大号令を発しています(**図 2**)。

日本の医療の現状について、島崎謙治先生(国

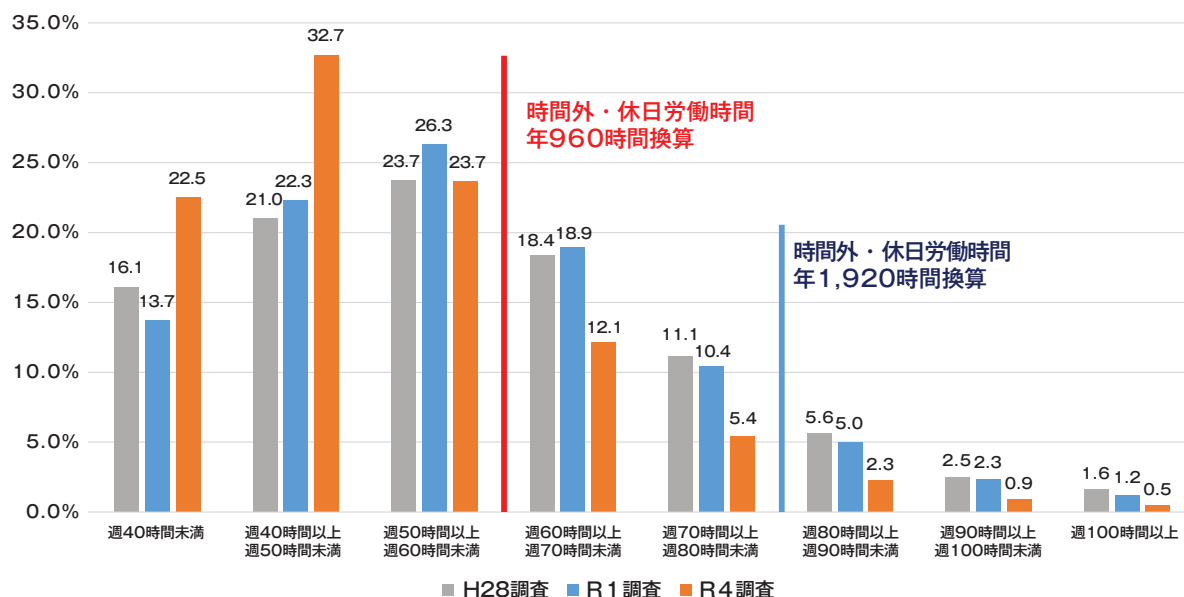


長谷川真司氏

週労働時間区分と割合＜病院・常勤勤務医＞

OH28調査、R1調査、今回調査（R4調査）の病院・常勤勤務医の時間外・休日労働時間を週労働時間区分と割合で集計した。

□時間外・休日労働時間が年1,920時間換算を超える医師の割合は9.7%（H28調査）、8.5%（R1調査）、3.6%（R4調査）と減少していた。



※ H28調査の分析対象者は常勤勤務医であり、勤務先を問わない。
 ※ 労働時間には、兼業先の労働時間を含み、指示無し時間を除外している。
 ※ 宿日直の待機時間は労働時間から除外した（労働時間＝診療時間＋診療外時間＋宿日直の待機時間）。R1調査、R4調査では宿日直許可を取得していることがわかっている医療機関に勤務する医師の宿日直中の待機時間を労働時間から除外している。
 ※ 1調査ではさらに診療科別、性・年齢・勤務医療機関の構成が、「H30三師統計」の構成と同様になるように調整を行っている。
 ※ 週労働時間の区分別割合は、小数点第2位で四捨五入している。
 ※ R4調査で時間外・休日労働時間年1,920時間換算を超える医師の割合について、各労働時間区分の四捨五入後の数字を合計すると3.7%であるが、全体の数から集計し、四捨五入すると3.6%となる。

図1 病院・常勤勤務医の時間外・休日労働時間

（厚生労働省 第18回医師の働き方改革の推進に関する検討会 令和5年10月12日 資料2）

際医療福祉大学大学院教授)が「我が国は国民の膨大な医療ニーズという水を医師の長時間労働という巨大なスポンジで吸収してきた」と表現されています。医師の時間外労働時間の規制が適用されれば、そのスポンジが当然収縮し、医療ニーズが市中に溢れ出る。ならば国民が我慢するのか、医師数を増やすのか、そのどちらも現実的でないとするれば、医療供給制度の効率化で吸収するしかありません。三位一体改革と表現されている所以です。

この三位一体改革に理想的なシナリオと最悪のシナリオがあるとすれば、医師の偏在が是正され、医療機関の再編統合も実現された上で労働時間を制限するなら理想的ですが、現状では全く逆の最悪のシナリオで進んでいるように思えます。この

三位一体改革は、それぞれが足を引っ張っている」と指摘されています。

◆医師の働き方改革の検討経緯

医師の働き方改革の検討経緯をまとめました（図3）。3つの会議体と、関連法の改正を挟んで



成瀬 友彦 氏



図2 2040年の医療提供体制構築に向けた「三位一体」改革の推進
(経済財政諮問会議 第32回社会保障WG 令和元年5月23日 資料より改変)

2016年から議論が進み、2024年の医師の時間外労働時間上限規制(罰則つき)の適用に至りました。

端緒となった「働き方改革実現会議」が、2017年3月に13項目の実行計画を打ち出した中に罰則付き時間外労働時間上限規制導入が謳われています。日本経済団体連合会と日本労働組合総連合会の両会長が、罰則付き時間外労働の上限規制導入という、労働基準法70年の歴史で特筆すべき大改革に合意し、全産業界に適用されました。ただ医師に関しては「応召義務の特殊性を踏まえた対応が必要」という理由により5年間猶予され、他の4業態とともに2024年の4月から適用になりました。ちなみに労働基準監督官は司法警察官であり、違法な状態を覚知した場合には臨検し尋問し、まずは是正勧告がなされますが、逮捕・起訴する権限まで有しています。労働者に違法な時間外労働をさせた場合には6ヶ月以下の懲役または30万円以下の罰金刑が病院管理者や理事長に適用されます。三位一体改革の中で最も法規制の色合いが強いのが労働時間の問題で、他の2つはそれほど強制力が無いか、あっても希薄であり、働き方改革がかなり先行し、他の2つは否応なしに引きずられて進んでいくであろうと思います。

働き方改革実現会議を受けて働き方改革関連法

が成立しています。医療界、特に医師は、建築業・運輸業などとともに適用除外となり5年間の猶予があったのですが、これは応召義務ではなく地域医療への悪影響を考慮されるべきだったと思います。

◆時間外労働時間上限に関する激論

医師の働き方改革に関する検討会で、特定労務管理対象機関A・B・C水準や、B水準の上限時間についての議論がされました。特に、2019年2月20日の第19回検討会の議事録に大変重要な内容を含む議論が示されています。

「平成28年医師の勤務実態調査結果」によりみると、病院勤務医の上位10%に相当する時間外労働時間が1904時間です。これを雇用管理の便



春原 晶代氏



図3 医師の時間外労働時間上限規制(罰則つき)の適用までの経緯

宜上 12 ヶ月で割り切れるちょうど良い近似値として 1860 時間を設定したというのが厚生労働省側の説明だったのですが、これに対して、渋谷健司副座長が猛烈に反論されます。「上位 10%, 1860 時間を上限とする妥当性や根拠はあるのか。」と発言されたのですが、これに対して病院側を代表して、社会医療法人ベガサスの理事長である馬場武彦先生が「大阪の救急救命センターを含めた救急医療の 4 割ぐらいが大学からの派遣医師で賄われている」というデータを出され、労働時間の上限をあまり厳しくしすぎると、大阪の救急医療体制が維持できず、また大学からの派遣医にとっては収入減になる。なんとか 1900 時間から 2000 時間ぐらいで収めていただきたいという主張をされました。

しかし、これに対して渋谷副座長は、医療機関の使命・特殊性を、医師の過重労働と同じ土俵で議論すること自体が間違っている。もし特定の病院、特定の医師に過重労働が発生しているなら、

それは病院経営の責任ではなく医療計画の問題であり、これまでの行政の医療機関配置のあり方が原因なのではないか、と指摘されました。これに対して当時の厚生労働省迫井正深審議官(現医務技官)は「地域医療を守ることと医師の健康を守ることとはトレードオフの関係ではないが、政策制度として一つの形にすることが求められておりやむを得ない」「もし 5 年経ってもどうしても守らなくてはいけない医療があるなら、プロテクトをかけさせていただく」という、例外規定のニュア



湯澤 由紀夫 氏

医師の時間外労働規制 医療機関水準

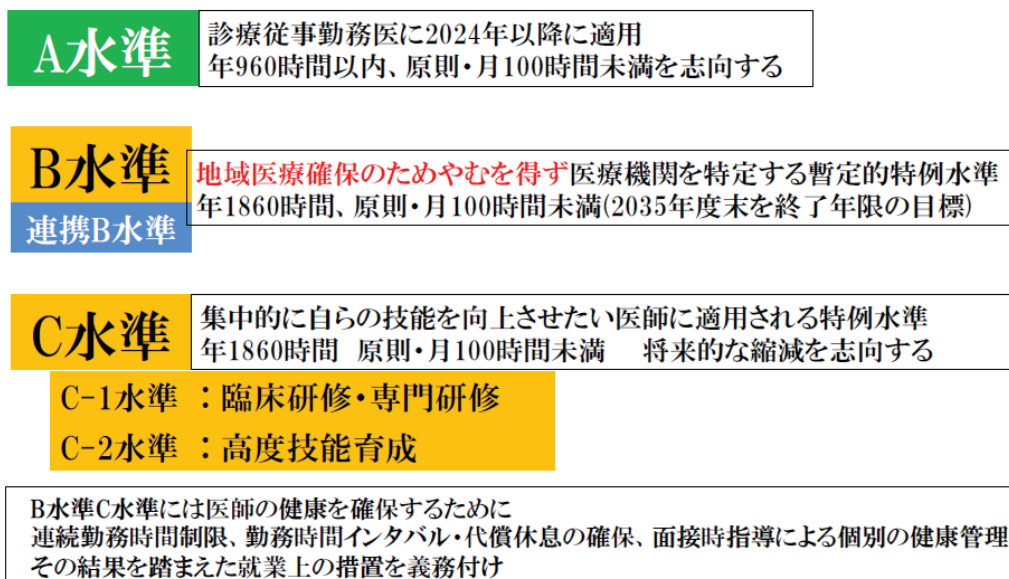


図4 医師の時間外労働規制 医療機関水準

ンスを感じる発言が議事録に載っています。こうした経過があって特定労務管理対象機関のA水準、B水準、連携B水準、C水準として時間外労働時間上限が決まりました(図4)。

急性期病院を中心として取得されている病院が多いB水準は、あくまでも地域医療確保のために暫定的に認められた水準であり、2035年度末を目標に解消していくとされています。当初、この2035年度末は期限だと考えられていましたが、その後の議論では、目標にするという表現に和らいでいます。またそれぞれの基準ごとに勤務間インターバルを確保したり、代償休息をとることも条件についております。この条件につきましては、各病院とも大変苦勞をされていると思います(図5)。

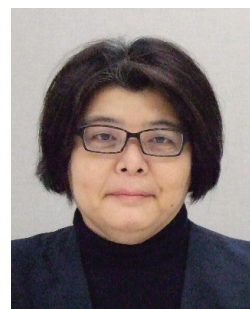
◆医療勤務評価センター

評価機能としての医療勤務環境評価センターが設置され、日本医師会が受託しています。B・C水準を対象とする当初の想定病院数は、地域医療確保体制加算を算定している病院と臨床研修指定

病院の両方またはいずれかに該当する病院で、全国で1217病院程度が想定され、サーベイヤーが養成されました。しかし実際の申請病院数は令和7年1月6日現在で500病院です。ということは、残り500以上の病院はかなり頑張ってA水準に入ったということです。愛知県では、B・C水準の病院の想定数が約60病院でしたが、実際の申請病院が29病院でした。

◆医師労働時間短縮計画

B水準、C水準の病院が取り組むべきことは、医師の勤務実態の把握に尽きます。勤務実態の把



後藤 真紀氏

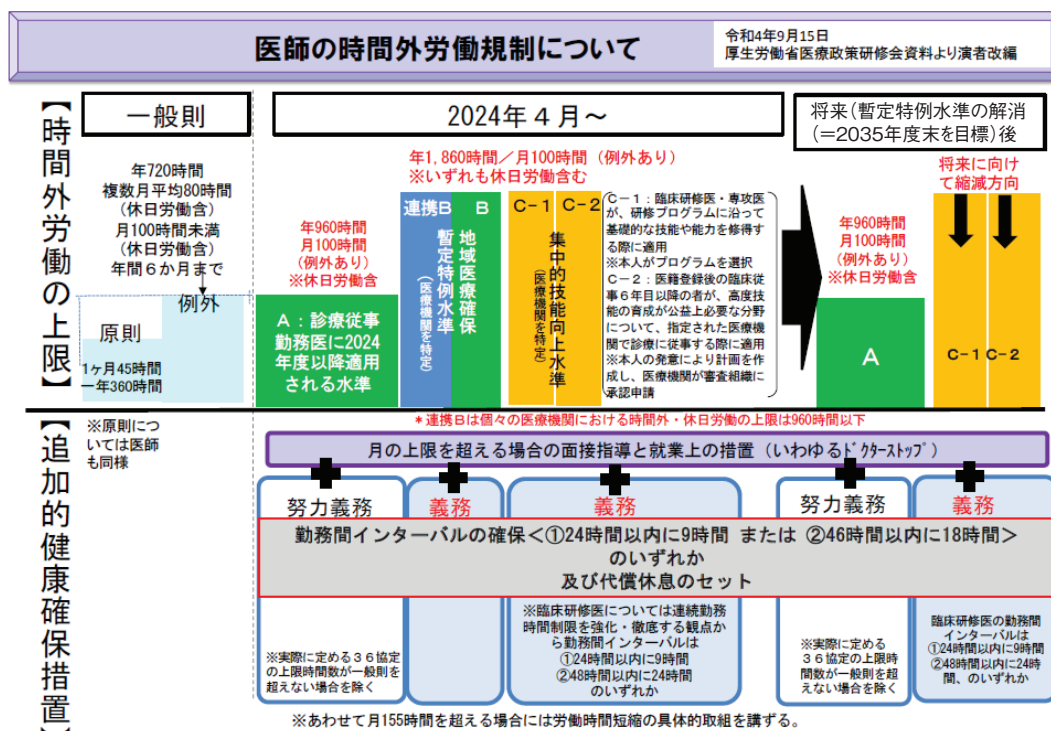


図5 医師の時間外労働規制について(厚生労働省医療政策研修会 令和4年9月15日資料より改変)

握には、それが労働時間なのか、研修・研鑽にあたる時間なのかを細かく把握をする必要があります。

厚生労働省が出した医師の労働時間短縮作成ガイドラインに従って各病院は医師の労働時間短縮計画を作ります。この評価内容一覧が図6です。病院機能評価と同様に、ストラクチャー・プロセス・アウトカムに分かれ、全体で88項目になります。そのうち28項目が必須項目で一項目でも不十分だと認定されません。ただ、初回の書面審査は、このうち12項目が除外されており、新規申請での評価項目は76項目でした。そして今年の秋以降に始まる次の更新審査からは88項目になります。特に厳しくなると思われるのが副業・兼業先の労働時間を含む管理です。副業・兼業先の労働時間を通算して、時間外労働時間の管理と勤務間インターバルの確保が必須項目であり、多分、現状ではできていないと危惧されます。

◆働き方改革の基本理念

日本医師会は医師の働き方改革の基本理念として、地域医療の継続性と医師の健康への配慮を、天秤のはかりにかけてバランスが取れるように両立するべきだということを謳っています(図7)。地域医療の継続性のみならず、医療の質と安全・研修や教育の質、大学にあっては研究力も担保されなければなりません。天秤は右に振れ左に振れ、かなり激しい動きをしながら、しかし次第にしかも否応なしに収束していくのではないかと考えて



尾崎 祐太氏

評価の視点

医師労働時間短縮計画の項目を元に、以下のような視点で、各項目について、定量的な段階評価とともに、定性的な所見（○○○の状況の中で、○○に関するタスク・シェアリングが進んでいないと考えられる、等）を評価結果として付す。

	評価内容	評価の視点（案）
ストラクチャー	労務管理体制 ・ 法律的な視点	【労務管理の適正化に向けた取組】 ・適切な労務管理体制の構築 ・人事・労務管理の仕組みと各種規定の整備・届出・周知 【36協定等の自己点検や労使交渉等の状況】 ・36協定の自己点検 ・労使交渉の状況 【産業保険の仕組みと活用】 ・面接指導実施医師等の支援体制の確立 ・衛生委員会の状況 ・健康診断の実施状況
プロセス	医師の労働時間短縮に向けた取組 ・ 自院の現状分析による優先順位付 ・ 数値表現が良い	【医師の労務管理における適切な把握と管理体制】 ・医師の適切な労働時間の計画的な把握と勤務計画の作成（兼業・副業先の労働時間を含めた勤務計画の作成、連続勤務時間制限・勤務間インターバルを意識した勤務計画の作成等） ・医師の適切な労働時間の管理（副業・兼業先の労働時間を把握する仕組み等） ・医師の適切な面接指導・就業上の措置の実施 【医師の労働時間短縮に向けた取組の推進】 ・医療機関の労働時間短縮に向けた検討と改④活動の実施（管理職マネジメント研修の実施等） ・診療体制の見直しと改④への取組の実施（複数主治医制やチーム制の導入・実施等） ・タスクシフト／シェアの実施（特定行為研修修了看護師の活用等） ・医師の働き方に関する改④への取組の実施（院内保育や他の保育支援等の整備状況等） ・患者・地域への周知・理解促進への取組の実施
アウトカム	労務管理体制の構築と労働時間短縮の取組実施後の評価	【労務管理体制の構築と労働時間短縮に向けた取組実施後の結果の把握】 ・医療機関全体の状況（時間外労働時間数の把握、追加的健康確保措置の実施状況等） ・医師の状況（職員満足度調査・意見収集の実施） ・患者の状況（患者満足度調査・意見収集の実施）
参考	・ 医療機関の医療提供体制 ・ 医療機関の医療アウトプット	【医療機関の医療提供体制】（※ 1） 【医療機関の医療アウトプット】（※ 2）

（※ 1）診療科ごとの医師数、病床数、看護師数、医師事務作業補助者数等、労働時間に影響を与える要素として分析を行うことを想定。
（※ 2）手術件数、患者数、救急車受け入れ台数の他、医療計画や地域医療構想に用いる項目を想定。

図 6 医師労働時間短縮計画に付される評価内容と評価の視点

（厚生労働省 第 17 回医師の働き方改革の推進に関する検討会 令和 4 年 3 月 23 日資料より改変）

おります。

2. 医師の働き方改革の周知状況について

座長 議論に入る前に、各勤務医への周知状況について、ご意見をお聞かせ下さい。

成瀬 制度開始の 1 年前の令和 5 年 4 月から周知し対応を始めましたので、100 時間を超えると面接があるとか、勤務間インターバルをどのくらいとるかということは、ほぼ全員が理解していると思います。

湯澤 大学は兼業を認めているため、兼業のカウント、研究時間をどこまで自己研鑽とするかなど勤務管理の難しさがあります。各診療科の教授からかなりの情報を伝え周知しています。また各医師には B、連携 B、C1、C2 水準を選択させる必

要がありますし、医局の状況によっても適用水準が異なります。若手医師にとっては自分の生活に関わることで、情報はきちんと伝わっていると思います。

後藤 令和 6 年から 100 時間を超えると面談が入ってくるようになっていきますので、ほとんどの



森本 智恵子 氏

医師の働き方改革の基本理念

「地域医療の継続性」と「医師の健康への配慮」の両立

医師の働き方改革では「地域医療の継続性」と「医師の健康への配慮」の2つを両立することが重要である。

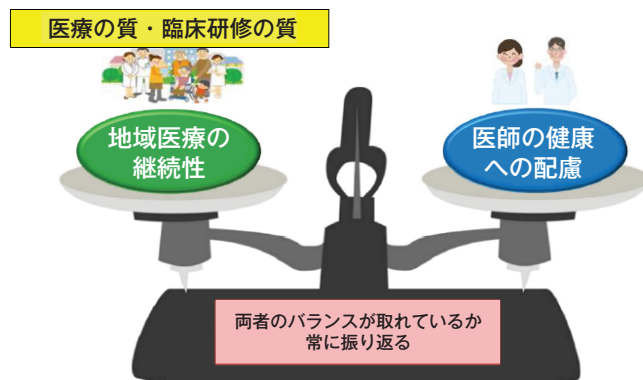


図7 医師の働き方改革の基本理念

(日本医師会 医師の働き方検討委員会 答申 平成 30 年 4 月資料より改変)

先生が認知できています。ただ各人がそれをどう捉えているのかは疑問です。実際のところは、90時間を超えている医師への対応内容は診療科次第であり、特に各診療科の管理職の意向や意識によって格差が大きいのではないかと感じています。

尾崎 職員周知が上手くいっており、制度の細かな仕組みまでは理解していない医師が多いと思いますが、労働時間に関しては全員が理解しています。制度開始の1年くらい前に電子的な勤務管理簿が導入され、自分の時間外勤務の時間が可視化されました。一定の時間を超えると画面の色が変わっていく仕組みになっているため、制度を知らなくても自分で労働時間に配慮しなければいけないことが自然と分かるようになっていきます。

3. 制度開始による医師の働き方の変化について

座長 実際にこの制度が始まって、医師の労働実態に具体的な変化や影響が出ているのかどうか、ご紹介いただきたいと思います。

成瀬 月当たりの時間外労働時間の平均は、制度が始まった令和4年度に比べて、令和6年は25

科中17科で減少しています。その要因は医師数が増えたからです。令和4年は163名でしたが、今は180名程になっています。顕著なのは循環器科です。5名の時には全員120時間くらいでしたが、大学の協力により9名になったことで、100時間越えは1名になりました。泌尿器も1名でしたが、今は5名になったことで140時間が60時間に減っています。やはり人がいないと解決できないと思います。仕事をすると言っても、瀕死の患者がいたら帰れませんから。代わってあげる人ができてから良くなりましたので、やはり人だという気はします。

長谷川 当院も実際に始まった昨年4月と比べて減少しています。当初は前年度と比較した月の時間外給与支出が多くてびっくりしましたが、徐々に落ちついてきました。早く帰る習慣が付き始めています。また意識も変わり始めていますし、無駄を省けているところは確かですが、一部にどうにもできない科もあります。患者さんはいるし、医局によっては医師を増やしてもらいたくても増やしてもらえない、むしろ減らされる科もありますので、現実的には難しい部分が多いと思います。

ただ、医師事務作業補助者を付けたり、救急救命士に救急の業務を担っていただくなど、時間外を減らす方向でいろいろなことに取り組んでおります。

春原 当院は、もともと時間外労働の時間が多いわけではなかったのですが、宿日直許可をしっかりと、また勤務時間は、宿直の日は 22 時までを勤務とし、翌日の午前中働くことで 2 日分とする、つまり当直明けの日は半日勤務で、前日の夜 10 時から朝の 8 時半までが宿直時間というやり方をしていることで上手くいくようになったと思います。

ただし、医師 1 名の科は宿直があると毎日外来診療ができないので、うまく曜日を合わせるなど調整が必要です。また、大学から宿直で来ていただいている医師に対しても、当院の勤務時間をしっかりお伝えしています。

湯澤 先般、全国医学部長病院長会議の相良会長が全国 82 の大学病院本院の勤務実態に関するアンケートの結果について記者会見を行っています。近年の大学病院の経営状況の厳しさを反映して前回の調査から超過勤務も含め、診療に費やす時間が増えている実態があります。A 水準の医師の勤務時間は短縮傾向にあるものの、980 時間越えの医師の勤務時間は、むしろ増えています。大学病院の勤務医師の働き方改革を始めた時の一番の目標は、副業やアルバイトも含めて 1860 時間を超えている若手の医師が 2 割もいて、アルバイトを含めなくても 1 割に上る状況に対して、これらの若手医師を守ること、これが働き方改革のスタートだったわけです。それをできるだけ減らすということでしたが、今回の結果を見ると 960 時間超えの医師の勤務時間はむしろ増えています。一番のターゲットにする 1860 時間超えの層の勤務状況が全く変わっていません。非常に由々しき問題なので、いろいろな努力をしています。

後藤 病院全体で見ると時間外は減少していますが、個別で見ると診療科や経験年次でばらつきが多いと認識しています。診療科によってはどうしても朝 7 時半からカンファレンスをやりたいというところもありますので、その時は勤務時間を午

前 7 時半から午後 4 時半にするなど、柔軟に対応することで見た目の時間外は減っています。ただ三次救急まで行う地域医療も担っていますので、病院診療時間中に医師が少なくなってしまう空白時間帯が生じる状況に対し、どのように折り合いをつけるのかというジレンマがあります。

座長 診療科によって随分違うように感じます。地域の基幹病院の話を見ると、心臓外科、新生児科、産婦人科などの特定の診療科で影響が大きいようです。

湯澤 勤務時間の上限が 1860 時間に決まった有識者会議で決め手になったのは、もしそれを実施したら全国の産科病院のほとんどが産科を引き受けなくなる。このような少子化の時代にお産難民を爆発的に増やしても良いのかという意見が出て、多くの反対されていた委員の方々が仕方ないという意見に変わったようで、産科の業務がほとんどできなくなるというのが決め手だったと聞いています。

後藤 産科に関しては、病院・クリニックが宿日直許可を取ったことで、一旦は沈静化していますが、本質は変わっていません。

湯澤 今回の働き方改革で産科の業務が支障なくできるという結果を出してくれると良いと思います。

後藤 そこが非常に難しく、本当に宿日直なのかと言われると、かなりグレーなところであって特殊であると思っています。同じ病院の中でも産科だけが宿日直で、他は時間外にしまうと、行っていることは同じなのに給与体系などが変わってくるので差が出てしまう。その意味で、産科は別ではないかと思っています。

長谷川 負荷が大きい科があることは確かです。我々のような中規模病院では各科が少人数であり、例えばもともと 2 名でやっていたところに 1 名が産休・育休に入ったら、手術したあとの土日を放っておくわけにはいかず、もう一人の医師に甚大な負荷がかかってしまう。何より人が充足されていないところが一番危ない。中規模病院であれば、内科でもいくつかに分かれているので、3、4 名でやっていたら悲惨なことになり、土日も半数は出

勤しなくてはならないことになります。

土曜日の診療に関しては難しいところがあります。開業医のほとんどが土曜日も診療していますし、何かあったら患者をお願いしたいという要望がある以上、当院では土曜日の午前中は診療を続けております。一方、大病院でも毎週土曜日の診療を隔週にするなど、徐々に減らしている状況があるため、ほかの病院では減らしているのに何故当院は診療しなければいけないのかという意見もあります。

春原 当院でも土曜日は隔週で診療していますが、「出勤したくない」という若い医師もいます。研修医時代は、当番でなければ土・日曜日は休みであったのが、研修医を経て主治医になると、チーム主治医制でも取らないと休めないというわけです。専攻医になりたての内科の医師が「ずっと休んでいない」と言っていたので真意を尋ねてみたところ、土・日曜日が「待機」になっているのが理由でした。昔であれば待機の時の1~2時間の勤務は当たり前であったわけですが、今の若い先生たちにしてみれば「それはおかしい」ことで、拘束されていることに強い拒否感を感じている先生が多いように思われます。人数が多ければ完全フリーが生まれますので、完全フリーを如何に多く作れるかということが望まれていると感じています。

4. 労働と自己研鑽の区別

◆病院管理者の立場から

座長 各病院では「労働」と「自己研鑽」の区別をどのように設定して勤務医に伝えているのか、勤務医側はこれをどのように受け止めているのかについてご紹介いただけますか。

成瀬 その区別はなかなか難しい問題です。基本的にほとんどが労働になっており、自主的に参加する研修会や学会の仕事以外は時間外勤務となっています。

これについて当院でデータを取ってみたところ、ICカードによる出勤と退勤時間の記録と、規定の勤務時間プラス申請された時間外勤務を合計した結果の時間差を自己研鑽と考えますと、令和4年と5年ではほとんど変わっていません。心配さ

れた“時間外勤務は行ってはいけないから自己研鑽に回して仕事をしている”という状況は、当院ではないと思います。

長谷川 数年前から担当委員長と職員課が中心になって働き方改革推進委員会を組織しています。当院でも出退勤のチェックについてはカードリーダーで行い、業務時間の終了から帰宅するまでの間の時間は、自己研鑽と業務の時間を勤怠管理システムに各自で入力し、それを各科の部長が承認する形を取っています。自分たちとしては、部長にかなりの権限を持たせるという体制としているつもりですが、この業務が負担とを感じる方もいます。時間外と自己研鑽の基準が曖昧なのは確かですが、以前勤めていた病院と比較して基準が違くと指摘されることもあり、それはこちらとしては大変つらいものです。

春原 タイムカードで記録し、時間外勤務は個々に申請することになっています。就業規則では、労働時間に該当しないものは自己研鑽であることが明示されています。診療科の部長が承認し、院内に長くいるのに時間外勤務の申請が無い場合、全てが自己研鑽なのかについて事務方が最終的にチェックしています。ただ就業規則に明示される表現の解釈にはグレーな部分があり、学会発表など専門医の資格を取るためのものであっても、上司から促されて取り組んでいる場合は、勤務時間とするのかどうか微妙な状況があると思います。

湯澤 勤務管理は、カードの打刻によって入った時間と出た時間により在勤状況を把握しています。それには勤務時間と自己研鑽の時間が含まれます。ビーコン(Bluetoothの技術を利用した小型の端末で、病院内で位置情報を取得したり、勤務時間を自動記録したりする際に使用される)は使っていません。自己研鑽については、医療は日々進歩するため、患者さんに対して責任を持つためにも生涯教育が必要であること、また生涯教育で新しい医療を学ぶことが自己研鑽であり、医療職にある限りは自己研鑽が常に必要であることを新入生や新入職員に対して説明しています。

ただし、大学病院の業務は「診療」をしながら「教育」や「研究」も行うという、3つの業務がモザイ

ク状に絡み合う特殊なものと言えます。「診療」「教育」「研究」に対してそれぞれどれくらいの時間を割く割合を事前に決めて年度計画を作成させており、それ以外は自己研鑽になると説明していますが、どれだけ理解していただいているか、診療科によって差があると感じています。

◆中堅医師・若手医師の立場から

座長 時間外労働時間の規制によって、若手中堅医師のモチベーションが下がっているという声を聞きますが、どうでしょうか。

後藤 経験年数によっては時間外が付いてもよいからもっと頑張りたいという医師がいる場合、そこをどう自己研鑽と区別して判定していくのか。自己研鑽と労働の区分についてもかなり個人差が大きいと感じます。基本的には自己申告になるため、同じ世代の同じ診療科の先生でもバラつきがあるところをどう是正していけば良いかと、対策を考えています。

尾崎 各医師のモチベーションを押し量ることは難しいですが、初期研修医や後期研修医の先生の成長の機会は改革前と比べると減っているのかもしれない。その機会の減少を若手の先生の中には物足りなく感じる人もいますし、ベテランの先生の中には努力不足と評価する人もいるかもしれません。これらが総じてモチベーションの低下という表現に落とし込まれるのかもしれない。しかし一方で、今までの長時間労働に依存した成長の仕方が本当に最適なものであったのかは、今まさに検証の中だと思います。働き方改革が始まることで、まさに若手、ベテランともに、新しい成長の方法を模索している最中だと思いますし、もしかしたらより高いモチベーションを持つきっかけとなるかもしれません。

後藤 手術や外来時間はともかく、医局に戻って学会準備や、カルテや診断書を書くことをどう評価するのは難しいと思います。当院では、基本的にビーコンによる院内滞在場所の管理と自己研鑽の基準が設けられている上で、さらに自己申告するのですが、医局にいた場合は原則、自己研鑽として自分で修正する形にしています。医局にい

る時間の扱いが難しいことから、医局にある電子カルテの設置場所を変えてもらい、医局にいる時間は原則自己研鑽の時間とするしかないとも思っています。

同じ職位の医師でも、自己研鑽時間が月 18 時間～20 時間を切る人から 50 時間～60 時間となる人までバラツキが出ています。実際の業務に対するカルテ記載や診断書の作成、専門医を取得するための学会準備などと、電子カルテを見ている時間にはグレーなところがあるために、区分についての認識には個人差がかなり大きいと感じています。

尾崎 専門医を目指した修練段階にある若手医師にとって、労働と自己研鑽を区別することは難しいことです。現状の制度では自ら申請をするため、各個人の医師が判断をしています。多くの職種では何時から何時までフルで働き、何時から何時は休憩と明確に規定されています。医師の場合は自身の裁量で仕事を進めることもあり、その時間割が曖昧だと感じています。もちろん息つく間もない多忙な日は多く、そういった記憶は残りやすいのですが、当然毎日そうとは限りません。例えばカテーテル検査や治療など処置をしている時間、直接患者さんを診察している時間以外も本当の労働時間なのかというと、もちろん定義上は労働時間かもしれませんが、やっぱりグレーだと思います。私の場合ではありますが、まずは医師にはそのようにグレーな時間があるはずと認識した上で、その時間を差し引いた自己研鑽の時間は何時間かと自分で考えるようになってきています。

座長 そもそも労働と自己研鑽を区別することに無理がないか。ある一定の年代までの医師は、「学習者」と言うこともできます。例えば、ロボット手術の場合では、事前にシミュレーションやトレーニングを十分に行い、ある程度の修練を積んだうえで許可が下りてから実際のオペに入るわけです。その時間が制限されることによって何かトラブルが起きないか危惧されます。

後藤 それに関しては、レベルが下がることをすごく心配しています。そのため私たちの診療科では、専攻医は時間内で自己研鑽する時間をあえて

取り、しっかりと取り組むようにしています。ただ、それが勤務時間であるのかどうかは難しいところもありグレーなところも多いことから、現在は就業時間を過ぎた後の時間が自己研鑽なのか、勤務なのかというところだけを見るようにしています。

成瀬 公立病院の院長会議でもこの話題が上りました。ビーコンで管理している病院、管理していない病院に分かれますが、医局はすべて自己研鑽の場であり、医局で外来の勉強や予習する医師は病棟や外来で行うように指導している病院もありました。

長谷川 その話にはビックリします。医局でサマリーを書くことや診断書、紹介状の返事などは、業務と考えます。病棟でもどこでやっても良いことですが、医局は休憩するためだけにあるのではなく、準備や仕事をしても良いところだと思います。

むしろ当院では、自宅での業務が問題になっています。お子さんがいる方は、特に自宅で勉強や調べ物をしたり、オンラインの講習を受けたりするケースなどが課題です。自宅ですから、全く把握できません。

春原 どこで書いてもサマリーを書くこと自体は勤務の一環であって、それは仕事と考えればよいと思います。ただビーコンでは、病院の外ではどこにいるのか判りません。

成瀬 ビーコンの導入は難しい問題です。多く設置すればするほどコストが膨らみますし、少ないと正確性に欠けます。

湯澤 待機時間も労働になるということですが、私どもの大学では暫定的に「みなし残業」を導入しており、残業の有無に関わらず月 20 数時間分の残業代を支払っています。この範囲内で時間外労働がおさまるようお願いしています。ただし、外科系・麻酔科などの医師は、これを越えた時間外労働については、働いた時間に対してすべて給与を支給しています。外科については時間外労働が多いため、月 20 時間を超えたところから申請することとし、上限なしとしています。時間外労働が発生した時に、それが自己研鑽なのか労働な

のかを区別しだすと人事がパンクしてしまいますので、バッファーを設けているということです。

長谷川 みなし残業制度は当院でも実施していますが、不公平な状況もあり、繊細な問題となっています。これはなかなか難しい問題で、昼間に新聞を読んでいて夕方からサマリーを書くような医師は論外ですが、区別し始めるときりがありません。

5. 地域医療の継続性について

座長 医師の働き方改革により、地域医療の継続性が保たれているか、大学の医師派遣機能や研究力は悪影響を受けていないか、医療の質や安全がきちんと担保されているか、お尋ねしたいと思います。

まず地域医療に関して、例えば救急車の不応需件数の増加や予定手術待機リストの増加などがあったのかどうか。まずはこの 1 年間に、地域医療の継続性に大きな影響があったのかについてお聞きします。

成瀬 地域医療に関してですが、春日井市内の病院から常勤医師が大学に帰局し、代わりの医師が大学から派遣されないこともあると聞いています。当院では外勤ができるようにしたものですから、当院の医師が代務出張して穴を埋めているケースもあり感謝されています。また代務先から重症患者を当院に搬送してくることもあり、地域病院との連携が強くなったことは、意外なメリットとなっています。

長谷川 例えば学会に人数が少ない科で出席するときは、代わりの医師を大学から派遣してもらうのは困難で、その間は救急を止めざるを得ないことがあります。その点では影響が出ていると思います。当院の昨年度の救急車受入は 7,000 台に上りますが、救急を止めた場合は大学病院や他の医療機関に負担を掛けることになります。名古屋地区ではそれで済みますが、地方の中小病院ではそれでは済まないと思います。

湯澤 地域医療に関して、大学からの医師派遣には殆んど影響はありません。医師の引き上げも今のところはなかったと言えます。高齢者救急も含

め、地域での救急医療については今まで以上に地域の連携病院との連携が大事になっていると思います。今のところ、大きな障害なく回っています。他職種の働き方として、看護師の大学病院の離職率は、全国平均 1 割程度ですので、これらの方々の再就職について、地域の連携病院とのマッチングを行っています。

後藤 産婦人科全体では、宿直許可が取れているクリニックが殆どであるため、救急車の不応需はなく、これまでと変わりはないと思います。

病院全体では、昨年度の救急車不応需率が少し増えていますので、その原因を確認しているところです。一つは、医療職を含めた働き方改革が浸透してきたことで、高齢者の入院までの時間がかかり救急外来に滞留し、救急外来のベッドが空かずに不応需が増えるということがありました。その原因としては、高齢者救急の方や施設からの搬送などに対して ACP (アドバンス・ケア・プランニング：人生会議) がしっかり取れていなかったりすると、その確認のために非常に時間を取られてしまい、ベッドコントロールが上手く行かないという状況が生じています。これは当院の医師の働き方というよりも地域全体の問題ではないかと思っています。

座長 救急救命センターの現場の医師は当番制であり、受け入れ能力は病床の余裕が左右するのでしょうか。しかし救急で勤務した医師が翌日に代償休息を取ることで、通常の勤務、手術や検査に支障が出ることはないでしょうか。

長谷川 その影響はそれほどないと思います。それよりは、愛知県、特に名古屋市では救急搬送件数が大きく増えていますので、そのことで応需しきれないことが増えています。以前より、当直明けの医師の翌日は半日もしくは全日の代休を出していますが、なかなか帰ることができていませんでした。しかし今は、医師にも働き方改革の主旨を説明して、帰る努力をしてもらっています。

後藤 高齢者救急に対応した内科系の医師が、翌日の日勤帯までインフォームドコンセントや書類の手続きが延びて時間外労働が増えているケースが当院では見られます。そこは地域の先生方と上

手く連携するのが望ましいのですが、そこには送り手の施設や医師によって差があるように感じます。地域で上手く連携できれば、もう少しトータルの残業を減らせるのではないかと思います。

長谷川 産婦人科のように、不規則で予想できない状況があるのは大変だと思います。また救急に限らず、昨年の夏場のように感染が流行したり、猛暑で持病が悪化する患者が増えたりすることになると、労働時間の制限は困難です。時間外・休日労働時間の上限が原則として月 80 時間未満に制限することを厳格に適用すると、12 月などの患者の多い年末などはやりくりができず、ある病院では、他の医師が上限に近くなったからという理由で、時短で働いているにも関わらず年末の診療を全て任されたといった話を聞いています。

尾崎 働き方改革が始まってからも普段通りに診療ができていると感じています。例えば、循環器内科のカテーテルの件数は働き方改革後も増えています。これは診療科として取り組んだ事前準備が成果をあげているのかもしれませんが。臨床工学技士にカテーテル診療の助手に入ってもらうようにしたこと、病棟患者の対応もチーム制を組むようにしたこと、医師の実質的な労働時間が減りました。結果として各自がカテーテルなどの処置に主体的に時間を割くことができるようになっていいるのかもしれませんが。このように事前の準備によって適応できる部分もあると思います。

6. チーム主治医制について

座長 チーム主治医制は、機能しているのでしょうか。患者さんへの説明や休日・夜間の対応で主治医がわざわざ呼ばれずに済むなど、好影響はあるのですか。

尾崎 主治医制が当然の中で育った私も、当初は「そんな仕組みでうまくいくだろうか？」と懐疑的でした。しかしいざ必要に迫られて始めてみると、特に問題なく診療は進んでいきますし、逆に今までは何だったのかと思えるほどです。必要時はもちろん呼ばれますし呼んで欲しいですが、以前と比べると明らかに呼ばれる回数は減りました。

また、チーム制は主治医制と異なり複数の目が

入ることによって、主治医の見落としや思い込みを防ぎ、診療科としての医療が均質化され、全体の医療レベルの向上にもつながっていると感じます。

座長 一人の医師が全ての責任を背負うというこれまでの感覚からは楽になったと理解してもよろしいですか。

後藤 産婦人科もかなり変わりました。ここ数年間で診療科による差はまだあると思いますが、外来を担当する医師と執刀医が代わることがあることなど、患者さんに理解してもらうことでインターバルは取りやすくなったと思います。

春原 チーム制を実施するには何名くらい必要なのですか。聖霊病院のように、1つの科に2名～3名と少人数の病院でもチームを組織できるのでしょうか。

成瀬 チーム制は5名以上いないと難しいと思います。4名の科は結構大変で、1名増えただけで随分変わります。海外での病院勤務経験をした医師の講演では、その病院には循環器内科医が30名以上いるということで、熱が出たら「帰っていいよ」とみんなが言ってくれるそうです。沢山の医師がいればそのような対応が出来るわけです。

尾崎 たしかに少人数の場合には、別の科を巻き込むなど、何か違う対応が必要になると思います。

春原 結局のところ、医師数が増えないと難しいと思うしかありません。

座長 これには地域医療構想による病院の集約化の問題や、医師の地域偏在と裏腹な問題でもあります。

長谷川 これはやむを得ないことで、今のシステムでは中小病院が生き残るのは困難であるからこそ、国が目指しているのであって、抗えないと思います。

春原 チーム医療やチーム主治医制を導入できる病院はよいのですが、少人数の病院では難しい。待機はやらなくてははいけないし、時間外勤務自体はそれほど多くはないけれど、フリーの時間がなかなかないというところが出てしまう。また診療科によって違うこともあり、本当に難しいと思います。

座長 ヨーロッパから帰国された外科系医師からは、手術が終われば、術後管理は当直医が診てくれるので、夕方には自宅に帰って家族と過ごしていると聞きます。現在の我が国で、患者さんや地域住民は、チーム主治医制についてきちんと理解してくれているのでしょうか。

尾崎 たしかに昔から当院を通院している患者さんの中には、主治医制でないことに違和感や不満を感じる方もいらっしゃるかもしれません。私は、チーム制を始めてから入院のIC（インフォームド・コンセント）時にチーム制について説明するようにしています。土日や時間外は別のドクターが対応することを一言付け加えることによって心証も随分変わるのではと考えています。

座長 厚生労働省は、上手な医療のかかり方プロジェクトとして、デーモン小暮さんなどのイメージキャラクターを使って国民にアピールしています。国民への周知に関しては、医療機関自身が担うのは無理で、国が率先して強力にやってくれないといけないと思います。

長谷川 大学病院では「インフォームド・コンセントは時間内をお願いします」と貼ることが許容されますが、普通の病院ではそれは無理だと思います。休日や時間外に説明を求められると気まずいことが多いです。外来診療の大幅な制限をすることは必要かもしれません。

一方で、外来を担当して自分の患者を持ちたいと考える若い医師が意外にも多いこともあり、なかなか難しいところがあります。

7. 医療の質と安全、教育研修、病院経営への影響

座長 医療の質や安全、教育研修、さらには病院経営への影響に関しては、どうでしょうか。

成瀬 尾崎先生の発言にあったように、以前よりも部長や医長の目が入ることによって若手が一人で診ることが少なくなったのは、医療の質や安全上、かなりのメリットだと思います。一方で、自分の患者の状態が悪くても関わらない医師が出てきていますので、将来困った時に適切に対応できるのかと心配します。

湯澤 表立った議論になりにくい問題として、初期研修医に関する指導の問題があります。大学病院の勤務医に対しては教授から指導されますが、初期研修医を管轄するのは病院長であるため、もし 9 時 5 時で帰るような初期研修医がいたとすると、自己研鑽で自分たちの医療技術を上げなさいと直接指導できる立場の医師がいないのは問題です。初期研修医は診療科に紐づいておらず、2 年間は病院長が指導するしかありません。働き方改革とはいえ、研修医に対して自己研鑽でもっと医療技術を上げなさいと言える指導者がいないというのが実は一番の問題ではないかと思います。

長谷川 もしもそれを我々が強く言いすぎると、弁護士や労働基準監督署に駆け込まれることも懸念されます。ただ状況はおっしゃる通りなので気持ちはわかります。

座長 医師数も少なく、医療機関の機能分化や集約化が十分に進展しないうちに、医師の労働時間の問題だけが先行し、しかも罰則付きの規制として強力に進められているわけですから、軋轢が生じるのは無理からぬことでしょう。「地域医療の継続性」と「医師の健康への配慮」の両者の均衡は、医師の健康の方に大きく傾き、医療の質や安全性、地域医療の継続性、大学の研究力は煽りを受けたまま進んでいくと思われます。両者はやがて均衡することになるのでしょうか。病院経営への影響も懸念されます。

湯澤 救命救急士や NP などを入れてタスクシフトを推進すると、新たな雇用が生まれ人件費も増えます。昨年の診療報酬改定で看護師給与を上げることで、固定費が増えている。病院の努力にもかかわらず、病院経営は大変厳しい状況になっており、働き方改革に着手した時よりも今の方が診療に関する病院負担が増えています。当初大学病院では効率的に仕事をしてもらい、その時間を研究教育に使って研究力を上げたいと考えていたところが、研究時間が全く増えていないどころか逆に減っているので、医療の質は上がりず研究力も落ちている、なおかつ一番労働時間短縮のターゲットにしているところは置き去りになっているというのが現状です。当院の現状を見ても、B 水

準の 1200 時間くらいの超過勤務の医師が仕事量を下げていて、一番超過勤務が多い方が全然下がっていないのが現状と言えます。

長谷川 効率的に仕事をするための DX の導入などには莫大な費用を掛けていますが、一方ではその余裕がないところもたくさんあるのです。そもそも働き方改革用に導入した勤怠管理システムには数百万円も掛かっており、月の支払いも十数万円にも及ぶわけですから、もう経済的には成り立ちません。

医師の偏在については、医師が都市部に多く地方に少ないという理由から、国は都市部の定員を減らして地方に誘導する政策に取り組んでいます。しかし、都市部に医師が余っているとはとても思えないし、どの病院も足りない状況です。個人的には、今の状況が続けば都市も地方も共倒れになるのではないかと懸念しています。つまり、シーリングや研修医数の規制による地方への医師の誘導は、受入先の地方も追い付いていないし、出側の都市部では医師がさらに不足して厳しい状況に追い込まれることになるからです。経済面でも税金の支援がある公立病院はまだいいかもしれませんが、支援のない民間病院は存続できなくなる可能性が高いです。

座長 医師の偏在には、「地域偏在」、「診療科偏在」、開業医と勤務医という「勤務形態の偏在」、さらに「総合医と専門医の偏在」があり、合わせて 4 大偏在と言われています。

春原 患者さんは専門医志向にあり、24 時間専門医に診てもらいたいぐらいの勢いで来られる患者さんは確かにいます。私どもの病院では、夜間の救急に来られる患者さんには、当直医がほとんど全てを診たうえで、専門医に連絡が必要な場合には連絡をすると伝え、「え？」っていう顔をされます。そういう部分は患者さんの意識が変わっていかないといけないと思います。また、施設にいる高齢者に対して、どこまで、どのような医療が必要であるのかを考えることも大切です。これらの課題は医師数のバランスに影響するものであり、このまま上手く行けば良いが、難しい部分も多いと思います。

長谷川 もともと医師が不足し、それでオーバーワークになっていたところに働き方改革が持ち込まれたわけですから、困難が起こらないわけはありません。持ちこたえることのできない病院も出てくると思います。

座長 国は、それを見越しているのではないのでしょうか。労働基準法による罰則規定付の施行によって、否応なしに医療機関の再編・統合が進み、医師の偏在についても、我々が望む形ではないにしろ折り合いがついて、何年か先に最後はまとまるのではないだろうか。その間、現場の医療は大学を含めて大きな混乱を伴いながらも進んでいくのではないかと案じます。

8. 医師会との連携

座長 医師会との連携についてはいかがでしょうか。

後藤 岡崎市医師会と高齢者医療施設や在宅医療の医師を交えて ACP をどのようにプランニングしてどう共有していくかというテーマでシンポジウムを開催する予定です。成瀬先生から先程ご紹介があったように、岡崎市民病院の救急車数も非常に多い現状を踏まえ、軽症の救急の受入をできるだけ少なくするための方策について議論した経験があります。

成瀬 春日井市では、春日井市民病院の隣に春日井市医師会の休日・平日夜間診療所(総合保健医療センター)があり、市民病院と連携しているというのは好事例だと思います。ただ、この休日・平日夜間診療所の診療を開業医の先生だけで担当できない日もあり、代わりの医師探しに苦慮することもあったようです。そのため、当院医師が勤務できるように制度を変更しました。この変更により、現在は春日井市民病院の医師が一部勤務を担当し開業医の先生と一緒に一次救急の診療に当たっています。

長谷川 市民にとってそれは良いことですが、病院から見ると働き方改革に逆行することになりませんか。

成瀬 代務について厚生労働省主催のウェブ会議で尋ねたところ、「公立病院でも代務をやっている

病院がありますよ」と指摘され、実際に行っている公立病院を紹介してもらい参考にしました。ただし1ヶ月当たり当院での時間外勤務と代務勤務時間が合計80時間を超えた医師は許可していません。したがって80時間の勤務時間制限があるので医師たちは、できるだけ時間内に仕事を終わらせて代務に行くため、業務の効率化が図られることにもつながっています。

長谷川 逆に代務に来てもらう立場からすると、勤務先から十分な報酬を得られないために、「外に行って稼ぐ」や「外に行った方が得だ」という感覚で単価の高いアルバイトをしているというシステム自体がおかしいのであって問題だと思います。

成瀬 どの医師もサラリーが減ることを望んでいませんが、人件費の総額は決まっているので、医師が増えるほど一人当たりの給与は減ることになります。そもそも医療に回っているお金が絶対的に少ないという問題も関係しています。

9. 特定労務管理医療機関の更新審査に向けて

座長 今年(令和7年)の秋以降、B水準、C水準の指定の医療機関は、更新審査が始まります。この更新審査に向けた対応についてのお考えがあれば、ご紹介いただきたいと思います。

成瀬 当院は一部の医師がB水準、C水準の医療機関ですが、研修医の時間外勤務が80時間に収まっていない状況です。この解決はなかなか難しく、当直だけでも70時間くらいあるため、救急を止めない限り対応できない状況に、どうしたものかと思っています。研修医枠数を増やしてもらわないと、どうしようもありません。

長谷川 当院はもともと宿日直許可を取得しておりA水準のままことなきを得ています。研修医に対してはとにかく帰るように促しており、それによって興味がある手術などを勉強する機会を奪っているということは重々承知をしています。自己研鑽については、勉強したことでもいろいろなことが出来たり、知識を得てうれしいと思えば、自ら黙ってやってくれます。勉強したい人の機会を奪うことは良いことではありません。頑張りた

い人は頑張れば良いし、様々な事情がある人はきちんと守ってあげれば良いというのが個人的な意見です。

春原 今日は他の病院の状況を聞かせていただいて、勉強になりました。タスクシフトについては十分な議論ができませんでしたが、当院でも書類を書いてもらえるようになって、ものすごく楽になったと思っています。

湯澤 大学病院として A 水準から C1, C2 水準まで全てを申請していますが、C2 水準については、その必要性の観点から申請の見直しを考えているところです。

本学で最も大事な問題は「研究」です。といいますのも、令和 4 年度から研究に特化する医師を養成する「基礎研究医プログラム」(厚生労働省)が始まり、本学では 2 名の定員枠が設定されました。博士号と専門医を同時に取得できる仕組みを持つこのプログラムで研修する 2 名の若手医師の成長をサポートしながら、それが大学の研究力の向上に将来繋がっていくことを期待しているところです。

また、大学病院に勤務する医師の専門医取得条件の緩和を日本専門医機構に働きかけることにより、大学に戻る医師が増えれば、地域医療への医師の派遣機会も増加するのではないかと考えています。地域医療に貢献するためにも、大学病院の医師を増やす必要があります。学位と専門医資格を取得させることが大学の義務だと思います。

厚生労働省と文部科学省は、令和 7 年 6 月頃に、特定機能病院のカテゴリーの中に「大学病院」を設けるとのこと。この条件は「卒前教育から卒後教育」、「地域医療への医師派遣能力」、「様々な診療科にわたる高難度医療の提供」としています。こうした新たな動きを踏まえながら、良い医師を育て、地域医療にも貢献していきたいと考えているところです。

後藤 病院としては、若手医師にもメリットがあるシステムにしていけないといけないと思っています。そのため、病院全体として A 水準を取得し維持できるようにしていくことを目標にする必要があります。また、患者さんの啓発に関しては、

厚生労働省や医師会のご支援をいただきたいと思います。

院内では診療科ごとにローカルルールが多すぎると感じています。もともと診療をやり易くするためにそれぞれの科が編み出したものですので、それらを精査して良いところは取り入れてみんなで共有していけばもう少し働きやすいシステムができるのではないかと思います。産婦人科は、そもそも当直回数が多診療科でもありますので、当直を時間外と扱って A 水準が適用されることが理想形だと思っています。医師の確保については、大学病院から多くの非常勤医師の応援を頂いて対応していますが、なかにはもっと働きたいと、4 連直、5 連直している医師もいらっしゃいます。収入面から辞めたくはないのですが、医療安全面から見ても望ましいことではありません。ほかの診療科との調整が必要になっているというのが産婦人科特有の問題だと感じています。

尾崎 当院は病院や各診療科で事前準備がうまくできたほうなのではないかと思います。働き方改革はまさにパンドラの箱であり、一度開けたら元に戻ることはできないと感じます。若手医師は働き方改革が当たり前である働き方改革ネイティブ医師です。私たちとしては、このシステムを前提としてこれからも適切な診療が継続できるように考えていく必要があるのだと思います。

働き方改革の導入前は、多くの人が「絶対にこれはできるわけない」と頭ごなしに否定していたのではないのでしょうか。私も一緒に拒否感を持っていました。しかし始めてやってみるとできることも意外と多い。頭ごなしに否定せず、何かできる方法を探っていく方向性が良いと感じています。

座長 愛知県医療勤務環境改善支援センター医療労務管理アドバイザーの森本先生に、各病院の更新審査に向けてアドバイスをいただけますか。

森本 令和 6 年 4 月 1 日から医師の働き方改革で特例水準を取得した医療機関の更新審査の申込は今年の 8 月、9 月が予約受付期間で、10 月から順次審査が始まります。審査の予約枠は令和 7 年 10 月から令和 8 年 3 月までが 1 月あたり 40 枠、

令和8年4月から9月までが1月あたり50枠です。令和8年4月の枠から埋まっていくと想定されます。愛知県は公立病院が多く、受審料33万円の予算枠を取っていない病院も多いという問題もあります。

更新に関しては、受審予約月と、更新書類をどこまで作り上げるかが大事になってきます。提出書類に不備があると審査期間が延び、予定通り更新できない可能性もあります。

今回の更新審査では、労務管理体制の構築と労働時間短縮の取組の実施後の評価(アウトカム)を要求されます。策定したルールがきちんと運用できているだけではなく、PDCA サイクルを回すことが求められており、各職種が参加する合議体で病院運営の方針を決め、計画を立てた上で、しっかり自己評価ができていて、はじめてクリアしたことになります。

更新審査では、数名分の勤怠データ提出を求められ、「自己研鑽」と「労働」がきちんと区別されているか審査されますので注意が必要です。

現在は特例水準の医療機関だけが対象ですが、やがて A 水準の医療機関についても特例水準に準じた労務管理が求められる可能性はあります。

勤怠管理システムについては導入が進んでいますが、ビーコンが絶対的なものではなく、所在の目安になるだけです。手術をしていた、サマリーを書いていた等々を自分で記録する必要があります。自己研鑽と業務とを区別するのが難しく、それを細かく記録するのが面倒だという理由から申告していない医師も多いのではないかと感じます。先月は80時間を超えていたのに、今月は4時間

ということはよくあることですが、こうした「申請しない」という表に出ていない問題も多いのではないかと思います。

先程、自己研鑽と労働の区別が難しいという議論がありましたが、多忙な医師にとっては、勤怠管理だけでも迷うことを少なくするよう、勤怠管理の仕組みをスリム化していただくことが大切だと思います。

最後に、気になっていることとして医師の書類作成作業の多さがあります。医師でなくてもできることまで自分でやった方が早いからとやってみえる医師もいます。特殊な紹介状などはともかく、フォーマットに書き込んで最後に医師が確認するといった仕組みを構築することで時間短縮が図られると思います。これについては、昨年藤田医科大学が開発したシステムが話題となっています。生成 AI を活用してサマリーの作成時間を大幅に短縮できるシステムであり、業務の自動化によって医師の負担軽減を図る先進的な事例といえます。このように、DX 化を進めて行くことが必要であると思います。

座長 予定した時間内では到底語り尽くせないほど多岐に渡りご議論をいただきました。光と影を纏いながらこれからも続いていくであろう医師の働き方改革に対する取組が、各医療機関の方々のご尽力によって、良い方向に進むことを心から念じます。そのためにも愛知県医師会は、県内の医療機関の取組をしっかりサポートして行くべきことを改めて感じました。本日は熱心にご議論頂き有難うございました。

特集

序文 整形外科における最近の進歩

今 釜 史 郎*

現代医学において整形外科領域は著しい進歩を遂げている。変形性関節症などの運動器疾患は世界でも年々増加し、障害生存年(YLD: Years Lived with Disability)などネガティブな影響がとて大きいことも報告された(Lancet Rheumatol. 2023)。運動器疾患は、QOLの維持・向上に直結する要素であり、健康寿命延伸を掲げる我が国において、運動器疾患の重要性はますます増している。整形外科の運動器疾患は専門医のみならず、プライマリケア医や内科医を含むすべての医師が日常診療の中で遭遇する機会が多いため、本領域における最新の知見は幅広い医療従事者にとって共有すべき内容ともいえる。超高齢社会における整形外科医療の多様なニーズに対応すべく、整形外科における診断・治療の新たな選択肢が日々拡充されている。

本特集「整形外科における最近の進歩」では、整形外科全般ではとても範囲が広いため、このたびは脊椎・脊髄疾患および関節リウマチ(RA)に項目を絞り、診断・治療の「最前線」とさせていただいた。それぞれの疾患や病態に関する最新の治療や臨床的課題について、最前線でご活躍の専門の先生方に、分かりやすくご解説いただいている。

まず、脊椎領域においては、高齢者に多くみられる圧迫性頸髄症を取り上げた。頸髄症は進行性の神経症状を呈する疾患であり、その治療方針の決定には、臨床所見と画像診断、さらには神経学的評価を踏まえた総合的な判断が求められる。保存的治療が有効な症例もある一方、早期の外科的介入が後遺障害を軽減することもあり、最近日本に導入された手術である頸椎人工椎間板置換術についても記載いただいている。

日本をはじめ東アジアに多いとされる脊柱靱帯骨化症も研究が進み、現在では頸椎に限らず脊椎全般に渡った「脊柱靱帯骨化症診療ガイドライン 2019」が刊行されている。長らく治療に難渋する病態とされてきたが、近年では手術技術の革新や術中脊髄モニタリングの導入、ナビゲーションシステムの活用などにより、治療成績も向上している。その中で胸椎の後縦靱帯骨化症治療にはまだまだ課題も複数あり、それらに対する最新の取り組みもご紹介いただく。

また、日常診療において極めて頻度の高い腰痛の診療についても取り上げている。腰痛は単一の疾患ではなく様々な病態を含むが、こちらも「腰痛診療ガイドライン 2019」が刊行され、以前より大変多くの知見が報告されている。また薬物治療の選択肢も以前より格段に増えており、先生方の腰痛治療の一助となることを期待している。

腰部脊柱管狭窄症は、超高齢社会において患者数が増加している代表的な変性疾患であり、

— Key words —
整形外科, 運動器疾患, 最新医療

* Shiro Imagama: 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 / リウマチ学 主任教授

様々な研究が進んでいる。近年の手術治療では、日帰り手術や短期入院で治療が可能な低侵襲脊椎手術 (Minimally Invasive Surgery : MIS) の普及により、早期の社会復帰を可能とする選択肢が増えつつある。将来はロボット併用の脊椎手術にも期待が集まっている。

骨粗鬆症性脊椎骨折もまた、急増している疾患である。保存治療に限界がある症例ではバルーン椎体形成術や後方固定術などの外科的治療を必要とする症例も増えている。もちろん原疾患である骨粗鬆症の検査と治療が最も重要であり、様々な骨粗鬆症治療薬が新たに登場している。

脊髄腫瘍は比較的稀な疾患であるものの、MRI 検査の普及に伴い診断される症例が増えている。本項目では、脊髄腫瘍に対する最新の診断と手術戦略について、将来期待される AI を導入した画像診断を含め、エビデンスとともにご紹介いただいている。

関節領域では、RA の薬物療法および外科治療の両面を取り上げた。RA の薬物療法においては、生物学的製剤や JAK 阻害薬の登場により、疾患

活動性を早期にコントロールし寛解を目指す “Treat to Target” 戦略が広く浸透している。他方、進行例や薬物治療抵抗例には、今なお手術療法が有効な手段であることに変わりはない。人工関節置換術をはじめとした外科的介入は、患者の機能回復と QOL の向上に寄与し、現在では手術手技およびインプラントの進化により、より安全かつ長期的な成果が期待できる。以前のような RA に特徴的な頸椎病変の頻度は減ったが、RA 足病変に対する手術介入が増え、患者の症状改善に貢献している。

本特集が、整形外科医のみならず、他診療科の医師や医療関係者の皆様にとって、「整形外科疾患の最前線」への理解を深める一助となることを願ってやまない。整形外科医療の進歩は、単なる手技の革新にとどまらず、国民の健康寿命延伸に資する社会的意義があり、本特集を通じてその広がりを実感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。

特集

圧迫性頸椎病変の保存治療と手術治療の最前線

伊藤 圭吾*

内容紹介

圧迫性頸椎病変は圧迫の部位により脊髄症、神経根症に大別される。特殊な病態としては脊髄前角や神経前根部の圧迫による筋萎縮症もある。単独障害が多いが、併発して障害を起こしていることもある。脊髄症は四肢しびれ、巧緻運動障害、歩行障害などが主体であり、積極的な保存療法はない。頸部神経根症(Cervical radiculopathy, 以下 CR)は疼痛や単根性の麻痺を来することが多く、こちらは積極的な保存療法を行うことが多い。また痛みを伴うものはCRのみではなく、加齢性変性病変に由来(器質的疾患が原因)する痛みも存在する。頸椎症性筋萎縮症(Cervical spondylotic amyotrophy, 以下 CSA)も保存療法から行うことが多い。これらの保存療法と、最近本邦でも行えるようになった人工椎間板置換術(Cervical total disc replacement, 以下 TDR)を説明する。

はじめに

脊椎外科医が取り扱う痛みは多岐にわたる。2017年に国際疼痛学会より侵害受容性疼痛(Nociceptive pain)、神経障害性疼痛(Neuropathic pain)に加え、第3の分類として痛覚変調性疼痛(Nociplastic pain)の概念が報告された。侵害受容

性疼痛は皮膚や筋肉組織の自由神経終末が傷害されて生じる。神経障害性疼痛は体性感覚神経系の損傷や疾患によって引き起こされる痛みと定義されており、侵害受容性疼痛とは痛みの発生機序が異なる。また、この両者にも当て嵌まらない痛みを指す病態が痛覚変調性疼痛(線維筋痛症など)で、診断を複雑化している¹⁾。

I. 加齢性変性病変由来の疼痛

加齢性変性病変に由来する痛みとしては、①関節、②椎間板、③筋肉、④神経などの器質的な障害が原因であると考えられる。

①頸椎後方に存在する椎間関節の関節包は脊髄神経後枝内側枝に支配されており、傷害をうけると項・肩甲骨部に関連痛を来することがある²⁾。

②頸椎前方に存在する椎間板の外層繊維輪には脊髄洞神経由来の痛覚神経終末が分布し、複数の後根神経節からの線維を受け、頸部痛の一因となる³⁾。

③姿勢異常(アライメント不良)は筋疲労を起こす。筋線維への持続的負荷・過負荷は局所の循環障害を生じ、ATP合成が滞ってCa²⁺の再取り込みが阻害されると、筋収縮から弛緩へのスムーズな移行が障害されて持続的に収縮状態となり、さらに血流が障害され悪循環に入っていく。安静(不動)は筋線維(特にタイプ1(遅筋))が短縮、萎縮するため易疲労感や慢性筋痛を引き起こす⁴⁾。

④神経原性疼痛は脊髄性疼痛と神経根性疼痛に分けられる。脊髄性疼痛の発生機序は不明な点が多いが、痛みの求心性が遮断された結果起こり、求心路遮断性痛と呼ばれる⁵⁾。脊髄空洞症

— Key words —

頸部神経根症、選択的神経根ブロック、椎間板内ステロイド注入、頸椎症性筋萎縮症、頸椎人工椎間板置換術

* Keigo Ito: 中部ろうさい病院整形外科 部長

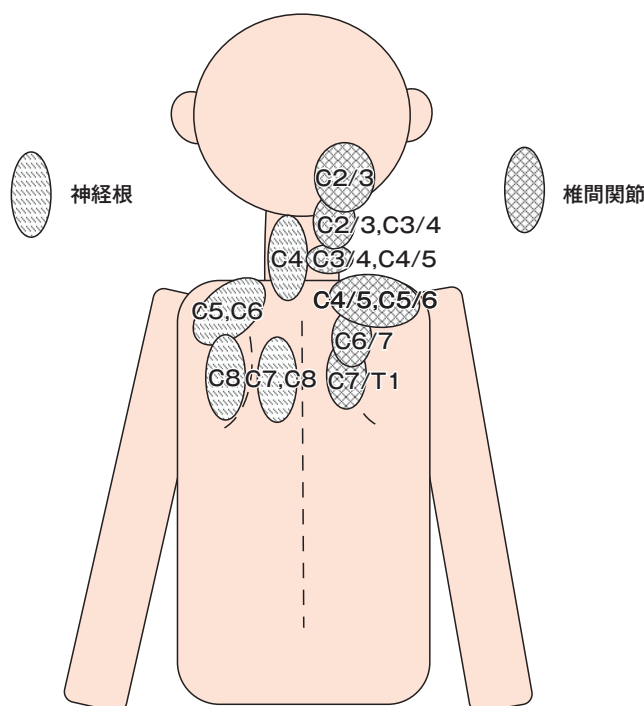


図1 障害神経根高位別，障害椎間関節高位別での項・頸部痛の発生部位

や脊髄損傷などがあてはまる。いわゆる圧迫性頸椎病変の代表である頸椎症性脊髄症(頸椎椎間板ヘルニアによる脊髄症も含む)や頸椎後縦靱帯骨化症では疼痛よりもしびれ，運動障害などが愁訴とされていることがほとんどである。神経根性疼痛を来す代表例はCR(頸椎症性神経根症，頸椎椎間板ヘルニアによる神経根症を含む)である。

II. 頸部神経根症(CR)の薬物保存加療

神経根性疼痛の発現には，神経根の機械的圧迫のみならず，炎症性物質の発現や神経根の機能異常(血流障害など)も関与している。頸部の神経根鞘には自由神経終末およびその神経線維(無髄C線維，有髄A δ 線維)が確認されており，神経根の圧迫の際にまず項・肩甲部痛が起こる。CRの70%の症例でこれが唯一の症状となる時期があったと報告されている⁶⁾。臨床的に診断が困難なものはこの時期であり，上述した椎間関節

障害性疼痛と部位²⁾は共通している(図1)。この時期の加療はNSAIDsをはじめとする薬物療法が中心となる。上肢痛や手指のしびれが出現してきた場合，神経障害性疼痛薬であるCaチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドを併用する場合も多い。基本的にCRはSelf-limitedな疾患であり，保存療法が基本である⁷⁾。しかし痛みが強いときは当院では神経根ブロック(Selective nerve root block, 以下SNRB)や椎間板内ステロイド注入(Intradiscal injection of steroid, 以下IDIS)を行っている。ブロック時に使用されるリドカインには損傷した神経根の血流を改善し⁸⁾，神経機能障害を軽減する作用⁹⁾が報告されており，炎症部での顆粒球の付着と炎症を抑制する作用も報告されている¹⁰⁾。ステロイドには抗炎症作用のみならず，神経膜を安定化させることで痛みを軽減し¹¹⁾，小さな無髄C線維に対する直接麻酔効果の作用が報告がされている¹²⁾。これらのため両者を混合注して使用している¹³⁾。

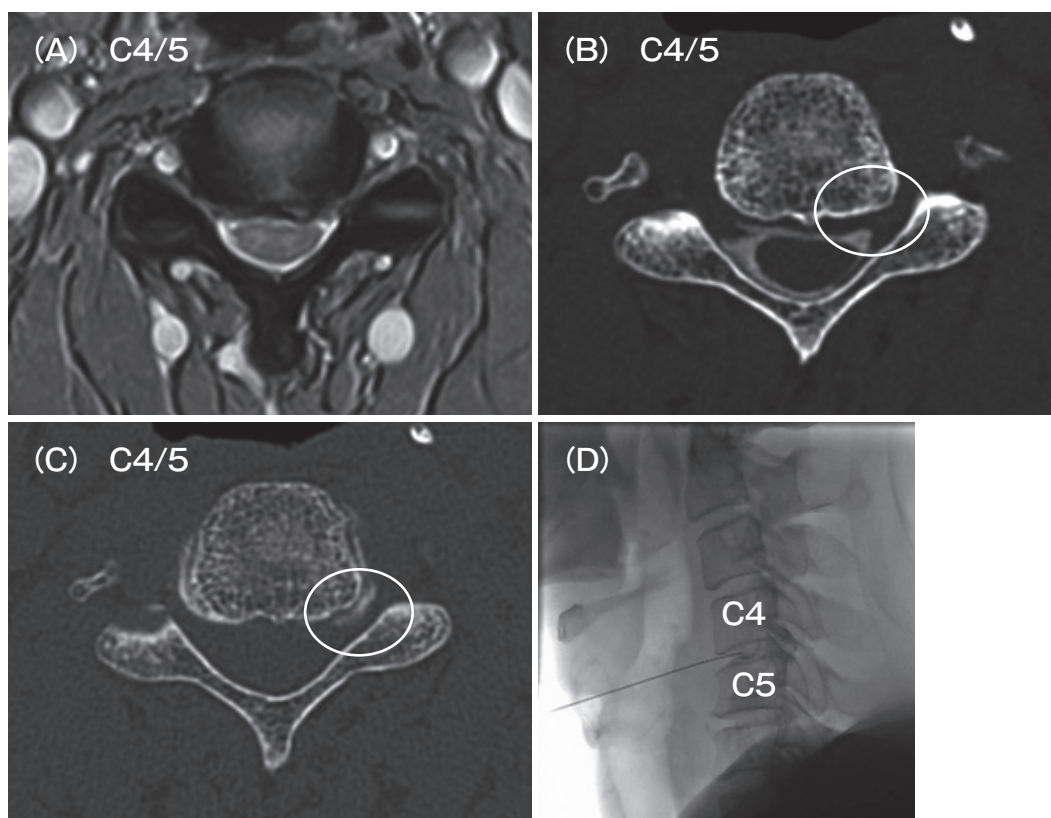


図2 左近位型 CSA

- A. C4/5 高位の MRI
両側椎間孔が狭い
- B. C4/5 高位の脊髓造影後 CT
左神経根の描出不良
- C. C4/5 高位の IDIS (椎間板造影) 後 CT
左椎間孔にヘルニアと思われる圧迫病変が描出されている
- D. IDIS (椎間板造影) 時透視画像
第 4/5 頸椎椎間板に針が刺入され、椎間板が造影されている

Ⅲ. 頸椎症性筋萎縮症(CSA)の SNRB, IDIS 加療

特殊な圧迫性頸椎病変として CSA がある。これは感覚障害がないか軽微で、上肢の筋萎縮を主症状としているものである。責任病変の位置によって脊髓前角障害型、神経前根障害型、および混合型に分けられる。C5,6 髄節を主に侵す近位型(肩挙上不全)と C8 髄節中心に障害する遠位型(垂れ指)に分けられる。遠位型の方が近位型よりも神経予後は不良である¹⁴⁾。手術療法介入のタイミングはいまだ明文化されていないが、4ヶ月以内を目途に行う方が良いとされている¹⁵⁾。

当院では診断目的と手術までの待機期間や保存療法の経過観察期間中の加療目的で SNRB, IDIS を行っており、その症例の 60% では筋力回復をみている¹⁶⁾。

症例) 59 歳 男性

主訴) 左肩挙上障害, 左肘屈曲筋力低下

現病歴) 誘因なく発症。発症 4 か月後も麻痺症状かわらず。

左近位型(神経根型) CSA と診断。

MRI では責任病変の確定診断困難(図 2 A), 精査加療(SNRB, IDIS) 目的にて入院。

現症) 三角筋 MMT (徒手筋力テスト) 右 5/ 左 1,

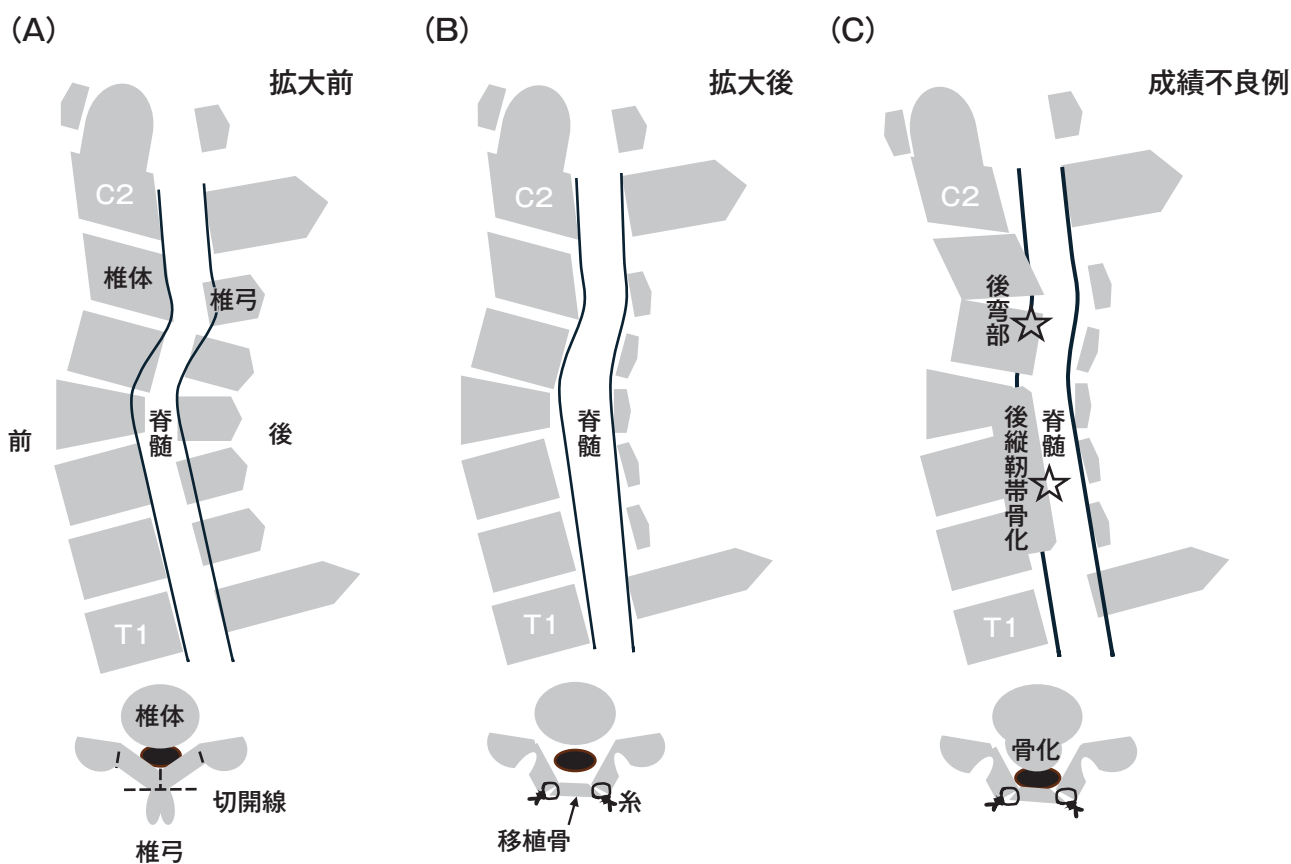


図3 圧迫性頸髄病変の脊柱管拡大術

A. 術前模式図(上：矢状断，下：横断)

脊髓が前後から圧迫を受けている。点線：手術時切開線。

B. 術後模式図(上：矢状断，下：横断)

脊髓は後方へ移動することで圧迫から解除されている。移植骨は糸で固定する。

C. 成績不良例(上：矢状断，下：横断)

後弯が強い，後縦靱帯骨化症などで十分に後方へ移動できずに圧迫が残余する。

上腕二頭筋 MMT 右5/左3, 知覚障害なし。
経過) 脊髓造影後(図2B), 左C5 SNRB施行。翌々
日, C4/5 IDIS (図2C, D)施行。

1週間後 左三角筋 MMT 2, 左上腕二頭
筋 MMT 5

1か月後 左三角筋 MMT5, 左上腕二頭
筋 MMT 5

軽快したために手術の追加は行わず。

IV. 圧迫性頸椎病変の手術方法

CR にて IDIS, SNRB の加療を行った9割は手
術を回避される¹⁷⁾が残念ながら手術に至るケ
ースもある。主にはアプローチ方法により①後方,

②前方の2種類の手術に大別される。CRに脊髄
症を合併しているかどうかでも変わるが，多椎間，
短椎間でもアプローチ方法の選択は異なってく
る。

①後方手術は様々な流儀があるが，基本的
には脊髄症に対しての手技であり，椎弓を靱帯開
きに拡大し後方に脊髄の逃げ道をつくる(バイパ
ス)手法である(図3A, B)。3椎間以上の多椎間
病変に適応されることが多い。ただし前方から
の圧迫が強いような症例(後縦靱帯骨化症，頸椎
後弯変形など)ではバイパスがうまく機能せず
(図3C)，矯正固定術の追加が必要となる。CR
の除圧手術としては椎間関節を削り込んでいき

開窓し、神経根を後方へ逃がす(バイパス)手法を併用することで対応可能である。

②前方手術にも様々な流儀があるが、主には椎体間固定術(Anterior cervical discectomy and fusion, 以下 ACDF)と人工椎間板置換術(TDR)である。どちらの手術も病変部を前方から直接取り除き再建するという手技となる。ACDFはインプラントの進歩に伴い、再建トラブルも減少し安定した良い手技であるが、ACDF後の隣接椎間障害(Adjacent segmental disease, 以下 ASD)発生が時に問題となる。Hilibrandらは、症候性ASDは2.9%/年、25.6%/10年に発生をみたと報告している¹⁸⁾。これを減少させるためにはTDRのように頸椎の可動性を保持されたままの術式が優れていると思われるがまだ結論は出ていない。またTDRでは同部位の再発があるため、再手術の合計もTDR:7.8%、ACDF:3.4%とTDRの方が追加手術率は高かったとの報告もあり¹⁹⁾、今後も慎重に検討が必要であると考え。TDRは2018年夏から本邦でもまずは施設限定(当院含む全国36病院)で使用が許可され、現在は実施基準を満たした医師が施行できるようになった。現在は2椎間までは実施医の在籍する施設でも施行可能であるが、ACDF+TDRのようなHybrid手術は施設限定(当院含む25病院)の使用で現在適応拡大に向け準備中である。

おわりに

圧迫性頸椎病変について、主にCR、CSAについて述べた。保存療法が大切であるが、SNRB、IDISをはじめとしたブロック療法がまだまだ一般的ではなく、すぐに手術を受けられているケースも多い。保存療法の存在を知っていただき、明日の治療への参考となれば幸いである。

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

- 歌大介：線維筋痛症モデルの神経機構。ペインクリニック 2024；45：307-316.
- Kirpalani D, et al：Cervical facet joint dysfunction：a review. Arch Phys Med Rehabil 2008；89：770-774.
- 武者芳朗，他：脊柱由来の軸性疼痛。脊椎脊髄 2017；30：625-631.
- 泉仁，他：筋・筋膜性疼痛。脊椎脊髄 2017；30：633-637.
- 磯島晃，他：痛み、しびれをきたす疾患 脊髄空洞症。脊椎脊髄 2011；24：453-456.
- 田中靖久：頸部神経根症を正しく診断するためのポイント。脊椎脊髄 2020；33：682-689.
- Bono CM, et al：An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. Spine J 2011；11：64-72.
- Yabuki S, et al：Nerve root infiltration and sympathetic block. An experimental study of intraradicular blood flow. Spine 1995；20：901-906.
- Yabuki S, et al：Effects of lidocaine on nucleus pulposus-induced nerve root injury. A neurophysiologic and histologic study of the pig cauda equina. Spine 1998；23：2383-2390.
- MacGregor RR, et al：Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites. Blood 1980；56：203-209.
- Slipman CW, et al：Therapeutic selective nerve root block in the nonsurgical treatment of atraumatic cervical spondylotic radicular pain：a retrospective analysis with independent clinical review. Arch Phys Med Rehabil 2000；81：741-746.
- Johansson A, et al：Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibers. Acta Scand 1990；34：335-338.
- 伊藤圭吾：透視下前外側アプローチによる頸椎神経根ブロック。脊椎脊髄 2024；37：477-482.
- Luo W, et al：Cervical spondylotic amyotrophy：a systematic review. Eur Spine J 2019；28：2293-2301.
- Tauchi R, et al：Appropriate timing of surgical intervention for the proximal type of cervical spondylotic amyotrophy. Eur J Orthop Surg Traumatol 2015；25：107-113.
- 都島幹人，他：drop shoulder または drop finger を呈する頸部神経根傷害に対して、選択的神経根ブロックは有効か？. Journal of Spine Research 2019；10：234.
- Ito K, et al：Treatment outcomes of intradiscal steroid injection/selective nerve root block for 161 patients with cervical radiculopathy. Nagoya J Med Sci 2015；77：213-219.
- Hilibrand AS, et al：Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. J Bone Joint Surg Am 1999；81：519-528.
- MacDowall A, et al：Artificial disc replacement versus fusion in patients with cervical degenerative disc disease with radiculopathy：5-year outcomes from the National Swedish Spine Register. J Neurosurg Spine 2018；30：159-167.

特集

胸椎後縦靱帯骨化症治療の最前線

中島 宏彰^{*1} 伊藤 定之^{*2} 世木 直喜^{*3}
大内 田 隼^{*4} 今釜 史郎^{*5}

はじめに

胸椎後縦靱帯骨化症 (ossification of posterior longitudinal ligament : OPLL) は、胸椎の後縦靱帯が骨化し、脊髄を圧迫することで神経障害を引き起こす疾患である。この疾患は、頸椎 OPLL (32%) や腰椎 OPLL (0.3%) に比べて稀であり、発症率は約 0.8% である。胸椎 OPLL は進行すると、特に歩行障害や下肢麻痺を引き起こすことがあり、その治療には慎重な判断と技術が必要とされる。

I. 胸椎 OPLL の解剖学的特徴と手術適応

胸椎 OPLL は、胸椎の後弯という特徴的な解剖学的構造を持つため、後方からの除圧だけでは脊髄圧迫を十分に改善することができない。このため、後方除圧に加えて、後方固定や前方からの除圧が必要となる場合が多い。胸椎 OPLL の発症率は低いものの、進行すると神経学的症

状が顕著になることがあり、特に歩行障害や下肢麻痺が進行する場合、手術治療が必要となる。手術の適応は、患者の症状の進行具合に応じて決定される。軽度の症例では保存的治療が選択されるが、症状が進行し、歩行障害や麻痺が現れた場合には、早期に手術を検討することが推奨される。胸椎 OPLL に対する手術は、症例ごとに解剖学的特徴や症状に応じて、最適な方法を選択することが重要である。

II. 手術方法と技術的課題

胸椎 OPLL の手術には、主に以下のアプローチが使用される。

1. 後方除圧固定術 (図 1)

胸椎 OPLL の最も一般的な手術法が後方除圧固定術である。この方法では、後方からアプローチして骨化した後縦靱帯を切除し、脊髄の圧迫を解除する。しかし、胸椎は後弯しているため、後方からの除圧のみでは脊髄を十分に解放できないことが多い。これにより、後方支持組織の切除や前方からの除圧が併用されることが一般的である。後方除圧固定術はインストゥルメントを用いて後方固定を行うことで、椎弓切除後の後弯増加を抑制し、脊髄安定化を図る効果が期待できる。また、ロッキングの際に後弯矯正を行うことで、OPLL に伴う脊髄前方圧迫の程度を減弱させる間接除圧効果もあり¹⁾、従来の椎弓切除術よりも良好な神経学的回復が期待できる²⁾。

— Key words —

胸椎後縦靱帯骨化症, 手術治療, 脊髄モニタリング, 疼痛, しびれ, 治療満足度

^{*1} Hiroaki Nakashima : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科 准教授

^{*2} Sadayuki Ito : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科 特任助教

^{*3} Naoki Segi : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科 助教

^{*4} Jun Ouchida : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科 助教

^{*5} Shiro Imagama : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科 教授

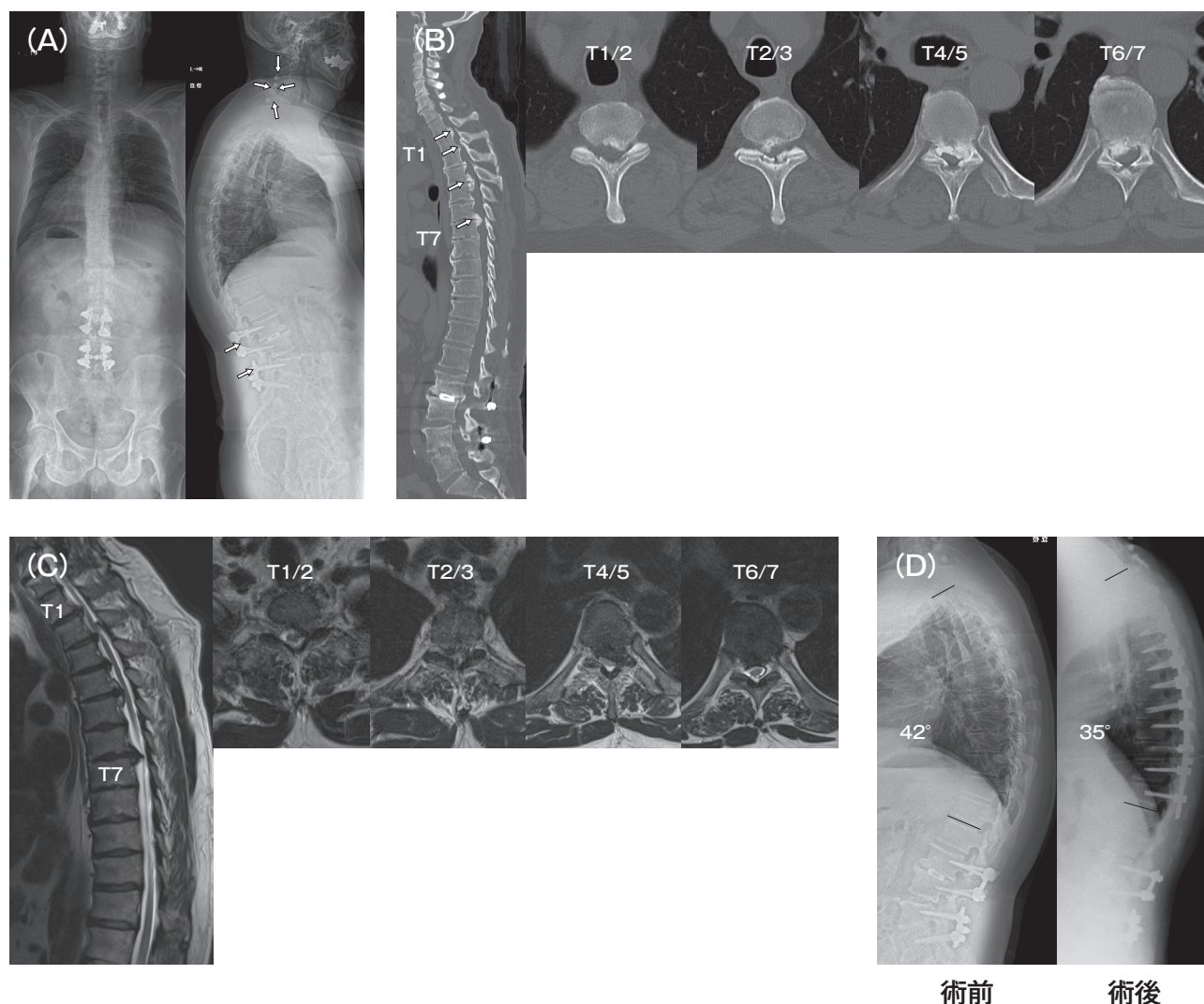


図1 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧矯正固定術

50代男性、他院にて頸椎椎弓形成術、腰椎後方固定術を施行され、今回胸椎後縦靱帯骨化症による脊髄障害が出現し、手術目的に紹介となった

A：X線画像(矢印：他院での頸椎椎弓形成術、腰椎後方固定術)術前

B：CT画像(矢印：T1-7の高位に後縦靱帯骨化症を認める)術前

C：MRI画像(T1-3、T6-7の高位に高度な脊髄圧迫を認める)術前

D：T1-10 後方除圧矯正固定術前後X線画像(胸椎後弯角は42度から35度へ矯正され、神経学的回復も十分に得られた)

2. 後方進入前方除圧(resection at an anterior site of the spinal cord from a posterior approach：RASPA法)³⁾(図2)

胸椎 OPLL において、特に嘴状の骨化タイプで、強い脊髄圧迫が認められる場合に有効な方法である。後方進入を行い、脊髄前方からの圧迫を解除することで、後方のみならず、遠方からの脊髄圧迫を解放することが可能となり、360度の

脊髄圧迫が得られることから、有効な神経学的回復が期待される。一方で、この術式は技術的な難易度が高い。肋骨頭や横突起、椎弓根を切除し、胸椎側方に位置する骨性成分を切除した後、脊髄前方の骨化巣を切除するため、術中の脊髄モニタリングを参考にしながら、慎重な手術操作が必要となる。

名古屋大学では、後方除圧固定術を胸椎 OPLL

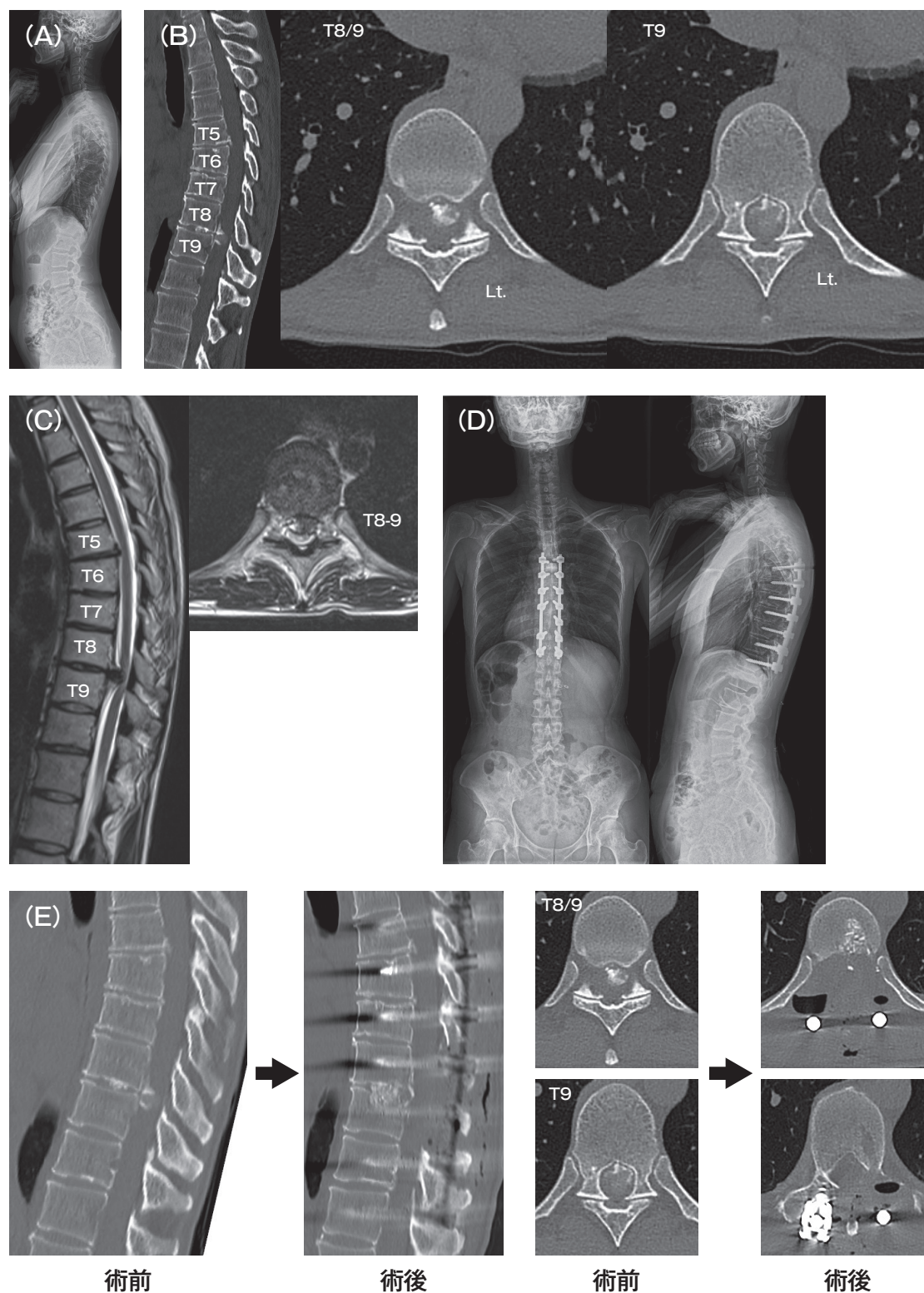


図2 後縦靱帯骨化症、椎間板石灰化症に対する後方進入前方除圧(RASPA 法)

30代女性、歩行障害が出現し、下肢筋力低下も認めたため、手術目的に紹介となった

A: X線画像術前

B: CT画像(矢印: T8-9の高位に後縦靱帯骨化、椎間板石灰化を認める)術前

C: MRI画像(T1-3, T6-7の高位に高度な脊髄圧迫を認める)術前

D: T6-T10 後方除圧固定 + RASPA, 左 T8 椎弓根切除術後 X線画像

E: T6-T10 後方除圧固定 + RASPA, 左 T8 椎弓根切除術前後 CT画像

に対する術式の第一選択としており、後方除圧固定術後に神経学的改善不良例や不満足例に対して、二期的に後方進入前方除圧(RASPA 法)を行っている。

3. 前方除圧固定術

前方からアプローチし、脊髓前方の骨化巣を直接切除し、脊髓圧迫を解除する方法である。骨化巣を直接除圧できるため、良好な神経学的改善が期待されるが、前方からの手術操作での視野が限られるため、手術難易度が高い。

Ⅲ. 術中脊髓モニタリングの重要性

胸椎 OPLL の手術において、術中脊髓モニタリングは極めて重要である。脊髓モニタリングは、手術中に脊髓の状態をリアルタイムで確認し、脊髓への損傷や圧迫を早期に発見するための手段である。術中の電位低下が麻痺の発生に関連しているが、除圧時や手術展開時に電位低下が多いことが、我々の研究で明らかとなっている⁴⁾。また、Rescue 処置を行うことで、少なくとも 57% の症例で術後麻痺を完全に回避できることも明らかとなっており⁴⁾、脊髓モニタリングを注意深く観察しながら、適切な手術操作が求められる。術中脊髓モニタリングに加えて、術中エコーを使用して脊髓の浮上を確認することが重要で、後方除圧後、後弯矯正後に術中エコーを用いて、十分な脊髓除圧が得られているかを確認しながら、手術を行う。

Ⅳ. 術後回復と合併症

胸椎 OPLL の手術後には、術後麻痺は 32.2% の症例で発生し⁵⁾、髄液漏や深部感染などのその他の合併症を合わせると 51.3% に何らかの周術期合併症が発生することが我々の研究でも明らかとなっている。術後の麻痺回復には、術前の症状の強さや脊髓の圧迫の程度、手術中の操作が影響するが、術前に高度な脊髓圧迫が認められる症例では脊髓機能の回復に時間を要することが多く、積極的なリハビリテーションによる介入が重要である。

V. 術後の治療満足度

我々が行った全国多施設研究で胸椎靱帯骨化症術後の疼痛としびれの調査では、治療満足度は「痛み・しびれに対する満足度」と最も相関が高く、相関係数が 0.7 となっており、痛み・しびれの程度と治療満足度が密接に関係していることが明らかとなった。一方で、Japanese Orthopaedic Association スコア(JOA スコア)改善率と治療満足度との相関係数は 0.38 であり、JOA スコアと治療満足度は必ずしも一致しないことが明らかとなり、神経学的改善の程度は必ずしも治療満足度と一致していなかった。本研究から、胸椎 OPLL では運動麻痺の回復に治療のフォーカスが当たりがちだが、治療満足度に対しては、痛みやしびれに対する治療も重要であり、包括的な治療が必要であることが明らかとなった。

また、痛み・しびれが遷延する症例では、侵害受容性疼痛に加えて、神経障害性疼痛が関与する症例もある。神経障害性疼痛に関して PainDETECT での評価を行い、術前は神経障害性疼痛の要素ありが 53% であったが、術後は 33% へと減少し、手術加療により、神経障害性疼痛の割合を約 20% 減少できることが明らかとなった。神経障害性疼痛の要素ありと NRS (Numerical Rating Scale: 患者が感じる痛みの強さを評価する指標) の関係について ROC 曲線で解析を行うと、NRS4 点以上で神経障害性疼痛ありとなる可能性が高かった。また、NRS4 点以上を術後疼痛遺残のカットオフとすると、後疼痛遺残の症例は 39.8% に認めるため、遺残性疼痛の割合が有意に高く、治療満足度が低下していたため、神経障害性疼痛への治療が治療成績向上のために極めて重要であることが明らかとなった。

おわりに

胸椎 OPLL の手術治療は脊髓圧迫を解除するために非常に有効であるが、手術に伴うリスクや合併症を最小限に抑えるためには、詳細な術前評価と慎重な手術方法の選定が不可欠である。

術中脊髄モニタリングやエコー技術の導入により、手術の安全性は大きく向上しており、術後の麻痺リスクを低減することができるようになったが、依然として脊髄障害の程度が強く、手術難易度の高い症例が多い。術後の回復にはリハビリテーションが重要な役割を果たし、疼痛を含めて術後の管理を徹底することで、患者の生活の質(QOL)を向上させることが可能である。

利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Matsuyama Y, et al : Indirect posterior decompression with corrective fusion for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine : is it possible to predict the surgical results? *European Spine Journal*. 2009 ; 18 : 943-948.
- 2) Imagama S, et al : Factors for a good surgical outcome in posterior decompression and dekyphotic corrective fusion with instrumentation for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament : prospective single-center study. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2017 ; 13 : 661-669.
- 3) Imagama S, et al : Resection of beak-type thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament from a posterior approach under intraoperative neurophysiological monitoring for paralysis after posterior decompression and fusion surgery. *Global spine journal*. 2016 ; 6 : 812-821.
- 4) Kobayashi K, et al : Efficacy of intraoperative intervention following transcranial motor-evoked potentials alert during posterior decompression and fusion surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament : a prospective multicenter study of the monitoring committee of the Japanese society for spine surgery and related research. *Spine*. 2021 ; 4 : 268-276.
- 5) Imagama S, et al : Perioperative complications after surgery for thoracic ossification of posterior longitudinal ligament : a nationwide multicenter prospective study. *Spine*. 2018 ; 4 : E1389-E1397.

特集

高齢者腰痛治療の最前線

酒井 義人*

はじめに

総務省公表の2023年時点での我が国の総人口1億2435万人のうち、高齢者人口は65歳以上29.1%、75歳以上16.1%であり、80歳以上人口は初めて10%を超えた。日常生活が制限されることのない期間である健康寿命と平均寿命との差、すなわち「健康ではない期間」は2019年の段階で男性8.7歳、女性12.1歳となっており、人生最初の10年をいかに健康的な生活が送れるかは我々整形外科として重要な問題である。

この健康寿命の延伸にとって最も重要なことの一つに疼痛のない生活があげられる。3ヶ月以上にわたって持続する痛みは慢性疼痛とされ難治性となり、高齢者により多くみられる。超高齢社会を迎えている我が国の現状を鑑みれば介護予防の観点からも看過できない大きな問題であり、痛みを慢性化させないための対策が求められる。

2022年国民生活基礎調査によれば有訴者率の第1位、2位は男女とも各々腰痛、肩こりとなっている。高齢者を長期に悩まし、移動能力低下から要介護に至る危険のある慢性疼痛の克服は日本の医療にとって喫緊の課題である。日本国民における有病率15.4%と報告される筋骨格系の慢性疼痛は、部位別では腰痛が最も多く¹⁾、男女

とも75～84歳で有病率はピークである。高齢者の腰痛の頻度は、軽症の腰痛が60歳代をピークに減少するのに対し、重度の腰痛の有病率は年齢とともに増加し続ける²⁾。これは高齢者の慢性腰痛の特徴として、若年者と比べて疼痛の程度は低いものの機能障害としては高度となることと関連し、加齢による骨密度の低下や骨格筋の減少、さらにこれらに起因する脊椎の変性に伴うアライメント異常など老年症候群の側面を呈した病態であると考えられている^{2,3)} (図1)。このように加齢とともに増加する慢性腰痛では、より複雑な病態となることで難治性を増す。

I. 骨粗鬆症と腰痛

骨粗鬆症により骨密度低下のために骨折が起これば疼痛が起こるのは当然であるが、骨折を伴わずとも骨粗鬆症自体が疼痛を惹起する骨粗鬆症性疼痛が知られている。骨粗鬆症では破骨細胞が産生する酸によりpHが低下し、骨髄内に分布するC神経線維を中心に酸感受性イオンチャンネル(Acid-sensing ion channel: ASIC)やカプサイシン受容体(Transient receptor potential channel-vanilloid subfamily member1: TRPV1)が活性化し、侵害受容性疼痛と神経感作が誘発される⁴⁾。

一方、骨粗鬆症モデルであるOVXラットでは、脊髄後角において痛み刺激に応じて発現する疼痛の指標であるc-fosの増強とビスホスホネート投与による抑制⁵⁾やエストロゲン欠乏によりC神経線維に存在するセロトニン受容体の減少とカルシトニン投与によるその阻害効果が報告さ

— Key words —
慢性疼痛, 慢性腰痛, 骨粗鬆症, サルコペニア, 高齢者

* Yoshihito Sakai : 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター整形外科 部長

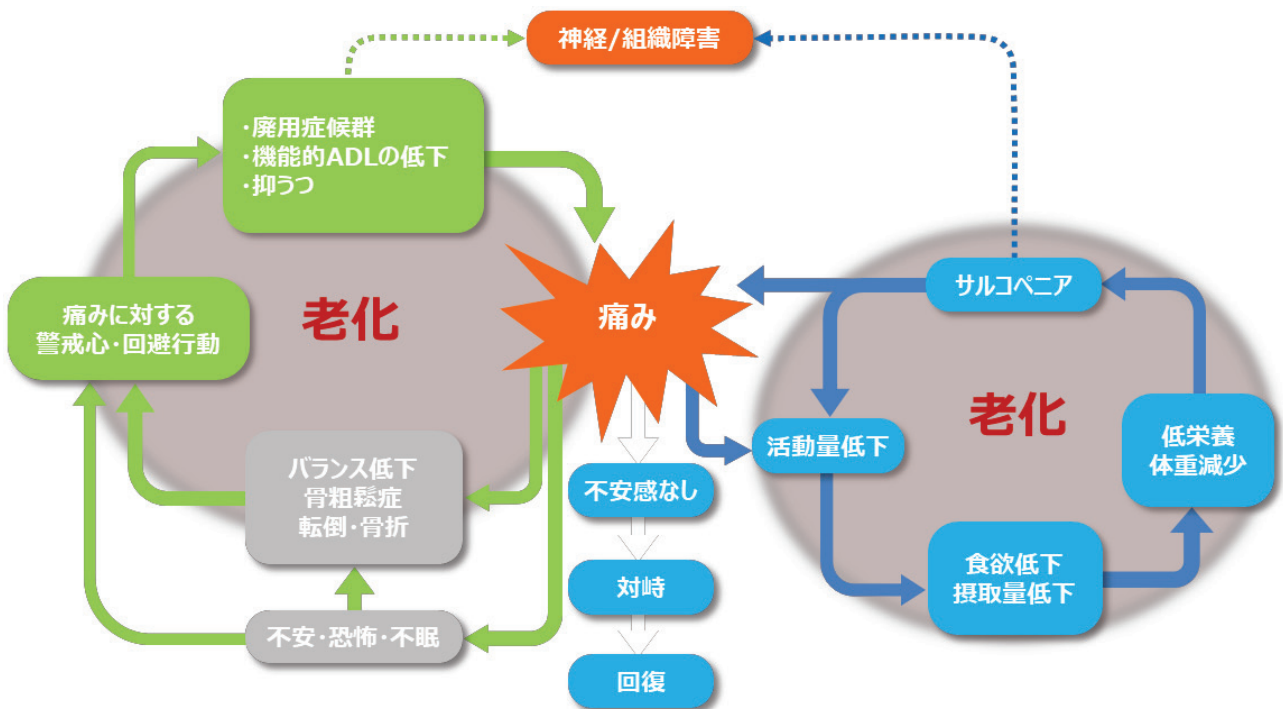


図1 高齢者の慢性疼痛発生における老化のかかわり

高齢者では骨粗鬆症に伴う易骨折性、サルコペニアによる易転倒性などのほか、精神的不安や活動量の低下などによる悪循環で疼痛の慢性化や難治性が生じる。

れている⁶⁾。このカルシトニンの効果はセロトニン合成阻害剤である p-chlorophenylalanine (PCPA)により抑制される⁷⁾ことから、下行抑制系機能の低下による疼痛過敏が考えられている。

現在数多くの骨粗鬆症治療薬が国内で使用され、骨密度増強や骨折二次予防に重要な役割を果たしているが、骨粗鬆症性疼痛に対する効果も報告されている。最も使用されているビスホスホネート製剤においては、アレンドロン酸とリセドロン酸において5編のランダム化比較試験(randomized control study : RCT)で閉経後骨粗鬆症の女性における鎮痛効果が報告され、高ターンオーバーの骨粗鬆症による骨吸収が疼痛の要因と考えられている^{8,9)}。デノスマブはRCTではないものの前向き試験による50%以上の疼痛改善効果が報告されており¹⁰⁾、RANKLによって引き起こされる破骨細胞の増加を抑制することで骨の酸性環境を抑えて神経痛伝達物質の誘発を制限する。閉経後骨粗鬆症治療薬であるラ

ロキシフェンは1編のRCTにおいて、腰痛と膝関節痛の改善が報告されている¹¹⁾。副甲状腺ホルモン(PTH)製剤においては5編のRCTにより背部痛の改善が報告され、新たな椎体骨折の減少との関連が認められている^{8,9)}。古くから中枢性鎮痛作用があると知られているカルシトニン製剤は、椎体骨折における急性痛に対する効果は示されているが、慢性疼痛に対するエビデンスはない。新しい薬剤として骨形成促進と骨吸収抑制の二面性を有するロモソズマブは、スクレロスチン(Wnt- β 経路を阻害し骨芽細胞の増殖を抑制するタンパク質で、骨細胞から分泌される)に対する抗体であり、疼痛に対する効果に関する研究成果が今後期待される。

II. サルコペニアと慢性疼痛

骨格筋が喪失すれば脊椎や四肢関節にかかる負担が増加するため、腰痛や関節痛はより起こりやすいと考えられ、近年、骨格筋の加齢性現

象であるサルコペニアと慢性疼痛の関連についての報告が散見される^{12,13)}。

サルコペニアに伴う疼痛発生の病態解明は明らかではないが、侵害受容器への負荷以外にも加齢に伴う骨格筋の減少において慢性炎症という老化の過程が、慢性疼痛の病態生理学的過程に関与している可能性が指摘されている。この炎症に関与するのは主に好中球、マクロファージ、グリア細胞、サイトカインなどであり、侵害受容器の知覚過敏や中枢性感作による興奮状態を惹起する。侵害受容器が炎症性サイトカインにより感作されると、受容体を介して TRPV をはじめとした一過性電位イオンチャンネルの調節を介してニューロンの興奮により末梢感作を引き起こす。老化に伴う慢性炎症による p38 の活性化は TNF- α に応答して TRPV1 活性を増加させることで末梢感作の維持、神経障害性疼痛に寄与する¹⁴⁾。一方、中枢神経でも組織の炎症や神経損傷により生じたグリア細胞の活性化により炎症性メディエーターが放出され、ニューロンの興奮性を高め痛覚過敏が生じる¹⁵⁾。

痛覚に重要な役割のある脊髄後角では、全身性に炎症が遷延することで触覚を伝達する A β 神経線維が、本来痛みを伝達する C 線維に側副発芽を起こし、シナプスを形成することで疼痛感受性が変化する¹⁶⁾。このように神経組織においては末梢、中枢ともに慢性的な炎症は neuroinflammation を経て疼痛を惹起させ、慢性疼痛に移行させると考えられている。

加齢に伴う骨格筋量の減少に対する有効的な治療法はないが、近年のサルコペニアと慢性疼痛に関するシステマティックレビューでは、高齢者の慢性疼痛においてサルコペニアの頻度は高く、その要因として活動性低下と慢性炎症が指摘されており¹⁷⁾、治療に結びつく科学的な病態解明が待たれる。

Ⅲ. 運動による腰痛対策

骨量減少や骨格筋減少が慢性疼痛に影響しているのであれば、両者にとって運動療法は重要であろうことは想像に難くない。骨粗鬆症の予

防と治療ガイドラインおよびサルコペニア診療ガイドラインでは、それぞれ骨密度維持・増加、サルコペニア予防のために、運動が推奨されている。一方、運動によって鎮痛効果が得られることが知られており、exercise-induced hypoalgesia (EIH) と呼ばれ、1 回の運動後に疼痛感受性が低下し、30 分程度持続する。そのメカニズムは完全には解明されておらず、内因性オピオイドによる機序やカンナビノイドの関与なども報告されているが、今後研究開発が期待されているのは運動に伴う筋収縮により生じるマイオカイン (myokine) の抗炎症作用であり、その除痛機序は免疫機能と神経組織の相互作用として考えられている¹⁸⁾。マイオカインは運動による筋収縮により骨格筋から分泌されるサイトカインであり、代表的なものとして IL-6 がある。この運動に伴うマイオカインは急激な運動後の筋損傷に伴う炎症により生じるものと異なり、持続的な運動後に骨格筋自体が内分泌器官として分泌しているものであり、抗炎症作用を有しており、運動による全身性の抗炎症作用を主たる病態とする関節リウマチに対しての効果が報告されている¹⁹⁾。またマイオカイン (骨格筋から分泌される生理活性物質) の一種であるイリシン (irisin) は、中性脂肪を蓄積した白色脂肪細胞に働いて、遊離脂肪酸を取り込ませ熱を産生し、褐色脂肪細胞へ誘導する。これは “browning (褐色化)” と呼ばれ、この作用は脂肪の減少と筋肉量の増加を通じて体組成の改善に寄与すると期待されている²⁰⁾。加齢に伴う老化が慢性炎症を基盤として起こり、老年症候群としての慢性痛を起こしている可能性を考えると、骨格筋と疼痛の関連機序は抗炎症作用の観点から運動という治療ツールを介して有用性を見出すことは高齢者にとって有益となろう。しかし、現状の運動療法によるアプローチにおいて、慢性疼痛に有効あるいは予防的な指標となる運動の種類や強度は示されておらず、効率的な疼痛改善が期待できる運動療法の指針が必要である。

おわりに

高齢者の慢性疼痛において骨、骨格筋の関与と重要性をまとめた。骨粗鬆症治療薬は近年多くの薬剤が使用可能であり疼痛に対するエビデンスも構築されつつある。骨格筋の減少には慢性炎症を基盤とした老化の機序が背景にあり、老化を制御することで疼痛改善に対して効果を奏する可能性がある。高齢者の慢性疼痛対策として骨粗鬆症やサルコペニアの評価を行い、病態に応じた慢性疼痛治療を進めていくべきである。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Nakamura M, et al. Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan. *J Orthop Sci* 2011 ; 16 : 424-432.
- 2) Dionne CE, et al. : Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review. *Age Aging*. 2006 ; 35 : 229-234.
- 3) Sakai Y, et al. : Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci Rep*. 2022 ; 12 : 1286.
- 4) Kanaya K, et al. : Acid-sensing ion channel 3 or P2X2 3 is involved in the pain-like behavior under a high bone turnover state in ovariectomized mice. *J Orthop Res* 2016 ; 34 : 566-573.
- 5) Abe Y, et al. : Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab* 2015 ; 33 : 125-134.
- 6) Ito A, et al. : Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1Alike receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 6302-6308.
- 7) Shibata K, et al. : Ovariectomy-induced hyperalgesia and antinociceptive effect of elcatonin, a synthetic eel calcitonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 ; 60 : 371-376.
- 8) Vellucci R, et al. : Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporos Int*. 2018 ; 29 : 1477-1491.
- 9) Pickering ME, et al. : Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *Eur J Pain*. 2024 ; 28 : 3-20.
- 10) Petranova T, et al. : Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 ; 28 : 1127-1137.
- 11) Fujita T, et al. : Analgesic effect of raloxifene on back and knee pain in postmenopausal women with osteoporosis and/or osteoarthritis. *J Bone Miner Metab*. 2010 ; 28 : 477-484.
- 12) Sakai Y, et al. : Sarcopenia in elderly patients with chronic low back pain. *Osteoporos Sarcopenia* 2017 ; 3 : 195-200.
- 13) Sakai Y, et al. : Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci Rep*. 2022 ; 12 : 1286.
- 14) Jin X, et al. : Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci*. 2006 ; 26 : 246-255.
- 15) Ji RR, et al. : Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013 ; 154 : S10-28.
- 16) Matayoshi S, et al. : Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol* 2005 ; 569 : 685-695.
- 17) Chen J, et al. : Sarcopenia and chronic pain in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2023 ; 16 : 3569-3581.
- 18) Rice D, et al. : Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *J Pain* 2019 ; 20 : 1249-1266.
- 19) Modarresi Chahardehi A, et al. : The effect of exercise on patients with rheumatoid arthritis on the modulation of inflammation. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 ; 40 : 1420-1431.
- 20) Aldiss P, et al. : Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*. 2018 ; 81 : 63-70.

特集

腰部脊柱管狭窄症の最前線

藤田 順之*

内容紹介

腰部脊柱管狭窄症は、高齢者に多くみられる脊椎変性疾患である。診断には臨床症状の他に画像所見も重要となるが、近年ではその病態に応じた軸圧負荷 MRI や立位 CT などの導入も試みられている。本稿では、腰部脊柱管狭窄症に対する保存療法および手術療法の最新の動向を概説する。

薬物療法では神経障害性疼痛に対する服薬の導入が進んでいるので、高齢者に多いポリファーマシーへの配慮も必要とされる。手術療法では、除圧術と固定術に加えて、側方アプローチ、ロボット支援手術、低侵襲手術が普及している。超高齢社会における患者の背景に応じ最適化された治療戦略の構築が今後ますます重要となる。

はじめに

腰部脊柱管狭窄症 (lumbar spinal stenosis ; LSS) は、高齢化に伴い患者が増加し続けている脊椎変性疾患の中でも、特に罹患頻度の高い疾患である。LSS は、殿部から下肢にかけてのしびれ感や疼痛、間欠性跛行を主症状とし、時に下肢の感覚鈍麻、筋力低下、さらに膀胱直腸障害を伴うこともあり、日常生活に重大な支障をきたす。確定診断には特徴的な臨床所見と共に、画像診断が用いられ、Computed Tomography (CT)、Magnetic Resonance Imaging (MRI)、脊

髄造影あるいは脊髄造影後 CT などが利用される。近年では軸圧負荷 MRI の有用性も報告されているが¹⁾、更に、立位 CT (図 1A) を用いて脊髄造影後 CT を行い、LSS の病態に合わせた画像診断も試みられている²⁾ (図 1B)。

LSS に対する治療法には保存療法と手術療法があるが、保存療法における薬物治療の選択肢が増えているほか、手術療法においても低侵襲手術やロボット支援手術などの技術革新により、治療手段も多様化している。本稿では、LSS に対する保存療法と手術療法について、治療の最前線について概説する。

1. 保存療法の動向

1) 薬物療法

薬物療法が LSS 治療の第一選択となる。従来より抗疼痛薬としてアセトアミノフェン、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液などが用いられるが、筋弛緩薬、ビタミン B12 のメコバラミン、血管拡張作用のあるリマプロストなども使用されることが多い。近年ではプレガバリンやミロガバリンなどの神経障害性疼痛に対する薬剤も使用頻度が高くなっているが、いずれも眠気やふらつきに注意が必要であり、開始時には少量から漸増することが推奨される。

その他、トラマドール製剤やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRIs) など有効であるが、これらは中枢性の疼痛抑制効果を有し、トラマドールは消化器症状、SNRIs はめまいなどの副作用に留意が必要である。

— Key words —

腰部脊柱管狭窄症, 手術, ポリファーマシー

* Nobuyuki Fujita : 藤田医科大学 整形外科科学講座 教授

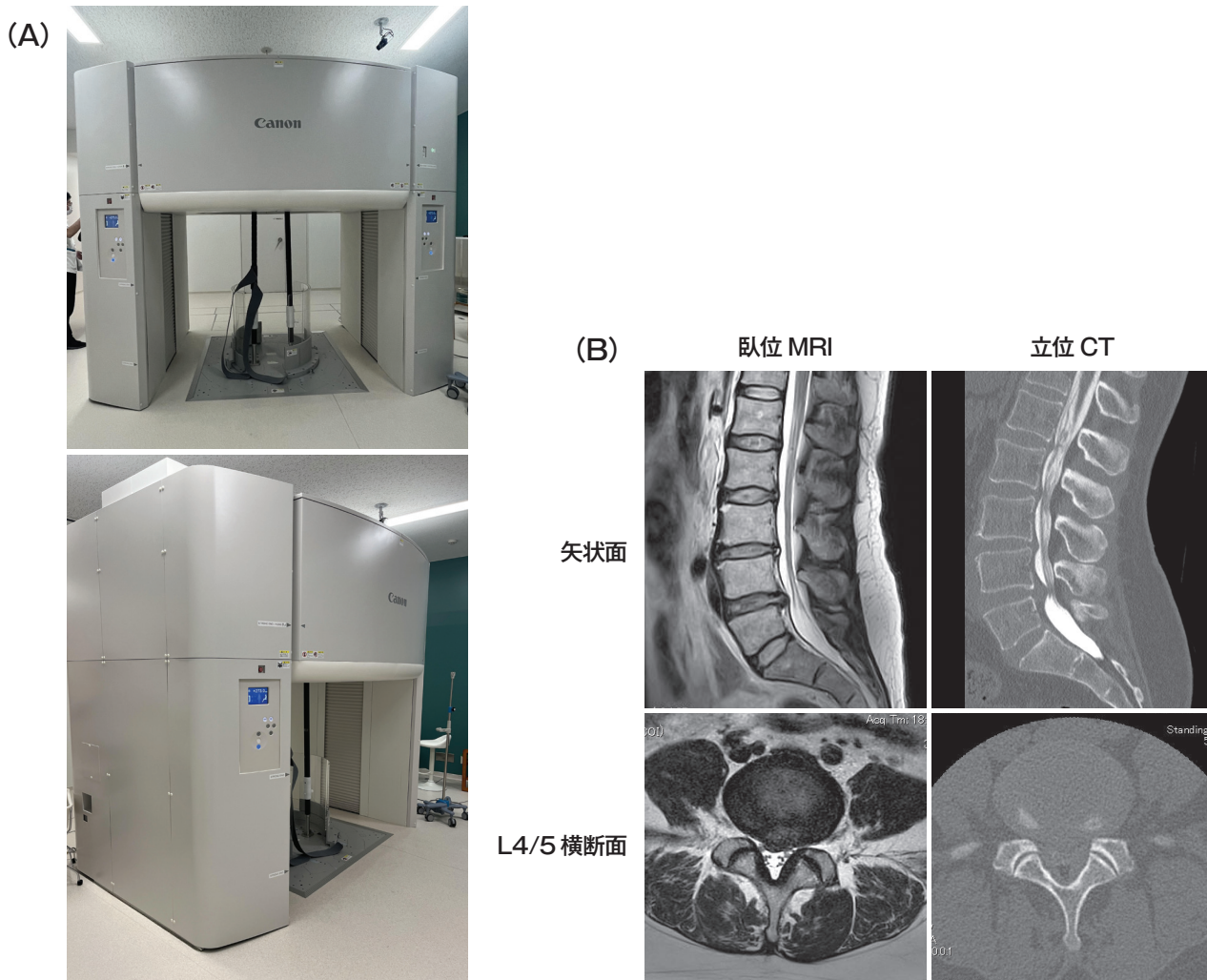


図1 A)立位CT B)同一患者の臥位MRI像(左)と立位CTによる脊髓造影CT像(右)

2)ブロック療法

硬膜外ブロックや神経根ブロックは、薬物治療に対して抵抗性のある患者の症状軽減に有用であり、責任高位(症状の原因となる神経根の高位)を含めた確定診断にも用いられることがある。近年は超音波ガイドを用いた安全性の向上が図られており、更にデバイス開発が進めば、透視下における神経根ブロックの機会も減らすことができ、医療従事者の被ばく量を減らすことも期待される。

3)運動療法

専門家の指導の下で行う、体幹筋強化を目的とした運動療法や腰痛教育は、LSS患者の疼痛、身

体機能、Activities of Daily Living (ADL)、Quality of Life (QOL)の改善に寄与することが報告されている³⁾。最近では、ウェアラブルデバイスを用いた個別化プログラムの開発も盛んに行われている。

4)ポリファーマシーについて

高齢者では加齢に伴って高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病や不眠、便秘、疼痛といった多様な症状が併存しやすく、それに伴い処方薬の数が増える傾向にある。こうした状態を「ポリファーマシー」と呼び、5剤または6剤以上の同時内服が基準としてよく用いられている。最近では10剤以上の同時内服はハイパーポリファーマシーとも呼ばれている。ポリファーマシー

マシー自体は必ずしも不適切ではないが、薬物有害事象、服薬アドヒアランスの低下、認知機能障害、転倒リスクの増加などに関連し、ADLやQOLに影響を及ぼすことが知られている⁴⁾。腰部脊柱管狭窄症は高齢者に多く、併存症が多いだけでなく、慢性疼痛や神経障害性疼痛が長期間持続しやすいため、前述の内服薬が複数併用される傾向にあり、ポリファーマシーに陥りやすい疾患である。Satoらの報告によれば⁵⁾、腰椎手術を受けた高齢患者群では、他の整形外科手術(膝、股関節、頸椎)を受けた患者群に比べて処方薬総数が有意に多く、ポリファーマシー割合は60%近くに達していた。特に複数の抗疼痛薬の同時内服がそのリスクを高める要因として挙げられており、LSS患者においては、疼痛管理だけでなく、薬剤の適正使用にも十分な配慮が求められる。

2. 手術療法の動向

1) 除圧術と固定術

LSSに対する手術療法としては、椎弓形成術や椎弓切除術といった除圧術が標準治療であり、変性すべり症や不安定性を伴う場合は椎体間固定術が加えられることが多い。変形が強く、不安定性が高度である症例に対しては固定術の併用に異論はないと思われるが、軽度の変性すべり症を伴うLSSに対する固定術併用に関しては長年議論されている。近年、信頼性の高い臨床研究として、複数の無作為化比較試験が発表されている。

2016年に発表されたSwedish Spinal Stenosis Studyでは⁶⁾、LSS患者247例を除圧単独群と固定併用群に割り付けたところ、2年および5年後のOswestry Disability Index (ODI)のスコアに有意差は認められなかった。また、固定併用群では出血量が多く、入院期間が長くなり、コストが増加したことも報告されている。

一方、同年のGhogawalaらのSLIP試験では⁷⁾、軽度の変性すべり症を伴うLSS患者66例を対象として、術後2年のODIの改善幅は両群間で有意差なかったものの、Short Form 36-Item Health

Survey (SF-36)の身体機能スコアでは固定併用群が有意に改善しており、この傾向は術後3年、4年まで持続したことを報告している。この試験でも、固定併用群では有意に出血量が多く、入院期間が長くなっていたが、再手術率が有意に低かったことが報告されている。

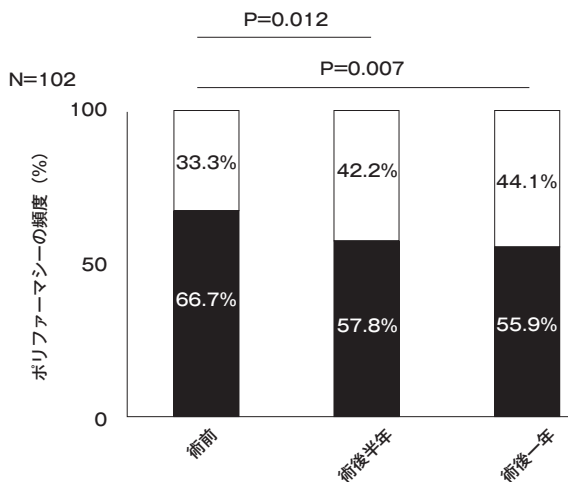
2021年に発表されたAustevollらのNORDSTEN-DS試験では⁸⁾、変性すべり症を伴う単椎間LSS患者を対象とし、術後2年後のODIがベースラインから30%以上改善した患者の割合を主要評価項目としたところ、両群ほぼ同等であった。また、ODIスコア平均改善値も再手術率も両群間に有意差がなかったことが報告されている。更に、同じグループから術後5年成績も発表され、こちらも両群間においては同等の成績であったことが報告されている⁹⁾。

これらのエビデンスから、安定した変性すべり症に対しては除圧単独でも十分な成績が得られる可能性があることが示唆されてはいるものの、まだ最終的な結論には至っておらず、議論の余地はあると思われる。

2) 椎体間固定術：後方アプローチ vs. 側方アプローチ

近年、腰椎固定術において従来の後方アプローチに代わり、側方アプローチによる低侵襲固定術が普及している。側方アプローチでは椎体側面から椎間板空隙に大きなケージを挿入し椎間高を回復させることで、間接除圧による神経圧迫の軽減が図れ、後方から椎弓を切除する直接除圧を行わなくても、椎間高の拡大により神経孔や脊柱管面積が広がり、症状改善が得られるとされている。側方アプローチの利点としては、サイズの大きなケージ挿入により腰椎前弯の改善効果が得やすく、脊柱アライメント矯正が容易であり、多椎間にわたる固定でも有用と考えられている。

一方、欠点としては、術中操作による腰神経叢への影響のため、術後に一時的な大腿前部の知覚異常や股関節屈筋力低下を認める症例もあり、大血管損傷のリスクもわずかながら存在していることである。また術中には腸管や尿管の



□ non-polypharmacy
■ polypharmacy

図2 LSS患者における術前後のポリファーマシーの頻度¹⁴⁾

P値はCochranのQテストによる各群間の比較を示す。

(文献14より改変)

損傷にも注意しなければならない。病態によっては後方からの直接除圧が必要な症例があり、また、今後再手術になる可能性も考慮した上で、症例ごとに適切な術式を選択する必要がある。

3) ロボット支援手術

近年、脊椎手術にロボット技術が導入されており、ナビゲーションとロボットアームによって椎弓根スクリューの設置がガイドされるようになっており、国内外でその使用が拡大している。ロボット支援の目的は椎弓根スクリューの正確な設置であるが、術中の放射線被曝量が削減できる利点も報告されている¹⁰⁾。加えて、重度の変形や再手術症例でも計画通りに椎弓根スクリューを設置できることから、難治症例における合併症低減も期待される。欠点としては、特に導入初期における手術時間の延長であり、また医療コストも大きな問題となる。

これらをまとめると、腰部脊柱管狭窄症に対するロボット支援は固定術における精度と安全性を向上させうるが、その導入に際しての運用面およびコストへの考慮が必要であり、今後さらなる長期成績や費用対効果に関するエビデンスの蓄積が望まれる。

4) 低侵襲手術

腰部脊柱管狭窄症に対する低侵襲手術としては内視鏡下除圧術があるが、まず Microendoscopic

Laminectomy (MEL) があげられる。本術式は、小皮切から管状リトラクタを挿入し、内視鏡下に椎弓や靱帯を切除して除圧する術式で、片側アプローチで両側除圧が可能である。次に、行われている施設が限定的ではあるが、Full-endoscopic Spine Surgery (FES)があり、8mm程度の細径内視鏡を用いて、単孔から手術器具とカメラを挿入して除圧術を行う方法で、局所麻酔下でも実施されている。最近では、Unilateral Biportal Endoscopy (UBE)も注目されており、視野用と操作用のポータルを2か所に分けて挿入する方式で、従来の内視鏡手術よりも視野が広く、操作の自由度が高いといわれている¹¹⁾。

5) 高齢者への対応

社会の高齢化に伴い、LSS患者においても高齢化が進んでおり、固定術を行う際には骨粗鬆症には十分留意しなければならない。特に高齢女性に対して固定術を行う際には、骨形成促進薬の併用は骨癒合促進に有効であることが報告されている¹²⁾。また、併存疾患や全身状態への配慮が不可欠であるが、前述のポリファーマシーにおいても術前の内服錠数が多くなるほどLSSの術後成績が不良になることが報告されている¹³⁾。

一方で、LSS手術が高齢者のポリファーマシーの頻度を有意に減少させることも報告されている¹⁴⁾(図2)。また、高齢化と共に、生涯で複数回の腰椎手術が行われる患者も多くなっており、

将来行われる可能性のある手術を想定した上で
の術式選択も必要である。

おわりに

LSS に対する治療は、保存療法から高度な手術療法まで多様化しており、患者の年齢、症状、希望に応じた治療の選択肢が広がっている。内服薬剤の選択肢の増加、低侵襲手術やロボット支援手術の開発及び導入により、より安全で満足度の高い治療が提供されるようになってきており、今後は更なる技術革新とともに、統合的な治療体系の確立が望まれる。LSS における更なる治療体系の確立は、超高齢社会における健康寿命延伸の一助となるであろう。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kanno H, et al : Dynamic change of dural sac cross-sectional area in axial loaded magnetic resonance imaging correlates with the severity of clinical symptoms in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012 ; 37(3) : 207-213.
- 2) Jinzaki M, et al : Development of upright computed tomography with area detector for whole-body scans : phantom study, efficacy on workflow, effect of gravity on human body, and potential clinical impact. *Invest Radiol* 2020 ; 55(2) : 73-83.
- 3) Ammendolia C, et al : Comprehensive nonsurgical treatment versus self-directed care to improve walking ability in lumbar spinal stenosis : a randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2018 ; 99(12) : 2408-2419.e2.
- 4) 厚生労働省：高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）2018.
- 5) Sato K, et al : Prescription drug survey of elderly patients with degenerative musculoskeletal disorders. *Geriatr Gerontol Int* 2022 ; 22(2) : 121-126.
- 6) Försth P, Ólafsson G, et al : A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2016 ; 374(15) : 1413-1423.
- 7) Ghogawala Z, et al : Laminectomy plus fusion versus laminectomy alone for lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med* 2016 ; 374(15) : 1424-1434.
- 8) Austevoll IM, et al : Decompression with or without fusion in degenerative lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med*. 2021 ; 385(6) : 526-538.
- 9) Kgomotso EL, et al : Decompression alone or with fusion for degenerative lumbar spondylolisthesis (Nordsten-DS) : five year follow-up of a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2024 ; 386 : e079771.
- 10) MacLean L, et al : Comparison of accuracy, revision, and perioperative outcomes in robot-assisted spine surgeries : systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine* 2024 ; 41(4) : 519-531.
- 11) Chen Z, et al : Complications of unilateral biportal endoscopic spinal surgery for lumbar spinal stenosis : a meta-analysis and systematic review. *World Neurosurg* 2023 ; 170 : e371-e379.
- 12) Ebata S, et al : Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders : a multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2017 ; 99(5) : 365-372.
- 13) Kawabata S, et al. : Possible negative impact of polypharmacy on surgical outcomes in older patients with lumbar spinal stenosis. *Geriatr Gerontol Int* 2025 ; 25(1) : 31-37.
- 14) Nagai S, et al : Efficacy of surgical treatment on polypharmacy of elderly patients with lumbar spinal canal stenosis : retrospective exploratory research. *BMC Geriatr* 2023 ; 23(1) : 169.

特集

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折治療の最前線

鈴木 伸幸^{*1}村上 英樹^{*2}

内 容 紹 介

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折(OVF: osteoporotic vertebral fracture)は、超高齢社会の進展とともにその頻度は増加し年間 120 万人程度が骨折していると言われており¹⁾、整形外科領域において重要な課題となっている。近年では診断技術の進歩とともに、保存療法から手術療法まで多様な治療選択肢が確立され、骨折予防に向けた骨粗鬆症治療薬の進化も著しい。本稿では OVF の診断から治療、予防に至るまで最新の知見を文献に基づいて概説する。

は じ め に

OVF が日本の整形外科領域で注目されるようになったのは、1995 年に原発性骨粗鬆症診断基準²⁾が発表され、2000 年代に入りビスホスホネートが日本で発売されてからである。それ以前は、骨粗鬆症は「加齢に伴う生理的变化」として軽視され、OVF もそのほとんどが「2~4 週で問題なく治癒していく」と信じられていた³⁾。2008 年我々が初めて OVF の 1 年にわたる自然経過を疼痛、QOL、ADL について評価したところ、骨折後 1 年経過しても多くの患者が強い痛み、QOL、ADL が低いままであることが分かり^{4~6)}、

本疾患への関心が高まった。現在では様々な保存的、手術的治療法が提唱され、骨粗鬆症治療薬も新薬の開発により多岐にわたり、どの治療法を選択すればよいのか判断に迷うことも多くなっている。今回 OVF 治療の最前線を紹介することにより今後の治療の一助になればと考える。

I. 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の診断

OVF の診断は、初診時通常の単純 X 線撮影のみでは 34.5% しか診断できない⁷⁾。座位側面と仰臥位横うち側面単純 X 線撮影(図 1)を組み合わせることで 89.5% まで診断率を上昇させる⁸⁾ことができるが、一番簡便で正確なのは「寝起きで腰痛が強く、座ったり、立ってしまえばあまり痛くない」という本骨折に特徴的な症状である。単純 X 線像で本骨折を見つけられなくてもこの症状があれば OVF を疑うべきである。さらに本骨折を生じるには尻餅をつくなど何らかの受傷機転があると考えがちであるが、本骨折患者の 34.6% は何の誘因もなく骨折が生じている⁴⁾。故に受傷機転が無いからと言って本骨折を除外してはいけない。加えて第 4 腰椎付近に疼痛を訴えていても胸腰椎移行部の骨折であることはしばしばであり⁹⁾本骨折を疑えば第 4 腰椎付近を痛がっていても胸腰椎移行部も含めての X 線撮影を考慮すべきである。陈旧性骨折が混在していれば診断はさらに難しくなり、癌の骨転移や多発性骨髄腫、脊椎カリエスなどの感染性疾患との鑑別も念頭に置く必要があり OVF の診断は案外難しい。

— Key words —
骨粗鬆症性脊椎椎体骨折, 治療, 予防

^{*1}Nobuyuki Suzuki: 名古屋市立大学大学院医学研究科運動器健康増進医学寄附講座 准教授

^{*2}Hideki Murakami: 名古屋市立大学大学院医学研究科整形外科科学分野 教授

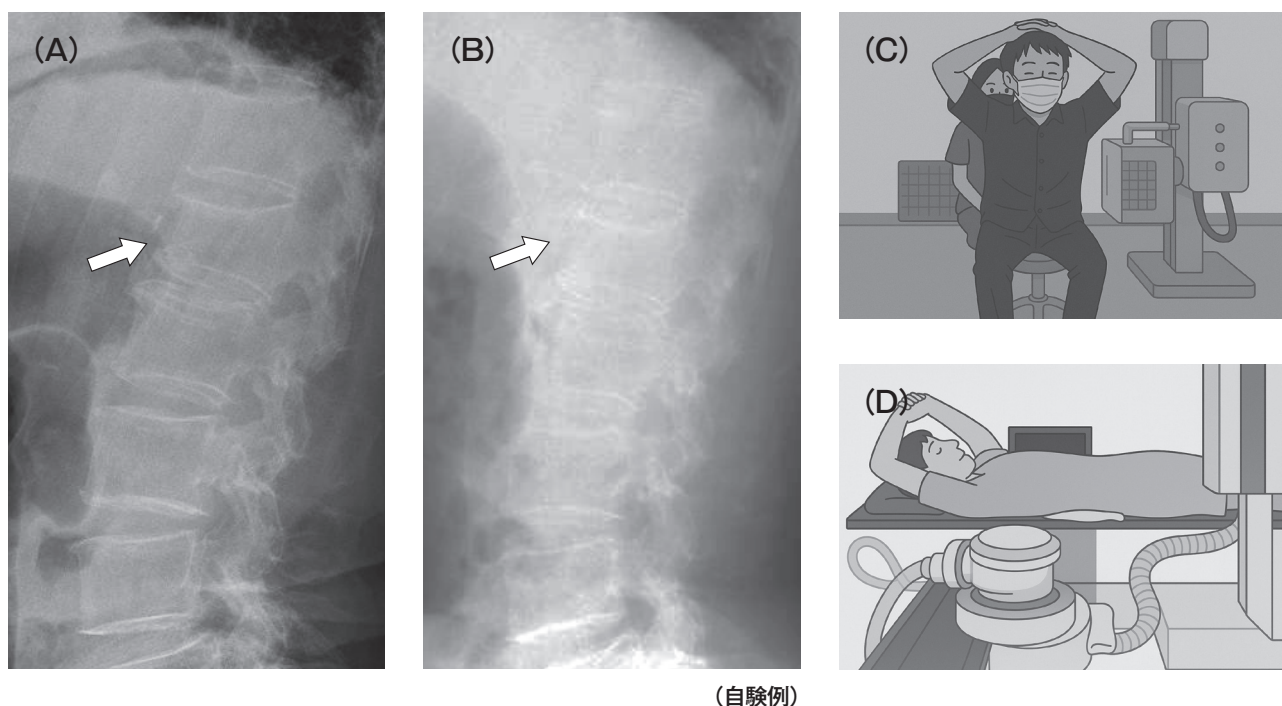


図1 座位側面と仰臥位横うち側面単純 X 線像(白矢印が骨折椎体)

A：座位側面像，B：仰臥位横うち側面像，C：座位側面撮影方法，D：仰臥位横うち側面撮影方法

Ⅱ. 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の治療

1. 保存療法

保存療法では，安静期間，装具の種類，装着期間について様々な報告や学会発表があり，いまだ標準的な治療法は確立されていない。2020年に日本整形外科学会が「骨粗鬆症性椎体骨折診療マニュアル」¹⁰⁾を作成しその治療につき詳細に述べている。極論を言えば3週の安静は無用で，体幹ギプス，硬性，軟性，簡易コルセットいずれの装具使用でも，装具無しでも1年後の疼痛，椎体の圧潰程度は変わらないとの結論となるが，装具の有用性を示す論文は多々あり，当科ではコルセットを使用している。使用するコルセットは移動時の痛みを軽減し早期離床を図ることを目標とし，脊柱後弯の程度に応じて硬性・軟性装具を使い分けるようにし，安静期間は設けず，疼痛に応じて段階的な活動を許可している。寝起きでの椎体への負荷が椎体の圧潰を進める可能性があり，側臥位での起き上がり，起き上

がる前からのコルセット装着を指導している。受傷後3ヶ月時点でCT検査を行い椎体後壁が骨硬化し椎体内の空洞が無いか軽度となればコルセット装着を終了としている。本骨折の保存療法はまだまだ確立されていないが，骨粗鬆症の程度による骨折形態の違いについての研究¹¹⁾やMRIによる骨折型の分類も研究されており¹²⁾，今後は骨折型に応じたテーラーメイド治療が確立されていくことと思われる。

2. 手術療法

「骨粗鬆症性椎体骨折診療マニュアル」によると①急性期の椎体骨折で強い疼痛が持続し保存療法に抵抗性でADLが高度に低下している症例，②慢性期(おおむね受傷後3ヶ月以降)の椎体骨折で正常な骨癒合が得られず，椎体の異常可動性による疼痛のために低下したADLに回復が得られない症例，③予後不良が予測される症例に対して積極的に椎体形成術を考慮するべきと記載されている¹⁰⁾。他に④神経障害が出現してき

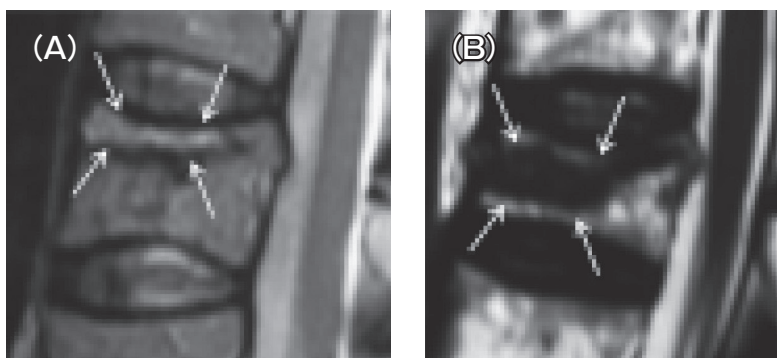
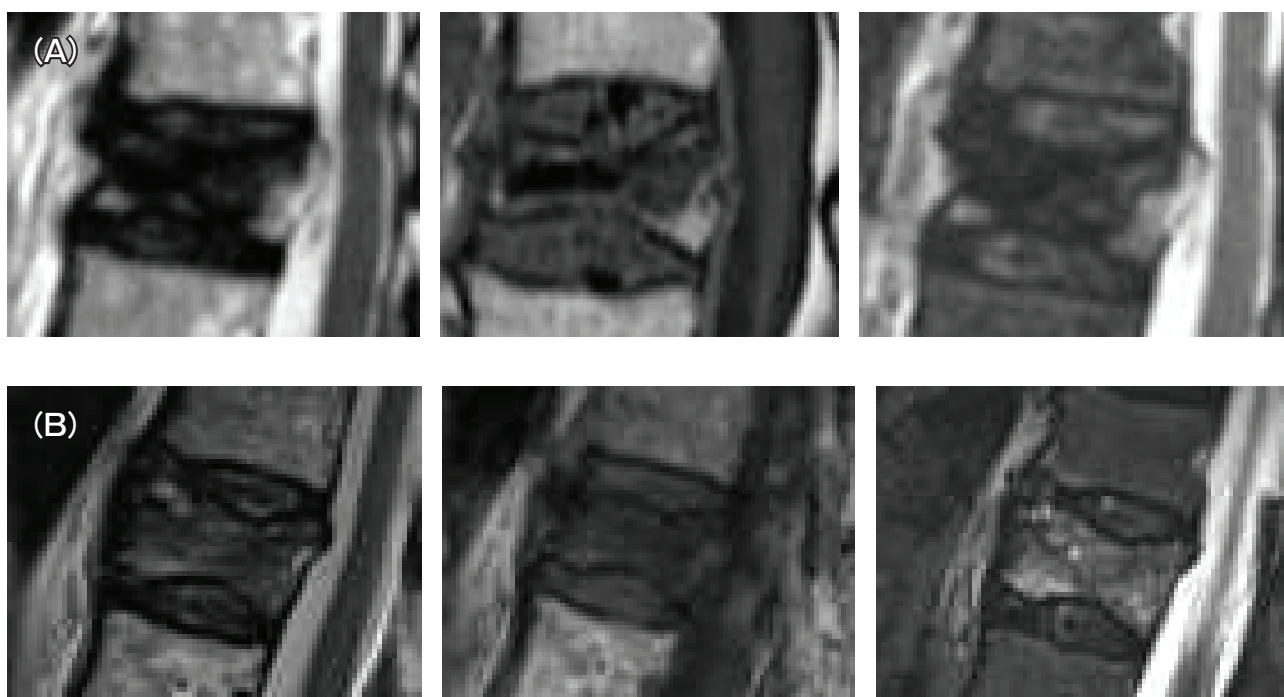


図2 偽関節が予測される急性期 MRI 所見
A : T2 高信号限局型, B : T2 低信号広範囲型

(文献 13 より引用改変)



(自験例)

図3 予後不良が予測される急性期 MRI 所見

A : T2, T1, fat suppression 全てで広範囲 low, B : T2, fat suppression で広範囲まだら low

た症例, ⑤椎体圧壊により後弯変形が残存し日常生活が困る場合にも手術療法が考慮される。予後不良が予測されるのは急性期の MRI で T2 高信号限局型(椎体内の水腫と考えられる)と低信号広範囲型(骨折椎体面積の 50%) (図2)と言われている¹³⁾。我々も T2, fat suppression, T1 全てで広範囲 low 又は T2, fat suppression で広範囲ま

だらに low なものは椎体圧潰して偽関節になると考え(図3)¹²⁾積極的に Balloon Kyphoplasty (BKP)を行っている。固定術を併用することで後壁が圧潰してきそうな症例にも BKP で対応可能となり, Vertebral Body Stenting (VBS) とセメントスクリューの併用により手術成績はさらに向上している。BKP や VBS を行う最適手術時

期に関してはいくつかの報告があるが^{14,15)}、われわれは痛みの遷延程度や、椎体圧潰の進行の程度が分かり、セメント漏出も起こりにくくなる受傷後1ヶ月程度が最適ではないかと考えている。神経症状を呈してきたものに対しても、前後方の除圧固定を行ったり、BKP、VBSにスクリュー固定を併用して除圧を行なったりと症例に応じて様々な手術方法を選択できるようになってきている。さらには骨折に伴う椎間孔狭窄¹⁶⁾では内視鏡手術を適応したり、椎体圧潰して後弯変形が残存してしまった症例には椎体置換やLIF (lateral interbody fusion)を用いた変形矯正を行うなど、病態に応じた多様な術式が選択できるようになっている。

Ⅲ. 骨折連鎖の予防

OVFの解決すべき課題の一つに骨折の「連鎖」が挙げられる。ひとたび椎体骨折を生じると2～3ヶ月のうちに隣接する2～3椎体の骨折を生じて治療に難渋する症例がある。その要因として椎体骨折後の後弯変形に起因する隣接椎体への負荷の増大¹⁷⁾や重度の骨粗鬆症があげられる。重症骨粗鬆症は日本では以下の様に定義¹⁸⁾されておりこれらを認める場合は強力な骨粗鬆症治療が勧められている。

- ・骨密度が $-2.5SD$ 以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
 - ・腰椎骨密度が $-3.3SD$ 未満
 - ・既存椎体骨折の数が2個以上
 - ・既存椎体骨折の半定量評価法結果がグレード3
- 強力な骨粗鬆症治療においてはロモソズマブやテリパラチドといった骨形成促進作用を持つ薬剤が大きな役割を果たすと考える。これらの薬剤は迅速な骨密度の増加をもたらし、骨折予防効果が高いことが報告されており骨折の「連鎖」も予防できるのではないかと考えている。しかし、「骨折後」からのテリパラチド投与では、1年以内に起こる骨折の連鎖を防ぐ効果は限定的であり¹⁹⁾、より早期から骨形成促進剤の投与が望まれる。2024年に出された米国骨代謝学会のポジションステートメントでは骨折がなくとも

腰椎骨密度が $-3.0SD$ であれば骨形成促進剤の使用を推奨するとしており²⁰⁾、今後日本でも早期の骨形成促進剤の使用が広がっていくと考えられる。

おわりに

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折は、診断から治療、そして予防に至るまで大きな進歩を遂げてきた疾患である。今後も高齢化の進行に伴い、その重要性は一層高まることが予想される。我々整形外科医が果たすべき役割は大きく、適切な診断と治療、予防的介入により、これらの骨折が減少していく未来を目指したい。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 萩野 浩：脆弱性骨折後骨折のリスクとその予防. 日本整形外科学会雑誌 2012 ; 86 : 205-209.
- 2) 折茂 肇, 他：原発性骨粗鬆症の診断基準. 日本骨代謝学会雑誌 1995 ; 13 : 113-118.
- 3) Silverman SL : The clinical consequences of vertebral compression fracture. Bone 1992;13(Suppl 2) : S27-S31.
- 4) Suzuki N, et al : The course of the acute vertebral body fragility fracture : its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. Eur Spine J 2008 ; 17 : 1380-1390.
- 5) Suzuki N, et al : The prognosis for pain, disability, activities of daily living and quality of life after an acute osteoporotic vertebral body fracture : its relation to fracture level, type of fracture and grade of fracture deformation. Eur Spine J 2009 ; 18 : 77-88.
- 6) Suzuki N, et al : Previous vertebral compression fractures add to the deterioration of the disability and quality of life after an acute compression fracture. Eur Spine J 2010 ; 19 : 567-574.
- 7) 中野哲雄：【骨粗鬆症性脊椎骨折 診断, 治療の最前線】骨粗鬆症性脊椎骨折の診断と自然経過. 脊椎脊髄ジャーナル 2009 ; 22 : 231-239.
- 8) 川崎元敬, 他：新鮮脊椎圧迫骨折に対する初診時座位仰臥位単純X線撮影の診断精度-MRI診断と比較して. 骨折 2008 ; 30 : 269-273.
- 9) 手島隆志, 他：急性期脊椎圧迫骨折の疼痛知覚部位の検討. 中部日本整形外科学会雑誌 2015 ; 58 : 109-110.
- 10) 日本整形外科学会骨粗鬆症委員会骨粗鬆症性椎体骨折診療マニュアルワーキンググループ：骨粗鬆症性椎体

- 骨折診療マニュアル. 日本整形外科学会雑誌 2020 ; 94 : 882-906.
- 11) 村上英樹, 他 : 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の発生機序 : 有限要素解析による生体力学的検討. Osteoporosis Japan 2006 ; 14 : 367-373.
- 12) 鈴木伸幸, 他 : 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折における早期 MRI fat suppression 像による予後予測. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2013 ; 56 : 685-686.
- 13) Tsujio T, et al : Predictive factors for vertebral collapse after acute osteoporotic vertebral fractures. Spine 2011 ; 36(15) : 1229-1235.
- 14) Takahashi S, et al : Differences in short-term clinical and radiological outcomes depending on timing of balloon kyphoplasty for painful osteoporotic vertebral fracture. J Orthop Sci 2018 ; 23 : 51-56.
- 15) Minamide A, et al : Early versus delayed kyphoplasty for thoracolumbar osteoporotic vertebral fractures : The effect of timing on clinical and radiographic outcomes and subsequent compression fractures. Clin Neurol Neurosurg 2018 ; 173 : 176-181.
- 16) 大橋正幸, 他 : 骨粗鬆症性腰椎椎体骨折に伴う椎間孔狭窄症 : 画像的特徴と手術法の検討. 臨床整形外科 2013 ; 48 : 503-506.
- 17) 村上英樹, 他 : 【骨粗鬆症性椎体骨折治療のコツとpitfall】骨粗鬆症性椎体骨折の診断・治療に役立つバイオメカニクスと臨床応用. 整形外科最小侵襲手術ジャーナル 2014 ; 73 : 9-17.
- 18) 宗圓 聡, 他 : 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版). Osteoporosis Japan 2013 ; 21 : 9-21.
- 19) 鈴木伸幸 : 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折後 1 年以内に連鎖して発生する脊椎椎体骨折の予防および ADL, QOL の改善にテリパラチドは有効か. Osteoporosis Japan Plus 2016 ; 1 : 66-68.
- 20) Cosman F, et al : Goal-directed osteoporosis treatment : ASBMR/BHOF task force position statement 2024. J Bone Miner Res 2024 ; 39 : 1393-1405.

特集

脊髄腫瘍

伊藤 定之*

はじめに

脊髄腫瘍は発生頻度こそ高くないが、進行すると不可逆的な神経障害を引き起こす可能性があり、早期の正確な診断と適切な治療方針の選択が極めて重要である。近年、MRIをはじめとした画像診断技術の飛躍的な進歩や、術中モニタリング技術の導入により、脊髄腫瘍に対する外科的治療の安全性・確実性は大きく向上している。さらに、人工知能(AI)を活用した画像解析や予後予測モデルの研究も進展しており、診断から治療までを支援する新たな技術として期待されている。本稿では、無症候性腫瘍に対する経過観察の意義、腫瘍の性状に応じた手術適応の判断、術式の選択と術後合併症対策、さらにAI技術の臨床応用の展望について最新の知見を基に解説し、脊髄腫瘍診療の現在地と今後の方向性を提示する。

I. 臨床症状と画像診断の基本

脊髄腫瘍はその発生部位や腫瘍の種類に応じて多様な臨床症状を呈する。もっとも一般的な初発症状は局所の疼痛であり、特に夜間痛が特徴的である。腫瘍が脊髄実質や神経根を圧迫することにより、感覚障害や運動麻痺、膀胱直腸障害が進行性に出現することが多い。腫瘍の増大や浮腫、脊髄空洞症(syrinx)の形成により、神

経症状が急速に悪化する症例も存在する¹⁾。

画像診断としては、MRIが最も有用であり、T1強調像、T2強調像、Gd造影T1像の3系列を基本とする。腫瘍の部位、脊髄実質への浸潤、脊髄周囲の浮腫や嚢胞性変化、造影効果のパターンなどから腫瘍の性質をある程度推定することが可能である。神経鞘腫は、T2強調像では高信号を示すことが多く、病変の約58%が均一な高信号として描出される一方、約34%は等信号を呈する。また、造影T1強調像ではrim enhancement (腫瘍の周囲の縁が造影剤によって濃染される)が高頻度に認められ(58.5%)、均一な造影効果を示す場合はT2等信号である傾向がある。腫瘍は椎間孔を通じて硬膜外に進展し、ダンベル型の形態を呈することが多く、特に硬膜外側に明瞭な境界を持つ腫瘍像が特徴的である^{2,3)}(図1)。髄膜腫はT1等信号、T2低～等信号で、造影により強く均一に染まり、dural tail sign (髄膜腫の周囲の硬膜が、造影MRIで腫瘍から尾のように連続して濃染される所見)(図2)。

上衣腫は髄内腫瘍のなかで最も頻度が高く、中心性に存在し、T2高信号で脊髄膨大や末梢のcyst, syrinxを伴いやすい^{1,4)}。粘液乳頭状上衣腫(myxopapillary ependymoma: MPE)は、主に馬尾部や髄円錐部のfilum terminale(脊髄終糸)から発生するWHO Grade Iの腫瘍であり、T1強調像で等信号、T2強調像で均一な高信号を呈することが多く、Gd造影T1強調像では高率に均一な造影効果を示す。一方、神経鞘腫では、T2強調像で均一な高信号像を呈する症例ではrim enhancementを示す傾向があり、T1造影像

— Key words —

脊髄腫瘍, 神経鞘腫, 髄膜腫, 髄内腫瘍

*Sadayuki Ito: 名古屋大学 医学系研究科 障害児(者)医療学寄附講座 特任助教

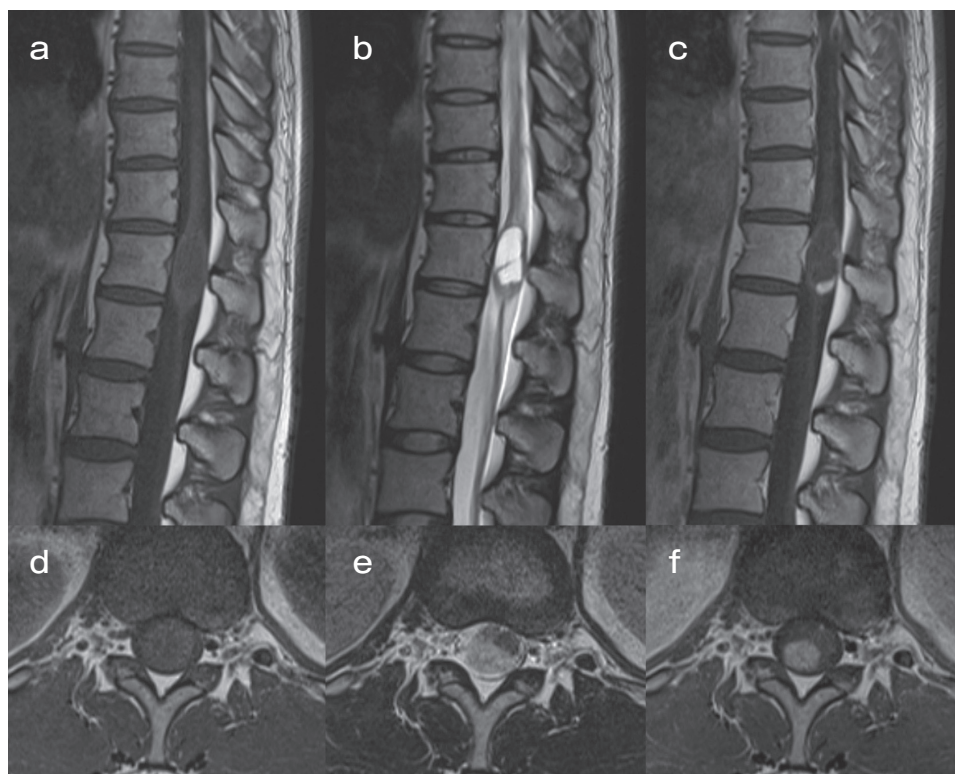


図1 神経鞘腫のMRI画像

a. Sagittal T1WI b. Sagittal T2WI c. Sagittal 造影 T1WI d. axial T1WI e. axial T2WI f. axial 造影 T1WI
sagittal 造影 T1WI (c)で rim enhancement を認める

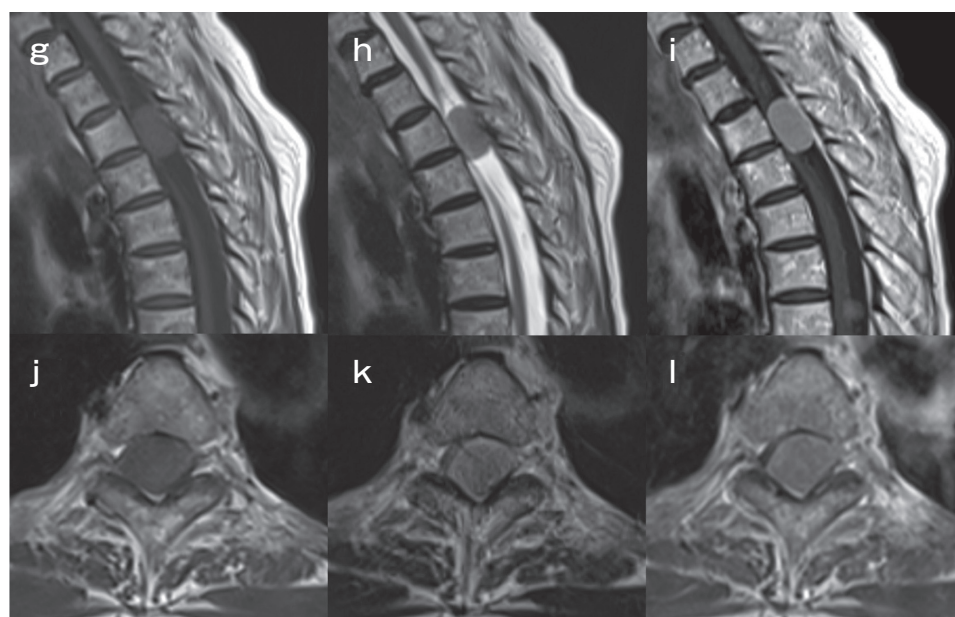


図2 髄膜腫のMRI画像

g. Sagittal T1WI h. Sagittal T2WI i. Sagittal 造影 T1WI j. axial T1WI k. axial T2WI l. axial 造影 T1WI
sagittal 造影 T1WI (i)で dural tail sign を認める

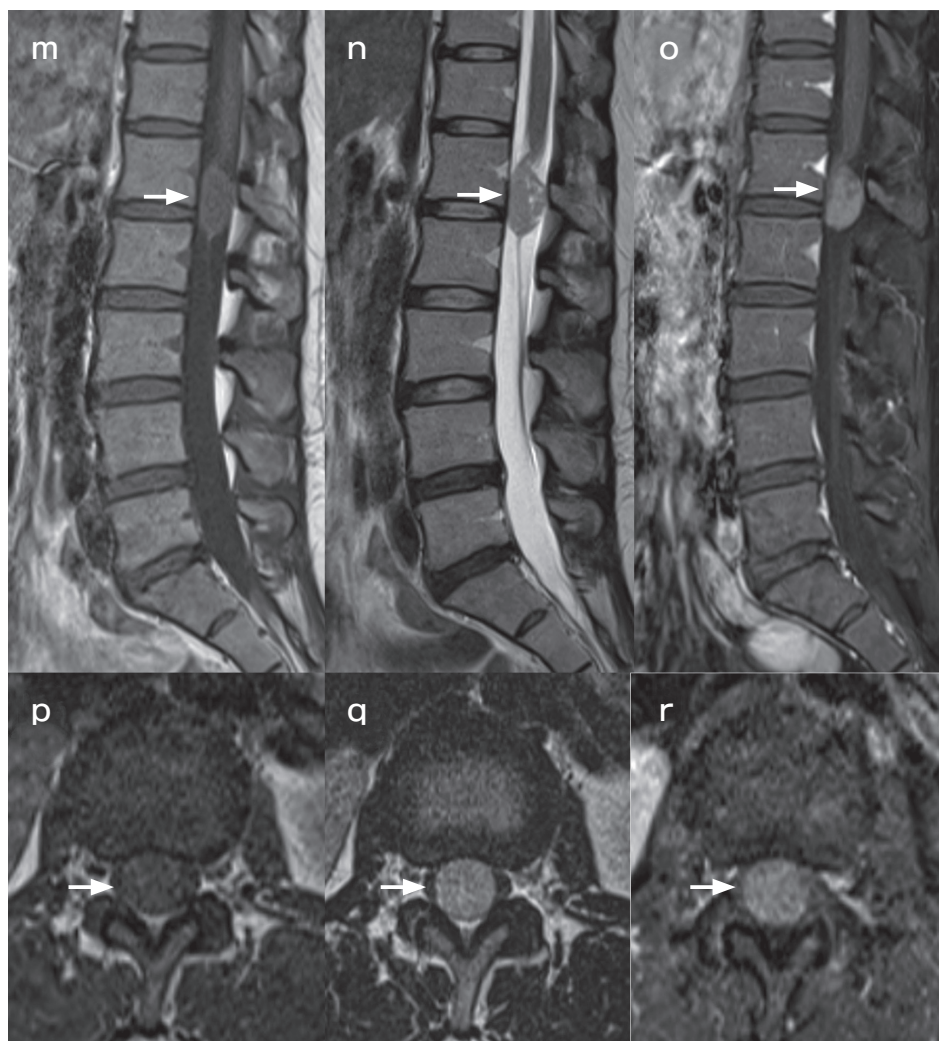


図3 粘液乳頭上上衣腫のMRI画像

m. Sagittal T1WI n. Sagittal T2WI o. Sagittal 造影 T1WI p. axial T1WI q. axial T2WI r. axial 造影 T1WI axial 画像(a, b, c)で脊柱管の中央に腫瘍を認める

での造影パターンが鑑別に有用となる。MPEは腫瘍が中央に位置し、周囲の神経根を外方へ圧排する傾向があるのに対し、神経鞘腫では神経根由来で偏心性の圧排像を呈することが多い(図3)。MRI上のT2WIおよび造影T1WIの信号パターンを総合的に評価することで、両者の鑑別が可能となる可能性がある²⁾。

星細胞腫(astrocytoma)は小児に多く、脊髄に沿って広範囲に浸潤し、T2高信号で境界不明瞭な造影不均一病変として描出される。血管芽腫(spinal hemangioblastoma)は小型の強く造影される結節と周囲の浮腫が特徴で、周囲に広がる

syrinxが目立つことが多い。造影効果が強く、腫瘍内にflow void(流速効果による信号欠損)が認められることもある⁵⁾。

小児例では、成人とは異なる臨床経過を示すことが多く、髄内腫瘍の頻度が高く、進行も速い傾向がある。初発症状が非特異的なことも多く、歩行障害、姿勢異常、運動のぎこちなさ、成長障害などから発見されることがある。MRIではependymomaやastrocytomaにおいて嚢胞やsyrinxを伴う例が多く、腫瘍の悪性度や術後の機能回復に影響を与えるため、早期発見と定期的な画像フォローが極めて重要である。

II. 経過観察の意義とその判断基準

脊髄腫瘍の中でも、神経鞘腫や髄膜腫などの良性腫瘍は、無症候性の状態で偶発的に発見されることが多い。これらの腫瘍に対しては、症状がない限り、定期的な画像フォローアップによる経過観察が選択されることがある。名古屋大学の安藤らによる報告では、無症候性の神経鞘腫に対して平均5年以上の経過観察を行い、腫瘍の有意な増大や症候の出現は限定的であった⁶⁾。一方で、画像上 T2 強調像での不均一な信号、腫瘍径の大きさ、脊髄圧迫の程度などは、進行性の指標となり得るとされている。特に、MRI において造影不均一性(hetero/hetero pattern)や T2WI での高信号が認められる症例では、腫瘍の増殖性が高い可能性があり、慎重な判断が求められる。

さらに、神経鞘腫の画像所見における造影パターンと臨床症状との関連を調査した研究では、腫瘍の内部構造が不均一な場合に運動障害をきたすリスクが高くなる傾向があることが報告されている⁷⁾。このような知見は、経過観察中に「どの症例で治療介入をすべきか」という判断において極めて有用である。また、小児例や中高年における稀な腫瘍では自然歴が異なる可能性があるため、年齢や病歴も含めた慎重な個別対応が必要である。

神経鞘腫の経過観察における判断基準の詳細

神経鞘腫においては、以下の MRI 所見が経過観察中の注意点として挙げられる。

腫瘍径の増大：定期的な画像フォローアップにおいて、腫瘍径が増大傾向を示す場合は、症状の有無に関わらず、手術適応を再評価する必要がある。

T2 強調像での高信号域の拡大：腫瘍内部の T2 高信号域が拡大する場合、腫瘍の増殖や変性が進行している可能性がある。

造影効果の変化：造影 MRI において、腫瘍の造影効果が不均一になる、または新たな造影効果が出現する場合、腫瘍の性状変化が疑われる。

これらの所見が認められた場合、無症候性であっても、神経症状の出現リスクを考慮し、治療介入のタイミングを慎重に検討する必要がある。

髄膜腫の経過観察における考慮点

髄膜腫においても、無症候性で偶発的に発見されることが多いが、以下の点に留意する必要がある。

石灰化の有無：CT で石灰化が認められる場合、腫瘍の成長速度は遅い傾向があるが、逆に石灰化がない場合は増殖性が高い可能性がある⁸⁾。

腫瘍の位置と大きさ：脊髄前方に位置する大きな腫瘍は、脊髄圧迫のリスクが高く、症状が出現しやすいため、経過観察中も注意が必要である。

造影効果の変化：造影 MRI での造影効果に変化する場合、腫瘍の性状変化や増殖が疑われる。

これらの所見が認められた場合、症状の有無に関わらず、手術適応を再評価することが推奨される。

小児例や中高年における特異性

小児例では、腫瘍の自然歴が成人と異なる場合があり、特に髄内腫瘍の頻度が高く、進行も速い傾向があるため、より頻回な画像フォローアップが必要である。また、中高年においては、他の脊椎疾患との鑑別が難しい場合があり、症状の出現や進行に注意を払う必要がある。

III. 手術適応と術式の最適化

脊髄腫瘍における手術適応の決定は、腫瘍の病理学的性質、局在、症候の有無・進行度、患者背景など多岐にわたる因子を総合的に評価して行われる。

良性腫瘍と悪性腫瘍における手術適応

良性腫瘍：脊髄を圧迫する良性腫瘍では手術による完全摘出が第一選択となることが多い。これらの腫瘍は脊髄との境界が比較的明瞭で、適切な時期に手術を行えば腫瘍を全摘出でき、神経症状の改善や悪化予防が期待できる。特に神

経鞘腫や髄膜腫は全脊髄腫瘍の中で頻度が高く、多くは良性であるため、症状が出現した段階で手術適応とするケースが一般的である。無症状で小さい腫瘍の場合は経過観察も選択されるが、脊髄圧迫の兆候があれば可逆的なうちに摘出する方針が推奨される。完全摘出できれば術後の放射線療法や化学療法は不要で、再発もほとんどなく予後は良好である。

悪性腫瘍：脊髄の悪性腫瘍では、手術の目的や適応の判断がより慎重になる。脊髄内の星細胞系腫瘍は浸潤性に発育するため正常脊髄組織との境界が不明瞭で、完全摘出は難しい場合が多い。このため、高グレードの星細胞腫や悪性上衣腫では、手術は腫瘍組織からの診断目的の生検や減圧を主目的とし、必要に応じて可能な範囲で腫瘍量を減じるにとどめる戦略がとられる。術後は放射線療法や化学療法など集学的治療が検討されるが、脊髄内の高悪性度グリオーマでは依然予後不良であり、治療方針は個別に慎重判断される⁹⁾。一方、低グレードの髄内腫瘍では、患者の神経学的予後や生存期間の延長を図るため可能な限りの摘出を目指すことがある。実際、小児から若年成人の髄内腫瘍 164 例の大規模報告では、低グレード病変に対する積極的摘出は受容し得るリスクで機能転帰も許容範囲であったと報告されている¹⁰⁾。

総じて症状をきたす脊髄腫瘍は良性・悪性を問わず手術適応となりうるものの、悪性例では手術が治癒的というより診断確定と症状緩和の役割となり、摘出範囲の判断には腫瘍の悪性度と術後補助療法の計画を踏まえた戦略が求められる。

髄内腫瘍における治療戦略

脊髄髄内腫瘍では、腫瘍摘出による治癒の可能性と神経機能温存とのバランスをとった戦略が求められる。基本的な目標は可能な限り腫瘍を摘出しつつ神経機能を温存することであるが、腫瘍の性状によって最適解は異なる。

境界明瞭で良性の髄内腫瘍：血管芽腫や一部の上衣腫では腫瘍と脊髄実質との境界が明瞭で、

顕微鏡下で正常組織との分離が比較的容易である¹¹⁾。このような場合、術中モニタリングで安全が保たれる範囲で可能な限りの全摘出(Gross Total Resection : GTR)を目指すことが推奨される¹²⁾。例えば脊髄上衣腫は髄内腫瘍の約 40% を占め多くが良性であり、手術摘出による症状改善や進行防止が期待できる。実臨床でも上衣腫に対しては全摘が可能な症例が多数報告されており、摘出度が高いほど無増悪生存期間(Progression Free Survival : PFS)が延長するとの知見がある。Safaee らの研究では脊髄上衣腫において摘出範囲が予後規定因子となることが示され¹¹⁾、他の報告でも上衣腫では 90% 以上の症例で全摘達成が可能であったとされる¹⁰⁾。

脊髄血管芽腫(hemangioblastoma)は比較的稀な腫瘍であるが、特に髄内と髄外にまたがるタイプ(IE 型)では、症状の急速な悪化が報告されている。当グループにおける研究では、IE 型腫瘍では髄内単独病変に比べて明らかに短期間で麻痺が進行し、平均 3.5 ヶ月で重篤な運動障害をきたすことが示された。また、Ki-67 による細胞増殖能評価においても、IE 型では約 15% と高い値を示し、病理学的にも進行性病変であることが裏付けられている。こうした腫瘍では、診断後できるだけ早期に手術を行うことが推奨される¹³⁾。

浸潤性で悪性度の高い髄内腫瘍：星細胞腫に代表されるグリオーマ系腫瘍は脊髄組織内に広がるように増殖し、明確な境界がなく正常組織との判別が困難である。特に退形成性星細胞腫や膠芽腫(WHO III, IV)は脊髄内にびまん性に広がりやすく、積極的に摘出を試みても一部の腫瘍残存が避けられないことが多いのが現状である。そのため術前画像や術中所見で明らかに浸潤性が強いと判断される場合、無理な全摘出は行わず生検に留めて確定診断を得るか、脊髄を圧迫している一部を減圧的に部分摘出するにとどめる戦略がとられる。浸潤性腫瘍では神経機能温存を優先し、残存腫瘍に対しては術後の放射線・化学療法で補完するアプローチが現実的といえる^{14, 15)}。

神経機能温存と長期予後：髄内腫瘍手術では術後の神経学的状態が患者の QOL に直結するため、たとえ腫瘍が残存しても神経機能を守ることが重視される。実際、術後の機能転帰は術前状態に強く相関し、重篤な術前麻痺のある患者では術後に大きな改善を得ることが難しい一方、術前に軽症であればたとえ一時的に症状が悪化してもリハビリ等で改善し最終的に自立度を保てるケースが多いとされている^{9, 10)}。したがって手術タイミングとしては、患者の神経症状が不可逆的な障害に至る前に行うことが望ましいが、同時に術者は「機能温存のためには腫瘍を一部残す勇氣」も持つ必要がある。特に既に完全対麻痺となって久しい患者では手術による改善が見込めないため適応は慎重に検討される¹⁶⁾。

IV. 術中モニタリングの役割と課題

脊髄腫瘍の手術においては、術中モニタリング、特に Tc-MEP (運動誘発電位) を用いた神経機能のリアルタイム監視が重要な役割を果たしている。神経鞘腫に対する手術成績を検討した大規模研究では、術後の運動障害発生率は 13.1%、感覚障害は 20.5% であり、術前の運動麻痺、歩行障害、ダンベル型腫瘍 (Eden type II)、亜全摘 (STR)、手術時間の延長がリスク因子として同定されている¹⁷⁾。

さらに、Tc-MEP による術中異常が術後の運動麻痺と強く相関する一方で、感覚障害に関しては予測が困難であることも示されており、術前評価や腫瘍特性に応じたリスク層別化が必要とされる。

腫瘍の位置によっては Tc-MEP の導出が困難となることもあり、特に胸椎前方病変ではその傾向が顕著である。このような場合、術前の筋電図や CMAP 波形の予備評価、導出困難時の代替筋 (例：母趾外転筋) の使用など、モニタリング精度を高めるための工夫が重要である。とくに、術前に歩行不能であった症例においては、通常の下肢筋での MEP 導出が困難なことが多く、母趾外転筋の使用が有効であったという報告もある¹⁸⁾。

近年では、CMAP (複合筋活動電位) の変化に注目することで、Tc-MEP 導出困難例でも術後麻痺の予見が可能になるという知見もあり、モニタリングにおける多角的評価の重要性が増している。

V. AI 画像診断への期待と将来展望

AI 技術は近年、画像診断の分野で急速に応用が進んでおり、脊髄腫瘍に対してもその可能性が模索されている。特にディープラーニングを活用した MRI 画像解析により、腫瘍の自動検出、良悪性の識別、腫瘍周囲の脊髄変化 (浮腫や cyst, syrinx など) の評価が可能となりつつある^{19, 20)}。

当教室では、T2 強調像や Gd 造影 T1 強調像における特徴量抽出に AI を応用し、腫瘍の位置や病理学的性質の推定、さらには経過観察中の腫瘍成長パターンの分類を試みている。AI は特に、画像読影の属人性を補い、診断の再現性や精度の向上に貢献することが期待される。将来的には、術前の画像診断において AI が外科医の判断を補助し、手術適応の判断や術式選択において質の高い意思決定を支援するツールとして期待される。

さらに、AI を用いたリアルタイムの腫瘍分類支援モデルや、術中ナビゲーションとの統合、臨床予後予測モデルの構築など、多岐にわたる応用が模索されている。今後、国内外の多施設データベースを活用した大規模学習モデルの開発が進めば、診療の質を飛躍的に高める可能性がある。

おわりに

脊髄腫瘍の診療は、画像・病理・臨床症状の総合的な情報に基づいた的確な判断に加え、最新技術を積極的に取り入れた柔軟な診療戦略の構築が求められる。特に、無症候性腫瘍に対する経過観察、髄内腫瘍を含む各種腫瘍の病理に応じた手術適応の適正化、術中モニタリングによる神経機能温存の最大化、そして AI を用いた画像診断や予後予測といった技術革新が、診療の質と安全性を大きく高めつつある。今後は、多施設共同研究によるエビデンスの蓄積と標準化

プロトコルの構築を通じて、より質の高い個別化医療の実現を目指すことが重要である。患者QOLの最大化と医療資源の適正配分の両立を図りながら、脊髄腫瘍診療のさらなる発展が期待される。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kobayashi K, et al. : Variety of preoperative MRI changes in spinal cord ependymoma of WHO grade II: a case series. *Eur Spine J*. 2019 ; 28 : 426-433.
- 2) Ando K, et al. : Differentiation of spinal schwannomas and myxopapillary ependymomas: MR imaging and pathologic features. *Clinical Spine Surgery*. 2014 ; 27 : 105-110.
- 3) Ito K, et al. : Differentiation of spinal myxopapillary ependymomas from schwannomas by contrast-enhanced MRI. *J Orthop Sci*. 2018 ; 23 : 908-911.
- 4) Kobayashi K, et al. : Postoperative syrinx shrinkage in spinal ependymoma of WHO grade II. *Clin Spine Surg*. 2021 ; 34 : E100-e6.
- 5) Imagama S, et al. : Differentiation of localization of spinal hemangioblastomas based on imaging and pathological findings. *Eur Spine J*. 2011 ; 20 : 1377-1384.
- 6) Ando K, et al. : How do spinal schwannomas progress? The natural progression of spinal schwannomas on MRI. *J Neurosurg Spine*. 2016 ; 24 : 155-159.
- 7) Kobayashi K, et al. : Contrast MRI findings for spinal schwannoma as predictors of tumor proliferation and motor status. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 ; 42 : E150-e5.
- 8) Kobayashi K, et al. : Characteristics of cases with and without calcification in spinal meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2021 ; 89 : 20-25.
- 9) Özkan N, et al. : Surgical management of intradural spinal cord tumors in children and young adults: A single-center experience with 50 patients. *Surg Neurol Int*. 2015 ; 6 : S661-667.
- 10) Constantini Set al. : Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg*. 2000 ; 93 : 183-193.
- 11) Safae M, et al. : Surgical outcomes in spinal cord ependymomas and the importance of extent of resection in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 ; 13 : 393-399.
- 12) 高見 俊, 黒川 龍, 関 俊, 小柳 泉, 日本脊髄外科学会学術委員会. 脊髄神経膠腫の外科治療に関する指針 (解説). *Spinal Surgery*. 2016 ; 30 : 25-40.
- 13) Imagama S, et al. : Rapid worsening of symptoms and high cell proliferative activity in intra- and extramedullary spinal hemangioblastoma: A need for earlier surgery. *Global Spine J*. 2017 ; 7 : 6-13.
- 14) Babu R, et al. : Outcomes of percutaneous and paddle lead implantation for spinal cord stimulation: a comparative analysis of complications, reoperation rates, and health-care costs. *Neuromodulation*. 2013 ; 16 : 418-426; discussion 26-27.
- 15) Fisher PG, et al. : Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ; 51 : 245-250.
- 16) Hersh AM, et al. : Treatment of intramedullary spinal cord tumors: a modified Delphi technique of the North American Spine Society Section of Spine Oncology. *J Neurosurg Spine*. 2024 ; 40 : 1-10.
- 17) Ando K, et al. : Surgical outcomes and factors related to postoperative motor and sensory deficits in resection for 244 cases of spinal schwannoma. *J Clin Neurosci*. 2020 ; 81 : 6-11.
- 18) Kobayashi K, et al. : Poor derivation of Tc-MEP baseline waveforms in surgery for ventral thoracic intradural extramedullary tumor: Efficacy of use of the abductor hallucis in cases with a preoperative non-ambulatory status. *J Clin Neurosci*. 2021 ; 84 : 60-65.
- 19) Ito S, et al. : Automated detection of spinal schwannomas utilizing deep learning based on object detection from magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021 ; 46 : 95-100.
- 20) Ito S, et al. : Automated detection and diagnosis of spinal schwannomas and meningiomas using deep learning and magnetic resonance imaging. *J Clin Med*. 2023 ; 12 : 5075.

特集

関節リウマチ薬物治療の最前線

高橋 伸典*

はじめに

関節リウマチ(RA)の薬物治療はメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤(biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs : bDMARDs)の登場によって劇的に進歩した。もちろんそれまでも金製剤やサラゾスルファピリジンなど従来型抗リウマチ薬(conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs : csDMARDs)がいくつかあり、リウマチ医は薬物治療成績の向上に腐心していた。しかし MTX と bDMARDs の組み合わせがそれら従前の治療薬を画期的に上回る治療効果を示したことで、以後の RA 治療環境が一変することとなった。本稿では、分子標的薬として bDMARDs 以外に JAK 阻害薬も使えるようになった現在の、最新 RA 薬物治療についてレビューを行いたい。

I. 関節リウマチの標準的薬物治療

1990 年代まで、もしくは MTX 登場当初の薬物治療は標準的というよりは属人的なものであり、リウマチ医各々が良いと思った薬物治療が行われていた。特に MTX は使い慣れない薬物であったこともあり、リウマチを専門としない整形外科医にとってはハードルが高かったと考えられる。しかし現在では初期 RA 薬物治療は完

全に標準化されたといつて過言ではないため^{1,2)}、非リウマチ専門医でも処方しやすい状況になっている。

基本的に全症例で MTX 治療が開始され、充分量まで増量しても効果不十分であれば 1 剤目の分子標的薬を使用する。ここまでの世界的にコンセンサスをえた標準的薬物治療である。1 剤目の分子標的薬は TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、CTLA4Ig、JAK 阻害薬と 4 クラスある全てが推奨となっており、明確な使い分けは存在しない。1 剤目の分子標的薬が効果不十分であれば 2 剤目以降の分子標的薬を試みることになるが、それ以降の治療戦略は患者ごとに異なり治療困難となる可能性も高くなる。そのため非リウマチ専門医であれば、この段階で専門医に紹介することも決して間違いではない。

近年では薬物治療の進歩により、いわゆる寛解状態を達成する患者が多くなっている。長期間安定して経過した場合、以前は基本的に現行治療を継続することが推奨されていたが、現在では薬物の減量や投与期間延長が推奨されるようになっている。では MTX と分子標的薬のどちらを優先して減量するかという点が議論となる。MTX の長期的安全性の懸念(リンパ増殖性疾患、肝障害など)により医師側は MTX 減量を好む傾向があるが、高額な薬剤費負担により患者側は分子標的薬の減量を希望する場合も少なくない。これも正解のないところであり、実臨床においては Shared Decision Making (SDM) により決定されるべき点である。

— Key words —
関節リウマチ, 薬物治療, 非専門医

* Nobunori Takahashi : 愛知医科大学医学部整形外科科学講座教授

II. メトトレキサート

1999年にRAに対して使用可能となったが、当初は8 mg/週が最高用量であり専門医を中心として用量不足を指摘する声が多かった。これは諸外国と比較しても低用量であり、また他のcsDMARDsを使用した後でしか使用することが出来なかったことからMTXで治療開始することが出来なかった。しかし2011年2月、公知申請によりMTXは必要に応じて週16mgまで使用することができる、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として用いることができる、の2点が実現した。これによってついに日本においても先述の標準的薬物治療を実践することが可能となったのである。最高用量が16mg/週に引き上げられたことにより、一時期はとにかく16mg/週まで増量しなくてはならないという風潮があったが、現在では10~12mg/週が多く日本人にとっての充分量であると認識されるようになっている。加えて当初属人的であったMTXの使用法がガイドラインで標準化されたため、現在では非リウマチ専門医にとっても使いやすい薬剤となっている³⁾。

ただしMTXには重篤な有害事象が発生する可能性が常にあり、最低限の安全管理は必要である。用量依存的有害事象としての血球減少や肝障害、非用量依存的有害事象としての間質性肺炎が代表的である。自覚症状として発熱や咳嗽に注意するよう患者教育を行うとともに、医療者側としては定期的な採血検査などを行うことで安全にMTX治療を継続することが重要である。

III. 生物学的製剤

分子標的薬は大きく分けて、俗にバイオと呼ばれる生物学的製剤と低分子化合物であるJAK阻害剤がある。生物学的製剤には標的分子により3クラスの製剤が存在し、TNF阻害剤は6剤に加えてバイオシミラー製剤、IL-6阻害剤は2剤、CTLA4Igはアバタセプト1剤が使用可能である。明確な使い分け、いわゆる精密医療は存在しないが、MTXの使用状況によって治療効果に差異が存在することが知られている。MTXが充分量

併用されている場合には3クラスすべて同等の治療効果を示すが、MTX非併用もしくは低用量の場合にはTNF阻害剤以外の2クラスいずれかを選択した方が治療効果は高いとされている。他にある程度のコンセンサスを得ている使い分けを列挙する。妊娠出産を目指す場合には胎盤移行性が低いとされる製剤(セルトリズマブペゴルなど)が選択されやすい。CTLA4Igは感染症リスクが低めである。間質性肺疾患の合併症例にはCTLA4Igが比較的使いやすい。リンパ増殖性疾患既往のある症例にはIL-6阻害薬が比較的使いやすい¹⁾。

実臨床での典型症例として40-50歳代と比較的若年で合併症もなくMTXが充分量内服できる症例に対して1剤目として生物学的製剤を選択する場合には、どのクラスのどの製剤でも全く問題ないし、それはグローバルスタンダードに沿った薬物治療であるといえる。

IV. JAK 阻害剤

低分子化合物であるJAK阻害薬は内服投与が可能な分子標的薬であり、現在5剤が使用可能である。JAKファミリーはJAK1/2/3とTyk2があり、特定のサイトカイン受容体は特定のJAKファミリーを使用して細胞内シグナルを伝達する(例えばIL-6受容体はJAK1/2/Tyk2)。製剤ごとにJAKファミリーの阻害効率、言い換えれば各種サイトカインシグナルの阻害効率が異なるため、JAK阻害剤の場合は5剤それぞれで効果と安全性プロファイルが同一でない可能性がある。しかし現在のところ阻害プロファイルの違いによるJAK阻害薬の使い分けは確立されていない。現時点でいえることを列挙すると、以下のとおりである。トファシチニブとバリシチニブは市販後全例調査3年の最終データが発表済みのため日本人での安全性プロファイルがはっきりしている。フィルゴチニブはJAK阻害剤の中では带状疱疹リスクが低いというデータがある。

JAK阻害剤はTNF阻害剤と比較して効果について優位性があるというデータが存在する⁴⁾。し

かしながらトファシチニブの Oral Surveillance 試験において主要な心血管イベント (MACE) や悪性腫瘍が TNF 阻害薬と比較して増加する可能性が指摘されたことから⁵⁾、現時点では第一選択として積極的に使用する環境にないと考えられる。ただ効果の面で JAK 阻害剤を必要とする症例が一定数存在すること、とにかく内服で治療可能であるなどの利点があるため、SDM のもとで実臨床での使用機会は今後増えていくものと予想される。

V. その他の抗リウマチ薬

MTX 以外の csDMARDs で、現在も日常的に使用されているものとしてはサラゾスルファピリジン、ブシラミン、タクロリムス、イグラチモドが挙げられる。現在の標準治療は多くの RA 患者を低疾患活動性や臨床的寛解に導く力を持っており、その中でこれらのその他抗リウマチ薬はどちらかといえば脇役の位置づけである。しかし合併症や経済的な問題で全ての患者が標準治療を実践できる訳ではなく、MTX や分子標的薬が使えない状況においては、これらの薬剤はむしろ非常に重要な役割を担うことになる。さらに我が国の医療財政問題を鑑みれば、高額な分子標的薬を使用する前に、まずは安価な薬剤での治療を試みることも今後重要かもしれない。

VI. ステロイド

周知の通り、長期間のステロイド使用は易感染性や骨粗鬆症など様々な有害事象のリスクになるため、たとえ低用量であっても推奨されることではない。標準薬物治療を行うことが可能な症例では、基本的にステロイドを使用しないという意見は多くのリウマチ専門医のコンセンサスを得ている。しかしステロイドの即効性は非常に魅力的であり、例えば高齢者で廃用を防ぐために早く動けるようにしてあげたい場面などでは短期間に限って使用されることがある。また標準治療を行うことができない症例など、やむなくステロイドの長期使用をせざるをえない場面がある。しかしその場合にもなるべく減量

して中止を目指すという姿勢は保持しなくてはならない。

おわりに

RA の薬物治療は標準化が可能なレベルにまで進歩した。もちろん全ての患者が十分に薬物を使うことが出来るわけでもなく、全ての関節破壊を防ぐことが出来るわけでもない。しかし標準化されたことにより特に初期薬物治療に関しては、必ずしもリウマチ専門医が行わなくても良いという状況が生まれたことは、我が国 100 万人の RA 患者にとって福音である。診断困難症例や難治症例など専門医の介入を要する場合はもちろんある。しかし典型的 RA 症例の初期薬物治療については、コモンディジーズとして非専門医を含めた診療体制を構築することが、今後安定した RA 診療を維持するために重要である。

利益相反

筆者は本論文について、日本イーライリリー株式会社、アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、アッヴィ合同会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、中外製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、大正製薬株式会社、ユーシービー・ジャパン株式会社、旭化成株式会社に利益相反を有している。

文 献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社，東京，2024.
- 2) Smolen JS, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023. 82 : 3-18.
- 3) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会：メトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023 年版. 羊土社，東京，2023.
- 4) Taylor PC, et al : Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017. 376 : 652-662.
- 5) Curtis JR, et al : Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis : results from the open-label, randomised controlled ORAL surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2023. 82 : 331-343.

特集

関節リウマチ手術治療の最前線

浅井 秀 司*

内 容 紹 介

薬物治療の進歩に伴い、関節リウマチ治療における手術のあり方は変わりつつある。全体として見れば関節リウマチ患者の疾患活動性は改善し、股関節や膝関節などの大関節に対する手術は減少した。また、手術を受ける関節リウマチ患者においても周術期の疾患活動性がコントロールされ、今後は手術成績が向上することが期待される。関節リウマチ患者の quality of life をさらに高めるためには、薬物治療と手術などの非薬物治療のコンビネーションが重要であり、内科、整形外科、多職種連携が必須である。

はじめに

メトトレキサートや分子標的薬(生物学的製剤および Janus kinase 阻害薬)の登場、Treat to Target (目標達成に向けた治療)¹⁾をはじめとする治療戦略の確立により、関節リウマチでは疾患活動性の良好なコントロールが得られるようになった。しかし、適切な薬物治療が行われていない患者、併存症や経済的な理由により必要な薬物治療が受けられない患者では、関節滑膜炎が持続し関節破壊・変形に至ることがある。関節破壊・変形は一般的に不可逆的な変化であるため、疼痛や関節可動域制限により日常生活動作

に支障を来した場合には手術の適応となる。関節の機能障害の程度に加え、患者の年齢、併存症、希望も考慮し、Shared Decision Making (患者と医療者の共同意思決定)により手術の方針を決定する。

I. 主な手術の種類²⁾

1. 人工関節全置換術

高度に破壊された関節に対して行う手術であり、除痛とともに関節の重要な機能である可動性と支持性を得ることができる。特に股関節と膝関節に対する人工関節全置換術は成績が安定しており、インプラントの改良により20年程度の耐用年数が見込まれる。その他にも肩関節、肘関節、手指中手指節関節、足関節が対象部位である。

2. 関節固定術

スクリューや髓内釘により関節を固定する手術であり、可動性は失われるが確実な除痛と支持性を得ることができる。可動性よりも支持性が求められる頸椎、手関節、足関節が対象部位である。

3. 関節形成術

手関節、手指関節、足趾関節などに対して様々な術式がある。薬物治療の進歩により関節滑膜炎のコントロールが可能となったため、手指や足趾の骨破壊を伴わない関節偏位・脱臼に対しては、軟部組織再建術や骨切り術など関節の温存を目指した手術も行われるようになってきている。

— Key words —

関節リウマチ, 手術, 抗リウマチ薬

* Shuji Asai : 名古屋大学医学部附属病院 整形外科講師

II. 薬物治療と手術

1. 薬物治療と人工関節全置換術

社会の高齢化に伴い、一般人口における人工関節全置換術は増加している。一方で、関節リウマチ患者に対する人工股関節・膝関節全置換術の手術数は、疾患活動性の改善に伴い近年減少している^{3,4)}。その要因として生物学的製剤の登場が注目されがちであるが、フィンランドのコホート研究では、メトトレキサートの使用割合の増加とともに人工関節全置換術の手術数が減少した⁵⁾。われわれは、生物学的製剤であるTNF阻害薬による治療を行う際に、メトトレキサートを併用することにより人工関節全置換術の累積発生率が有意に低下することを示した^{6,7)}。人工関節全置換術に至る関節破壊を防ぐためには、分子標的薬のみならずアンカードラッグ(第一選択薬剤かつ治療の中心的薬剤)であるメトトレキサートを中心とした薬物治療の徹底が肝要である。

2. 関節リウマチ患者における人工関節全置換術の注意点

(1) 人工関節周囲感染

人工関節周囲感染は再手術や長期間の抗菌薬投与を必要とし、異物である人工関節を抜去しないと感染が鎮静化しないこともあり、治療に難渋する合併症のひとつである。デンマークの大規模レジストリー研究では、高齢、手術時間、感染による入院歴、COPD、糖尿病に加え、関節リウマチ(vs. 変形性関節症)が術後1年以内における人工関節周囲感染の独立した予測因子であった⁸⁾。さらに、関節リウマチ患者において術前の疾患活動性が高いと人工関節周囲感染が発生しやすいことが示されている。

(2) 人工関節のゆるみ

長期的には、感染や摺動面の摩耗に伴い人工関節のゆるみが生じることがある。単純X線写真で認められるわずかなゆるみ(2 mm以上の骨透亮像など)をエンドポイントとした研究では、

関節リウマチ患者は変形性関節症患者に比べて人工股関節・膝関節の生存率が有意に低かった⁹⁾。さらに、関節リウマチ患者において術後の疾患活動性が高いと人工関節のゆるみが生じやすいことが示されている。炎症の持続や疼痛に伴う運動負荷の減少により生じる傍関節性骨粗鬆症などの骨質の低下が、ゆるみの原因のひとつと考えられる。

(3) 最近の傾向

人工関節全置換術を受ける関節リウマチ患者の年齢は年々上昇しているが、それでも変形性関節症患者に比べれば若年であるため³⁾、関節リウマチ患者ではより長期的に安定した人工関節全置換術が求められる。関節リウマチ患者において人工関節全置換術の良好な転帰を得るためには、術前後の疾患活動性や炎症をコントロールすることが重要である。近年、人工関節全置換術を受ける関節リウマチ患者においてもメトトレキサートや分子標的薬の使用割合が増加し、術前の炎症がコントロールされるようになった³⁾。また、薬物治療で炎症が抑制されることにより、傍関節性骨粗鬆症を伴う典型的な関節リウマチのX線所見ではなく、骨棘形成や軟骨下骨の硬化に代表される変形性関節症様のX線所見を呈する関節リウマチ患者が増加している^{10,11)}。炎症の抑制や骨質の改善により、今後は関節リウマチ患者に対する人工関節全置換術の成績向上が期待される。

3. 周術期の抗リウマチ薬管理

「関節リウマチ診療ガイドライン 2024」¹²⁾では、整形外科手術の周術期にメトトレキサートを休薬しないことが推奨されている。一方で、周術期における生物学的製剤の継続は手術部位感染、創治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は生物学的製剤を休薬することが推奨されている。感染を予防するという観点からは周術期において生物学的製剤を含む分子標的薬の休薬が望ましいことは明らかであるが、休薬により関節リウマチの再燃が生じるおそれが

表 1 米国リウマチ学会 / 米国股関節・膝関節学会ガイドライン 2022 ー人工股関節・膝関節全置換術を受ける関節リウマチ患者における周術期の抗リウマチ薬管理ー(文献 13 の Table 2 より本邦で承認されている薬剤および用法のみを一部抜粋)

分子標的薬	投与間隔・用法	最終投薬から手術を推奨する タイミング
インフリキシマブ(レミケード [®])	4, 6, or 8 週間	5, 7, or 9 週目
アダリムマブ(ヒュミラ [®])	2 週間	3 週目
エタネルセプト(エンプレル [®])	1 週間	2 週目
ゴリムマブ(シンボニー [®])	4 週間	5 週目
アバタセプト(オレンシア [®])	4 週間(静注) 1 週間(皮下注)	5 週目(静注) 2 週目(皮下注)
セルトリズマブ(シムジア [®])	2 or 4 週間	3 or 5 週目
トシリズマブ(アクテムラ [®])	4 週間(静注) 1 週間(皮下注)	5 週目(静注) 2 週目(皮下注)
トファシチニブ(ゼルヤンツ [®])	1 日 2 回	4 日目
バリシチニブ(オルミエント [®])	1 日 1 回	4 日目
ウパダシチニブ(リンヴォック [®])	1 日 1 回	4 日目

あるため、世界各国のガイドラインは各薬剤の投与間隔、半減期を考慮した休薬を推奨している。休薬期間に関して日本国内における明確なガイドラインはないため、参考として米国リウマチ学会 / 米国股関節・膝関節学会のガイドライン¹³⁾を一部抜粋し表 1 に示す。術後は創が治癒し手術部位を含め感染がないことを確認したうえで、分子標的薬を再開することが推奨されている。

4. 薬物治療と足部手術

股関節や膝関節などの大関節に対する手術が減少する一方で、手関節・手指および足関節・足趾の手術は減少していない^{14,15)}。大関節の破壊が抑制されたことにより小関節に対する手術ヘニーズが移行している可能性が指摘されている。薬物治療の進歩は、手術数だけでなく術式にも変化をもたらした。関節炎を十分に抑制できる薬剤がなかった時代には、骨破壊を伴う前足部変形(外反母趾や中足趾節関節背側脱臼、図 1A)

に対して、中足骨頭を切除する切除関節形成術(図 1B)が盛んに行われていた。この術式でも、整容的に改善し中足骨頭の突出による足底胼胝(べんち)が消失するため患者満足度は比較的高い。

最近では、関節の炎症や腫脹により靱帯などの軟部組織が弛緩し関節偏位・脱臼を生じて、その後に関節炎が抑制され骨破壊を免れた前足部変形(図 2A)を目にすることが少なくない。骨破壊を伴わない前足部変形は、関節を温存できる矯正骨切り術(図 2B)の良い適応である。関節温存術は足底胼胝が消失するだけでなく、切除関節形成術に比べて自然な歩容を再獲得することができ、患者満足度も高いことが報告されている¹⁶⁾。ただし、関節温存術後に関節炎が再燃し骨破壊が起こると関節の形態や機能が損なわれるため、術後も長期にわたり適正な薬物治療が必要である。



図1 切除関節形成術を施行した前足部変形(名古屋大学 整形外科 鈴木望人先生よりご提供)
(A)術前 矢頭：第2中足骨頭に骨破壊を認める。(B)術後

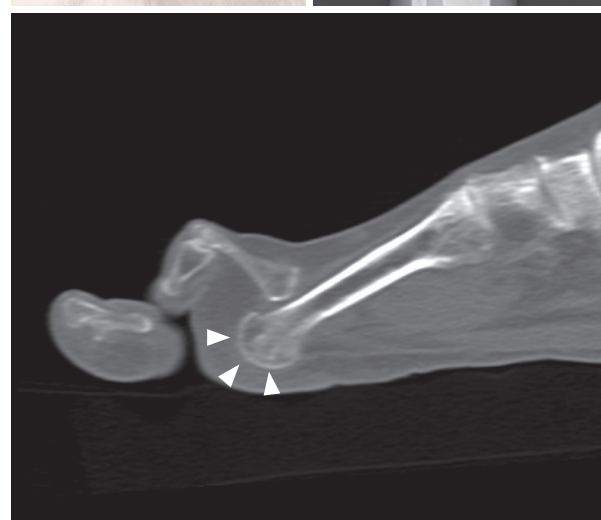


図2 関節温存術(矯正骨切り術)を施行した前足部変形
(A)術前 矢頭：第2中足骨頭に明らかな骨破壊を認めない。
(B)術後

おわりに

関節リウマチでは、薬物治療の進歩により関節炎の抑制が可能となり、手術に至るような関節破壊は減少している。ただし、関節リウマチ患者でも加齢に伴う運動器の変性は生じるため、関節リウマチ患者に対する関節手術がなくなることはない。関節リウマチ患者の quality of life をさらに高めるためには、薬物治療と手術などの非薬物治療のコンビネーションが重要であり、内科、整形外科、多職種連携が必須である。

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) Smolen JS, et al. : Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 3-15.
- 2) 浅井秀司, 他 : 関節リウマチ治療の基本(手術療法). 中原英子, 金子祐子編. 関節リウマチ看護ガイドブック. 羊土社, 東京, 2019 : 107-110.
- 3) Asai S, et al. : Fifteen-year trends in the number and age of patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee and hip arthroplasty: A comparison study with osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2021 ; 31 : 768-771.
- 4) Cordtz RL, et al. : Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis* 2018 ; 77 : 684-689.
- 5) Jämsen E, et al. : The decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: a nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthop* 2013 ; 84 : 331-337.
- 6) Asai S, et al. : Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 ; 67 : 1363-1370.
- 7) Asai S, et al. : Concomitant methotrexate protects against total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2015 ; 42 : 2255-2260.
- 8) Cordtz RL, et al. : Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis* 2018 ; 77 : 281-288.
- 9) Böhler C, et al. : Rheumatoid arthritis disease activity and the risk of aseptic arthroplasty loosening. *Semin Arthritis Rheum* 2020 ; 50 : 245-251.
- 10) Asai N, et al. : Factors associated with osteophyte formation in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty. *Mod Rheumatol* 2020 ; 30 : 937-939.
- 11) Takeda R, et al. : Changes in knee joint destruction patterns among patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee arthroplasty in recent decades. *Clin Rheumatol* 2023 ; 42 : 2341-2352.
- 12) 日本リウマチ学会 : 関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社, 東京, 2024.
- 13) Goodman SM, et al. : 2022 American College of Rheumatology/American Association of hip and knee surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022 ; 74 : 1399-1408.
- 14) Matsumoto T, et al. : Trends in treatment, outcomes, and incidence of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: an observational cohort study using the Japanese National Database of Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2017 ; 44 : 1575-1582.
- 15) Tominaga A, et al. : Surgical intervention for patients with rheumatoid arthritis is declining except for foot and ankle surgery: A single-centre, 20-year observational cohort study. *Mod Rheumatol* 2023 ; 33 : 509-516.
- 16) Ebina K, et al. : Comparison of the effects of forefoot joint-preserving arthroplasty and resection-replacement arthroplasty on walking plantar pressure distribution and patient-based outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0183805.

特集

序文
神経難病治療の最前線

道 勇 学*

難病とは原因不明の希少疾患であり、効率的な治療法が未確立で生活面への長期にわたる支障を余儀なくされるものと定義されている。難病に対する政策事業は、1964 (昭和 39) 年の SMON 調査研究に端を発し、1972 (昭和 47) 年に難病対策要綱が策定されて、当初は SMON、ペーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、再生不良性貧血、多発性硬化症、そして難治性肝炎の 8 疾病を対象としてスタートした。その後は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や脊髄小脳変性症など数多くの神経変性疾患が加えられ、さらに 2015 (平成 27) 年の難病法施行を機に大きく対象疾患が拡大されて、五十三年を経た現在は 348 疾患を数える。神経難病の克服研究のトレンドにおいては、遺伝子発現プロファイリング技術やゲノムワイド関連解析 (GWAS) の導入、RNA 編集技術、iPS 細胞 (iPSC) の登場による神経変性病態の再現・モデル化と効率的創薬を目指した Drug repositioning/repurposing、さらには疾患特異的バイオマーカーの開発など、目覚ましく進歩する分子遺伝学、遺伝子工学的手法の導入が、数々の神経難病の病因究明および分子病態機序解明に大きく貢献した。この間、それまでは機序が全く不明であった神経難病の病態が次々と明らかにされ、2010 年代

からはこれらの治療標的分子に対する実験的アプローチが盛んに行われることとなって、特に Precision medicine, 病態修飾・抑止治療 (DMT) のことばの下、2015 年頃からの治療法開発の躍進には目を見張るものがある。

本特集では「神経難病治療の最前線」と題し、愛知県下 4 大学 8 人の神経難病エキスパートに最新かつ先進の治療動向についての寄稿をお願いした。先ずは、定石の治療薬となっているリルゾール、エダラボンに引き続き、孤発性の病態機序に基づく進行抑止が大きく期待される治療薬開発および家族性・遺伝性における原因遺伝子発現抑止薬トフェルセンの認可など、その進歩が目覚ましい ALS については、我が国のレジストリ研究 JaCALS を牽引する愛知医科大学神経内科の熱田直樹教授に寄稿をお願いした。また、リュープロレリンによる異常アンドロゲン受容体機能抑止治療が確立したポリグルタミン病である球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) については、2007 年の JASMIT 研究立ち上げから十年をかけて医師主導治験を完遂した立役者である名古屋大学神経内科の勝野雅央教授に、そして発症前早期治療への道標となった脊髄性筋萎縮症 (SMA) については、本症 RNA 制御治療開発者の一人である名古屋大学神経内科の佐橋健太郎准教授にお願いした。神経難病の中で患者数が最も多い、Parkinson 病 (PD) の病態抑止治療および患者の QOL を大きく改善する先端治療については、日本における PD 医療の第一人者である愛知医科大

— Key words —
神経難病, 病態修飾治療

* Manabu Doyu: 愛知医科大学神経内科 特命教授

学病院パーキンソン病総合治療センターの斎木英資教授に、孤発性神経変性疾患の低頻度 variation に焦点を当てた GWAS 解析からコエンザイム Q10 の臨床治験へとその治療開発が一步前進した多系統萎縮症(MSA)については、本疾患の国際的オピニオンリーダーである藤田医科大学脳神経内科の渡辺宏久教授に最近の進捗についての解説をお願いした。さらに、超高齢社会における喫緊の克服課題であり今や進行抑止の治療が定着しつつあるアルツハイマー病(AD)については、長年に亘る認知症疾患研究および豊富な臨床経験を持つ名古屋市立大学神経内科の松川則之教授に寄稿を依頼した。加えて、近年における抗体薬治療の進歩が著しい多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害(MS・NMOSD)、ならびに異常トランスサイレチンの siRNA 治療により予後が大きく改善されつつある遺伝性 ATTR アミロイドーシス(FAP)については、それぞれ神経内科領域の第一線で活躍する藤田医科大学ばんだね病院脳神経内科の伊藤瑞規教授と名古屋市立大学医学部附属西部医療センター脳神経内科の大喜多賢治准教授にお願

いした。

今回の特集に組んだ神経疾患以外にも、ミトコンドリア病に対するタウリン、クロウ・深瀬症候群(POEMS)に対するサリドマイド、Duchenne 型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸治療など、種々の病態抑止治療が着々と進められている。また、病態基盤研究の分野では iPSC を応用した 3D オルガノイド技術が確立しており¹⁾、今後の神経系難病克服への道は、脳オルガノイドを融合させたアセンブロイドによる神経ネットワーク機能解析という新たな研究視点に基づいた画期的難病治療法の開発へと向かうことが予想され、近い将来、その成功が大いに期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Lancaster MA, et. al: Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science. 2014 ; 345 : 1247125.

特集

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

熱田 直樹*

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は代表的な神経難病であり、治療法の無い疾患の代名詞となってきた。現在においても根治治療は存在しないが、進行の抑制を期待できる治療開発が活発になっており、2024年には薬剤が2種類承認されるなど創薬が進んでいる。また、栄養、呼吸障害への対応やリハビリテーションの導入、コミュニケーション支援など診療・ケアとして行うべきことは数多くあり、「日本神経学会 ALS 診療ガイドライン 2023」¹⁾としてまとめられている。新規薬剤の紹介を含め、現在の ALS 診療の概要を説明する。

I. ALS はどのような疾患か

ALS は上位および下位運動ニューロンの進行性変性を特徴とする神経変性疾患である。全身の骨格筋の筋力低下、筋萎縮、痙性の進行による運動機能低下・喪失が症状の中心となる。

初発症状およびその後の進展は患者ごとに多様であり、片側の上肢筋力低下で発症する例が最も多いが、下肢筋力低下、構音障害等の球麻痺症状、頸部筋力低下や呼吸筋麻痺症状から始まる例など様々である。症状は一貫して進行性

であり、初発部位から隣接する部位へと筋萎縮、筋力低下が拡大していく。多くの場合、進行性の体重減少を伴う。

進行すると身の回りの動作、整容、移動、摂食動作さらには排泄など日常生活動作の自立が困難となり、球麻痺による嚥下障害から栄養障害や誤嚥性肺炎のリスクが増し、構音障害や書字困難によるコミュニケーション障害も問題となる。やがて呼吸筋麻痺から呼吸苦、呼吸不全が生じ、死因は呼吸不全が多い。症状の進行速度は相当な個人差があるが、週単位や月単位で悪化を自覚することが多い。

進行に伴い、全身の骨格筋が侵されるが心筋は障害されないため、胃瘻などで栄養を維持し、気管切開を伴う人工換気療法 (tracheostomy invasive ventilation: TIV) を導入すると、生存期間をかなり延長できる可能性がある。

発症から死亡もしくは TIV を導入するまでの期間中央値は約 4 年²⁾である。ただし個別患者での予後は相当に多様であり、発症から 1 年以内に呼吸不全に至る患者もいれば、発症から 10 年以上 TIV なしで生存する患者もいる。TIV を実施すると生存期間中央値が 7 年程度延長³⁾することが示されており、10 年以上人工呼吸器を装着して生きる例も珍しくない。ただし、呼吸器装着後も ALS 自体は進行するため、身体のどこも動かすことができない閉じ込め症候群となる可能性がある。ALS において外眼筋は侵されにくく、眼球運動障害を生じにくいことが特徴であるが、長期経過例では眼球も動かなくなることがある。

— Key words —
筋萎縮性側索硬化症, *SOD1* 遺伝子, 高用量メコバラミン

*Naoki Atsuta: 愛知医科大学医学部内科学講座 (神経内科) 教授

以前には ALS 患者では認知機能障害は原則として生じないとされていたが、特に長期の経過に伴って前頭側頭葉機能障害が認められることがある。前頭側頭葉機能障害として、遂行機能障害(目的を持った一連の作業を効果的に成し遂げる能力の障害)、相手の感情や立場などを読み取る情動認知能力の低下、言語機能の低下、興味の喪失、無気力、脱抑制、怒りっぽさ、自己中心的な振る舞いなどが出現することがある。重度の記憶障害や見当識障害をきたすことは稀である。

II. 診療の一般方針

診療においては、進行抑制薬の投与、進行する症状と日常生活動作機能障害に対して多職種共同での支援体制構築、栄養・呼吸の状態把握と対応、適切な対症療法が必要である。これらに加えて侵襲的、非侵襲的処置をどこまでどのように受けていくかというインフォームドコンセントの積み重ねが重要となる。TIV は患者の生存期間を大きく変えうる処置である一方で、我が国において TIV の導入を選択する ALS 患者は 2~3 割であり、TIV 導入を行わずに寿命を迎える患者は多い。TIV 導入を行う場合の生活、支援体制、行わない場合の呼吸苦などへの対症療法のあり方など必要な情報を適宜提供し、意思決定を継続的に支援する必要がある。

III. 進行抑制薬

ALS の進行抑制薬として承認されている薬剤はリルゾール、エダラボン、高用量メコバラミン、トフェルセンの 4 剤ある。

リルゾール 1 回 50 mg 1 日 2 回朝夕食前内服は、ランダム化比較試験で 3 か月程度の生存期間延長効果³⁾が示されている。肝酵素上昇、間質性肺炎、食欲低下などの副作用が生じることがある。

エダラボン(商品名：ラジカット)は、60 mg 1 日 1 回点滴静注を 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与の後 14 日間休薬する。この投与方法での試験で、早期の患者群への 6 か月間の投与により、

プラセボ群に比して運動機能の低下を 2 か月程度遅らせる効果⁵⁾が示されている。連日の点滴投与が患者にとって大きな負担となっていたが、2022 年 12 月に経口懸濁剤が承認され、内服で使えるようになった。副作用を生じることは稀で比較的安全な薬剤であるが、腎機能障害、肝機能障害などの副作用に留意する必要がある。重篤な腎機能障害を認める場合は禁忌である。ALS 患者では全身の骨格筋量減少のために、血清クレアチニン値の低下が生じる。そのため、クレアチニン値のみで見ると腎機能障害を見落とす可能性がある。血清シスタチン C による推定糸球体ろ過量の算出を行うことが勧められる。

高用量メコバラミン(商品名：ロゼバラミン)は、メコバラミン 1 回 50mg を週 2 回筋肉内注射する。一回あたり一般的なメコバラミン注射液(500 μ g)の 100 倍量を投与する。発症一年以内の患者を対象とした我が国での医師主導治験で、ALS 患者の身体機能障害の進行抑制における有効性の結果⁶⁾をもとに、2024 年 9 月に承認された。メコバラミンは安全性の高い薬剤であるが、高用量メコバラミンにおいて通常量製剤と異なる特有の副作用は記載されていない。

ALS 患者の大部分は孤発性(家族歴が無い)であるが、5~10% の患者には家族歴がある。家族性 ALS の多くは単一遺伝子の変異が原因と想定されており、既に 30 種類以上の原因遺伝子が同定されている。我が国において最多の ALS 原因遺伝子は *SOD1* であり、家族性 ALS 患者の約 1/3 で *SOD1* 遺伝子変異を認める。孤発性 ALS 患者でも 2% 程度に *SOD1* 遺伝子変異を認め、*de novo* 変異の可能性や、*SOD1* 遺伝子変異の浸透率が低い可能性、何らかの理由で家族歴を把握できていないことなどが要因と想定されている。*SOD1* 遺伝子変異を有する ALS は常染色体顕性(優性)遺伝形式をとり、遺伝子変異により毒性のある機能を獲得した SOD1 タンパク質の蓄積が発症の原因になると考えられている。SOD1 遺伝子の発現を抑制し、SOD1 タンパク質の合成量を減少させるアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)製剤として開発されたのが、トフェルセ

ンである。

SOD1 遺伝子変異を有する ALS 患者に対するトフェルセンの国際共同第Ⅲ相試験⁷⁾の結果、有効性が期待できると判断され、2024 年 12 月に我が国で承認が得られた。トフェルセンは 1 回 100mg を髄腔内投与する。初回、2 週間後、4 週間後に投与し、以後 4 週間おきに投与する。髄腔内投与のための腰椎穿刺に伴う有害事象に加えて、脊髄炎、神経根炎、視神経乳頭浮腫、頭蓋内圧上昇、無菌性髄膜炎、腎障害、凝固系異常および血小板数減少などの副作用の可能性に留意する必要がある。

IV. 栄養管理

ALS 患者においては嚥下機能障害が無い段階から体重減少を生じることが多く、体重減少の程度が独立した生命予後因子であることが示されている⁸⁾。体重を維持するために高カロリーの食事を摂取することが生命予後を改善することを示唆する報告⁹⁾があり、積極的な高カロリー食の摂取を勧める。摂食嚥下障害が軽度であっても進行性の体重減少がある場合には早めに胃瘻造設を行い、経口摂取で不十分な栄養を胃瘻から投与するようにする。% FVC が 50% を下回ると胃瘻造設に伴うリスクが増すため、呼吸機能の低下を生じる前に実施する必要がある。体重、呼吸機能、嚥下機能の評価を行い、あらかじめ患者に意義を繰り返し説明しておくことで、導入の適切なタイミングを逃さないようにする。なお、TIV 導入後のような進行期においては低代謝状態となるため、摂取カロリー量を減らす必要があることを留意する。

V. 呼吸管理

呼吸症状が出る前に呼吸機能障害は出現進行するため、定期的な呼吸機能検査で肺活量を確認する。また肺活量が低下する前に夜間睡眠時の低換気が出現することがあり、夜間パルスオキシメーター、ポリソムノグラフィーが有用である。非侵襲的人工換気(non-invasive ventilation: NIV)は呼吸障害に伴う症状を緩和し、QOL の改

善につながりうることを示されている¹⁰⁾。朝の頭痛、夜間の睡眠障害に伴う日中の傾眠傾向、起坐呼吸、呼吸困難感など呼吸障害に伴う症状があれば NIV の導入を検討する。NIV の合併症として、マスクによる皮膚トラブル、吞気症が生じる可能性がある。進行すると唾液の誤嚥、痰量増加による気道クリアランス低下、球麻痺に伴う舌根沈下などにより有効な換気ができなくなることがある。その状況で終末期ケアに難渋する場合もあり、TIV 導入を希望しない場合の NIV 導入においては、進行期にも夜間などの間欠的使用にとどめるか、連続使用を行うか検討が必要である。

気管切開あるいは TIV 導入の意思決定がなされている場合、実施が可能であれば喉頭気管分離術などの誤嚥防止術を検討する。誤嚥防止術により発声機能を喪失するが、誤嚥は防止され喀痰吸引回数を減らし、患者の苦痛軽減、介護者の負担軽減をはかることができる。口腔・咽頭機能の状態によっては経口摂取が可能となる。手術の合併症リスクに加え吞気による鼓腸を生じることがある。TIV 導入のタイミングについて明確なエビデンスはないが、非侵襲的手段で呼吸不全や喀痰のコントロールができない場合に実施する。できれば緊急導入ではなく、待機的に導入することが望ましい。

進行期に呼吸苦が生じる場合にはモルヒネが有効である。2011 年 9 月に厚生労働省保険局より「筋萎縮性側索硬化症の呼吸困難時の除痛に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める」との通知が出されており、医療保険で使用可能である。塩酸モルヒネ 2.5mg/回 (PaCO₂ 60mmHg 以上では 1.25mg) で開始し、効果を実感するまで同量ずつ増量する。一回有効量が確認できたら効果が切れてきたところで追加(3~4 時間ごとに投与)することで 1 日必要量を確認する。1 日必要量を見積もったら、その用量で硫酸モルヒネに切り替えて分割定期投与し、苦痛を感じる時には塩酸モルヒネをレスキューとして用いる。レスキューの必要量により硫酸モルヒネ定期投与量を加減する。持続注射に切り替え

るときには1日量として、経口(経管)投与量：
注射量＝2～3：1をめやすとする。

VI. 生活指導とリハビリテーション

診療ケア体制にリハビリテーションを入れることは重要である。軽度から中等度の筋力低下に対しては過負荷にならない程度の筋力増強訓練は有効である可能性がある。関節可動域訓練は全病期を通じて有用である。ALS患者では痙性や筋力低下により関節可動域制限が生じやすく、痛みを伴うことが多い。ストレッチ運動やマッサージは痛みや筋緊張の軽減につながる。HAL®医療用下肢タイプを装着しての歩行訓練は保険適用があり、歩行の改善維持に有効である可能性がある。可能であれば呼吸リハの導入も検討する。

構音障害や上肢の機能障害のために深刻なコミュニケーション障害が出現するため、音声言語機能や運動機能を失う前から、多職種の間でコミュニケーション支援機器の説明と準備を始めるよう留意する。また災害時の避難行動や避難先での生活に支障をきたすおそれがあるため、災害時の移動手段や必要な物品を平時から準備するように支援することが望ましい。

利益相反

日本神経学会運用指針に基づく COI

講演料：田辺三菱製薬株式会社

文 献

- 1) https://neurology-jp.org/guidelinem/pdf/als_2023.pdf?20231212
- 2) Watanabe H, et al. : Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015 ; 16 : 230-236.
- 3) Hayashi N, et al. : Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients undergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 ; 91 : 285-290.
- 4) Miller RG, et al. : Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012 : CD001447.
- 5) Writing Group : Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16 : 505-512.
- 6) Oki R, et al. : Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022 ; 79 : 575-583.
- 7) Miller TM, et al. : Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022 ; 387 : 1099-1110.
- 8) Janse van Mantgem MR, et al. : Prognostic value of weight loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 ; 91: 867-875.
- 9) Ludolph AC, et al. : Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2020 ; 87 : 206-216.
- 10) Bourke SC, et al. : Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006 ; 5 : 140-7.

特集

球脊髄性筋萎縮症(SBMA) Spinal and Bulbar Muscular Atrophy

山田 晋一郎^{*1} 勝野 雅央^{*2}

はじめに

球脊髄性筋萎縮症は、緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮、球麻痺を主症状とする遺伝性神経筋疾患であり、進行期には球麻痺や呼吸筋麻痺が顕在化し、呼吸器感染などにより死の転帰をたどる。国際的には Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA) もしくは Kennedy disease と呼ばれることが多く、通常は男性のみが発症し、女性は無症状あるいは生活に支障のない極軽度の運動機能低下をきたすにとどまる。本稿では SBMA の病態や臨床像を概説し、現在用いられているホルモン治療に加えて、骨格筋病態に着目した新規治療法の開発状況および今後の課題についても紹介する。

I. 疾患の疫学と病態

本邦における SBMA の頻度は人口 10 万人あたり 1~2 人と推定されており、2000~3000 人の患者が存在すると見積もられているが、筋萎縮性側索硬化症(ALS)など他の疾患と誤って診断されている例が少なからず存在すると考えられ

ている。また、先住民族の血を引く西部カナダ人においては、創始者効果により有病率が人口 10 万人あたり 147 人と推定されており、大規模ゲノムコホートによる研究では有病率がこれまでの 4 倍以上に達するとしている報告もあることから、遺伝子変異保有者はこれまで考えられているより多く、浸透率は低い可能性も指摘されている^{1,2)}。

SBMA の原因は、アンドロゲン受容体(AR)第 1 エクソン内の CAG 繰り返し配列(CAG リピート)の異常伸長である。AR 遺伝子の CAG リピート数は正常では 9~36 であるが、SBMA の患者では全員 38 以上に伸長しており、CAG 繰り返し数が長いほど発症年齢が若年となる傾向がある。SBMA と同様に CAG の異常伸長を原因とする疾患としてハンチントン病や脊髄小脳失調症が知られており、これらポリグルタミン病と呼ばれる疾患群では、異常伸長したポリグルタミン鎖を有する変異蛋白質が神経細胞内に集積することが共通する病態と考えられている。SBMA において病因蛋白質である変異 AR 蛋白質は、熱ショック蛋白質等の蛋白質と複合体を形成し不活化された状態で細胞質に存在するが、リガンドである男性ホルモンの存在下では、これらの蛋白質と離れて核内へ移行し集積することが病態の根幹と考えられており(図 1-A)³⁾、運動ニューロンと骨格筋の双方において変異 AR が細胞障害を惹起すると考えられている(図 1-B)。

—Key words—

球脊髄性筋萎縮症, 変異 AR, ホルモン療法, 骨格筋病態, バイオマーカー

^{*1} Shinichiro Yamada : 名古屋大学医学部附属病院脳神経内科 病院講師

^{*2} Masahisa Katsuno : 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

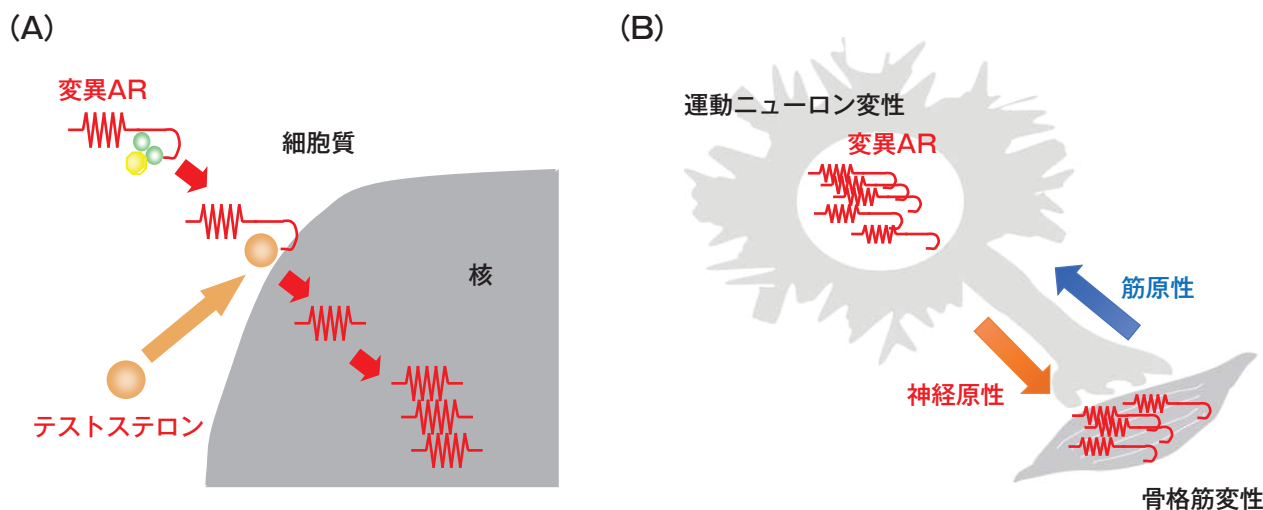


図1 SBMAの病態仮説

(A) テストステロン依存性の変異ARタンパク質核内集積

(B) 運動ニューロンと骨格筋の双方における変異ARによる細胞障害

II. 臨床像と診断

緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮や球麻痺が主症状であり、30～60歳を中心に発症する。神経障害のほか、女性化乳房、睪丸萎縮に代表されるアンドロゲン不応症状を合併するのが特徴的であり、球麻痺に起因する呼吸器感染が死因となることが多い。主な症状は、四肢の近位を中心とした筋力低下・筋萎縮と球麻痺であるが、顔面や頸部などの筋肉の随意収縮時に線維束性収縮が増強する現象(contraction fasciculation)も特徴的な所見のひとつである。筋力低下の自覚の前に手指の振戦や有痛性筋痙攣、寒冷麻痺などがしばしば先行する。また、短期間の呼吸困難感を自覚する喉頭痙攣をきたすことがあり注意が必要である。腱反射は全般に低下し、Babinski徴候は陰性である。同じ運動ニューロン疾患であるALSとは異なり、下肢振動覚低下などの感覚障害を伴うことが多い⁴⁾。

血液検査では血清クレアチンキナーゼ(CK)値が高値を示すことが多く、その他トランスアミナーゼの上昇や脂質異常症などもみられることがある。筋肉の変性や萎縮により、疾病の進行

とともに血清クレアチニンが低下することは知られているが、筋力低下の前から血清クレアチニン値は低下していることが明らかとなり、発症前の潜在的な病態進行を反映するバイオマーカーとして注目されている⁵⁾。この筋変性は、筋萎縮すなわち全筋量の減少によって特徴づけられるが、全筋量の減少に加えて、SBMA患者の筋肉は除脂肪組織から脂肪への置換が進行していることが示唆されている⁶⁾。したがって、全筋量と脂肪置換を統合した指標である除脂肪筋量をMRIにより評価することで、より鋭敏な定量的バイオマーカーとして利活用する研究も進められている。心電図では約10%にBrugada型異常がみられ、一部の患者では失神や突然死をきたすことがある⁷⁾。

このように、SBMAは純粋な下位運動ニューロン障害のみならず骨格筋や全身臓器も障害されることが明らかになっていることから、種々のバイオマーカーを通じて、きめ細やかな全身の評価およびサポートが重要である。さらに今後は、早期病態を反映するバイオマーカーの探索や発症前診断の診療体制整備の構築が重要な課題である。発症前診断にあたっては、疾病の

医学的要件のみならず、来談者の理解度や支援体制などの状況を考慮し、慎重に対応する必要がある。近年の科学技術の進展によって、遺伝学的リスクを有する個体における疾患発症の予測が可能となり、さらには生殖医療における適用についても議論が展開されつつある。科学技術の応用は常に倫理的問題と一体化して議論することが重要であり、社会実装のためには、患者および取り巻く家族の遺伝リテラシー向上や患者会との双方向性コミュニケーション機会の創出、遺伝カウンセリングに関わる人材育成などが必要である。

Ⅲ. 病態モデルとホルモン療法

CAG リピートが 97 に伸長した全長のヒト AR 遺伝子を導入した SBMA の動物モデル (AR-97Q) は患者病態をよく反映しており、進行性の筋力低下や神経原性筋萎縮が認められる。これらの所見は雄でより強く観察され、雄マウスに去勢術を行うと、変異 AR 蛋白質の核内集積が著明に抑制され症状も改善する。また、テストステロン分泌を抑制する黄体形成ホルモン刺激ホルモンアナログであるリユープロレリン酢酸塩 (リユープリン[®]) の SBMA モデルマウスへの投与でも同様に症状が改善する³⁾。

モデルマウスにおける治療効果に基づき、SBMA 患者に対してリユープロレリン酢酸塩を投与するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験が行われ、リユープロレリン酢酸塩の投与により陰囊皮膚における変異 AR 蛋白質の核内集積が有意に抑制され、嚥下機能の改善を示唆する結果が得られた^{8,9)}。さらに、本臨床試験の継続投与期のデータ解析の結果から、リユープロレリン酢酸塩を長期に投与された患者では、自然歴に比して肺炎や死亡のリスクが低減されることが示唆されている¹⁰⁾。これらの結果をもとに治療薬としてリユープロレリン酢酸塩が薬事承認され、現在は、長期疾患修飾効果をリアルワールドで確認するために、製造販売後調査が実施されている。

Ⅳ. 骨格筋病態に着目した新規治療法の開発

リユープロレリン酢酸塩は disease-modifying therapy として極めて重要な位置づけであるが、一方で、SBMA を含む神経変性疾患では、症状発現のかなり前から病態が始まっていることが示唆されており、発症後に disease-modifying therapy を開始しても十分な効果が得られないと考えられている。また、リユープロレリン酢酸塩による性機能抑制や骨格筋のタンパク同化作用抑制などの観点からも、新たな治療薬の開発が望まれている。

近年、SBMA では運動ニューロンおよび骨格筋の相互作用異常が病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなっており、骨格筋病態に着目した新規治療法の開発が進められている。SBMA 患者のほとんどは寒冷で増強する運動症状を自覚しており、日常生活の妨げとなっていることから、寒冷曝露が運動機能や神経伝導検査に及ぼす影響を検討した結果、運動障害の病態が運動ニューロンや骨格筋における Na 電流異常によることが示唆されている¹¹⁾。Na チャネルブロッカーであるメキシレチン塩酸塩を用いた特定臨床研究では、上肢の運動機能や舌圧が改善していたことを踏まえ、2025 年 5 月現在、メキシレチン塩酸塩の有効性及び安全性を確認する多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が、名古屋大学を中心とした全国 6 大学において、医師主導治験として実施されている。

また、装着型サイボーグ HAL[®] (Hybrid Assistive Limb[®]) に代表されるように、SBMA において薬物療法と同様に重要であると考えられている運動療法は、いつ、どのような強度で実施するのが効果的かについては明らかとなっておらず、運動ニューロンや骨格筋に対する変異 AR 蛋白質の蓄積が惹起する影響も十分検討されていなかった。そこで、AR-97Q モデルマウスを用いて、発症前～発症早期における運動療法の効果を検証した結果、早期に低負荷の運動を一定期間行ったところ、運動を行っていない

マウスと比較して運動ニューロンや骨格筋における変異 AR 蛋白質の蓄積が抑制され、マウスの生存期間や運動機能が改善していた¹²⁾。また、早期の運動療法がマウス骨格筋の AMPK シグナルを活性化すること、および筋肉由来の培養細胞に薬剤を用いて AMPK シグナルを活性化した場合にも、運動と同様に変異 AR 蛋白質の蓄積が抑制されることが確認され、SBMA の新規治療につながることを期待されている。

おわりに

SBMA の女性保因者においては、筋原性酵素の逸脱や筋量低下をきたすことがないにもかかわらず電気生理学的には脱神経所見を認めることが明らかになっている¹³⁾。これは、SBMA の超早期において、骨格筋障害に先行して神経障害を呈する可能性を示唆するものであり、同時に SBMA 患者が運動機能の低下を自覚した際には、既に分子レベルにおいて神経変性が進行していることも意味している。これらを克服し、SBMA に対する治療法開発を進めるには、患者会や社会との協働を通じた診療体制構築、症状発現時期より前に患者の生体内で生じている生物学的変化を反映するバイオマーカーの確立や臨床指標の収集といった統合的アプローチが必要である。

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。

文献

- 1) Leckie JN, et al. : Highly elevated prevalence of spinobulbar muscular atrophy in indigenous communities in Canada due to a founder effect. *Neurol Genet* 2021 ; 7 : e607.
- 2) Zanolillo M, et al. : Unexpected frequency of the pathogenic AR CAG repeat expansion in the general population. *Brain* 2023 ; 146 : 2723-2729.
- 3) Katsuno M, et al. : Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 2003 ; 9 : 768-773.
- 4) Suzuki K, et al. : CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain* 2008 ; 131 : 229-239.
- 5) Hijikata Y, et al. : Biomarker-based analysis of preclinical progression in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2018 ; 90 : e1501-e1509.
- 6) Dahlqvist JR, et al. : Refining the spinobulbar muscular atrophy phenotype by quantitative MRI and clinical assessments. *Neurology* 2019 ; 92 : e548-e559.
- 7) Araki A, et al. : Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014 ; 82 : 1813-1821.
- 8) Banno H, et al. : Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 140-150.
- 9) Katsuno M, et al. : Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 875-884.
- 10) Hashizume A, et al. : Long-term treatment with leuprorelin for spinal and bulbar muscular atrophy: natural history-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 ; 88 : 1026-1032.
- 11) Yamada S, et al. : Mexiletine in spinal and bulbar muscular atrophy: a randomized controlled trial. *Ann Clin Transl Neurol* 2022 ; 9 : 1702-1714.
- 12) Hirunagi T, et al. : Exercise attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024 ; 15 : 159-172.
- 13) Torii R, et al. : Clinical features of female carriers and prodromal male patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2023 ; 100 : e84-e93.

特集

脊髄性筋萎縮症

佐橋 健太郎^{*1} 勝野 雅央^{*2}

内容紹介

研究成果の社会実装により、脳神経内科領域ではここ 10 年間で治療法開発が飛躍的に進んでいる。その中で脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) の疾患修飾薬が果たした功績は大きく、2016 年に先陣を切って核酸医薬であるヌシネルセン、続いて 2017 年に遺伝子治療用ウイルスベクター製品であるオナセムノゲン アベバルボベク、2019 年に低分子化合物であるリズジブラムが登場した。臨床試験及び実臨床の場において、乳幼児・小児患者の生命・運動機能予後に対し高い改善効果が示され、疾患経過のパラダイムシフトが起こっている。また新生児への発症前治療の重要性も明らかとなっており 1 日でも早い治療介入が重要視され、SMA 早期発見のための遺伝学的検査による新生児マススクリーニングが立ち上がっている。一方、治療による予後改善により小児期から成人期への移行医療の必要性が増している。よって運動機能の低下が長期にわたり進行した患者に対する治療有効性に関し、観察研究によるリアルワールドでの検証が必要となっている。

はじめに

SMA は脊髄・下部脳幹の運動ニューロンが変性し、進行性の四肢・体幹の骨格筋の萎縮が起こり、疾患修飾薬開発以前は、乳児期の死亡をもたらす遺伝性疾患のうち、最多の死亡数をもたらす疾患が SMA であった。出生約 1 万人に 1 人に発症し、国内患者数は約 1,700 人と推定されている。全ての細胞で発現し細胞生存に不可欠な SMN タンパク質の不足に起因するが、SMA における運動ニューロンの選択的変性機序は十分に解明されていない。一方、SMA 原因遺伝子や疾患修飾因子の同定により、SMA モデルマウスを活用した治療法開発研究が展開され、mRNA 前駆体スプライシング是正治療と遺伝子治療の確立に至った経緯がある。比較的迅速に前臨床研究成果から臨床試験に結びつき、治療効果及び安全性が証明されており、この SMA における成功が神経変性疾患の遺伝子治療開発を加速させている。

I. 遺伝的背景と病態

SMA は基本的に常染色体潜性遺伝形式をとり、*SMN1* 遺伝子のホモ接合型欠失や機能欠失病的バリエーションを原因とする単一遺伝子疾患である。*SMN1* ゲノム欠失は少なくとも mRNA エクソン 7 相当領域を含み、*SMN1* 遺伝子数つまりコピー数が 1 である保因者の頻度はアフリカ人種を除いてほぼ均一で全世界で約 50 人に 1 人と高率である。*SMN1* 欠失により翻訳タンパク質 SMN が

— Key words —

疾患修飾薬, 核酸医薬, 遺伝子治療, 低分子化合物, SMN2, スプライシング

^{*1} Kentaro Sahashi: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授^{*2} Masahisa Katsuno: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学教授

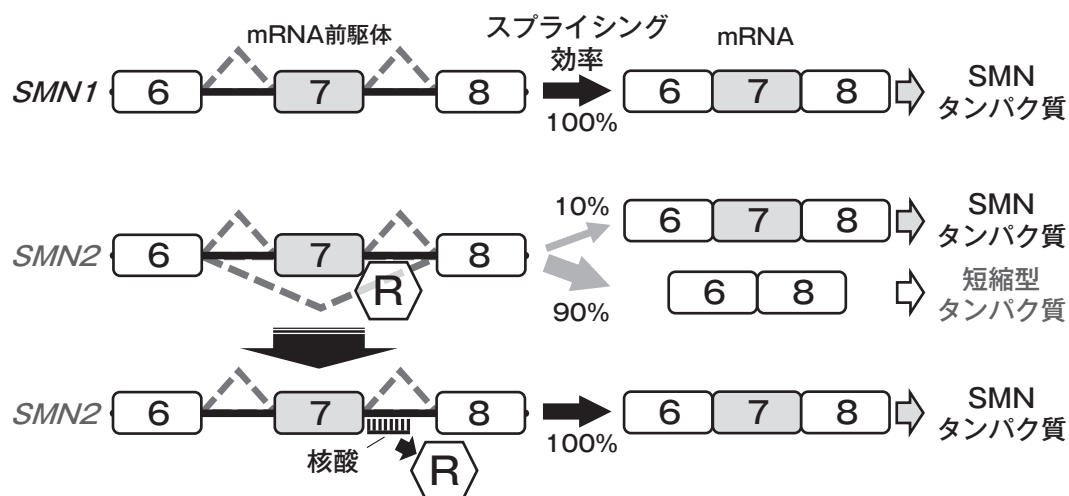


図 *SMN1*, *SMN2* のスプライシング様式とスプライシング治療

SMA では *SMN1* が欠損し, *SMN2* のみ存在する。核酸により, スプライシング抑制タンパク質("R")の結合が阻止され, *SMN2* のスプライシングが改善する。

四角はエクソン, 実線はイントロン, 点線はスプライシング様式を指す。

欠乏し運動ニューロン死がおこる。その結果, 体幹や四肢の近位筋優位の筋萎縮や呼吸筋麻痺, 嚥下障害がもたらされる。

临床上, 運動発達到達度, 次に筋力低下症状の発症年齢により SMA は主に I ~ IV 型に分類される。重症の I 型は SMA 発生全体の約 6 割を占め, 生後 6 ヶ月までに筋緊張低下, 哺乳力や啼泣の減弱などがみられ, 定頸が得られず, 寝返り及び座位が不能である。未治療では拘束性換気障害をきたし人工呼吸器装着なしでは寿命が平均 6 ~ 10 ヶ月と短く, 9 割は 2 歳を迎えることができない。II 型は生後 6 ~ 18 ヶ月齢に運動発達遅滞で発症し, 座位保持までの運動機能を獲得するが立位は不能である。成長に伴い, とくに思春期に側弯や関節拘縮が悪化し, また 12 歳頃までの肺活量低下の進行がそれ以降と比し速い。III 型は生後 18 ヶ月以降に下肢筋力低下で発症し, 筋萎縮・筋力低下が進行し日常生活上, 困難を余儀なくされる。自然歴のシステマティックレビューによると II 型では中央値 14.5 歳で座位が不能となり, 3 歳までに発症する III a 型, 3 歳以降に発症する III b 型ではそれぞれ中央値 13.4 歳, 44.2 歳で歩行が不能となる¹⁾。さらに希少な成人

発症の IV 型では運動機能低下は相対的に軽度で進行も緩徐であり, 呼吸・嚥下機能とも保たれる。本邦の患者調査では II 型が最多で 4 割を占め, 次いで I 型が 3 割を占めており, 治療法開発による生命予後改善により I 型患者数の増加が予想されており, 小児から成人に続く移行医療の需要が高まっている。

進化上, 生物においてはヒトのみが *SMN1* の重複遺伝子である *SMN2* を有するが, 選択的スプライシングによりエクソン 7 のスキッピングがおこるために *SMN2* からの全長型 mRNA の産生が中枢神経系で大幅に減少する。その結果, 全長型機能性 SMN タンパク質の発現は限定的であり, 大部分がエクソン 7 を欠く短縮型タンパク質となる SMNΔ7 が産生される(図)。さらに栄養状態や酸素化の悪化が *SMN2* エクソン 7 のスキッピングの増加をきたす病態も見出されている²⁾。SMNΔ7 は細胞内局在化異常, オリゴマー形成不全及び, SMNΔ7 固有のタンパク質分解シグナルにより不安定化をきたし分解を受けてしまうため非機能性である。

以上より *SMN2* は *SMN1* 欠失による SMN 欠乏を代償できないが *SMN2* は少量の SMN を産

生するため疾患修飾因子となり、*SMN2* コピー数が多いほど重症度が下がる傾向がある。*SMN2* が 2 コピー例の 8 割が I 型であり、3 コピー例はやや混在化し 5 割強が II 型、3 割が III 型、4 コピー例の 9 割が III 型であるとされるが³⁾、*SMN2* コピー数のみでは必ずしも SMA 型が決まるものではなく、さらなる疾患修飾因子の追加解明が必要である。また 4 コピーの患者を対象とした後方視的研究では発症年齢中央値は 3.0 歳と早期であり、また 95% 以上が成人以前に発症することが示されている⁴⁾。欧米・台湾の新生児マススクリーニングでは 4 コピー以上の例が 1/3 以上を占めることが見出されており³⁾、4 コピー例に対しても後述する発症前治療の介入検討の余地があると考えられている。

SMN は全ての真核細胞の生存に必須であり、とくに胎生期に高く発現する。*SMN1* 遺伝子は動物種間で保存され、SMN 機能としてスプライシング反応とヒストン mRNA プロセッシングに関わる低分子リボ核タンパク (snRNP) の生合成や、mRNA の軸索輸送・局所翻訳が見出されており、SMN 欠乏によるスプライシング障害や、局所翻訳障害によるアクチン動態障害などが提唱されているが、運動ニューロン脆弱性機序に関連するスプライシング異常などの解明には至っていない。また主にモデルマウスや患者研究により SMA には骨格筋ミトコンドリア障害⁵⁾や血管形成障害⁶⁾といった末梢組織⁷⁾の病態の存在も注目されているが、実臨床においては脊髄・脳幹の運動ニューロン病態と比較し治療標的としての重要性については依然不明な点が多い。しかし SMA では少なくとも運動ニューロンにおける SMN の発現回復が治療上必要と認められており、*SMN2* スプライシング是正核酸医薬 ヌシネルセンや低分子化合物 リスジプラム、*SMN1* 遺伝子治療用ウイルスベクター製品 オナセムノゲン アベパルボベクの開発と 2016～2019 年にかけての医薬品認可に至っている。呼吸補助を含む医療ケアやロボットスーツを活用したりハビリテーションなど技術向上の恩恵もあり、早期治療開始例の運動機能の大幅な改善に伴い、今後、中

長期的な視点から乳幼児・小児から思春期～成人に続く移行例の増加が見込まれている。

II. 治療法開発

核酸医薬の進展は化学合成や設計の技術革新と、臨床効果及び生体忍容性の獲得により実現され、SMA に対しアンチセンス核酸 (antisense oligonucleotide : ASO) 医薬 ヌシネルセンが社会実装されている。ASO は五炭糖やリン酸ジエステル結合の化学修飾により合成され、RNA 結合性、ヌクレアーゼ耐性が增強され、薬理効果、薬物動態、生物学的利用能が高められている。ASO は RNA とワトソン-クリック塩基対を形成し、タンパク質の RNA 結合や RNA 高次構造形成の阻害によりスプライシング制御を発揮する。

内因性 *SMN2* スプライシングを標的とする治療研究が進められ、エクソン 7 のスプライシングを効率良く改善する ASO-10-27 が同定された。ASO-10-27 は ス プ ラ イ シ ン グ 抑 制 因 子 hnRNPA1/2 のイントロン 7 への結合を阻害し、エクソン 7 インクルージョンを誘導する(図)。ASO-10-27 (薬剤名 ヌシネルセン) の髄腔内投与が I 型乳幼児、II 型・III 型小児患者対象の臨床試験で生命予後、運動マイルストーン達成に対し高い有効性を示し、中枢神経の SMN 発現回復の有効性が確認された。さらに 2 コピーあるいは 3 コピーの *SMN2* を有する発症前乳児に対し、さらに高い効果と安全性が証明され⁸⁾、発症前治療のコンセンサスが取れているが、遅発性の 4 コピー例に対する適用は得られていない。

ヌシネルセンに続き、外因性 SMN 誘導法として SMN cDNA を搭載した組替えアデノ随伴ウイルス 9 型ベクター (AAV9. 薬剤名 オナセムノゲン アベパルボベク) を用いた中枢神経の遺伝子治療が、発症前も含め 2 歳未満の患者に対し承認された。静脈内単回投与という利便性があり、末梢組織における SMN 発現誘導は一時的とされる。ヒトは 2 歳前後以降に AAV 感染を受けやすく、抗 AAV9 抗体陽性例は遺伝子導入効率に関わるため治療対象外である。最後に *SMN2* スプライシング治療用の低分子化合物であるリスジプラ

表 SMA 疾患修飾薬

承認医薬品	ヌシネルセン	オナセムノゲン アベパルボベク	リスジプラム
モダリティ	・核酸医薬 ・SMN2 スプライシング改善	・ウイルスベクター ・SMN1 遺伝子治療	・低分子化合物 ・SMN2 スプライシング改善
標的組織	中枢神経	中枢神経及び末梢組織	中枢神経及び末梢組織
投与方法	髄腔内投与	静脈注射	経口投与
留意事項	腰椎穿刺	抗 AAV9 抗体陰性例に限定	服薬アドヒアランス遵守
使用年齢	全年齢(発症前も含め)	2歳未満(発症前も含め)	全年齢(発症前も含め)

ムが開発された。作用機序として SMN2 エクソン 7 への U1 snRNP 結合促進や、RNA 結合タンパクの結合制御がエクソン 7 インクルージョンに寄与する。経口薬という利便性があり中枢神経も含め全身に作用する特徴があり、末梢組織に対する効果も期待されている(表)。

Ⅲ. 長期展望

疾患修飾療法の発症前新生児への高い効果が証明され早期発見のための全国新生児マススクリーニングが開始されており、診療のパラダイムシフトがおきている。しかし各療法の効果に関する比較試験は行われていない。現在骨格筋標的ミオスタチン阻害剤の開発も途上であり、治療効果の比較検証などを行い、筋をはじめとした末梢組織の病態及び治療標的の理解に迫ることが期待される。また、とくに重症Ⅰ型やⅡ型の運動発達・呼吸機能の予後改善と軽症化により新たなフェノタイプを呈する SMA の出現も予想されており、病型解析によりさらに大脳や骨形成、心筋などにおける病態可能性の探索も求められている。SMA 診療は新たなフェーズに突入しており、これまで困難であった患者のリアルワールドデータの長期に渡る収集が可能となり、治験では困難な治療薬の成人期に及ぶ長期的効果の検証が不可欠となっている⁹⁾。

緩徐に進行する SMA の成人期の時点では骨格筋の経年萎縮より、筋力が高度に低下し寝たきり・全介助状態の例が多く、運動機能に対する治療効果がみられにくい。運動機能評価スケール

のスコアの経年変化が乏しく、スコアのフロア効果もみられることが見出されている。よってこのような進行例に対し、現行のスケールでは微細な変化が検出できなく、その利用意義が議論されている。治療継続の判断の見極めのためにはやはりバイオマーカーも必要であり、神経障害を反映する髄液・血中ニューロフィラメントが発症前新生児や乳幼児患者の治療効果判定用バイオマーカーとして有望視されている。これに対し成人患者では未治療前のニューロフィラメント上昇や治療に伴う変化は乏しい。生後の発達早期の急速な神経変性が起こっている時期と異なり、高度の神経変性後の時点では、発達時期後の特有のバイオマーカーの開発が必要とされる。

おわりに

予後不良の SMA に対する治療開発の成功のその先には、疾患修飾薬を用いた長期治療と長期経過・進行例の治療の有効性と安全性に関するエビデンス創出と、並行して治療を通じた SMA の、とくに末梢組織の病態理解向上が必要となっている。SMA 自然歴と治療のリアルワールドデータの蓄積が患者個々における最適な治療法の選択や長期治療ゴールの設定に不可欠であり、さらに神経難病領域の核酸治療や遺伝子治療の先駆けかつロールモデルとして、医療分野の進展及び社会的ニーズへの呼応の面でも責務と考えられる。

利益相反

講演料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社, ノバルティスファーマ, Roche
指導料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社
原稿料: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会社
共同研究費: バイオジェン・ジャパン, 中外製薬株式会, Craif

文 献

- 1) Aponte Ribero V et al. : Systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: motor function, scoliosis, and contractures. *Neurology*. 2023 ; 101 : e2103-e2113.
- 2) Sahashi K et al. : TSUNAMI: an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals. *Genes Dev*. 2012 ; 26 : 1874-1884.
- 3) Calucho M et al. : Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 ; 28 : 208-215.
- 4) Vill K et al. : 5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with four copies of SMN2. *J Neurol*. 2024 ; 271 : 2787-2797.
- 5) Rapolone M et al. : Impaired muscle mitochondrial biogenesis and myogenesis in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol*. 2015 ; 72 : 666-675.
- 6) Somers E et al. : Vascular defects and spinal cord hypoxia in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2016 ; 79 : 217-230.
- 7) Hua Y et al. : Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*. 2011 ; 478 : 123-126.
- 8) De Vivo DC et al. : Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019 ; 29 : 842-856.
- 9) Sahashi K et al. : The Japan Registry for Adult Subjects of Spinal Muscular Atrophy (jREACT-SMA): protocol for a longitudinal observational study. *JMIR Res Protoc*. 2022 ; 11 : e38878.

特集

パーキンソン病 細胞移植治療を中心として

斎木英資*

はじめに

パーキンソン病(PD)は中脳黒質のドパミン作動性神経細胞の脱落変性を特徴とする神経変性疾患であり、主に運動緩慢、筋強剛、振戦、姿勢反射障害といった運動症状を呈する。治療はL-ドパ製剤などの薬物治療や視床下核脳深部刺激(deep brain stimulation: DBS)などによる対症療法が中心であり、疾患修飾治療の実現が待ち望まれている。こうした中で7年前から取り組まれていたinduced pluripotent stem cells (iPS細胞)を用いたPD患者に対する医師主導治験の結果が2025年4月に公表され、注目を集めている。本稿では、PDに対する細胞移植治療の黎明期から現代に至るまでの変遷を概説するとともに、iPS細胞やES細胞を用いた最新の臨床試験を軸に、その意義と臨床的展望、さらに個別化医療との統合、DBSとの使い分け、早期診断と治療最適化、日本の研究体制の優位性と課題について論じる。

I. 細胞移植治療の黎明期と胎児中脳細胞移植

PDに対する細胞移植治療研究の端緒は40年以上前に遡る。1979年に6-hydroxydopamine (6-

OHDA)で作成した一側性のPDモデル免疫抑制ラットに17~18日齢の胎仔から切り出した中脳腹側部を側脳室に移植したところアボモルヒネによる回転行動が有意に減少し、組織学的所見では移植組織の生着とカテコールアミン陽性神経細胞および線条体や側坐核への神経突起の伸長も確認された。世界初の報告の一つとして、胎児脳神経移植が機能回復に寄与することを行動学的・組織学的に証明した¹⁾。87年には1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)で作成したアカゲザルPDモデルでの同種移植により運動機能改善、髄液中のL-ドパ濃度上昇と組織学的検討でのカテコールアミン作動性線維の増加傾向が報告された²⁾。88年にはヒト胎児中脳由来ドパミン神経細胞移植による6-OHDAで作成したPDモデル免疫抑制ラットでの行動改善と移植細胞の生着、ドパミン作動性のシナプス接続が確認された³⁾。

89年には早くも重症PD患者2例に胎齢9~11週のヒト胎児腹側中脳組織を一側の尾状核および被殻移植してシクロスポリンなどで免疫抑制したところ軽度だが有意な運動緩慢や歩行速度の改善した結果が報告され⁴⁾、その後、移植部位での[18F] 6-L-fluorodopa (18F-DOPA)の取り込み増加も確認されるなど⁵⁾、ヒトPD患者においても細胞移植が有効な治療手段となり得ることが報告された。その後の臨床研究では移植後改善した運動機能が10年以上維持される例が報告され⁶⁾ (図1, 2)、病理学的検討でも移植後14

— Key words —

パーキンソン病, 細胞移植, 再生治療

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

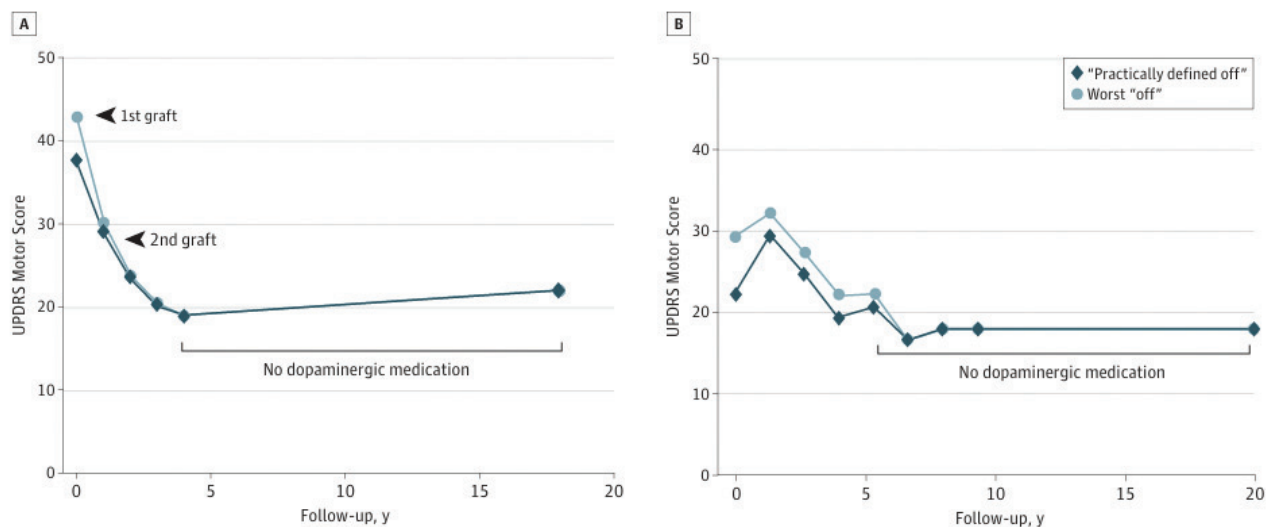


図1 ヒト胎児中脳細胞移植後、良好に経過した2症例の運動スコア

症例7は49歳時に罹病期間10年で5体の胎児由来の中脳細胞をまず左側被殻、1年後に右側被殻に移植し、48ヶ月後まで免疫抑制をおこなった。UPDRS運動スコアは移植前の“practically defined off”（パーキンソン病治療薬最終服用から12時間後の朝）時38点であった。移植後26ヶ月でL-ドパを中止して無治療となり、18年後の運動スコアは22点となっている。

症例15は54歳時に罹病期間12年で4体の胎児由来の中脳細胞を両側の被殻と尾状核に同時に移植し、20ヶ月後まで免疫抑制をおこなった。UPDRS運動スコアは移植前の“practically defined off”時23点であった。移植後4年でL-ドパを中止し、移植15年後の運動スコアは18点であった⁶⁾。

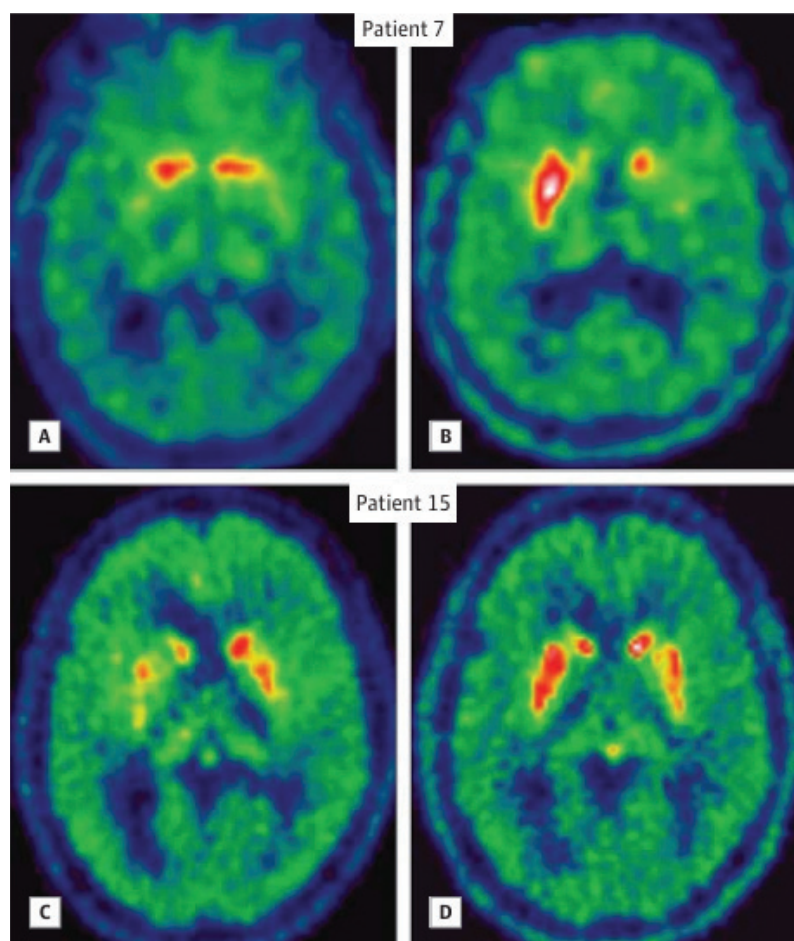


図2 移植前後の18F-DOPA PET画像

胎児中脳移植後に18F-DOPA PETによる線条体での取り込みが回復している。患者7と15の移植前が(AとC)、移植後が(BとD)⁶⁾。

年経過して症例において移植片におけるドパミン神経細胞の存在が確認された⁷⁾。このように1980年代を中心として、短期間で動物実験からオープンラベルのヒトPD患者に対する臨床試験まで急速に研究が進展した。

このため、その後米国で行われた二つの二重盲検試験に大きな期待と注目が集まったがいずれも有効性は示されなかった^{8,9)}。両試験共にヒト胎児中脳黒質ドパミン神経細胞を両側被殻に移植した群と穿頭のみで硬膜を貫通せず、移植を行わないプラセボ群を比較したが主要評価項目(主観的改善スコア, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)の運動スコア)に両群間で有意差を認めなかった。どちらの試験でも移植群での改善が期待されたほどではなく、細胞移植治療の開発戦略に見直しを迫るものであった。この2つの二重盲検試験を比較すると手法の細かな違いはあるものの、共通した結果と課題が浮かび上がってくる。第一に18F-DOPA PETでの取り込みがシャム群と比較して移植群では有意に増加していた⁸⁾ことから胎児ドパミン神経の移植は、PETや剖検上では生着し、再神経支配が形成されていることである。一方で、全体としては有意な臨床効果は得られていないが、若年や軽症の患者で改善効果が大きい傾向にあったこと、免疫抑制剤を中止後に悪化する傾向がみられたことから適応選択が極めて重要であり、有効性を担保するためにはより早期での移植や適切な免疫抑制が必要と考えられた。また、共通してドパミン補充治療中止下でみられる移植片由来のジスキネジアという新たな有害事象がみられ、セロトニン神経細胞や未分化細胞の混入による不適切な再神経支配がその原因となる可能性が指摘された。

II. 幹細胞由来ドパミン細胞への転換

中脳細胞移植には中絶胎児を要するという大きな問題点がある。PD患者1例の移植に必要な中脳組織を得るためには4~10体の中絶胎児が必要とされている。まず、それだけの中絶胎児の供給は極めて困難であるが、胎齢もそろえる

必要があるため更に実現は難しくなる。なによりも、一人の治療にそれだけの胎児の組織を用いることは少なくともわが国では倫理的に受け容れられないであろう。この制約を乗り越える手段としてEmbryonic stem cell (ES細胞)の応用が研究されるようになった。ES細胞もヒトの受精卵由来であることに変わりはないが、不妊治療の余剰胚から胚盤胞の内部細胞塊を培養して得られ、多能性と自己複製能を持つことから技術的・倫理的問題を低減することが出来ると考えられた。ES細胞は胎児中脳と異なり多能性幹細胞であることから培養による維持およびドパミン神経細胞への分化・誘導が必要であり、フィーダー細胞や効率的な分化のための培養液に用いる物質などが検討された。2005年にMPTPで作成したPDモデルカニクイザルにES細胞由来のドパミン神経細胞を同種移植したところ、移植後3か月で運動機能の有意な改善と18F-DOPA PETでの取り込み上昇を認め、組織学的検討でも移植細胞の生着とドパミン再生能を確認した研究結果が公表された¹⁰⁾。

2006年にマウスiPS細胞の研究が報告され、翌07年にはヒトでも樹立すると、胎児や受精卵を犠牲にしないことから研究の主体はiPS細胞に移行した。2017年にヒトiPS細胞由来ドパミン前駆細胞をMPTPで作成したPDモデルカニクイザルに移植して免疫抑制を行ったところ運動機能の有意かつ明確な改善と18F-DOPA PETでのKi値上昇を認め、生着細胞数との間に有意な正の相関を認めた報告がなされた¹¹⁾。この研究ではES細胞を用いた研究結果がヒトiPS細胞で再現されたのみならず、生着細胞数の飛躍的な増大(一側約2,100個¹⁰⁾; 約64,000個¹¹⁾)と運動症状改善効果の向上が示された。どちらの研究でも腫瘍形成や顕著な拒絶反応は観察されておらず、一定の安全水準が確保されていると考えられた。また、後者の研究ではPD患者由来のiPS細胞を用いた場合でも健常人由来のiPS細胞を用いた場合と運動症状改善に有意差がなく、臨床での自家移植の有用性が示されたことが注目された。

Ⅲ. 最新の臨床研究 : Sawamoto ら および Tabar らによる臨床試験

この結果を踏まえて京都大学は「iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いた PD 治療に関する医師主導治験」を 2018 年から開始した。その結果が第 I・II 臨床試験結果として 25 年 4 月 17 日に公表された¹²⁾。対象は 50~69 歳の PD 患者 7 名であり、主要評価項目は安全性および有害事象の発生で、副次評価項目として有効性が 24 ヶ月間観察された。1 名は安全性評価のみ、6 名が有効性評価の対象となった。移植細胞数は低用量群 3 名で $2.1\text{--}2.6 \times 10^6$ 細胞/側、高用量群 4 名で $5.3\text{--}5.5 \times 10^6$ 細胞/側であり、両側被殻に定位的に移植された。日本人で頻度の高い HLA ホモ接合体由来の iPS 細胞を用いて胎生期中脳ドパミン神経細胞への分化段階で一過性に発現する corin を標識としたソーティングでドパミン神経前駆細胞を精製し、タクロリムスを用いて移植 15 ヶ月後まで免疫抑制を行った。主要評価項目である安全性では重篤な有害事象なく、73 件の軽~中等度の有害事象がみられたが大半が軽度であり、最多は移植部位の痒みであった。腫瘍形成は認められず、MRI での異常増殖も観察されなかった。免疫抑制中止後も炎症所見がないことが PET でも確認された。有効性としては薬剤オフ時の MDS-UPDRS part III (運動症状スコア) が 6 例中 4 例で改善し、平均変化は -9.5 点 (-20.4%)、薬剤オン時は 6 例中 5 例で改善し、平均変化は -4.3 点 (-35.7%) であった(図 3)。Hoehn-Yahr grade は 4 例で最大 2 段階改善した。18F-DOPA PET での被殻の Ki 値は高用量群は +63.5%、低用量群は +7.0% 変化した(図 4)。7 例中 6 例でジスキネジアスコア(Unified Dyskinesia Rating Scale)が平均 12.3 点増加したが、オフ時にはジスキネジアがなく、オン時に発現したため薬剤性と推定されている。iPS 細胞由来のドパミン神経前駆細胞が生着し、ドパミンを産生し、腫瘍形成を引き起こさなかったことが示され、一部の患者で運動症状改善が示された。PD に対する iPS 細胞移植の安全性と臨床的有益

性が示唆される結果であった。

この論文と同時に米国を中心として行われたヒト ES 細胞由来ドパミン前駆細胞を移植した第 1 相臨床試験の結果が公表されている¹³⁾。その研究では Hoehn-Yahr grade がオン時に II、オフ時に III~IV の平均罹病期間 9 年の 12 名の PD 患者に対してヒト ES 細胞から GMP 下でドパミン前駆細胞を作成した後凍結保存し、直前に解凍して低用量群では片側 0.9×10^6 細胞、高用量群では片側 2.7×10^6 細胞を MRI ガイド下で両側被殻内に 9 回注入移植し、術前から 1 年後までタクロリムス、バシリキシマブ、プレドニゾロンで免疫抑制を行った。主要評価項目の安全性では腫瘍形成、異常増殖、脳出血などの重篤な細胞関連有害事象なく、全体で 78 件の治療関連有害事象がみられたが大部分は軽度または中等度であった。移植片由来のジスキネジアは認められなかった。副次評価項目の有用性ではオフ時の MDS-UPDRS part III の変化が低用量群で平均 -8.6 点、高用量群で平均 -23.0 点であった。薬剤治療下での良好なオン時間の変化は低用量群で +0.2 時間、高用量群で +2.7 時間であった。QOL をあらわす PDQ-39 のスコアは低用量群で変化なく、高用量群で平均 4.2 点の改善を示した。18F-DOPA PET では両群で被殻における取り込みが 18 か月時点で増加していた。異なる臨床試験であるため直接の比較はできないが、少なくともヒト ES 細胞臨床試験の高用量群では運動症状、QOL とともに臨床的に有意義と考えられる有効性が認められている一方でヒト iPS 臨床研究のようなソーティングを用いていないにも関わらず胎児中脳細胞移植の二重盲検試験で報告されていた移植片由来のジスキネジアが生じていない点が注目される。また、長期凍結保存が可能な「オフ・ザ・シェルフ(off-the-shelf)」型製剤の有効性・安全性が実証されたことは実臨床への応用を容易にする大きな進歩と考えることが出来る。

今回発表された臨床研究結果から幹細胞由来のドパミン前駆細胞は、PD 患者に安全に移植可能であり、腫瘍形成や重篤な免疫反応なしに少なくとも 1~2 年は生着・機能すると考えられ、

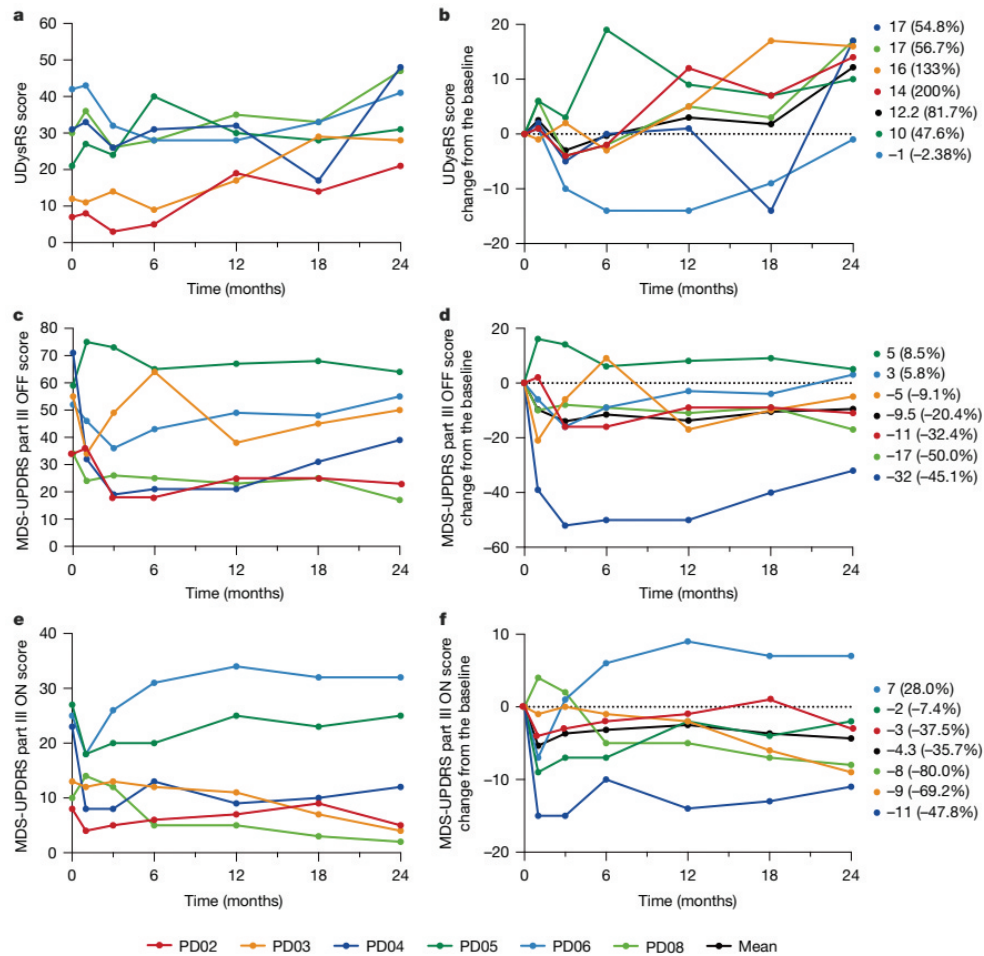


図3 臨床エンドポイントの経時的変化

a, b: 登録時(0ヶ月)から安全性評価のための観察期間終了時(24ヶ月)までの、各患者のUDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale, ジスキネジアの評価尺度, 低い方がジスキネジアが少ない)スコアの経時的変化。b: ベースラインからのスコア変化。平均値は黒線で示す。24ヶ月時点の絶対変化および相対変化(パーセンテージ)を右側に示す。c~f: 登録時(0ヶ月)から有効性評価のための観察期間終了時(24ヶ月)までの、各患者の投薬中止期(c, d)および投薬開始期(e, f)におけるMDS-UPDRS (Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part III による運動症状スコア(低い方が運動症状が軽い)の経時的変化。d, f: ベースラインからのスコア変化。平均値は黒線で示す。24ヶ月時点の絶対変化および相対変化(パーセンテージ)を右側に示す。

PET 画像でのドパミン代謝活性の回復と、MDS-UPDRS などの臨床スコアの改善が並行してみられ、細胞が機能していることの生体内証拠となった。胎児中脳細胞移植で大きな問題となった移植片由来のジスキネジアが発生しなかったことは、製剤中にセロトニン細胞や未分化細胞が混入していない成果と推測され、移植細胞の品質管理が重要であることを示している。Tabar らの高用量群でより顕著な改善を示していること

から移植細胞の量と臨床効果には正の相関がある可能性があり、今後は最適投与量の決定と個別化が重要となるであろう。免疫抑制が長期不要となるような HLA ホモ型、低免疫原性の iPS/ES 細胞の選定が進めば、管理が容易となり臨床実装が現実的となる。一方で、患者背景(年齢、疾患進行度、ドパミン受容体状態など)によって治療効果に差が出る可能性があり、適応症例の選定が次の課題となる。

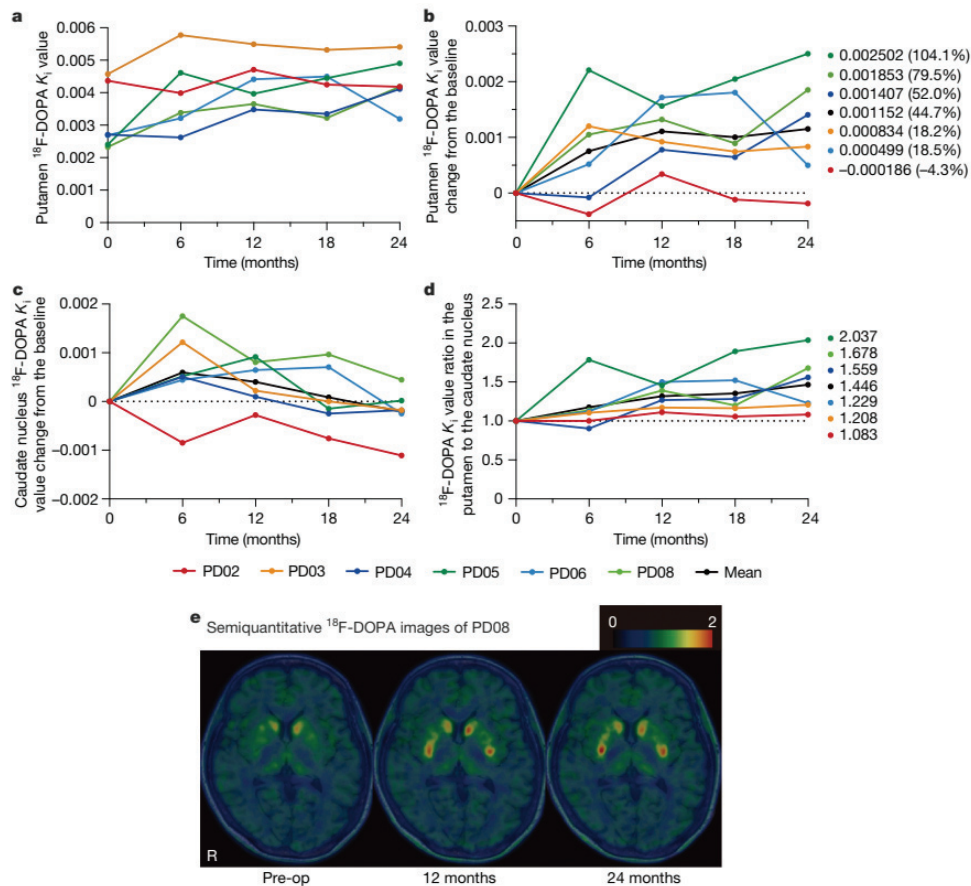


図4 ^{18}F -DOPA PET 画像によるドパミン合成

a, b: 登録時から 24 か月までの各患者および平均(黒線)の被殻における F-DOPA K_i 値(両側の平均)の経時的変化。c, d: 登録時から 24 か月までの各患者および平均(黒線)の尾状核における F-DOPA K_i 値(両側の平均)の経時的変化。b, d: 登録時からの相対的变化。e: 患者 PD08 において、トレーサー注入後 80~90 分で後頭部の背景信号を差し引き、その結果を後頭部活動で正規化することにより生成された半定量 F-DOPA 画像。両側の被殻における濃い緑色から赤色への色の変化は、F-DOPA の取り込みの増加を示しており、移植細胞によるドパミン合成を反映している¹²⁾。

IV. DBS との補完関係と個別化医療への接続

DBS は顕著なオフ時間改善効果を有するため、ウェアリング・オフを有する PD 患者に対する侵襲的治療として最も推奨度が高い¹⁴⁾が、症状日内変動やジスキネジアが生じていない患者は対象にならず、平均的な導入タイミングは罹病期間 10 年弱であり、疾患の進行を抑制する効果はない。これに対して、細胞移植は損失したドパミン神経を補充し、神経ネットワークを再構築

することで、病態修復を目指す根治的治療となり得る。両者は対立的ではなく、むしろ互いを補完する治療戦略と捉えることが出来よう。

グルコセレブロシダーゼをコードする GBA 遺伝子はゴーシェ病の原因遺伝子であるが、PD の最も重要な遺伝的リスク因子でもある。GBA 遺伝子変異は約 5~10% の PD 患者に認められる。GBA 変異を有する PD 患者は散発性 PD と酷似しているが、発症年齢が早く、認知症リスクが高い¹⁵⁾。GBA 変異を有する PD 患者でも、初期の運動症状に対する L-ドパ反応性は保たれるこ

とが多く、DBSは運動合併症に対して一定の効果を示す。Palらの研究では、GBA変異保有者では認知機能低下の進行がDBS導入後に加速する可能性があり、適応には神経心理学的評価と予後予測因子の慎重な検討が求められる¹⁶⁾。細胞移植治療は、黒質線条体系のドパミン神経を補充し、疾患の進行を修復することを目指す治療戦略である。GBA変異によるリソソーム機能障害がドパミン神経の変性を促進することが知られており¹⁷⁾、細胞移植によってその機能を部分的に補う可能性がある。ただし、GBA変異を有する患者においても、細胞移植が移植細胞における α -synuclein蓄積や病理伝播の影響を受けるかどうかは不明であり、現時点では対象症例を慎重に選定する必要がある。

V. バイオマーカーを用いた早期診断と導入タイミング

PDの診断は従来、臨床症状に依存していたが、発症前から病変が進行することが明らかとなり、早期診断の重要性が高まっている。 α -synucleinの蓄積、神経炎症マーカー、嗅覚障害、REM睡眠行動障害などが前臨床期の指標として注目されており、バイオマーカーの開発が加速している。Höglingerらの提唱するSynNeurGe基準や、CardosoらによるMDSのステージ分類では、生物学的指標に基づいた疾患の層別化が提唱されており^{18,19)}、細胞移植を適切なタイミングで導入する枠組みを提供する。これにより、移植細胞の効果が最大化され、不要な介入を回避できる可能性がある。

VI. 日本の研究体制と実用化に向けた課題

日本はiPS細胞研究において、京都大学iPS細胞研究所の設立などの政府主導の支援体制や臨床研究法による治験実施の制度整備を進めた。保険収載を見据えた条件付き早期承認制度や、細胞調製・輸送インフラの構築も進展している。一方で、細胞製造のスケラビリティ、コスト、全国レベルでの技術均質化といった課題が残る。iPS細胞臨床研究と同時に発表されたES細胞臨

床研究結果からも明らかな通り、欧米諸国のES細胞を用いた移植治療の開発も飛躍的に発展しており、既に製剤化が進んでいるなど競争は激しく、我が国の状況は楽観視できるものではない。細胞調製の現場で熟練技術者の確保や製造自動化の必要性が指摘されており、標準化と教育体制の構築が急務である。

細胞移植治療は、胎児細胞を用いた初期の試みから、ES/iPS細胞による精密で安全な臨床応用へと進展している。iPS細胞およびES細胞を用いた二つの臨床試験は再生医療が現実の治療手段として十分な可能性を有することを示した。今後は、より大規模な無作為化比較試験の実施、長期予後の評価、DBS・薬物治療との統合的アプローチの確立が求められる。個別化医療の観点からは、遺伝子型、病期、バイオマーカーに基づく患者層別化により、細胞移植の適応を最適化し、最大限の治療効果と最小限のリスクを実現することが期待される。細胞移植治療は、PD治療のパラダイムを根本から変える可能性を秘めている。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Perlow MJ, et al : Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science*. 1979 ; 204 : 643-7.
- 2) Bakay RA, et al : Biochemical and behavioral correction of MPTP Parkinson-like syndrome by fetal cell transplantation. *Ann N Y Acad Sci*. 1987 ; 495 : 623-40.
- 3) Clarke DJ, et al : Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease : ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res*. 1988 ; 73 : 115-26.
- 4) Lindvall O, et al : Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol*. 1989 ; 46 : 615-31.
- 5) Sawle GV, et al : Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease : PET [18F]6-L-fluorodopa studies in two patients with putaminal

- implants. *Ann Neurol.* 1992 ; 31 : 166-73.
- 6) Kefalopoulou Z, et al : Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease : two case reports. *JAMA Neurol.* 2014 ; 71 : 83-7.
- 7) Mendez I, et al : Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med.* 2008 ; 14 : 507-9.
- 8) Freed CR, et al : Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 710-9.
- 9) Olanow CW, et al : A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003 ; 54 : 403-14.
- 10) Takagi Y, et al : Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest.* 2005 ; 115 : 102-9.
- 11) Kikuchi T, et al : Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature.* 2017 ; 548 : 592-596.
- 12) Sawamoto N, et al : Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease. *Nature.* 2025 ; 641 : 971-977.
- 13) Tabar V, et al : Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease. *Nature.* 2025 ; 641 : 978-983.
- 14) Deuschl G, et al : European academy of neurology/movement disorder society-european section guideline on the treatment of Parkinson's disease : I. Invasive therapies. *Mov Disord.* 2022 ; 37 : 1360-1374.
- 15) Smith L, et al : GBA variants and Parkinson disease : mechanisms and treatments. *Cells.* 2022 ; 11 : 1261.
- 16) Pal G, et al : Parkinson disease and subthalamic nucleus deep brain stimulation : cognitive effects in GBA mutation carriers. *Ann Neurol.* 2022 ; 91 : 424-435.
- 17) Rossi M, et al : Classification and genotype-phenotype relationships of GBA1 variants : MDSGene systematic review. *Mov Disord.* 2025 ; 40 : 605-618.
- 18) Höglinger GU, et al : A biological classification of Parkinson's disease : the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2024 ; 23 : 191-204.
- 19) Cardoso F, et al : A statement of the MDS on biological definition, staging, and classification of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2024 ; 39 : 259-266.

特集

多系統萎縮症の早期診断と病態解明

渡辺 宏久^{*1}
水谷 泰彰^{*4}川畑 和也^{*2}
島 さゆり^{*5}伊藤 瑞規^{*3}
植田 晃広^{*6}

内容紹介

多系統萎縮症(MSA: multiple system atrophy)は、我が国で最多の脊髄小脳変性症という側面と、パーキンソン病と鑑別が必要な最多のパーキンソン症候群という側面を併せ持つ。背景病理として α シヌクレインの蓄積と、オリゴデンドロサイトの障害を特徴とする。近年、 α シヌクレインへの抗体療法を中心とした病態抑止治療の開発が進み、有望な治験結果も出てきている。このため、適切かつ幅広い施設で用いる事が可能な診断方法およびバイオマーカー開発、さらに α シヌクレインを超えた病態の解明が極めて重要である。ここでは、MSAの早期診断と病態解明について、我々のこれまでの取り組みを紹介する。

はじめに

多系統萎縮症(MSA)は、自律神経不全(起立性低血圧、排尿障害)、小脳性運動失調、パーキンソニズムを、経過中に種々の程度で認める神経

変性疾患である。Establishedの診断には自律神経不全の存在が必須であり、小脳性運動失調が主体の群はMSA-C、パーキンソニズムが主体の群はMSA-Pと分類される¹⁾。平均発症年齢は55～60歳である。日本人230例の検討では、発症から自律神経不全と小脳性運動失調もしくはパーキンソニズムが合併する時期の中央値は2年、平均予後は9年であった²⁾。MSAは、声帯の開大障害やジストニアなどに関連することがあり³⁾、突然死につながる症例も多いため、早期診断方法の開発と病態抑止治療の開発は世界の望みである。ここでは、私達の取り組んできたMSAの診断ピットフォールとなる臨床的特徴、MRI所見の特徴、治療法の開発と成功に必須となるバイオマーカー開発について紹介する。

I. MSAの診断ピットフォールとなる臨床的特徴

MSAの早期診断の実現には、「MSAの可能性に気づく」ことが第一歩となる。また、「MSAの臨床像の多様性」も知る必要がある。ここでは、多系統萎縮症の初期には「単」系統の異常を呈する場合が少なくないこと、高齢発症もありうることを中心にMSAの診断におけるピットフォールとなる点を整理したい。

1. Mono-system phase MSA

MSAでは、自律神経不全、小脳性運動失調、パーキンソニズムのいずれか単系統のみの異常で発

— Key words —
多系統萎縮症、バイオマーカー、超早期診断、セロトニン

^{*1} Hirohisa Watanabe: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 教授

^{*2} Kazuya Kawabata: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 講師

^{*3} Mizuki Ito: 藤田医科大学ばんだね病院 脳神経内科 教授

^{*4} Yasuaki Mizutani: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 准教授

^{*5} Sayuri Shima: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 講師

^{*6} Akihiro Ueda: 藤田医科大学岡崎医療センター 脳神経内科 准教授

症する症例を多く認め、また比較的長期間に渡って単系統のみの異常を呈する場合がある²⁾。我々は、この病型を mono-system phase MSA もしくは mono system atrophy と呼び、その存在を認識する重要性を指摘してきた⁴⁾。

具体的には、

- 1) 自律神経不全のみを呈する症例においては、純粹自律神経不全(pure autonomic failure)と、高度な自律神経障害を伴う進行期パーキンソン病との鑑別が重要となる。
- 2) 小脳性運動失調のみを呈する症例においては、家族性脊髄小脳変性症(hereditary spinocerebellar ataxia)や皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy)との鑑別が求められる。
- 3) パーキンソニズムのみを呈する症例においては、パーキンソン病(Parkinson's disease)や進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)などとの鑑別が不可欠である。

自律神経不全のみを呈する症例では、その段階で突然死を起こすこともある⁶⁾。小脳性運動失調のみを呈する症例では、他の脊髄小脳変性症に比して予後は不良で、パーキンソニズムのみを呈する症例では、パーキンソン病に比してL-Dパの効果が悪く、過度の頸部前屈や腰曲がりなども目立つため管理方針が大きく異なるため注意が必要である⁷⁾。更に、分子標的治療の開発成功には mono-system phase の段階で診断することが重要である⁸⁾。

2. 高齢発症 MSA

従来の MSA の診断基準では、75 歳以降の発症は診断を支持しない特徴に分類されていた⁹⁾。しかし、日本と韓国の共同研究において、病理学的に確定された MSA 165 例中 10 例(6.1%)は 75 歳以降(75.0 歳～80.8 歳)に発症していた。高齢発症例では 8 割がパーキンソニズム優位であり、予後も不良であった¹⁰⁾。2022 年の MSA 診断基準では、発症年齢の記載は削除されている¹¹⁾。高齢者で、パーキンソニズムを呈し、進行の早い症例では MSA も鑑別診断として挙げる必要がある。

3. 認知機能低下を呈する MSA

発症から 3 年以内に DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V)に基づく基準を満たす認知症を呈する症例は除外基準とされている。しかし、臨床家が、標準化された神経心理学的検査を用いて評価すると、MSA-P では、視空間・構成機能、語流暢機能、遂行機能、MSA-C では視空間・構成機能が健常者に比して有意に低下し、MSA-P では、その機能低下が、小脳性運動失調やパーキンソニズムの重症度とは独立して前頭前野の血流低下と関係していることを我々は指摘した¹²⁾。

全般的認知機能低下(ACE-R: ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION で 88 点以下)を伴う MSA の検討では大脳萎縮は示さず、拡散テンソル画像において、左前帯状回の白質線維の障害を認め、ACE-R の下位項目では記憶、語流暢性、言語と有意な相関を示した¹³⁾。安静時機能的 MRI を用いた検討では、小脳の中でも認知機能に関わるとされる第 VI 虫部小葉および第一脚(crus I)と内側前頭前野/前帯状回ならびに扁桃体/海馬傍回との機能的結合低下が全般的認知機能低下と相関することを見出した¹⁴⁾。

これらの結果は、小脳や白質などの変性が高次脳機能低下にかかわる、いわゆる皮質下性認知症を MSA は呈しうることを支持する。

II. MRI を用いた MSA の画像診断

MSA の診断基準において“established”のカテゴリーを満たすには、1)被殻、橋、中小脳脚、小脳(MSA-C では小脳は除く)のいずれかの萎縮、2)鉄感度の高いシーケンスを用いた被殻低信号、3) hot cross bun sign、4) 被殻もしくは中小脳脚(MSA-C では中小脳脚は除く)の拡散能上昇のいずれかが必要となる。

読影に際し、被殻では T2 強調画像で高信号の原因となるグリオーシスと同低信号となるフェリチンの沈着が共存するため、時に信号異常が相殺される可能性があること¹⁵⁾、加齢に伴って類似した信号変化を生じうること¹⁶⁾に留意する。Hot cross bun sign に類似した所見は、自己免疫

性疾患、血管炎、遺伝子疾患、他の神経変性疾患、感染症、脳梗塞、傍腫瘍性症候群などでも出現しうるため、臨床経過、神経所見、MRI 随伴異常所見を含めて総合的に判断する¹⁷⁾。

拡散能の上昇は、形態的な異常所見が出現する前から認めうることを我々も報告してきたが^{18, 19)}、読影法や拡散レベル上昇の判断に関する標準化も行われていない。この点は、1H-MR spectroscopy (MRS)でも同様で²⁰⁾、日常診療機器を用いた評価方法の確立が重要となる²¹⁾。

肉眼的な萎縮の評価は、定量性を欠き、特に軽微な萎縮の判断は容易ではない。3D T1 強調画像を用いることで、定量的に測定可能であるが、個別評価は困難であった。また、頭蓋の大きさ、性差、年齢などの個人差の影響を取り除くには、膨大な健常者データが必要であった。そこで我々は、岩手医科大学の山下との共同研究で、年齢、性別、頭蓋内容積などの影響を多変量回帰モデルで調整したうえで、各被験者の各ボクセル値を正規化し、健常者データから推定した回帰係数 β を $1\sim 8\text{mm}^3$ のボクセルに適用し、個々の被検者における予測ボクセル値と実測値の差をZスコアとして算出し、全脳および関心領域毎のZスコアマップを算出する手法 Individual voxel-based morphometry adjusting covariates (iVAC)の有用性をMSAとパーキンソン病において検証した²²⁾。iVACは、MSA-PとPDの鑑別では感度95.0%、特異度96.2%で、T2強調画像の信号変化所見と比較して感度を25%向上した。iVACは、Innsbruck医科大学の画像データを用いてもMSAとPDのみならず、MSAとPSPの鑑別にも有用であり²³⁾、現在、日本における多施設共同研究で、機種の違いや磁場強度の違いの影響を含めた検証作業を展開している。

Ⅲ. バイオマーカー開発を目指して

1. 嚥下に着目した臨床バイオマーカー開発

MSAの臨床的な進行指標としては、統一MSA重症度評価尺度(UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale)が幅広く用いられているが、UMSARSは、評価項目が多岐に渡り、

評価に時間も要するため、簡便な指標開発が必要である。嚥下障害は、MSAにおいて早期から出現し、進行性に増悪することから、その評価は進行のバイオマーカーになると期待される。長尾らは、Dysphagia Severity Scale (DSS)の有用性とUMSARSとの相関を検討した²⁴⁾。DSSは、1999年に才藤により提唱された、摂食嚥下障害を1~7点の7段階で評価する順序尺度指標で、臨床的に誤嚥のある場合は1から4の4段階、誤嚥のない場合は5から7の3段階に分類される。日本で幅広く用いられ、嚥下造影や嚥下内視鏡が行えない施設でも判定可能である。MSAにおいて、DSSはUMSARSと高い負の相関を示し、経時的に有意に低下したことから、臨床研究における進行評価に資する可能性がある。

2. セロトニン神経系に着目したバイオマーカー開発

これまで、我々は病初期に突然死したMSAの剖検例を検討し、延髄セロトニン神経細胞の脱落が突然死と関連していることを見出した⁶⁾。また、セロトニンの代謝産物である5-HIAA (5-ハイドロキシインドール酢酸)がMSAの髄液で高度に低下し、その低下の程度は自律神経機能障害、体軸症状、嚥下をはじめとした各種臨床指標と相関を認めることを明らかにした²⁵⁾。しかし、髄液5-HIAAの評価は侵襲的な検査であり、経時的に評価することは難しい。

この課題克服のため、我々は¹²³I-FP-CITに注目してきた。¹²³I-FP-CITは、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)でも使用可能で、線条体のドパミントランスポーターを可視化し、パーキンソン病やその他のパーキンソン症候群の診断に用いられている。¹²³I-FP-CITは、ドパミンのみならずセロトニントランスポーターにも親和性を有する。我々は、様々な撮像上の最適化を行うとともに、画像の分解能を高めることで、SPECTによるセロトニントランスポーターの定量的解析手法を確立した²⁶⁾。MSAにおける画像的・病理学的特徴も明らかにし、現在、論文を投稿中である。

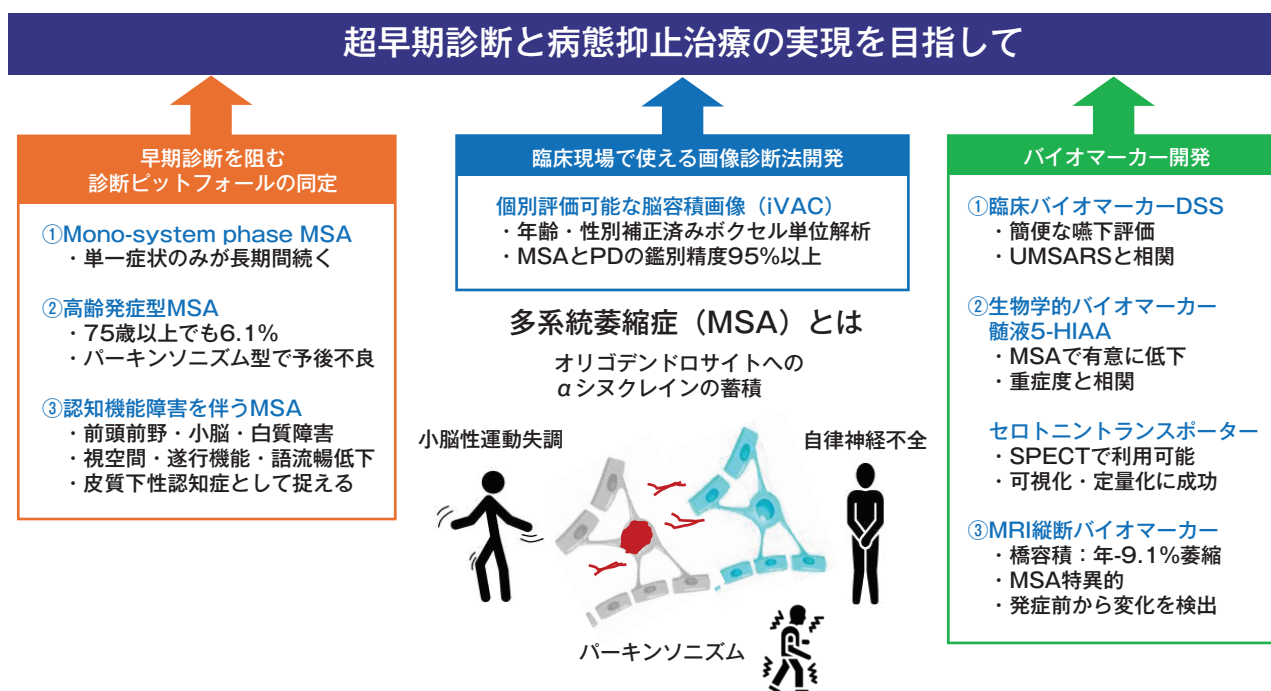


図1 超早期診断と病態抑止治療の実現を目指して

多系統萎縮症の病態抑止療法開発には、早期診断が重要である。多系統萎縮症は、早期には単系統に異常のみを呈する例が多く、高齢発症や認知機能低下例も少なくないため、早期診断を阻む、これら診断ピットフォールを理解することが大切である。一方、多系統萎縮症は決して頻度の低い疾患ではないため、臨床現場において、"多系統萎縮症に気づく"ことが出来るツールの開発が重要である。さらに、早期診断に資するバイオマーカー、セロトニンや嚥下など重症度や突然死にも関与する病態バイオマーカー開発が重要である。これらが統合することで、病態抑止治療の開発が加速すると期待される。

3. MSA-C における橋萎縮の縦断変化に着目したバイオマーカー開発

我々は、日本、フランス、オーストリアの国際コホートの縦断的3D-T1 MRI(計7回まで)データを用い、FreeSurfer の長期追跡パイプライン、線形および非線形モデルを適用することで、MSA における橋、脳幹、小脳皮質/白質、被殻などの経時的变化を検討した。結果として、橋の容積は他の小脳領域・被殻などに比べて同一被験者内での変動が最小、すなわち測定再現性が高いことが判明した。また、MSA-C 患者全例で年間平均 - 9.1%の橋容積減少を示し、健常者の平均 - 2SD 閾値(- 25%/年)を全例で下回った。橋容積の減少は発症前から緩やかに生じ、発症後早期には急速に、そして晩期には鈍化する非線形軌跡を描くことが判明した。橋容積は

MSA-C の進行を評価する良好なバイオマーカーになりうるとともに、超早期診断につながると期待される。

おわりに

私達の取り組んできた1) MSA における診断のピットフォール：mono-system phase MSA, 高齢発症 MSA, 認知機能低下を示す MSA, 2) MRI 読影上の留意点と iVAC の有用性, 3) セロトニン神経系の異常や橋の脳容積変化に着目した早期診断法開発の取り組みについて概説をした(図1)。

利益相反

筆者らは本論文について、開示すべき利益相反はない。

謝 辞

セロトニン受容体可視化手法において、指導をいただいている藤田医科大学放射線科、外山宏先生、乾好貴先生、市原隆先生、尚聡先生、石黒雅伸先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Watanabe H, et al : Multiple system atrophy : advances in diagnosis and therapy. *J Mov Disord.* 2023 ; 16 : 13-21.
- 2) Watanabe H, et al : Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* 2002 ; 125 : 1070-83.
- 3) Hirayama M, et al : Sequential constriction of upper airway and vocal cords in sleep apnoea of multiple system atrophy : low field magnetic resonance fluoroscopic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 ; 74 : 642-5.
- 4) Watanabe H, et al : Clinical and imaging features of multiple system atrophy : challenges for an early and clinically definitive diagnosis. *J Mov Disord.* 2018 ; 11 : 107-120.
- 5) Mabuchi N, et al : Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF) : comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 ; 76 : 947-52.
- 6) Riku Y, et al : Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death : pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol.* 2017 ; 264 : 2249-2257.
- 7) Watanabe H, et al : The possibility of rehabilitation treatment for dropped head syndrome associated with neurodegenerative diseases. *Jpn J Rehabil Mwd* 2025 ; 62 : 257-265.
- 8) 渡辺宏久, 他 : 多系統萎縮症治療開発 update. *神経治療* 2022 ; 39 : 460-463.
- 9) Gilman S, et al : Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008 ; 71 : 670-6.
- 10) Lee YH, et al : Later-onset multiple system atrophy : a multicenter asian study. *Mov Disord.* 2020 ; 35 : 1692-1693.
- 11) Wenning GK, et al : The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2022 ; 37 : 1131-1148.
- 12) Kawai Y, et al : Cognitive impairments in multiple system atrophy : MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008 ; 70 : 1390-6.
- 13) Hara K, et al : Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol.* 2018 ; 265 : 2079-2087.
- 14) Kawabata K, et al : Alterations in cognition-related cerebello-cerebral networks in multiple system atrophy. *Cerebellum.* 2019 ; 18 : 770-780.
- 15) Watanabe H, et al : Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology.* 2004 ; 62 : 671.
- 16) Watanabe H, et al : Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010 ; 25 : 1916-23.
- 17) Prasad S, Rossi M. The Hot Cross Bun Sign : A Journey Across Etiologies. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9:1018-1020.
- 18) Ito M, et al : Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2008 ; 271 : 40-6.
- 19) Ito M, et al : Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ; 78 : 722-8.
- 20) Watanabe H, et al : Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy : NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75 : 103-9.
- 21) 伊藤瑞規, 他 : 日常診療機器を用いた Parkinson 病関連疾患の診断と病態解明. *神経治療* 2022 ; 39 : 608-611.
- 22) Ebina J, et al : Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 ; 90 : 114-119.
- 23) Kawabata K, et al : A blinded evaluation of brain morphometry for differential diagnosis of atypical parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2024 ; 11 : 381-390.
- 24) Nagao R, et al : Correlations between dysphagia severity scale scores and clinical indices in individuals with multiple system atrophy. *Mov Disord Clin Pract.* 2025. doi : 10.1002/mdc3.70055.
- 25) Nagao R, et al : Correlations between serotonin impairments and clinical indices in multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2024 ; 31 : e16158.
- 26) Takahashi K, et al : Use of the specific binding ratio distribution to characterise multiple system atrophy in advanced iodine-123-labelled N-(3-fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane serotonin transporter imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2025 ; 13 : 33-41.
- 27) Kawabata K, et al : Trajectories of pontine volume in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2025 ; doi : 10.1002/mds.30182.

特集

アルツハイマー病
— 今実臨床でできること —

松川 則之*

はじめに

高齢社会において、認知症患者対策が社会問題の一つと考えられるようになって久しい。我が国の人口は既に減少に転じたが、2040年まで65歳以上の高齢者人口は増加が予測される(厚労省報告)。認知症施策を国家的施策として施行するために、「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が2024年から施行された。2013年に実施された定点地調査から予測された認知症患者数は460万人、予備軍が400万人と報告され、既に12年が経過し更に増加が推測される。一方、21世紀に入り実施されている縦断的な疫学調査では、欧米諸国における65歳以上の人口の認知症有病率は、既に減少に転じていると報告されるようになった^{1,2)}。これは、生活様式の移り変わりや高血圧・血管障害治療法の改善が理由ではないかと推測されている。

認知症患者の約6割を占めるのが、アルツハイマー病と考えられている。アルツハイマー病は、ドイツの精神科医アロイス・アルツハイマー博士の元に、1901年、嫉妬妄想や記憶障害などを訴えて受診した50歳代女性、アウグステ・データーさんを臨床的に詳細に観察し、死亡後に病理解

剖から得られた結果を1906年に報告したことが始まりとされる。病理的特徴として、肉眼的な脳萎縮に加え、神経細胞死、老人斑と神経原線維変化が報告された。

1970年代から1980年代にかけて神経病理学や神経化学の進展に伴い、前脳基底野コリン作動性神経細胞変性によるアセチルコリン量低下、グルタミン酸神経過剰興奮および老人斑(アミロイド β 沈着)と神経原線維(異常にリン酸化されたタウ蛋白)の構成成分が明らかにされた。このことを基に、1997年コリン作動性神経賦活により症状改善を可能とするドネペジル(ChoE阻害剤)が、世界初の抗認知症薬として市場に登場した。2011年には、グルタミン酸作動性神経の過剰興奮を正常化することを期待されるメマンチン(NMDAR阻害剤)が上市され、広く臨床に応用されてきた。21世紀初頭から世界中の多くの企業を中心に実施されてきたアミロイド β を対象とした疾患修飾薬開発は難航したが、2021年アデュカヌマブが米国FDAにて条件付き承認を受けるに至った。本邦では2023年レカネマブ、2024年ドナネマブが厚生労働省にて認可され、臨床応用が開始された。臨床症状における期待される抑制効果は、約30%程度とされ批判的意見も存在するが、これまでに進行推移の速度を明らかに改善した薬剤はなかった。疫学的に明らかにされてきた事実を加味し、疾患修飾薬効果を如何に引き出しながら、症状改善薬・生活様式や血管障害リスク管理を実施することにより

— Key words —
アルツハイマー病, リン酸化タウ蛋白, アミロイド β

* Noriyuki Matsukawa: 名古屋市立大学大学院医学研究科
神経内科学教授

如何に認知症発症を遅らせることが可能になるかが重要であると考えられる。本稿では、その点を考慮しつつ話題を提供してみたい。

I. アルツハイマー病の病態

認知症は、何らかの病的原因により認知に関わる神経回路の機能障害に伴い認知機能が障害される状態である。

1980年代以降に家族性アルツハイマー病大家系による連鎖解析が実施され、原因遺伝子として21番染色体のアミロイド前駆体蛋白(APP)遺伝子、14番染色体上のプレセニリン1遺伝子、1番染色体上のプレセニリン2遺伝子が同定された。その後、プレセニリンはアミロイド前駆体蛋白からアミロイド β が切断される際のC端切断酵素 γ -セクレターゼの主要因子であることが明らかにされた。しかし、家族性アルツハイマー病は全アルツハイマー病のうち1%前後に過ぎない。一方、孤発性アルツハイマー病の関連遺伝子として、アポリポ蛋白E遺伝子が確認されていたが、近年のゲノムワイド解析で*CLU* (8染色体)、*CRI* (1染色体)および*PICALM* (11染色体)の関係が再現性をもって報告されてきた。

アミロイドカスケード仮説とオリゴマー仮説

老人斑には、疎水凝集性の強い $A\beta_{42}$ と親水性 $A\beta_{40}$ が含まれる。これは、APPから切断性の安定している β -セクレターゼ(BASE)に対して、不安定な γ -セクレターゼにより $A\beta_{40}$ と $A\beta_{42}$ が生じると考えられている。 $A\beta_{42}$ がseedsを形成すると親水性である $A\beta_{40}$ も巻き込まれる形で凝集体が増大すると考えられている。このアミロイド凝集と神経原線維変化の主因である異常リン酸化タウ蛋白蓄積とどちらが上流の原因かと議論があった。家族性アルツハイマー病原因遺伝子として、アミロイド関連遺伝子が確認されたこと、21番染色体トリソミーであるダウン症研究においてアルツハイマー病脳内と類似した病理変化が30~40歳代からみられることなどから、 $A\beta$ 蓄積がより上流であるとするアミロイドカスケード仮説が提唱された。創薬を

続ける段階で、老人斑が減少しても症状改善が確認されないことから、 $A\beta$ がオリゴマーとして球状体など正常過程では見られない形態となり、NMDA受容体を始めとした受容体機能やシナプス構造に影響するとしたオリゴマー仮説が提唱された。しかし、剖検脳において $A\beta$ 蓄積や老人斑の量と認知症状の程度が相関しないことや老人斑と神経細胞の脱落部位が一致しないという問題点が指摘されている。また、実験的にも $A\beta$ 蓄積とタウ病理との関係性を完全には再現できていない。一方で、神経原線維変化の分布が神経脱落や認知症症状に相関性があることから、タウを主軸とした仮説を基に研究・創薬も継続されている。

コリン仮説

1970年代に、アルツハイマー病脳内ではアセチルコリン(Ach)量が減少し、前脳基底野のマイネルト基底核から大脳皮質、中隔核やブローカ対角核から海馬に投射するコリン作動性神経細胞が変性・脱落していることが報告された。この仮説に基づいて開発されたのが、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンであるが、ChoE阻害薬であるためにコリン作動性神経細胞死の進行によりAch分泌ができなくなれば、その効果は減少する。

グルタミン酸神経過剰興奮仮説

興奮性神経の主要なグルタミン酸作動性神経であり、大脳皮質や海馬に高密度に存在し記憶形成に重要と考えられている。アルツハイマー病脳内における神経細胞脱落に、グルタミン酸神経の過剰興奮に伴うNMDA受容体を介した異常な細胞内Ca流入の関与が考えられている。この仮説に基づいて創薬されたメマンチンは、認知機能改善効果が臨床的にも確認された。過剰に分泌されたグルタミン酸に伴う後シナプスのノイズを減少させることや神経細胞死を減少させる可能性が指摘されているが、ヒト脳内では確認されていない。

その他の仮説

単純ヘルペスウイルス、慢性歯周炎病原菌(ジンジバリス菌)やクラミジア・ニューモニエなどが、炎症等を介してアルツハイマー病発症への関連が報告されている。また、グアム島や本邦紀伊半島での認知症の高率発症地域の井戸水にアルミニウム含有量が高いことからアルミニウム原因仮説が提唱されたが、その結果は検証されていない。A β の脳内排泄に睡眠中に促進される glymphatic system (脳内髄液還流)が重要であることが明らかにされてきた。睡眠中の脳脊髄代謝の低下が、A β 排泄低下を介してアルツハイマー病発症に関与する可能性が議論されている。

II. 臨床的特徴と診断

加齢に伴う想起障害から、短時間保持障害が顕在化したエピソード近時記憶が自覚的・他覚的に生じてくる。当初前頭葉機能等が維持されるために生活は維持できる健忘型軽度認知障害の状態が訪れる³⁾。この時期の持続期間は個人により異なり、また症状が一時的に改善する一群が存在する(認知機能レジリアンス)など神経症状の表現型は非常に個人差が大きい。その後、時間を中心とした見当識障害が顕在化し、遂行機能に基づく一連の行動を成し遂げる能力低下による生活の困難感が生じてくる。具体的には、複数の料理、薬剤管理や金銭管理など手段的日常生活動作(instrumental ADL)に障害が生じる。その後、視空間認知、失行や失語が顕在化する症例がある。周辺症状として、初期には抑うつ、意欲低下やアパシーがみられる。進行すると、迫害妄想やもの盗られ妄想を生じることがある。

心理検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Montreal Cognitive Assessment Japanese Version (MoCA-J)、日本版 Wechsler 記憶検査、Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)を用いて記憶障害・見当識障害・遂行機能障害や視空間認知障害の程度を把握する。また、Clinical Dementia Rating (CDR)にて生活状況、日本語版 Neuropsychiatric Inventory (NPI)により精神的問題の程度を評価する。形態画像検査

として、頭部MRIを用いたT1強調3D撮像を用いた総計学的容量測定により、海馬関心領域萎縮を確認する。また、機能評価として脳血流シンチを用いて後部帯状回、楔前部および後方連合野血流低下を確認する。

臨床における確定診断のためには、抗アミロイド抗体治療適応を確認する目的にした場合に限り、脳アミロイドPETによりアミロイド蓄積もしくは髄液内A β 42/40比低下を確認することによる。血液内p181リン酸化タウ蛋白の有用性が報告され、今後PET等に変わるバイオマーカーとして実用化が期待される。

III. 予防と治療

疾患修飾薬(レカネマブ、ドナネマブ)が、臨床応用可能になり進行速度を遅らせることが明らかになった。治療効果が確認された理由として、背景病理を確認した対象に限定したことと、軽度認知機能障害と初期認知症を対象にしたことが考えられている^{4,5)}。タウ病理の進行していないより早期の治療介入により更なる効果が示唆されている⁴⁾。認知症診療が認知機能・問題行動の症状コントロールと介護など生活支援から、治療可能な疾患に大きくパラダイムシフトしたことを意味する。今後、prodromal (前臨床段階)な段階での介入が検討される可能性がある。

症状改善薬としては、ChoE 阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)およびNMDAR 拮抗薬(メマンチン)による神経活動調節薬の効果が期待される。認知機能の改善に加え、ChoE 阻害薬には意欲亢進効果、メマンチンには気分を落ち着かせる効果が期待される。

興奮などの興奮性問題行動に対して、最近ブ렉スピプラゾールが向精神薬として初めて認知症患者の興奮性問題行動に対して、保険使用を認可された。

先進国における疫学調査では、認知機能の活性化につながる生活様式への変化や脳血管障害リスク管理が向上したことにより、65歳以上の認知症有病率が減少に転じたと報告された⁶⁾。多くの疫学研究から、難聴、高血圧、高コレステロー

ル血症，心房細動，抑うつ，活動性が低下した生活や孤立などが認知症発症リスクであると報告されている⁷⁾。認知訓練や脳血管リスク介入により，前頭葉機能を維持することにより認知症発症を抑制することも報告された(FINGER study)⁸⁾。我が国においても，同様な結果が確認された(J-MINT study)⁹⁾。更に，認知訓練は軽度認知症患者ではなく，健康高齢者を対象に介入すると認知症発症抑制効果が期待されると報告された⁹⁾。これらのことから，認知症発症前の段階からの介入を含め健常な時期からの生活様式の改善と生活習慣管理の実施が示唆される。健常な時期からの認知機能変化を用いるなどより早期に診断し，病理変化を確認後に疾患修飾薬投与を行うことが推奨される。その上で，神経機能調節を行う combination therapy が今後期待されるものと考えられる。

IV. 治療の今後

神経細胞死や認知機能に相関するタウ蛋白を対象とした疾患修飾薬の開発が待たれる。一方，患者・家族や医師など医療者が大切にしているのは，病理学的変化ではなく神経症候(神経活動)としての認知機能の改善である。神経機能は，主体となるグルタミン酸作動性神経に加え，調節系としてコリン作動性神経，ノルアドレナリン作動性神経やセロトニン作動性神経調節が症状の改善・維持に関わることが期待される。この点からも，神経細胞保護やアゴニストなどの調節薬開発も有効かもしれない。

生活様式変更により脳レジリエンスが改善したメカニズムには，病理学的変化への影響よりも神経活動の活性化が関与した可能性がある。この観点からは，より早期から疾患修飾薬介入と脳レジリエンスを期待した生活様式や脳血管障害リスク介入に加えて，適切な神経調節薬介入

も認知機能維持に重要と考えられる。病期進行に伴う神経細胞死によるアセチルコリン分泌減少が効果減弱につながる ChoE 阻害薬ではなくアセチルコリンアゴニストや神経保護薬，のみならずノルアドレナリン作動性神経やセロトニン作動性神経調節に関わる創薬が期待される。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Larson EB, et al. : New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2275-2277
- 2) Butler M, et al. : Does cognitive training prevent cognitive decline ? : a systematic review. *Ann Intern Med* 2018 ; 168 : 63-68.
- 3) Petersen RC, et al. : Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-308
- 4) van Dyck CH, et al. : Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 9-21
- 5) Klein EG, et al. : How donanemab data address the coverage with evidence development questions. *Alzheimers Dement* 2024 ; 20 : 3127-3140
- 6) Langa KM, et al. : A comparison of the prevalence of dementia in the United State in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 51-58.
- 7) Livingston G, et al. : Dementia prevention, intervention, ad care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024 ; 4040 : 572-628.
- 8) Ngandu T, et al. : A 2 years multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 2255-63.
- 9) Sakurai T, et al. : Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia; A randomized controlled trial. *Alzheimer Dement* 2024 ; 20 : 3918-3930.
- 10) Butler M, et al. : Does cognitive training prevent cognitive decline ? : a systematic review. *Ann Intern Med* 2018 ; 168 : 63-8.

特集

多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害
(MS・NMOSD)伊藤 瑞規^{*1} 千田 麻友美^{*2} 植田 晃広^{*3}

内容紹介

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) は、代表的な中枢性の炎症性脱髄疾患で、国の指定する指定難病であり、2023 年度末時点で両者を合わせて 24,105 名が登録されている¹⁾。近年、両疾患の病態解明が格段に進歩したことにより、再発予防薬の開発が進み、現在では再発をかなりの頻度で予防することが可能となってきた。本稿では、それぞれの疾患の診断、および治療法について述べる。

はじめに

MS と NMOSD は、臨床症状や病変部位の類似性から、互いに独立した疾患であるかについて、長年議論が繰り返されてきた。その後、2005 年に NMOSD に特異性の高い抗アクアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体が発見され²⁾、MS と NMOSD はそれぞれ独立した疾患として定義された。近年、中枢神経系の炎症性脱髄疾患の 1 つとして、MOG 抗体関連疾患 (MOG antibody-

associated disease : MOGAD) も報告され³⁾、注目されているが、本稿では近年新たな治療薬が多く開発され、実用化されている MS と NMOSD に絞って述べる。

I. 多発性硬化症の診断

MS は 20～30 代に発症することが多く、2～3 倍程度女性に多く発症する。日本に比べ、欧米で有病率が高く、一般的に高緯度地域で有病率が高いため、日本でも北日本で有病率が高い。MS の臨床症状は、視力や視野障害、眼球運動障害、構音障害、筋力低下、感覚障害、膀胱直腸障害など多岐にわたり、うつや疲労感、認知機能障害などを認めることもある。MS の臨床病型として、約 90% は再発と寛解を繰り返す再発寛解型として発症し、再発寛解型の一部の症例で、再発寛解を繰り返しながらも、再発によらない神経障害が徐々に進行する二次性進行型へ進行する。また、約 10% は発病当初より明らかな寛解期を認めず持続的に進行を認める一次性進行型として発症するとされている。以下、主な病型である再発寛解型の診断について述べる。

再発寛解型の MS の診断は、「空間的」、「時間的」多発性を証明し、他疾患を除外することにある。診断基準として、2017 年に改訂された McDonald の診断基準 2017 を用いて行われるが⁴⁾、これは MS と他疾患を鑑別するために策定されたものではなく、他の診断の可能性が低いと判断された後に、MS を診断するために策定されたことを認

— Key words —

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、
抗アクアポリン 4 抗体

^{*1} Mizuki Ito : 藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科教授

^{*2} Mayumi Senda : 藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科講師

^{*3} Akihiro Ueda : 藤田医科大学 岡崎医療センター 脳神経内科
准教授

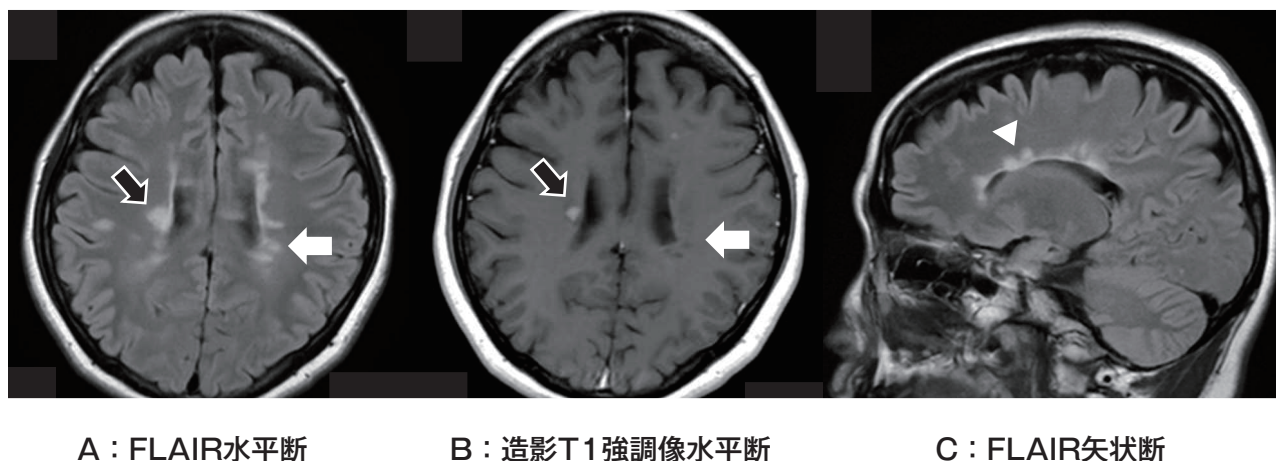


図1 多発性硬化症のMRI

側脳室周囲に ovoid lesion を思わせる病変が散在しているが、一部は造影され(黒矢印)、一部は造影されておらず(白矢印)、時間的多発性を証明できる。矢状断では脳梁内を脳室と垂直方向に火炎状に広がる病変などを認めている(白矢頭)。

識する必要がある。臨床的な時間的多発性の証明として発作回数が2回以上、臨床的な空間的多発性の証明として客観性のある病巣数が2つ以上ある場合は、臨床的に診断することが可能であるが、臨床的に診断できない場合、MRIを用いて証明することになる。脳室周囲、皮質もしくは皮質近傍、テント下、脊髄のうち、2つ以上の領域で1個以上のT2高信号病変を認める場合、空間的多発性を証明できる。造影される病変と造影されない病変が同時に存在する場合(図1A, B)、もしくはベースラインのMRIと比較して新たなT2高信号病変や造影病変を認めた場合、時間的多発性を証明できる。このようにMSの診断にはMRIが有用であり、その他、側脳室壁と垂直方向に長く広がる卵円系の深部白質病変である ovoid lesion (脳室周囲に散在する卵円形の病変)(図1A)、脳梁下部から脳梁内を脳室と垂直方向に火炎状に広がる病変などを認める(図1C)。また、空間的多発性の基準を満たして髄液のオリゴクローナルバンド陽性(髄液に電気泳動を行い、特定クローンが特異的に複数増加したもの)の場合、時間的多発性の証明を省くことができる。

II. 多発性硬化症の治療

MSの治療は、急性期治療、再発・進行予防、後遺症に対する対症療法の3つに分けられる。再発時の急性期治療には、ステロイドパルス療法と血漿浄化療法があるが、多くはステロイドパルス療法が用いられる。メチルプレドニゾロン1000mg/日を3～5日間行うのが一般的である。

再発予防薬は近年多くの薬剤が使用できるようになり、インターフェロン β -1a (IFN β -1a)、インターフェロン β -1b (IFN β -1b)、グラチラマー酢酸塩(GA)、フィンゴリモド(FTY)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリツマブ(NTZ)が使用されてきた。これまでの臨床試験の結果などから再発抑制効果は、NTZが最も強く、FTY、DMFが続く、次にIFN β -1a、IFN β -1b、GAの順と考えられている⁵⁾。また2021年より、完全ヒト型抗CD20モノクローナル抗体であるオファツムマブが使用できるようになり⁶⁾、新たな治療の選択肢が広がった。このように現在では多くの再発予防薬が使用できるようになり、治療目標として、再発、障害進行、MRI活動性、脳萎縮進行を認めない no evidence of disease activity (NEDA) 4をゴールとして目指すことが可能と

なったが、これらの再発予防薬が効果を認める時期は再発寛解期が主であるため、疾患の活動性を見極め、必要な時期に適切な薬剤を選択する必要がある。さらに再発寛解型のみならず、二次性進行型の再発、進行予防に対して、SIP₁受容体の機能的アンタゴニストでSIP₅受容体のアゴニストとして作用するシボニモドの有効性も示され⁷⁾、これまで治療法がなかった二次進行型にも治療の選択肢が加わった。一次性進行型に対しては、ocrelizumab (日本未承認)の有効性が示され⁸⁾、FDAの承認を得たが、現在のところ日本では未承認であり、使用できない状態である。

再発予防に用いる薬剤の副作用として、特に注意が必要なものとして、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)がある。特にNTZを使用する際には注意が必要であり、NTZほどではないが、FTYやDMF使用時にもPMLの可能性を常に念頭に置く必要がある。

後遺症に対する対症療法として、痙縮に対して理学療法を基本として、バクロフェン、チザニジン、ガバペンチン、ジアゼパム、ダントロレンなどの内服が用いられる (一部保険未承認)。症状が強い場合は、A型ボツリヌス毒素筋注やバクロフェン髄注なども検討される。痛みやしびれについては、ガバペンチンやプレガバリン、デュロキセチン、アミトリプチリンなどが用いられる (一部保険未承認)。疲労や倦怠感については、運動リハビリテーション療法が有用であることが報告されているが、薬物療法に関するエビデンスは確立していない。

Ⅲ. 視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断

NMOSDの平均発症年齢は35~45歳前後で、約7~9割が女性である。MSと異なり、日本を含めた東アジアなど有色人種に多く、欧米白人に少ない。NMOSDの臨床症状は、重症の視神経炎と脊髄炎を特徴とする。視神経炎はしばしば両側性となり、初発時に失明する場合もある。脊髄炎は横断性であることが多く、下位頸髄から胸髄レベルに病変を認め、高度の運動障害や

感覚障害、排尿障害や便秘などの自律神経障害を認める。その他、AQP4 (細胞膜中に存在する水チャネルの一つ)が高発現している第三脳室周囲や第四脳室周囲、中脳水道周囲、延髄背側の最後野などに病変を認め、難治性の吃逆や嘔吐、尿崩症や抗利尿ホルモン分泌不適合症候群、症候性ナルコレプシーなどを認めることがある。

NMOSDの診断は、Wingerchukの診断基準を用いて行われる⁹⁾。主要症候として、1. 視神経炎、2. 急性脊髄炎、3. 他の原因では説明できない吃逆あるいは嘔気、嘔吐を起こす最後野症候群の発作、4. 急性脳幹症候群、5. NMOSDに典型的な間脳のMRI病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群、6. NMOSDに典型的な脳のMRI病変を伴う症候性大脳症候群、のうち少なくとも1つを認め、抗AQP4抗体が陽性であり、他疾患が除外できれば、NMOSDと診断できる。抗AQP4抗体が陰性であっても、少なくとも2つ以上の主要症候を認め、その中で1つは視神経炎か脊髄炎、最後野症候群であり、これらに該当する病巣がMRIで確認されるなどの条件を満たせばNMOSDと診断することができる。抗AQP4抗体は、cell-based assay法(CBA法)での測定が推奨されており、CBA法の感度80~90%程度、特異度はほぼ100%であるが、現在、日本で保険収載されている抗AQP4抗体測定はELISA法で行われており、感度72%、特異度99%と報告されている¹⁰⁾。ELISA法での測定は、偽陰性が存在している可能性があるため、臨床的にNMOSDを強く疑う際にはCBA法での測定が必要となる。

NMOSDの診断にもMRIが有用であるが、MSで認めるような側脳室に対して垂直方向の病変などは稀であり、最後野や視床下部などに血管浮腫を伴う病変などを認め、NMOSDに特徴的な病変として、脊髄中心部に3椎体以上にわたる長い脊髄病変を認める (図2)。

Ⅳ. 視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療

NMOSDの治療も、急性期治療、再発・進行予防、後遺症に対する対症療法の3つに分けられる。急



T2強調像矢状断

図2 視神経脊髓炎スペクトラム障害のMRI

脊髓内に3椎体以上にわたる長いT2高信号の脊髓病変を認めている(黒矢印)。

性期治療は、ステロイドパルス療法が第一選択であるが、ステロイドパルス療法無効例では、血液浄化療法が有用である。発症から5日過ぎると有効例の割合が大きく低下すると報告されていることから、重症例ではできるだけ早く血液浄化療法を検討する¹¹⁾。また、免疫グロブリン大量静注療法の有効性も報告されている¹²⁾。

NMOSDは、初発や一度の再発で高度の神経障害を後遺症として残してしまうため、その再発予防は極めて重要である。これまで再発予防薬として、経口副腎皮質ステロイド薬や経口免疫抑制剤(アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンなど)が用いられてきたが、近年、再発を強力に抑制することができる分子標的治療薬が開発された。補体C5を標的としたヒト化モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブ¹³⁾とラブリズマブ¹⁴⁾は、前者が2週間に1回投与で、後者が8週間に1回投与である。ともに90%以上再発を予防するが、髄膜炎菌感染症に対して極めて脆弱となるため注意が必要で、投与前に

髄膜炎菌に対する予防接種が必須となる。IL-6受容体に対するヒト化IgG2抗体であるサトラリズマブは、4週間に1回投与で、80%近く再発を予防できる¹⁵⁾。IL-6は発熱やC反応蛋白(C-reactive protein: CRP)など急性期反応の誘因となるサイトカインであるため、感染時に発熱やCRP上昇などを認めなくなることに注意が必要である。脱フコシル化ヒト化抗CD19 IgG κ モノクローナル抗体であるイネビリズマブは、6か月に1回投与で、70%を超える再発予防効果を認める¹⁶⁾。投与に際しインフュージョンリアクションに注意が必要である。CD20に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブは、6ヵ月毎に2週間間隔で2回投与し、再発予防効果が認められた¹⁷⁾。投与に際しインフュージョンリアクションに注意が必要である。いずれの分子標的薬も高い再発予防効果を持つが、副作用や投与間隔などが異なり、個々の患者の状況において適切な薬剤を選択する。

後遺症に対する対症療法としては、MSと同様の対応になることが多い。

おわりに

MSとNMOSDは、いずれも若年者で発症することが多く、再発を繰り返すことから、特にその再発予防が極めて重要である。先人たちの多大な努力により、再発予防効果の高い分子標的治療薬が、続々と開発され実際に使用できるようになったが、いまだに本疾患に悩む患者は多い。今後も更なる病態解明ならびに新たな治療法の開発が望まれる。

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) 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター: 令和5年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数・特定医療費(指定難病)受給者証所持者数、年齢階級・対象疾患別, 2025年5月7日, <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/02/koufu20241.pdf>

- 2) Lennon VA, et al. : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473-477.
- 3) Marignier R, et al. : Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021 ; 20 : 762-772.
- 4) Thompson AJ, et al. : Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018 ; 17 : 162-173.
- 5) Hauser SL, et al. : Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020 ; 133 : 1380-1390.e2.
- 6) Hauser SL, et al. : Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 546-557.
- 7) Kappos L, et al. : Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018 ; 391 : 1263-1273.
- 8) Montalban X, et al. : Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 209-220.
- 9) Wingerchuk DM, et al. : International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015 ; 85 : 177-189.
- 10) 高橋利幸ら : M23 抗原を用いた AQP4 Ab ELISA「コスミック」II キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 2016 ; 73 : 1297-1300.
- 11) Bonnan M, et al. : Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 ; 89 : 346-351.
- 12) Elson L, et al. : Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler* 2014 ; 20 : 501-504.
- 13) Pittock SJ, et al. : Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 614-625.
- 14) Pittock SJ, et al. : Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023 ; 93 : 1053-1068.
- 15) Yamamura T, et al. : Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2114-2124.
- 16) Cree BAC, et al. : Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 ; 394 : 1352-1363.
- 17) Tahara M, et al. : Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020 ; 19 : 298-306.

特集

遺伝性 ATTR アミロイドーシス －早期発見の重要性と臨床医の役割－

大喜多賢治^{*1} 松川則之^{*2}

内容紹介

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは、トランスサイレチン(*TTR*)遺伝子変異により形成される不溶性アミロイドが全身組織に沈着して機能障害を引き起こす、全身性アミロイドーシスの1つである。以前は集積地に限定した稀少疾患と考えられていたが、地域に関係なく家族歴の乏しい確定診断例が増えている。近年は疾患修飾療法の実用化が進んで予後が改善していることから、より早期の診断と治療介入が望まれる。本症を疑うべき臨床症候、診断基準、近年の治療などを概説し、臨床医の役割を考える。

はじめに

本症は以前より家族性アミロイドポリニューロパチーとして知られていたが、末梢神経障害のほか、自律神経障害、心筋症など多彩な全身症状を呈することから、現在は遺伝性 ATTR (前駆蛋白質の前にアミロイドを意味する「A」を付加) または ATTRv (変異を示す v) アミロイドーシスの病名が用いられる。

かつては熊本・長野の集積地に限定した稀な疾患とされていたが、非集積地で家族歴が明らかでない高齢発症例の増加により、どの地域でも想定以上に存在している疾患と考えられている。

長らく有効な治療法が待ち望まれていたが、近年は異常蛋白の安定化薬や核酸医薬が登場し、進行抑制と予後の改善が期待できる疾患となった。そのため一般臨床医から専門医への早期診断と治療につなげることが重要である。

I. アミロイドーシスの病態

ATTR アミロイドーシスは、運搬体蛋白質である TTR の遺伝子変異により TTR 蛋白質が本来の安定した四量体構造から単量体へ解離、ミスフォールディングを起こして自己重合し、不溶性アミロイド線維となって全身臓器に沈着、機能障害に至る。

本稿で取り上げる遺伝性のほか、加齢が発症に関与している野生型や、免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着による AL アミロイドーシス (amyloid light-chain)、基礎疾患を背景とした続発性アミロイドーシスも知られる。

II. 臨床症状と病型

本症は全身の多臓器に障害を来すため、多彩な症状を呈する。

1) 末梢神経障害

一般に小径線維の障害から始まるため、初期

—Key words—
遺伝性 ATTR アミロイドーシス、疾患修飾療法

^{*1} Kenji Okita：名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
脳神経内科准教授

^{*2} Noriyuki Matsukawa：名古屋市立大学大学院医学研究科
神経内科学教授

表 1 ATTR アミロイドーシスの病型分類^{1~4)}

		遺伝性 ATTR (変異型)		野生型 ATTR
		V30M 型		遺伝子変異なし
		集積地	非集積地	
出身		熊本・長野	全国	全国
家族歴		濃厚	乏しい	乏しい
発症年齢		20~60 代	30~90 代	50~80 代
性差		なし	男性約 80%	男性約 60%
初発症状	末梢神経障害	60%	80%	30%
	自律神経障害	30~60%	2~10%	25%
	心障害	0%	0~2%	35%
	手根管症候群	0~10%	6%	0%

は下肢末梢優位の温痛覚障害によるしびれ感や異常感覚、疼痛が主で、触覚・深部感覚の障害は軽いことが多い。感覚障害から 2~3 年遅れて運動障害も見られるようになる¹⁾。

2) 自律神経障害

末梢神経障害と同じく初期から表れやすく、起立性低血圧、下痢や便秘等の消化器症状、神経因性膀胱、発汗異常がある。

3) 心筋症

心肥大、拡張障害が進行してうっ血性心不全を呈するほか、種々の不整脈も高率に生じる。一部の遺伝子変異型では神経障害に乏しく、心障害が前景に出る。

4) その他

手根管症候群、眼症状(硝子体混濁、緑内障)、腎障害(蛋白尿)、甲状腺機能低下症も見られやすい。

病型により臨床像の違いがあり、表 1^{1~4)}に非遺伝性も含め ATTR アミロイドーシスの病型比較を示す。集積地の V30M 型は本邦で 6 割以上と最も多く、比較的若年発症で家族歴が濃厚である。非集積地で V30M 型とその他の変異型で

は家族歴に乏しい高齢発症の男性に多く、加齢の影響が大きい。野生型では大部分が高齢男性で、初発症状として手根管症候群や心障害が多い。

Ⅲ. 診断基準

厚生労働省のアミロイドーシスに関する調査研究班で 2020 年に作成された診断基準⁵⁾を表 2 に示す。臨床症候と検査所見から ATTR アミロイドーシスが疑われたら、生検によるアミロイド沈着を確認し、さらに原因蛋白質の同定と遺伝子検査から病型診断を行う。

A の臨床症候および検査所見の詳細は紙面の制約で割愛するが、診断基準には別表にまとめられており、参照されたい。神経・心・眼症状等是非特異的なものが多いため、病因不明の場合はアミロイドーシスも疑って検証することが重要である。

B の病理検査所見は確定診断に必須で、まず比較的侵襲の少なく陽性率の高い腹壁脂肪組織、消化管粘膜の生検が推奨されるが推奨される。

C のアミロイドタイプングは、蛋白の違いにより治療が異なるため確認が必要で、免疫染色または質量分析法で同定する。自施設での実施が困難な場合は厚生労働省難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」に解

表2 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断基準⁵⁾

A.	臨床症候および検査所見 ATTRv アミロイドーシスによると考えられる臨床症候・検査所見を認める
B.	病理検査所見 組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める
C.	アミロイドタイピング アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である
D.	シンチグラフィー ^{99m} Tc ピロリン酸あるいは ^{99m} Tc ドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィーで心臓に陽性像が確認される
E.	遺伝学的検査 TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める

診断のカテゴリー

Definite: A + B + C + E を満たす

Probable: A + B + E を満たす、もしくは A + D + E を満たす

析依頼が可能である。

D のシンチグラフィーはアミロイドイメージングとして ATTR アミロイドーシスの検出に有効で、AL アミロイドーシスを除外すれば感度・特異度とも 100% と報告されている⁶⁾。

E の遺伝学的検査は ATTR アミロイドーシス診断後に変異型か野生型かを鑑別するのに必要で、保険収載されており、検査機関へ依頼可能である。

IV. 治療

以前は有効な治療法がなかったものの、1990年代の肝移植から始まり、ここ 10 数年で次々と疾患修飾療法が登場している。

1) 肝移植療法

血中変異型 TTR の大部分が肝臓で産生されることから、1990 年代より世界中で肝移植療法が行われ、若年発症で V30M 型の患者への有効性が示された⁷⁾が、侵襲性が高く適応患者が少ないことや、効果と安全性とも優れた新規疾患修飾薬が登場したことから、近年ではほぼ行われていない。

2) TTR 四量体安定化薬

TTR 四量体が不安定な単量体へ解離して不溶

性アミロイド線維が形成されることから、TTR 四量体構造を安定化させる薬剤が新たに開発され、タファミジスが 2013 年に本症の末梢神経障害の進行抑制に適応、2019 年に ATTR 心アミロイドーシスへの適応が追加された⁸⁾。さらにアコラミデイスも 2025 年 3 月に承認された。

3) 核酸医薬

低分子干渉 RNA (siRNA) 製剤は、TTR mRNA の 3' 非翻訳領域を標的として特異的に結合、分解されることで、変異および野生型 TTR とともに産生が抑制される。本邦では 2019 年にパチシランが承認、第二世代のブトリシランが 2022 年に承認された^{8,9)}。ただし心アミロイドーシスには 2025 年 4 月時点で未承認である。

アンチセンスヌクレオチド製剤も siRNA 製剤と同様、TTR mRNA の 3' 非翻訳領域に特異的に結合して分解され、変異および野生型 TTR の産生が抑制される。Inotersen が欧米で、第 2 世代の Eplontersen が米国で承認されているが、本邦は 2025 年 4 月時点で未承認である⁹⁾。

4) その他

CRISPR-Cas9 と呼ばれるゲノム編集技術で変異型 TTR 遺伝子をノックアウトして TTR 産生を抑制する NTLA-2001、TTR に対するモノク

ローナル抗体薬である NI006 や PRX004 が開発、臨床試験中である⁸⁾。

V. 臨床医の役割

潜在的な患者は多く、全身疾患である本症はどの診療科でも遭遇しうる疾患となっており、日常診療では以下の点に留意する。

病歴：病初期は非特異的な症候が多く、家族歴も乏しいと早い段階で本症を疑うのは難しいが、本症に多い神経症状・自律神経症状・心症状に遭遇した場合、鑑別疾患の一つとしてアミロイドーシスも常に念頭に置く。

臨床経過：症状が進行性や難治性の場合、または複数臓器に症状が現れてくる場合は、アミロイド沈着を証明するための生検を早期に検討するか、可能な施設へ依頼する。

専門科へ紹介するタイミング：現在は進行抑制の治療が可能であり、本症を疑う症状が軽度でも続いている場合、患者に本症の情報提供と合わせて、主症状を診療している専門科へ早期に依頼されたい。

おわりに

臨床医一般にはまだ認知があまり進んでいない遺伝性 ATTR アミロイドーシスであるが、近年の疾患修飾治療により予後の改善が期待できる疾患となってきたので、迅速な診断と早期の治療介入が重要である。なお本症を含め、アミロイドーシス全般の詳細は、最新版の診療ガイドラインを参照されたい。

利益相反

本論文に関して著者らに開示すべき COI 状態はない

文献

- 1) 安東由喜雄：ATTRv アミロイドーシスの多彩な自律神経障害と新たな検査法の確立．自律神経 2024；61：118-122.
- 2) Koike H, et al. : Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012；83：152-158.
- 3) Yamashita T, et al. : Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. J Neurol 2018；265：134-140.
- 4) Milandri A, et al. : Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. Eur J Heart Fail 2020；22：507-515.
- 5) 厚生労働省: 指定難病 全身性アミロイドーシス. 概要, 診断基準等. 2025 年 5 月 4 日 閲覧. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/028-202404-kijyun.pdf
- 6) Gillmore JD, et al. : Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016；133：2404-2412.
- 7) Ando Y, et al. : Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid 2022；29：143-155.
- 8) 植田光晴：アミロイドーシスに対する治療薬．臨床整形外科 2024；59：838-841.
- 9) 関島良樹：ATTR アミロイドーシス 核酸医薬品の進歩に基づく治療薬開発の最近の進歩と展望．内科 2024；134：709-716.

臨床トピックス

治療選択から早期発見・予防的介入まで広がる がんゲノム医療 －散発性および遺伝性腫瘍への対応－

須藤 保^{*1} 加藤 美美乃^{*2} 浦川 優作^{*2} 植野 さやか^{*3}

内容紹介

がんは遺伝子変異によって発症する疾患であり、同じがん種でも患者ごとに異なる遺伝子変異を持つ。この遺伝子を包括的に解析し、治療や診断に活用する医療が「がんゲノム医療」であり、中心となる検査ががん遺伝子パネル検査である。この検査は2019年6月に保険適用され、2025年2月末までに97,000件以上が実施されている。2025年3月には造血器腫瘍を対象とした検査も新たに保険収載され、適用範囲の拡大が図られている。がん全体の約5～10%は遺伝性腫瘍に分類されており、がん遺伝子パネル検査によって検出される遺伝子変異の一部は生殖細胞系列由来である可能性がある。これらの変異は、患者本人のみならず血縁者にも同様のがん発症リスクをもたらす可能性があることから、バリエーション保持者に対するきめ細やかな検査(サーベイランス)の実施が重要とされている。しかしながら、医療機関へのアクセスや専門的診療体制の整備が十分とはいえず、現状では

サーベイランスの実施が困難な症例も少なくない。本稿では、国内におけるがんゲノム医療の現状と、がん遺伝子パネル検査の運用実態およびその課題を概観し、さらに遺伝性腫瘍に対するサーベイランスの意義を通じて、がんの予防および早期発見に向けた今後の展望について考察する。

はじめに

I. がんゲノム医療の現状

がんゲノム医療は、腫瘍組織や末梢血から得られる網羅的な遺伝子情報を解析することで、患者ごとの遺伝子変化に応じた治療法を検討するためのアプローチである。これにより、患者一人ひとりに最適化された治療選択が可能となる。その実践の基盤となっているのが、がん遺伝子パネル検査である。わが国では2019年6月に本検査が保険収載されたことを契機に臨床現場への導入が加速し、現在では日常診療の一部として定着しつつある。がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) の集計によれば、2019年6月から2025年4月30日までに10万例を超えるがん遺伝子パネル検査が実施されている¹⁾。

本稿では、固形腫瘍を対象とした検査について述べる(2025年3月には造血器腫瘍を対象とした検査も新たに保険収載された)。がん遺伝子パネ

— Key words —

がんゲノム医療, がん遺伝子パネル検査, 遺伝性腫瘍, サーベイランス

^{*1} Tamotsu Sudo: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 教授

^{*2} Fumino Kato: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 助教

^{*2} Yusaku Urakawa: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 助教

^{*3} Sayaka Ueno: 藤田医科大学先端ゲノム医療科 准教授

表 1 がん遺伝子パネル検査の保険適用条件(固形がん)

・局所進行または転移が認められ、標準治療が終了(終了見込みを含む)となった固形がん
・希少がん・原発不明がん
・全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いもの

表 2 保険で実施可能ながん遺伝子パネル検査(2025 年 4 月末現在)

	OncoGuide™ NCC オンコパネル	FoundationOne® CDx	GenMine® TOP	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant360® CDx
遺伝子数	DNA 124	DNA 324	DNA 737 RNA 455	DNA 324	DNA 74
提出検体	がん組織検体 + 血液	がん組織検体	がん組織検体 + 血液	血液	血液

ル検査の保険適用に関する主な条件を表 1 に示す。まず、本検査は原則として生涯で 1 回に限り実施可能である。さらに、適用対象となる患者は「標準治療を終了した、または標準治療が終了見込みの段階にある」ことが求められる。加えて、標準治療が確立されていない希少がんや原発不明がんに対しても適用される。また、本検査は単なる遺伝子変異の同定を目的とするのではなく、治療選択肢を探索することがその本質である。このため、次治療が可能な「全身状態や臓器機能等が保たれている」ことが前提とされる点にも留意する必要がある。

2025 年 5 月現在、保険診療で実施可能ながん遺伝子パネル検査を表 2 に示す。これらの検査は、大きく病理組織検体を用いるものと末梢血(リキッドバイオプシー)を用いるものに分類される。病理組織を用いる検査では、検体中の腫瘍細胞の割合を事前に確認できるため、腫瘍由来の DNA が十分に含まれていることを担保したうえで解析を行えるという利点がある。このため、検査結果は腫瘍における遺伝子変異の状況を高い精度で反映することが期待され、診断精度の面で優位性を有するとされている。一方で、腫瘍は時間の経過とともに新たな遺伝子変異を獲得し、その分子プ

ロファイルが変化する可能性があることから、病理検体の採取時期とがん遺伝子パネル検査の実施時期に乖離がある場合には、得られた解析結果が現時点における腫瘍の状態を必ずしも正確に反映しない可能性がある点に留意が必要である。一方、末梢血を用いる検査(リキッドバイオプシー)は、主に腫瘍組織の採取が困難な場合や、保存状態や経時的変化により核酸の品質が低下し、検査精度の低下が懸念される場合に限定して実施されている。血液中に存在する腫瘍由来の遺伝子断片(circulating tumor DNA : ctDNA)を解析する方法は、低侵襲かつ簡便である点が大きな利点である。さらに、ctDNA は、原発巣のみならず転移巣を含む腫瘍全体から放出されるものであり、現在の腫瘍の状態をより包括的かつリアルタイムに反映することが可能である。一方で、ctDNA の存在量はごく微量であることが多く、検出感度が組織検体に比べて劣る場合があるため、偽陰性のリスクについて常に配慮が必要である。このような特性を踏まえ、リキッドバイオプシーは組織検体による解析を補完する手段として、患者の病態や検体状況に応じて適切に活用されるべきである。

II. がんゲノム医療の課題

がん遺伝子パネル検査の結果に基づき治療提案が行われる割合は40～60%に達するものの、実際に治療へ移行する割合は約10%に留まっているのが現状である⁽¹⁾。この現状を考察するにあたっては、「検査の回数制限と実施タイミング」, 「がんゲノム医療体制」, および「治療へのアクセス」という3つの観点から検討する必要がある。

まず、「検査の回数制限と実施タイミング」であるが、診断初期に検査を実施することで、治療開始前の遺伝子変異プロファイルを把握できること、良好な品質の検体を用いた解析が可能であること、全身状態が良好なうちに薬剤選択を検討できることなどの利点があり、がんゲノム医療の有用性を最大限に引き出すうえで重要なタイミングであると考えられる。しかし前述のようにがん遺伝子パネル検査は原則として生涯1回のみ保険適用とされており、さらに「標準治療が終了または終了見込みの段階」での実施が条件とされている。このような制度上の制約により診断初期での検査実施は困難であり、その結果、治療選択肢が限定される症例も少なくない。松原らによる前向き研究は、未治療の進行固形がん患者183例を対象にがん遺伝子パネル検査の有用性を検証した結果、61.0%の症例で治療提案がなされ、実際に19.8%で治療導入に至ったと報告されている⁽²⁾。この治療移行率は現行制度下における約2倍に相当し、制度上の制約が早期介入の障壁となっていることを示唆している。今後、検査のタイミングに関する制度の見直しが進むことで、より多くの患者が早期段階で適切な治療を受けられる体制の整備が期待される。

次に、「がんゲノム医療体制」についてである。日本の保険診療制度では、がん遺伝子パネル検査は指定された医療機関(がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院)でのみ実施可能であり、非指定医療機関では原則実施できない。指定医療機関は全国に配置されているが、その分布は地域により偏在している。非指定医療機関で治療を受けている患者が検査を希望する場合には、指定医

療機関への紹介・移動が必要となるが、これが患者にとって身体的・時間的負担となり、がんゲノム医療の導入を妨げる要因の一つとなっている。今後は、指定医療機関の拡充や非指定医療機関との連携強化に加え、遠隔診療やオンライン診断支援の活用により、地域格差を是正した質の高い医療提供体制の構築が求められる。

最後に、「治療へのアクセス」の課題が挙げられる。がん遺伝子パネル検査の結果を踏まえて提案される治療法の多くは、臨床試験中の薬剤や適応外使用に該当し、実際に治療を受けるまでには複数のハードルが存在する。とくに臨床試験への参加には、試験実施施設へのアクセスや厳格な適格基準のクリアが必要であり、地理的・身体的条件が制約となることが少なくない。また、適応外使用による治療を選択した場合は、原則として保険適用外となり、多額の自己負担が発生する。これらの経済的・制度的障壁は、治療移行率の低さの一因と考えられており、がんゲノム医療の実効性を高めるためには、保険制度の柔軟な見直しや経済的支援体制の整備が不可欠である。

III. がんゲノム医療と遺伝性腫瘍

がん全体の約5～10%は遺伝性腫瘍に該当するとされているが、近年のがんゲノム医療の普及に伴い、がん遺伝子パネル検査の結果から、腫瘍における体細胞変異の同定に加えて、生殖細胞系列バリエーション(germline variant)が検出される機会が増加している点が注目されている。このような所見の中には、本来の検査対象である腫瘍の体細胞変異とは別に検出される、患者やその血縁者にとって臨床的意義をもつ遺伝的変化が含まれており、これらは「二次的所見(secondary findings)」と呼ばれている。

なかでも遺伝性乳がん卵巣がん症候群(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)は、*BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子における生殖細胞系列病的バリエーションにより発症リスクが高まる遺伝性腫瘍症候群であり、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんとの関連が明らかにされている(表3)⁽³⁾。さらに近年の研究により、胆道がん、食道がん、胃

表3 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(上段)とリンチ症候群(下段)における累積罹患リスク(リンチ症候群は75歳まで)

	日本人集団	<i>BRCA1</i> 病的バリエント保持者	<i>BRCA2</i> 病的バリエント保持者
乳がん(女性)	10.6%	>60%	>60%
乳がん(男性)		0.2-1.2% (70歳まで)	1.8-7.1% (70歳まで)
対側乳がん		30-40% (20年間)	25% (20年間)
卵巣がん	1.5%	39-58%	13-29%
前立腺がん	10.2%	7-26%	19-61%
膵がん	2.7%	≤ 5%	5-10%

	日本人集団	<i>MLH1</i> 病的バリエント 保持者	<i>MSH2</i> 病的バリエント 保持者	<i>MSH6</i> 病的バリエント 保持者	<i>PMS2</i> 病的バリエント 保持者
大腸がん	男性：5.6% 女性：3.4%	男性：57.1% 女性：48.3%	男性：51.4% 女性：46.6%	男性：18.2% 女性：20.3%	10.4%
子宮体がん	1.6%	37.0%	48.9%	41.1%	12.8%
卵巣がん	1.2%	11.0%	17.3%	10.8%	3.0%
尿路がん	男性：2.2% 女性：0.7%	男性：11.7% 女性：9.2%	男性：30.4% 女性：26.6%	男性：9.7% 女性：6.7%	3.7%

がんについてもリスク増加の可能性が示唆されている⁴⁾。

一方、リンチ症候群(Lynch syndrome)はミスマッチ修復遺伝子(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MSH2*)あるいはエピジェネティックな不活化に関与する EPCAM の病的バリエントを背景とし、大腸がん、子宮体がん、尿路上皮がん、膵がん、卵巣がんなどの発症リスクを高めることが報告されている(表3)⁵⁾。

IV. 遺伝性腫瘍に対する対応(HBOC, リンチ症候群を例に)

がんを発症した発端者においては、新たながんを発症するリスク(二次がんリスク)が高く、また発端者と同一の病的バリエントを有する未発症の血縁者においても、がん発症のリスクが高いことが明らかにされている。したがって、早期発見および予防的介入の重要性は、既発症者・未発症者の双方に共通する課題である。さらに、未発症の血縁者は発端者と同数あるいはそれ以上存在する

可能性があることから、遺伝診療の対象者は決して少なくない。これらの対象者に対するがんの早期発見および予防を目的として実施される、遺伝情報に基づいた精密かつ体系的な定期検査は「サーベイランス」と呼ばれ、一般的ながん検診とは異なる特徴を有している。例えば、一般的な乳がん検診では40歳以降の女性に対して1~2年に一度のマンモグラフィが推奨されるが、HBOCにおいては若年層での乳がん発症リスクが高いため、25歳頃から年1回の造影MRIおよびマンモグラフィを組み合わせた検査が推奨されている(表4)⁶⁾。さらに、乳房および卵巣・卵管のリスク低減を目的とした予防的切除は、乳がんおよび卵巣がんの発症リスクを顕著に低下させる有効な手段であることが示されている⁶⁾。

近年では、膵がん(pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC)高リスク個人に対するサーベイランスが予後の改善に寄与する可能性を示唆する報告もなされている⁷⁾。遺伝学的背景または家族歴に基づきPDACのリスクが高いとさ

表4 遺伝性乳がん卵巣がん症候群におけるサーベイランス

	がん検診	サーベイランス	リスク低減手術
乳がん(女性)	40歳から マンモグラフィ (1回/2年)	25歳から乳房(造影) MRI 30歳から乳房(造影) MRI・マンモグラフィ	乳房切除術
乳がん(男性)	なし	35歳から視触診 50歳(or 家系内の最も若い男性乳がん患者年齢よりも10歳前)からマンモグラフィ	なし
卵巣癌	なし	サーベイランスの意義は確立していない	卵巣卵管切除術
前立腺癌	50歳から PSA 測定	40歳から PSA 測定(≥30で精密検査)	なし
膵癌	なし	50歳(or 家系内の最も若い膵がん患者年齢よりも10歳前)から MRCP (MR胆管膵管撮影) /EUS	なし

表5 膵がん高リスク群に対するサーベイランスの有効性

・高リスク群：親子または兄弟・姉妹に2人以上の膵がんのいる家系(家族性膵がん)か、*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *PALB2*, *STK11*といった遺伝性膵臓がんに関連する生殖細胞系列変異を有する個人
 ・一般集団：SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 米国における癌の発生率と生存率に関するデータベース)から年齢、性別、診断年を一致させた一般集団

	Overall survival, median (range), mo	Survival probability (range), %		HR (95% CI)	p value
		1y	5y		
高リスク群* (n=26)	61.7 (1.9-147.3)	84 (70-100)	50 (32-80)	1	
一般集団** (n=1,504)	8.0 (1.0-131.0)	38 (36-41)	9 (7-11)	4.19 (2.32-7.56)	<0.001

れる個人に対し、年1回の超音波内視鏡(EUS)またはMRIによるサーベイランスを実施した群と一般集団とを比較し、PDAC診断時の病期、5年生存率、生存期間に関する検討が行われた。

その結果、PDAC診断時におけるステージIの割合は高リスク群で39.0%、ステージIIが30.8%であったのに対し、一般集団ではそれぞれ10.3%および25.0%にとどまっていた。また、5年生存率は高リスク個人で50%、一般集団では9%と著明な差が認められ、診断後の生存期間中央値も高リスク群では約62カ月、一般集団では8カ月と大きな乖離を示した(表5)。これらの結果から、PDAC高リスク個人に対するサーベイランスは、がんの早期発見を促進し、治療可能な段階での診断につながる可能性が示唆された。

一方、リンチ症候群においては、定期的な上部

および下部消化管内視鏡検査に加えて、婦人科領域に対するサーベイランスも極めて重要である。本症候群は、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*の生殖細胞系列病的バリエーションに起因することが知られているが、原因遺伝子によりがんの発症リスクおよび罹患臓器の傾向が異なることが報告されている。このため、サーベイランスにおいても、検査の開始年齢や実施間隔は変異遺伝子の種類に応じて調整されるべきであり、個別化された対応が求められる(表6)⁸⁾。

これらの対策において、遺伝カウンセリングはサーベイランスを進める上で欠かせない要素であり、患者およびその血縁者が自身の遺伝的リスクを正しく理解し、適切な予防や対応を選択するための支援を提供する役割を担っている。遺伝カウンセリングを通じて、サーベイランスの意義に対

表6 リンチ症候群におけるサーベイランス

部位	検査方法	原因遺伝子	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡検査	<i>MLH1, MSH2</i>	20～25 歳	1～2 年
		<i>MSH6</i>	30～35 歳	1～2 年
		<i>PMS2</i>	30～35 歳	1～3 年
子宮・卵巣	経膈エコー, 子宮内膜組織診, 子宮内膜細胞診, 血清 CA125	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30～35 歳	1 年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査 HP 感染	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30～35 歳	1～3 年 HP 感染あれば除菌
尿路	検尿・尿細胞診	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	30～35 歳	1～2 年
膵臓	EUS または MRI/MRCP	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> 家族歴がある場合	50 歳	1 年

する理解が深まり，クライアントが納得のいく形で意思決定を行うことが可能となる。

おわりに

がんゲノム医療は，がんの遺伝子変化に基づいて治療法を探る医療として，近年急速に実臨床に取り入れられつつある。その手段の一つであるがん遺伝子パネル検査は複数のがん関連遺伝子を網羅的に解析可能であり，薬物治療の選択や臨床試験の候補を検討する場面で広く活用されている。その解析過程で生殖細胞系列病的バリエーションが検出されることにより，遺伝性腫瘍が診断される機会も増加している。これにより，がんゲノム医療は単なる治療探索にとどまらず，発症予防や早期発見といった領域にも応用の幅を広げつつある。なかでも，遺伝性腫瘍に対するサーベイランスは，対象者の遺伝的背景に基づいて実施される精密かつ個別化された介入であり，がんの一次予防および二次がんの早期発見に資するもので，その重要性が高まっている。今後は，散发性および遺伝性の両腫瘍を視野に入れながら，診断・治療にとどまらず，予防的対応も含めた包括的ながんゲノム医療の実践が一層求められるであろう。

利益相反

本論文に関して筆者らが開示すべき COI 状態はない

文 献

- 1) 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター：C-CAT 調査結果．統計情報，2024 年 4 月 30 日 閲 覧 https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/
- 2) Matsubara J, et al : First-line genomic profiling in previously untreated advanced solid tumors for identification of targeted therapy opportunities. JAMA Network Open 2023 ; 6 : e2323336.
- 3) Karoline B, et al : Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017 ; 317 : 2402-2416.
- 4) Momozawa Y, et al : Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. JAMA Oncol 2022 ; 8 : 871-878.
- 5) Makabe T, et al : Incidence of germline variants in Lynch syndrome-related genes among Japanese endometrial cancer patients aged 40 years or younger. Int J Clin Oncol 2021 ; 26 : 1767-1774
- 6) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編．遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)ガイドライン 2024 年版，金原出版，東京，2024.
- 7) Blackford A, et al : Pancreatic cancer surveillance and survival of high-risk individuals. JAMA Oncol 2024 ; 10 : 1087-1096.
- 8) 大腸癌研究会編．遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版，金原出版，東京，2024.

臨床トピックス

最新のリンパ漏に対する IVR (Interventional Radiology：画像下治療)

井上 政則*

はじめに

IVR とは、カテーテルなどの医療機器を用いて、皮膚からの小さな穴から血管や臓器に直接介入して行う治療法であるが、低侵襲性治療であり、様々な領域で現在の医療に貢献している。その中でリンパ系に対するインターベンションは最近 10 年で劇的に進歩してきた。リンパ系は全身に分布しており、体液の恒常性維持にとどまらず、免疫応答の調節や代謝産物の輸送にも関与する、極めて重要な生理的システムである。そのため、術後に発生するリンパ漏は全身のさまざまな部位で起こり得る合併症であり、漏出部位によってリンパ液の性状や重症度も異なる。こうした背景の中、術後リンパ漏に対するインターベンションは比較的新たな治療選択肢として注目されている。簡便に実施可能な超音波ガイド下のリンパ節内リンパ管造影(intranodal lymphangiography：IL)の登場を契機にインターベンションは近年急速に国内で普及してきた^{1,2)}。とりわけ乳び胸水に対する胸管塞栓術は、低侵襲でありながら高い治療効果を有するため、一部施設では第一選択としても用いられている。一方で、リンパ漏の治療戦略は漏出部位により異なるアプローチを要し、現時点では統一的な治療アルゴリズムは確立されていない。本

稿では、リンパ系の解剖と各種リンパ管造影法、術後リンパ漏に対する代表的なインターベンションに焦点を当て、可能な限り体系的に整理・紹介する。

1. 胸腹部リンパ管解剖

リンパ液は、組織間質に滲出した血漿成分が毛细リンパ管に回収されて生じる。これらは体内各部のリンパ管を経由し、最終的に主要なリンパ本幹に集約されて静脈系へ還流する。リンパ本幹は左右に複数存在し、右側は右上半身、左側は胸管を介して左半身および下半身のリンパ液を集めている。下肢からのリンパは左右の腰リンパ本幹へ流入し、小腸や肝臓からのリンパとともに最終的に乳び槽へと合流する(図1)。

乳び槽は第12胸椎から第2腰椎の高さに位置し、ここから発する胸管は人体最大のリンパ管であり、成人では約 40 cm の長さを有する。胸管は椎体前面、下大静脈後方を走行し、大動脈裂孔を通過して後縦隔に入り、次第に左側へ移動しながら上縦隔を経て頸部へと至る。この特異な走行は、胎生期に胸管が左右両側に存在し、尾側 2/3 が右胸管、頭側 1/3 が左胸管由来であるという発生学的背景による³⁾。頸部では胸管は弓状に屈曲しながら外側へ向かい、頸動脈鞘の後方、交感神経幹や椎骨動脈、鎖骨下動脈の前方を通過して静脈角付近で静脈系へ流入する。静脈との吻合様式にも多様性がある。また胸管の形態にも両側型、右側型、蔓状型、窓形成型など多彩な解剖学的バリエーション

— Key words —
IVR, リンパ漏, 塞栓術

*Masanori Inoue：藤田医科大学医学部 放射線医学教室 教授

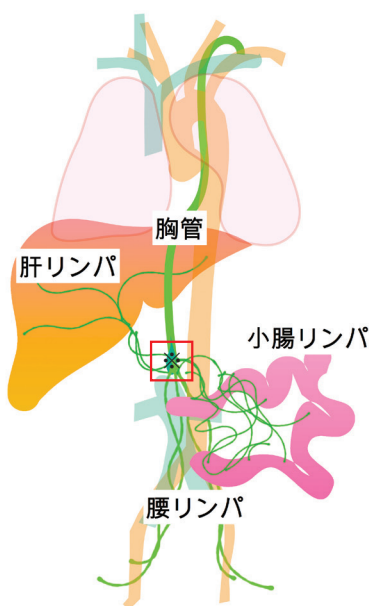


図1 腹部リンパ系解剖

肝臓、小腸、腰リンパ流が合流して乳び槽(※)を形成する。
胸管は乳び槽から始まり多くの例で鎖骨下静脈に合流する。

が報告されている²⁾。これにより、開口部が左鎖骨下静脈だけでなく右側にも存在する例もある(図2)。このような解剖を踏まえると、食道癌や大血管、肺癌手術後にみられる乳び胸水、耳鼻咽喉科術後の乳び漏が、胸管やその分枝損傷に由来するものであることは当然とも言える^{4,5)}。静脈系から逆行性に胸管へのカテーテルのアプローチも可能だが、合流部は内頸静脈、外頸静脈、鎖骨下静脈遠位部など症例により異なり、一様な手技によるアプローチは適さない。さらに、吻合様式にも多様性があるため、逆行性カニューレションが困難な解剖も存在することに留意すべきである⁶⁾。乳び槽周囲のリンパ管合流パターンもまた非常に多様である⁷⁾。

腹部のリンパ流は大きく3系統に分類され、軟部組織、肝臓、小腸を起源とするリンパ流が複雑に交差している⁸⁾。特に小腸から吸収されたカイロミクロンを含む乳び系や、肝臓からの高タンパクリンパ液による肝性リンパ漏は、軟部組織由来のリンパ漏と区別して捉える必要がある。肝性リンパ漏はあまり一般に知られていないが、肝のリンパ系は表在性と深在性に分類され、後者はさらに門脈系と肝静脈系に分かれる。通常問題となる

のは門脈に沿う深在リンパ管であり、これらは肝門部で肝十二指腸間膜内のリンパ管に接続し、リンパ節を経て乳び槽へ至る。したがって、肝胆膵手術や肝門部操作を伴う術式では、この流出路の理解が不可欠である⁹⁾。慢性肝疾患では肝性リンパ流が増加するため、肝性リンパ漏のリスクも高まる。

II. リンパ管の画像化

近年、リンパ系の評価には多様な画像診断技術が臨床に応用されている。古典的なリンパ管シンチグラフィ、足背からの直接的リンパ管造影に加えて鼠径リンパ節からのリンパ節内リンパ管造影(IL)、逆行性胸管造影、肝内リンパ管造影、T2強調像による非造形MRリンパ管造影(MRL)、ガドリニウム造影によるMRリンパ管造影(Gd-MRL)など新しいリンパの画像化が急速に進化している。現在ではMRLやGd-MRLは比較的新しい技術ながら、先天性あるいは特発性のリンパ漏を含む広範な病態に対して、非常に価値ある情報を提供できる。これらの技術の詳細に関して紙面の都合上割愛するが、以下にて代表的な症例を提示するので参考にして頂きたい。

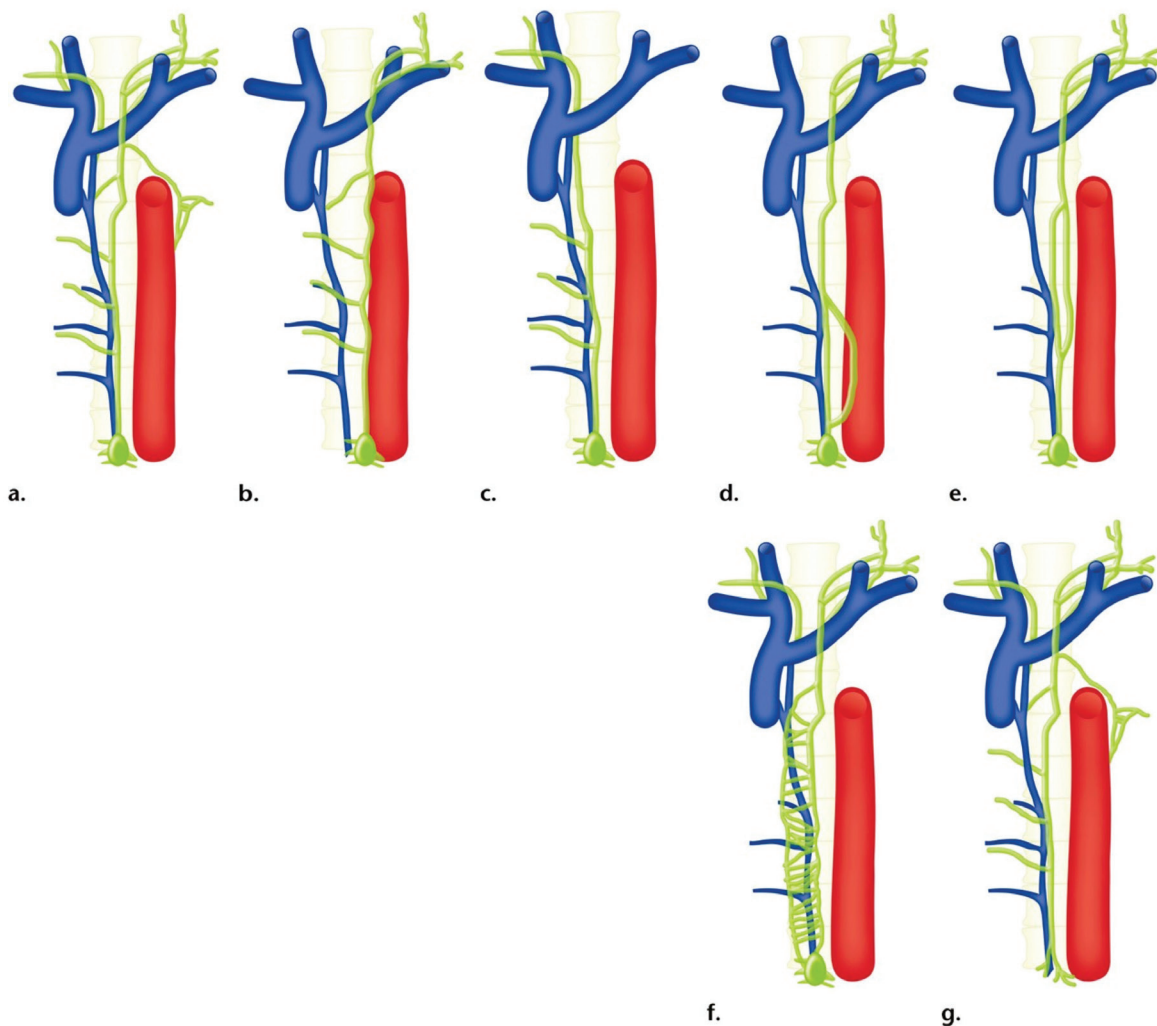


図2 胸管の解剖学的バリエーション(文献 2, fig3 a-g から引用, 改変)

a 正常, b 左側胸管, c 右側胸管, d 近位重複胸管, e 遠位重複胸管, f 蔓状変異, g 乳び槽欠損
赤：大動脈 青：静脈 緑：リンパ管

Ⅲ. 術後リンパ漏に対するインターベンション

■ 乳び胸水

1. 原因：乳び胸水は多様な要因により発症し、外傷や術後のほか、悪性腫瘍、先天的なリンパ管異常などが原因として挙げられる¹⁰⁾。高田らの報告によれば、日本における乳び胸水のうち、外傷性が59%を占め、その中で手術に起因するものが54%とされている¹¹⁾。食道癌術後に多くみられ、次いで肺切除術後や心・大血管手術後に発生する。
2. 診断：胸腔ドレナージ液が乳白色を呈していれば診断は比較的容易である。ただし、絶食中では排液の外観が典型的でないこと

損傷されるリンパ管は術式によって異なり、食道癌や大血管手術後では胸管本幹の損傷が多く、肺癌手術後では郭清されたリンパ節近傍の胸管分枝の損傷が主な原因となる。乳び胸水が大量に貯留した場合、タンパク質や脂質、脂溶性ビタミンの喪失による栄養障害や、リンパ球喪失による免疫低下、さらには循環不全などの重篤な病態に進展する可能性がある。

もあり、その場合は胸水中のトリグリセライド濃度が 110mg/dL 以上であれば乳びと診断され、50mg/dL 以下であれば否定的とされる。さらに、リポ蛋白分画でカイロミクロンを確認できれば、乳び胸水と確定診断できる。

3. 治療方針：基本的には保存的治療から開始し、効果が乏しい場合に手術やインターベンションを検討する。排液量が 1,000mL/日を超える場合は、より積極的な治療介入が必要とされる。治療方針は、損傷部位が胸管本幹か分枝かによって異なるため、症例ごとに判断が求められる。

- (1) 保存的治療：絶食、中心静脈栄養、高カロリー輸液、脂肪制限食、MCT (中鎖脂肪酸) を含む食事制限などが基本である。また、ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチド皮下注が有効であるとの報告もある¹²⁾。排液量が 1,000mL/日以下であれば保存的治療の効果が期待できるが、これを超える場合には他の治療法を考慮する^{13, 14)}。
- (2) 外科的治療：胸管損傷に対しては、胸管結紮術が確立された治療法とされている。しかし再手術であり、低侵襲とは言い難い。また、術中に損傷部位の特定が困難なこともある。術前にリンパ管造影を行い、損傷部位を明確にすることが選択肢となる。肺癌術後では、リンパ節郭清に伴う胸管分枝損傷が多く、損傷部位が比較的限定されているため、手術侵襲も少ない。なお、胸膜癒着術は根治的治療とは言えず、将来的に再手術を要する可能性がある症例では適応を慎重に判断すべきである。
- (3) インターベンション：
- a. 胸管塞栓術：1990 年代に Cope らが動物実験で安全性を検証し、臨床応用の先駆けとなった^{15, 16, 17, 18)}。Itkin らによると、成功率は約 70% とされている⁴⁾。経腹的穿刺のため臓器を通過するリスクはあるが、細径針の使用により重篤な合併症の報告は少ない⁴⁾。ただし、血管損傷や胆汁性腹膜炎、膵炎などのリスク

があるため慎重な操作が必要である¹⁹⁾。胸管塞栓の手順を示す。鼠径部よりリンパ管造影を行い、透視下で乳び槽を 21G の経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD) 針にて穿刺する (図 3a)。マイクロガイドワイヤーを挿入し、over-the-wire でマイクロカテーテルを胸管内に誘導する (図 3b)。液体状塞栓物質である N ブチル-2-シアンアクリレート (NBCA) により胸管損傷部から乳び槽までの範囲を塞栓する (図 3c)。必要に応じてコイルを併用する。乳び槽穿刺が最も難易度の高い手技である (図 4)。実際の症例を図 9 に示す。術中に胸管を結紮・切除された食道癌症例で発生する乳び胸水では、結紮部より漏出することがある。しかし、リピオドールの粘性によりリークが造影では明瞭にならない場合もあり、結紮部の尾側胸管を穿刺して塞栓を行うことでリーク部の同定と治療が可能となる例もある (図 5)。

- b. 逆行性胸管分枝塞栓術：肺癌術後の乳び胸水では、胸管分枝の損傷が主な原因であり、胸管本幹が開存している場合には、経腹的アプローチよりも侵襲の少ない逆行性アプローチが第一選択となる。リンパ管造影で静脈合流部に停滞したリピオドールを目印に胸管を逆行性に選択し、マイクロカテーテルを挿入、造影後に損傷分枝を同定し NBCA で塞栓する (図 6a, b)。

■ 腹部リンパ漏

腹部におけるリンパ漏は、大きく分けて軟部組織由来、肝臓由来、腸管由来の 3 つの系統に分類される (図 1)。それぞれのリンパ流路で漏出が生じる可能性があるため、術式に応じて損傷部位を推定し、適切なリンパ管造影を行い漏出部を同定することが重要である。腹部リンパ漏に対するインターベンションの基本的な治療戦略は、Hur ら¹⁵⁾により提示されている。(1) 漏出部に局限した液体貯留腔 (lymphopseudoaneurysm) への NBCA による直接塞栓、(2) 漏出部上流のリンパ管の塞栓 (embolization of upstream lymphatic vessels)、(3) 上流リンパ節からの塞栓 (embolization of upstream

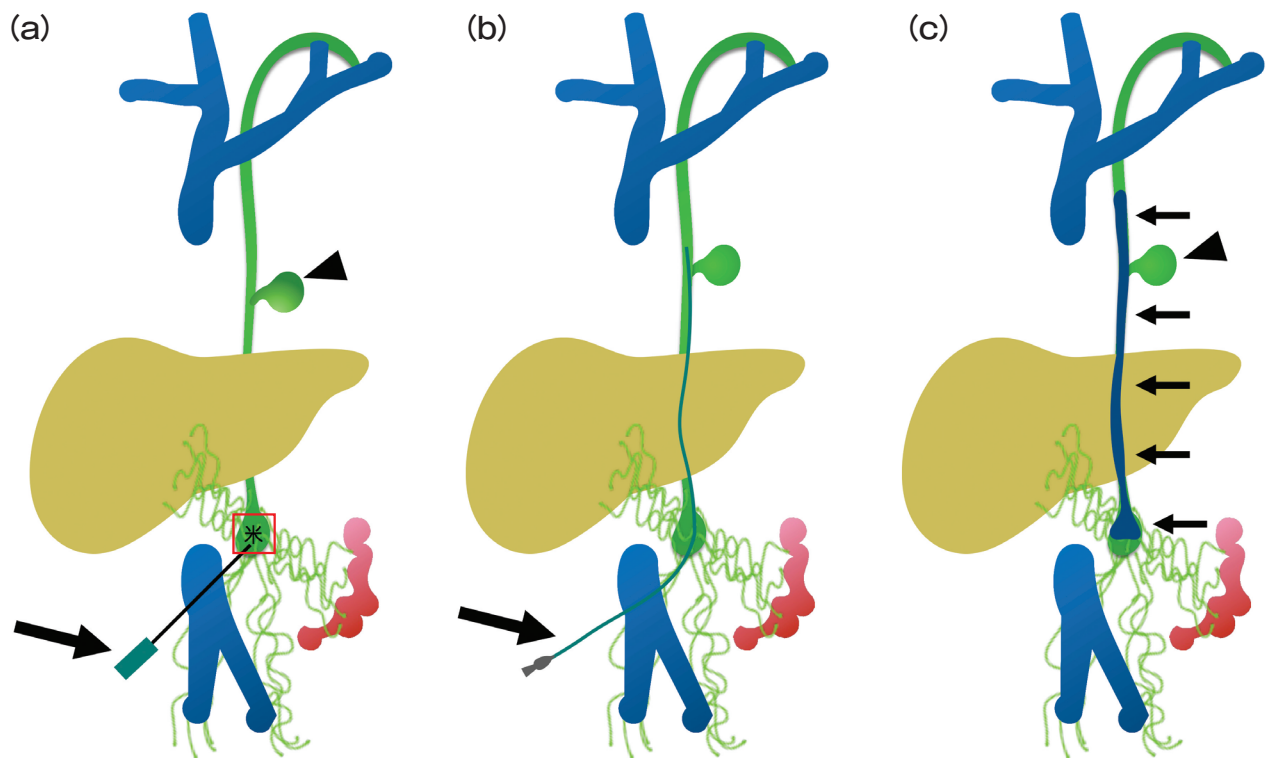


図3 胸管塞栓術

- 乳び槽穿刺：リンパ管造影後に、描出された乳び槽(*)を21ゲージPTBD針(矢印)にて穿刺をする。縦隔に漏れが描出されている(矢頭)
- マイクロカテーテル挿入：PTBD針からマイクロガイドワイヤーを胸管に挿入した後に、マイクロカテーテル(矢印)を胸管にover-the wireで挿入する。
- NBCAによる胸管塞栓：胸管損傷部(矢頭)から乳び槽まで全長をNBCA(矢印)にて塞栓を行う。

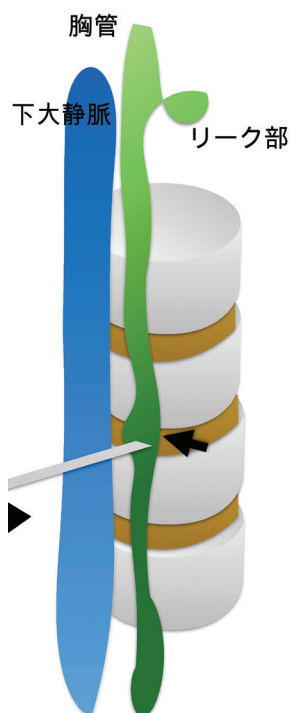


図4 胸管穿刺のコツ

21ゲージPTBD針(矢頭)にて穿刺を行う。下大静脈を貫いて胸管を穿刺する。その際に、胸管にPTBD針がヒットするとlipiodolの移動するのが透視下で確認できる(→)。そのまま管を貫いて椎体まで針を進めるのがコツである。その後PTBD針をひいて胸管にワイヤーを挿入する。

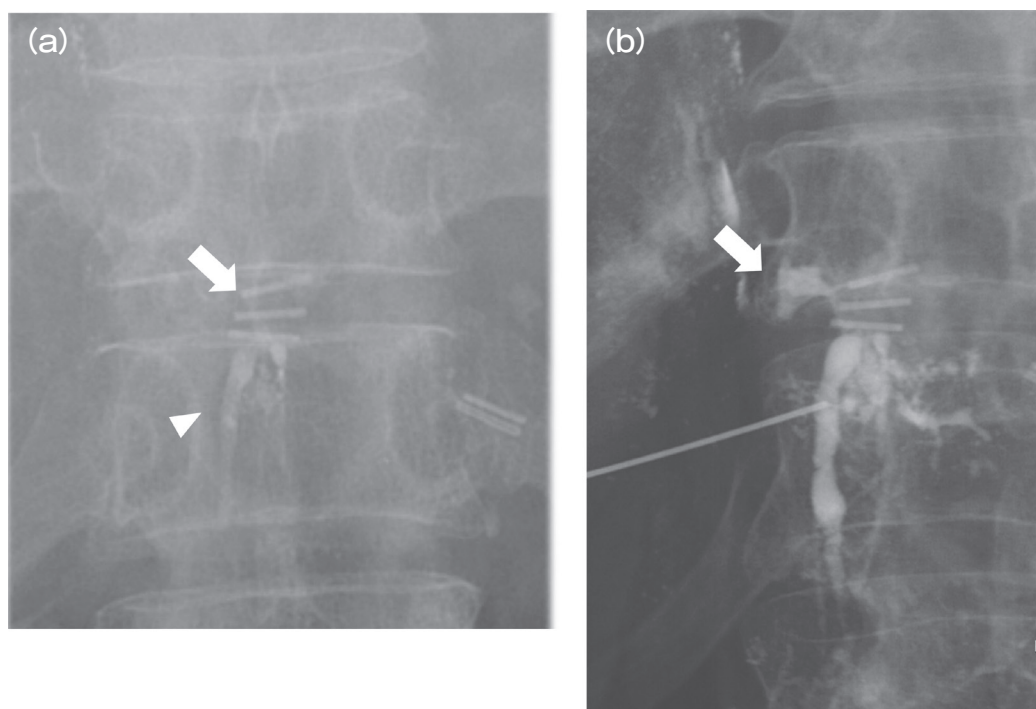


図5 胸管結紮後の胸管塞栓術

- a リンパ管造影：胸管結紮部尾側(矢印)にリピオドール(矢頭)が停滞しているが、漏れは描出されない。
 b 塞栓術：PTBD 針にて穿刺を行った造影で、漏れが描出されたので、NBCA にて塞栓を行った。漏れ(矢印)が明瞭に描出されている。

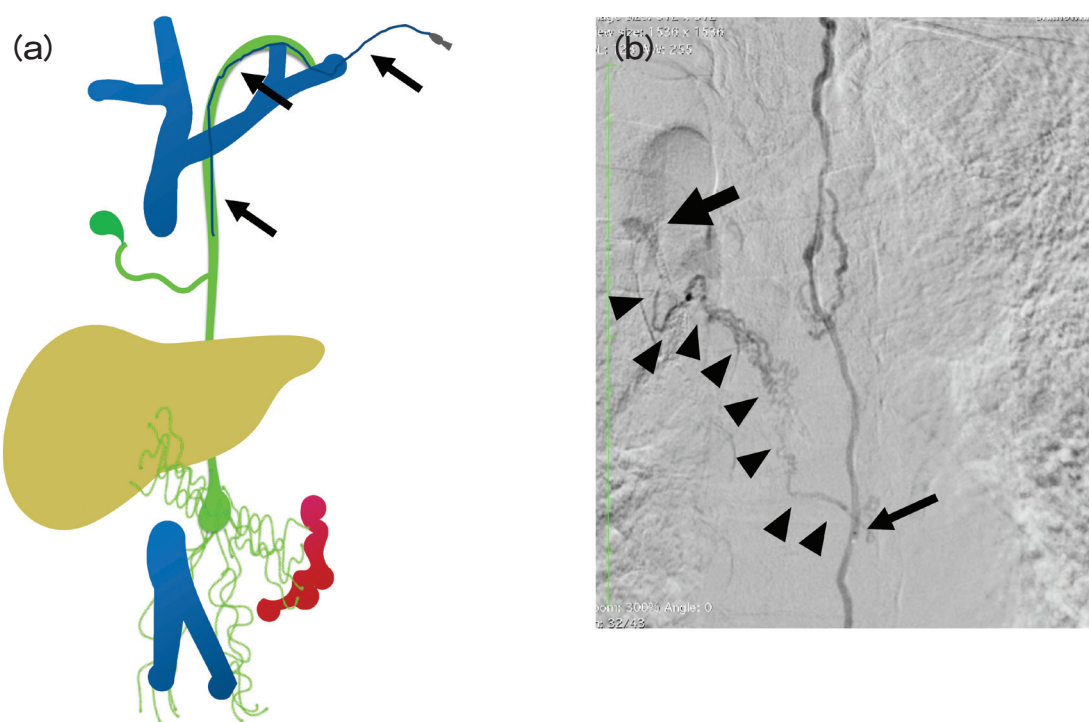


図6 逆行性胸管塞栓術

- a. 鎖骨下静脈から逆行性に胸管にマイクロカテーテルを挿入する。
 b. 胸管造影：マイクロカテーテルの先端(小矢印)が胸管内に位置している。胸管分枝(矢頭)からリーク(大矢印)が描出されている。

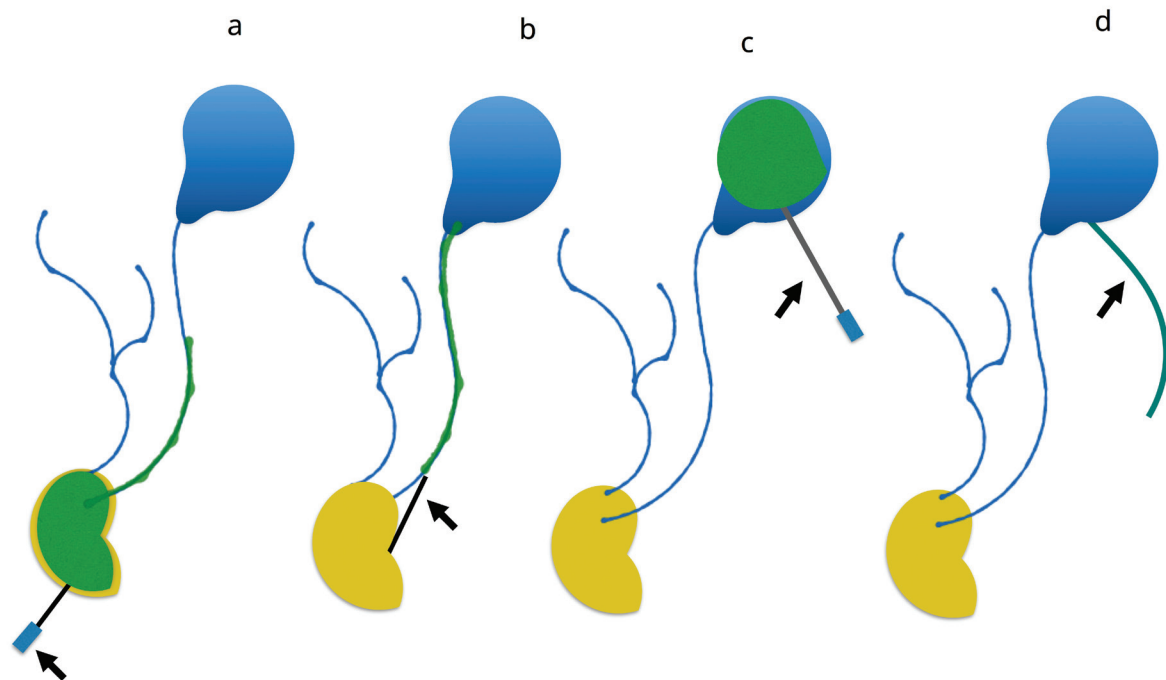


図7 リンパ漏の治療戦略

- a. Embolization of upstream lymph node
リーク部の上流のリンパ節から NBCA を注入する。同時に複数本のリンパ管の塞栓が行える。
- b. Embolization of upstream lymphatic vessels
リンパ管造影にて描出された責任リンパ管を穿刺して、NBCA を注入する。
- c. Lymphopseudoaneurysm embolization
リーク部を穿刺して、NBCA を注入する。
- d. Sclerotherapy
リーク部にドレーンを挿入して硬化剤を注入する。

lymph node) の3通りである。さらに、限局した腔が形成されている場合には、ピシバニールやエタノールを用いた硬化療法の併用も有効とされる(図7)。

1) 腰リンパ系由来のリンパ漏：腰リンパ系からの漏れは、骨盤手術後、リンパ節郭清後、または大腿動脈カットダウン後などで遭遇することが多い。リンパの流れを考慮すると、通常は鼠径部からの IL により漏出部を描出することが可能である。保存的治療で改善しない、あるいは漏出量が多い場合には、NBCA や硬化剤を用いた塞栓術や硬化療法が選択される^{2, 15, 20, 21)}。鼠径部からのリンパ漏は時に難治性を示し、複数のリンパ管からの漏れが確認される場合も多く、その際には複数のリンパ節を穿刺して造影を行う

べきである(図8)。

2) 腹部乳び漏

腹部や骨盤手術後に生じる乳び腹水は比較的まれで、報告によればその頻度は0.3～11%とされている^{22, 23)}。初期治療は禁食やオクトレオチドなどの保存的療法が行われるが、奏功しない場合には治療に難渋することもある。近年では、乳び腹水に対する塞栓術の有効性が報告されている^{22, 24)}。ただし、鼠径部からの IL にて漏れが描出されるのは約半数にとどまり、術後乳び腹水に対する標準的な治療は未だ確立されていないのが現状である²⁴⁾。腎摘除術後の乳び腹水例を提示する(図9)。IL で漏出部が特定できない場合には、腸間膜リンパ節を穿刺してリンパ管造影を行う方法も報告されている²⁵⁾。

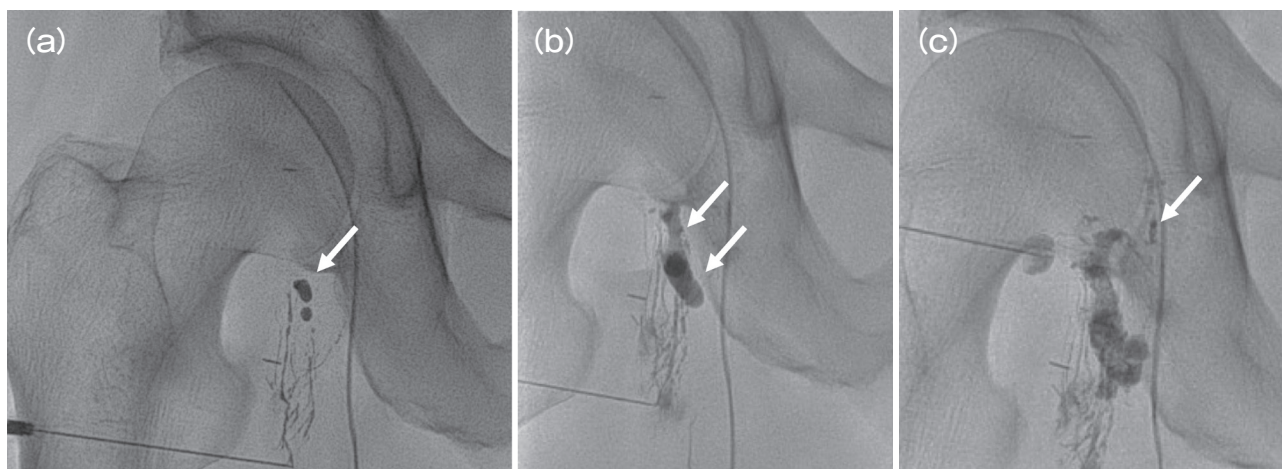


図8 鼠径部カットダウン後のリンパ漏

- a. リンパ管造影：鼠径部から IL にて漏れ(矢印)が描出されている。
 b. NBCA 注入：Glue (NBCA: リピオドール =1:2) 穿刺針から注入。漏れまで到達している(矢印)
 c. リンパ管造影：塞栓後に他のリンパ節からのリンパ管造影で新たな漏れが描出された(矢印)。塞栓を行った(未掲載)

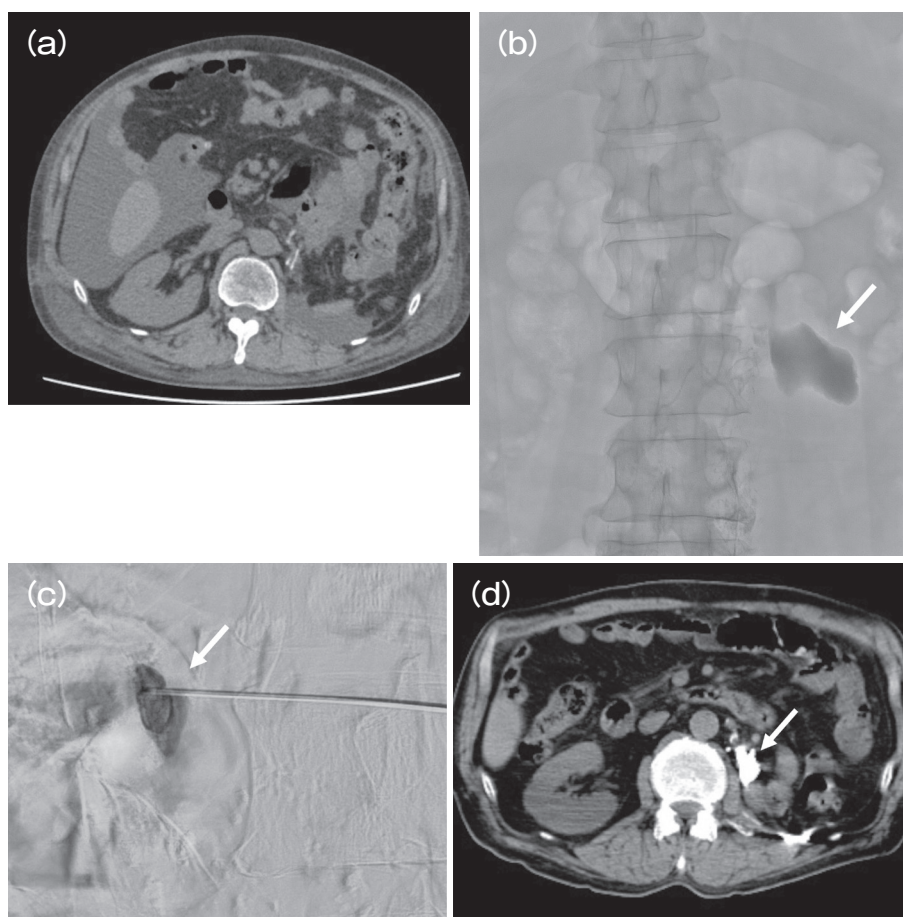


図9 左腎摘出後乳び腹水

- a. 単純 CT：腹水の貯留を認める
 b. リンパ管造影：左後腹膜にリピオドールの集積(矢印)を認める。
 c. Lymphopseudoaneurysm embolization：透視下に集積部を穿刺して、NBCA による塞栓(矢印)を行った。
 d. 単純 CT (1ヶ月後)：NBCA の集積(矢印)は残存し、腹水は改善している。

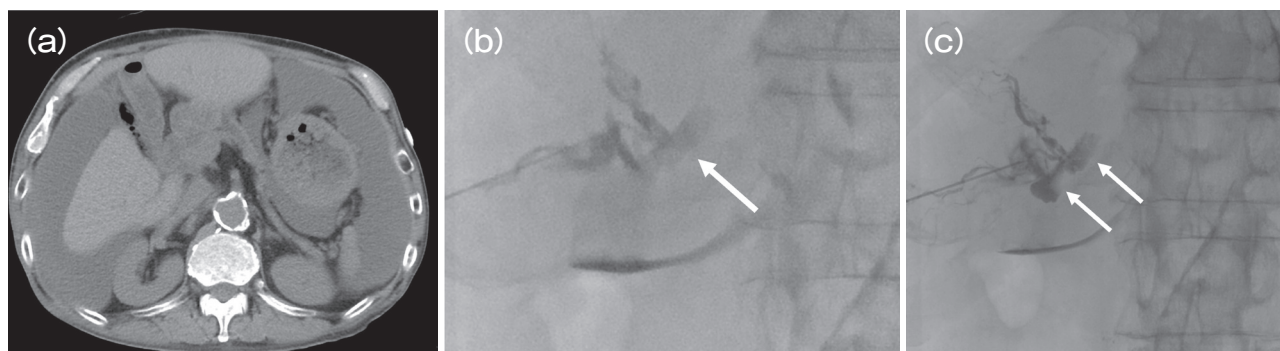


図 10 脾癌術後肝性リンパ漏

a. 単純 CT：脾癌術後に多量の腹水貯留を認める。

b. 肝内リンパ管造影：21 ゲージ PTBD 針にて肝内リンパ管造影を行った。

肝門部に漏れを認める(矢印)。

c. NBCA による塞栓：NBCA は肝門部まで到達し、リーク部に貯留している(矢印)。その後、腹水は改善した(未掲載)。

3) 肝性リンパ漏

肝臓は胸管リンパ流のうち 20～40% を産生する主要な臓器である。門脈に沿ったリンパ流は、肝門部から肝十二指腸間膜を經由して乳び槽に合流するため、肝門部や肝十二指腸間膜内でのリンパ管損傷が肝性リンパ漏の原因となる。

肝胆脾領域の術後に明らかな原因なく大量腹水を認める場合には、肝性腹水を念頭に置く必要がある。特に、慢性肝障害を有する症例では肝リンパ産生量が増加しており、リスクが高まる。肝内リンパ管造影にて漏出が確認できれば診断が確定する²⁶⁾。近年では、漏出部確認後に NBCA や Onyx を用いて肝内リンパ管から塞栓を行う方法(図 10)、または漏出部を穿刺して硬化療法を実施する方法も有効とされている^{9, 27, 28)}。

おわりに

鼠径部リンパ節からの超音波ガイド下 IL の普及により、リンパ系インターベンションは急速に進展してきた。現在では多様なアプローチが確立され、術後リンパ漏に対するインターベンションは重要な治療手段となりつつあるが、国内における認知度は依然として高いとは言えない。日常診療において本稿が少しでも実践的な参考となれば幸いである。

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) Nadolski GJ, et al : Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. J Vasc Interv Radiol 2012 ; 23 : 613-616.
- 2) Inoue M, et al : Lymphatic intervention for various types of lymphorrhea : access and treatment. RadioGraphics 2016 ; 36 : 2199-2211.
- 3) Okuda I, et al : Magnetic resonance-thoracic ductography : imaging aid for thoracic surgery and thoracic duct depiction based on embryological considerations. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2009 ; 57 : 640-6.
- 4) Itkin M, et al : Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak : experience in 109 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2016 ; 139 : 584-590.
- 5) 花井 信広 : 乳び漏 / リンパ漏に対するトラブルシューティング. 頭頸部外科 2020 ; 30 : 167-171.
- 6) Hematti H, et al : Anatomy of the thoracic duct. Thorac Surg Clin 2011 ; 21 : 229-38.
- 7) Loukas M, et al : Cisterna chyli : a detailed anatomic investigation. Clinical Anatomy 2007 ; 20 : 683-688.
- 8) Russell PS, et al : Renal lymphatics : anatomy, physiology, and clinical implications. Front Physiol 2019 ; 10 : 251.

- 9) Guez D, et al : Transhepatic lymphatic embolization of intractable hepatic lymphorrhea. *J Vasc Interv Radiol* 2014 ; 25 : 149-150.
- 10) Skouras V, et al : Chylothorax : diagnostic approach. *Curr Opin Pulm Med* 2010 ; 16 : 387-393.
- 11) 高田信和, 他 : 特発性乳糜胸の 1 例. *日胸* 1990 ; 49 : 64-69.
- 12) Demos NJ, et al : Somatostatin in the treatment of chylothorax. *Chest* 2001 ; 119 : 964-966.
- 13) Merigliano S, et al : Chylothorax complicating esophagectomy for cancer : a plea for early thoracic duct ligation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 119 : 453-457.
- 14) Dugue L, et al : Output of chyle as an indicator of treatment for chylothorax complicating oesophagectomy. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 1147-1149.
- 15) Hur S, et al : Early experience in the management of postoperative lymphatic leakage using lipiodol lymphangiography and adjunctive glue embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016 ; 27:1177-1186.
- 16) Cope C : Percutaneous transabdominal embolization of thoracic duct lacerations in animals. *J Vasc Interv Radiol* 1996 ; 7 : 725-731.
- 17) Cope C : Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli : a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol* 1998 ; 9 : 727-734.
- 18) Cope C, et al : Management of chylothorax by percutaneous catheterization and embolization of the thoracic duct : prospective trial. *J Vasc Interv Radiol* 1999 ; 10 : 1248-1254.
- 19) Schild HH, et al : Where have all the punctures gone? An analysis of thoracic duct embolizations. *J Vasc Interv Radiol* 2020 ; 31 : 74-79.
- 20) Hur S, et al : Lymphatic intervention, the frontline of modern lymphatic medicine : part II. Classification and treatment of the lymphatic disorders. *Korean J Radiol* 2023 ; 24 : 109-132.
- 21) Zurcher KS, et al : Interventional management of acquired lymphatic disorders. *Radiographics* 2022 ; 42 : 1621-1637.
- 22) Mittleider D, et al : Retrograde cannulation of the thoracic duct and embolization of the cisterna chyli in the treatment of chylous ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2008 ; 19 : 285-290.
- 23) Inaba Y, et al : Intractable massive ascites following radical gastrectomy, treatment with local intraperitoneal administration of OK-432 using a unified CT and fluoroscopy system. *Australas Radiol* 2003 ; 47 : 465-467.
- 24) Nadolski GJ, et al : Lymphangiography and lymphatic embolization for the treatment of refractory chylous ascites. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018 ; 41 : 415-423.
- 25) Nakama R, et al : Computed tomography-guided percutaneous intranodal mesenteric lymphangiography for the identification of a lymphatic leak. *J Vasc Interv Radiol* 2022 ; 33 : 854-855.
- 26) Matsumoto S, et al : Successful demonstration of post-operative lymphatic fistula by percutaneous transhepatic lymphography. *Clin Radiol* 2000 ; 55 : 485-486.
- 27) Hasegawa T, et al : Refractory hepatic lymphorrhea : percutaneous transhepatic lymphangiography and embolization with n-butyl-2-cyanoacrylate glue. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021 ; 44 : 1127-1130.
- 28) Kojima M, et al : Successful treatment of hepatic lymphorrhea by percutaneous transhepatic lymphangiography followed by sclerotherapy using OK-432. *Surg Case Rep*. 2019 ; 5 : 203.

臨床トピックス

胎盤病理診断の基本とその意義

南口早智子*

内容紹介

胎盤は、母と胎児を繋ぎ、妊娠経過中の状況を物語る多くの情報を含んだ臓器である。無事に出産が終われば特に病理診断を依頼する必要はない。しかし、出生児の治療や次の妊娠のための参考になる情報がわかることもある。また、死産や訴訟の場合に胎盤病理診断の提示を要求されることがある。しかし、臨床医からも一般的な病理医からも胎盤の病理診断で何を検索し、何を診断すべきか、どのように検体を扱えば良いのか、などがわからないという声を聞く。本稿では、胎盤の病理診断に必要な臨床情報、胎盤を提出すべき状況、病理医が知っておくべき代表的疾患の胎盤病理像と診断意義を述べる。

はじめに

近年、妊産婦の30%以上は35歳以上である高齢化傾向を示し¹⁾、体外受精などの様々な医療技術の進歩により以前は妊娠を諦めていた患者の出産が可能になっている。この状況は大学や産科病院で扱うハイリスク妊娠の増加にも関与し、以前は提出されなかった胎盤が病理検査に出されるようになった。一方、胎盤病理診断は多くの病理医に興味を持たれにくい分野である。その理由は、主に癌や特異的な感染症・炎症性疾患などの確定診断を担う病理医にとって、もう終わってしまった

た妊娠・出産の胎盤病理診断の臨床的意義が不明であり、十分な臨床情報がなければ、一体何を評価すれば良いのかわからないことが挙がる。

本稿では、胎盤病理診断のための必要な臨床情報、検体の取り扱いや切り出し方や胎盤でわかる代表的疾患の病理像とその診断意義を述べる。

I. 胎盤病理診断の適応と診断に必要な臨床情報

胎盤病理検査は、妊娠経過中や出産時に母体ないし胎児・出生児に異常がある場合に提出の適応がある^{2,3)}。代表的な適応疾患や異常を表1に示す。

また、胎盤病理診断に必要な臨床情報は、1)在胎週数、2)出生児体重、3)分娩様式(経膣/帝王切開)、4)Apgarスコアや出生児の状態、5)臍帯巻絡の有無、6)羊水の性状:羊水量、血性羊水・胎便の有無、7)表1に記載した母体・胎児の背景疾患や異常所見と検索希望事項である²⁾。これらを箇条書きで簡潔に記載する。臨床情報がなければ妥当な病理診断や検索希望事項を評価できない。

①胎盤を病理診断に提出する際の注意点

胎盤の一部を臨床医が切り出し、肉眼写真や重量の記載なく、組織検査を依頼される場合がある。子宮内胎児死亡、常位胎盤早期剥離、胎児機能不全などの臨床診断例では、経過に関する臨床情報が病理診断に必要なが、不十分なことも少なくない。肉眼像や胎盤重量の情報が必要であり^{2,4)}、臍帯・膜・胎盤実質の全ての提出が必要である。一部を切り出して提出する場合は、胎盤の全体と断面の肉眼写真、臍帯、胎児膜を外した胎盤実質の

— Key words —
胎盤病理診断, 診断意義

* Sachiko Minamiguchi: 藤田医科大学医学部 病理診断学講座 教授

表 1 胎盤病理診断の適応が考慮される疾患・異常^{2,3)}

母体側要因
異常妊娠・出産や流産・死産の既往, 自己免疫性疾患(APS*, SLE**), 妊娠高血圧症候群, 糖尿病, 早産(37 週未満), 過期産(42 週を超える) 羊水過少, 羊水過多, 発熱・前期破水・感染(A/B 群溶連菌, 梅毒) 妊娠経過中の性器出血, 常位胎盤早期剥離, 薬物中毒
胎児および新生児側要因
胎児機能不全, NICU 入院, Apgar score 3 以下(5 分値), 死産・周産期死亡, 子宮内胎児 発育遅延・低出生体重児, 胎児水腫, 胎便吸引症候群, 多胎, 先天奇形, 染色体異常
胎盤
癒着胎盤, 過重(重量 90th パーセンタイル以上)・過小(重量 10th パーセンタイル以下)胎盤, 結節, 血栓・血腫, 形態異常(分葉異常, 腫瘍), 色調異常, 過長・過短臍帯, 臍帯付着異常(膜付着, 辺縁付着)

* APS: Anti-phospholipid syndrome; 抗リン脂質抗体症候群

** SLE: Systemic lupus erythematosus; 全身性エリテマトーデス

重量を週数と共に記載する。胎盤が折れ曲がらない様に大きめの容器に入れ, 充分量のホルマリンに完全に浸して固定し, 提出する。

凍結胎盤は常温に戻してホルマリン固定しても, 病理診断はできない。遺伝子検査が必要な場合は, ホルマリン固定前の新鮮標本の一部を切り出し, 凍結標本を作製しておく。

②胎盤の肉眼所見を評価するポイント

簡単に正常構造を記載する。胎盤は臍帯, 胎児膜, 胎盤実質の 3 つの部位から成る。臍帯血管は臍帯動脈 2 本, 臍帯静脈 1 本の計 3 本の血管が通る。胎児膜は顕微鏡的に羊膜, 絨毛膜, 脱落膜の 3 層構造からなる。胎盤実質は絨毛で構成され, 太い幹絨毛から樹枝状に細かく分岐する。絨毛内の血管には胎児の血液, 絨毛間は母体の血液が流れ, 絨毛の表面は外側を合胞体性栄養膜細胞, 内側を細胞性栄養膜細胞が被覆している。胎盤は 28 週頃に大きさの成長が止まり, その後は絨毛を小型化させて密度と表面積の増加で胎児の成長を支える²⁾。

肉眼的に確認すべき点は, 臍帯の異常(膜付着, 辺縁付着, 過長, 過捻転, 真結節, 単一臍帯動脈, 臍帯潰瘍), 胎児膜の色調(黄白色・白濁・緑色), 胎盤母体側面(後面)の凝血塊や血腫の有無である。

胎盤を 1~1.5 cm 間隔で割を入れ, 割面を観察

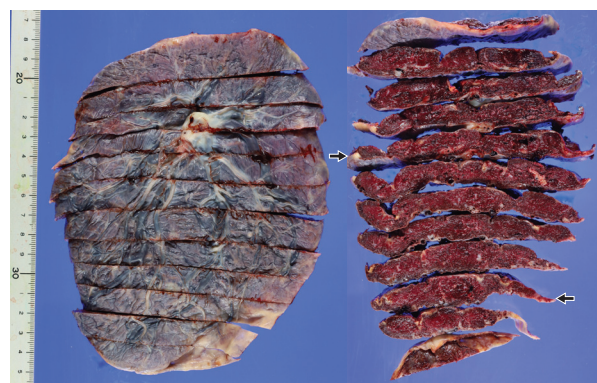


図 1 満期産の胎盤(正常胎盤, ホルマリン固定後)

beefy red の血流良好な胎盤である。辺縁に胎盤の菲薄化や 1 cm 以下の白色病変などの虚血性変化(矢印)がみられるが, 満期産において辺縁にみられる梗塞に病的意義はない。

する。問題のない胎盤の色調は, 牛肉赤身様の濃赤色(beefy red)~濃褐色を示すが, 循環障害や梗塞がある場合は, 複数箇所の白色結節性病変や広範囲に淡赤色色調を認める。37 週以降の満期産では, 辺縁部や絨毛膜板下に梗塞や血栓が形成されることがあるが, 1~2 箇所であれば病的意義はない²⁾(図 1)。

③胎盤の切り出しのポイント

胎児膜と臍帯は切り離す。問題がない場合は, 臍帯 2 箇所(胎児に近い部位と胎盤に近い部位)

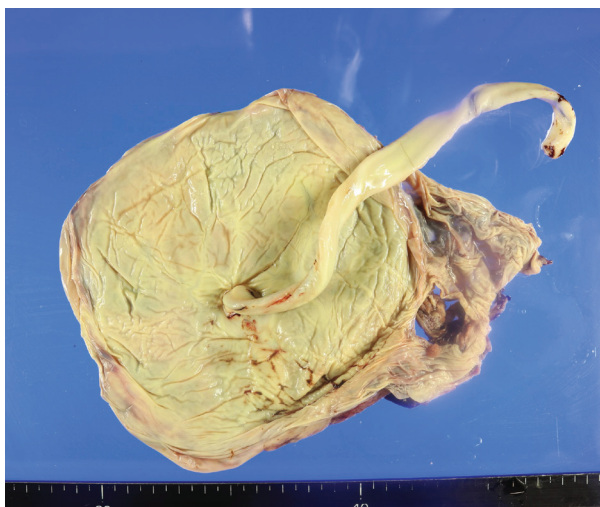


図2 絨毛膜羊膜炎(ホルマリン固定後)
高度の白濁した胎児膜を認める。

と胎児膜をロール状にしたもの2箇所と胎盤実質は臍帯付着部位を含む2～3箇所を標本作製する。肉眼的に梗塞を疑う白色病変や結節などの異常がある場合は、その部位を切り出し、標本作製する^{2,3)}。

④代表的疾患の胎盤病理像と診断意義

1. 絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM)

病理診断に提出された胎盤の約20%、早産では約70%にCAMはみられる。また、前期破水、子宮頸部円錐切除後、母体発熱時などでも頻度が高い。呼吸器系疾患や中枢神経障害がある新生児の50%にCAMが合併するとの報告もある^{5,6)}。肉眼的に胎児膜は白濁し(図2)、胎盤の重量は浮腫により増加する。組織学的には、羊膜および絨毛膜に好中球浸潤がみられる場合にCAMと診断する。高度の感染の場合は带状に好中球浸潤が羊膜にみられ、羊膜上皮は脱落、壊死を示す^{2,3,7)}。羊水混濁などの臨床像で感染を疑い出生児を治療するが、血液検査が難しい超低出生体重児の場合などには、胎盤で感染を確認する意義は大きい。カンジダ感染や胎便吸引症候群にもCAMは合併する。

2. 妊娠高血圧症候群(Hypertensive Disorders of Pregnancy: HDP)

HDPの診断基準は臨床的に定義されており⁸⁾、胎盤で診断を確定するわけではないが、重症度と組織所見は相関する。母体に抗リン脂質抗体症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患がある場合に合併しやすい。第一子に多く、再発しやすいことから次の妊娠の管理などに役立つ情報となる。病理所見としては、10thパーセンタイル以下の過小胎盤で、脱落膜血管の内皮障害によるフィブリノイド壊死や絨毛の過成熟、多発梗塞などがみられる^{3,7)}。

3. 常位胎盤早期剥離

原因としてHDPや感染などがあるが、原因不明の場合も少なくない。診断は、肉眼所見が重要であり、胎盤後血腫・凝血塊の形成が領域性にみられれば、矛盾しない像である^{2,3,7)}。しかし、出産直後にみられた凝血塊が、固定後には不明瞭になることも多いため、血性羊水の有無を記録し、固定前の胎盤母体面や凝血塊付着部の写真を撮影しておくことが証拠として重要となる。訴訟や医療事故調査委員会などでも対象になることが少なくない。

4. 癒着胎盤

単純癒着胎盤、侵入胎盤、穿通胎盤がある。いずれも弛緩出血を引き起こすことがある。人工授精や帝王切開などの子宮手術歴、前置胎盤などが原因となる。帝王切開後の癒着胎盤は子宮瘢痕部離開(Uterine scar dehiscence: USD)によるものとされ、他の癒着胎盤とは分ける傾向にある⁹⁾。組織学的には、胎盤と子宮筋層が脱落膜を介さず直接接するか、非常に薄い脱落膜しか存在しない像を摘出子宮で確認する。胎盤のみが提出されている場合の多くは、胎盤の断片化や母体側に凹凸がみられ絨毛が不整に露出する肉眼像を呈する。子宮平滑筋の付着を胎盤母体面に確認できることもある。出血の原因究明や子宮摘出の必要性を支持する証拠として病理診断が求められる。

おわりに

胎盤病理診断が臨床的、社会的に意味のある報告となるためには、診断を依頼する臨床医と担当する病理医の胎盤病理診断に関する共通認識と相互理解が必要である⁷⁾。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき COI 状態はない

文 献

- 1) 厚生労働省：令和 5 年 (2023) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況。出生数の年次推移，母の年齢，2025 年 4 月 27 日 閲 覧，<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai23/index.html>
- 2) 南口早智子：胎盤病理アトラス。文光堂，東京，2021：2-6, 17-28, 54-57, 174-177.
- 3) Khong TY, et al : Sampling and definitions of placental lesions. Arch Pathol Lab Med 2016 ; 140 : 698-713.
- 4) Kraus FT, et al : Placental Pathology, Atlas of Nontumor Pathology, The American Registry of Pathology, Washington, DC, 2004, 312.
- 5) Salas AA, et al : Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. J Pediatr 2013 ; 163 : 652-657.
- 6) Vliet EOG, et al : Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants : a meta-analysis. JAMA Pediatr 2013 ; 167 : 662-668.
- 7) Redline R, et al : Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetric disease. Am J Obstet Gynecol 2022 ; 228 : 187-202.
- 8) 日本産科婦人科学会：産科・婦人科の病気。妊娠高血圧症候群，2025 年 4 月 27 日 閲 覧，<https://www.jsog.or.jp/citizen/5709/>
- 9) Hecht JL et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders : recommendations from an expert panel. Modern Pathology 2020 ; 33 : 2382-2396.

臨床トピックス

敗血症病態における免疫麻痺の位置づけとその対策

渡 邊 栄 三*

内 容 紹 介

敗血症は、感染に対する制御不十分な生体反応に起因する、生命に危機を及ぼす臓器障害と定義される。その生体反応の中でも、特に制御困難なものとして免疫麻痺があげられる。この状態に陥る要因としてT細胞の疲弊、細胞死(アポトーシス)に続発する経路が重要である。そして免疫チェックポイント機構は、免疫麻痺(immunoparalysis)において中心的役割を担っている。敗血症とがんとの間のT細胞免疫能における相同性が知られ、ともにT細胞の賦活化経路での治療効果が期待されるようになった。しかし臨床応用に際しては、治療対象の選別や、治療効果のさらなる改善、免疫チェックポイント発現のモニタリングなどによる敗血症患者の免疫能の評価が必要であり、未だ多くの課題が残されている。

はじめに

敗血症は感染に対する制御不十分な生体反応に起因する、生命に危機を及ぼす臓器障害と定義されている¹⁾。そして現代でも世界中で年間4,890万人もが罹患し、1,100万人もが死亡する重大な公衆衛生問題でもある²⁾。

その敗血症では、interleukin (IL) -1 β , tumor necrosis factor (TNF) などの炎症性cytokine 発現が優位に上昇するSIRS (systemic inflammatory response syndrome) と、IL-10, transforming growth factor- β (TGF- β) などの抗炎症性cytokine 発現が優位となるCARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), すなわち免疫麻痺との相反する状態が存在する。以前は前者が早期に起きて後者が追従するとされていたが、最近では、それらは感染直後から同時に起きていると考えられるようになってきている(図1)³⁾。そして、そのSIRS/CARSバランスのベクトルとその偏向の大きさに重症度や転帰が左右されることが考えられるようになってきている。敗血症への蘇生では、Hour-1 bundle (転帰改善のために、ある特定の初期治療を1時間以内に行うことを推奨するもの) などの迅速な普遍的治療の介入⁴⁾の浸透もあいまって、早期の治療は成功することが多くなっているが、免疫麻痺、すなわちCARSの状態に陥った、いわゆる「亜急性期の」敗血症の治療は確立されていない。そこで、敗血症発症早期から免疫麻痺に対する介入が必要であると考えられている⁵⁾。

I. 敗血症で見られる早期の hyperinflammation の機序

敗血症は、自然免疫応答に端を発する全身炎症性疾患である。様々な病原微生物、内因性の danger signal (alarmin) を、宿主の監視役であ

— Key words —
高 cytokine 血症, 免疫チェックポイント阻害薬, 細胞死

* Eizo Watanabe: 愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座教授

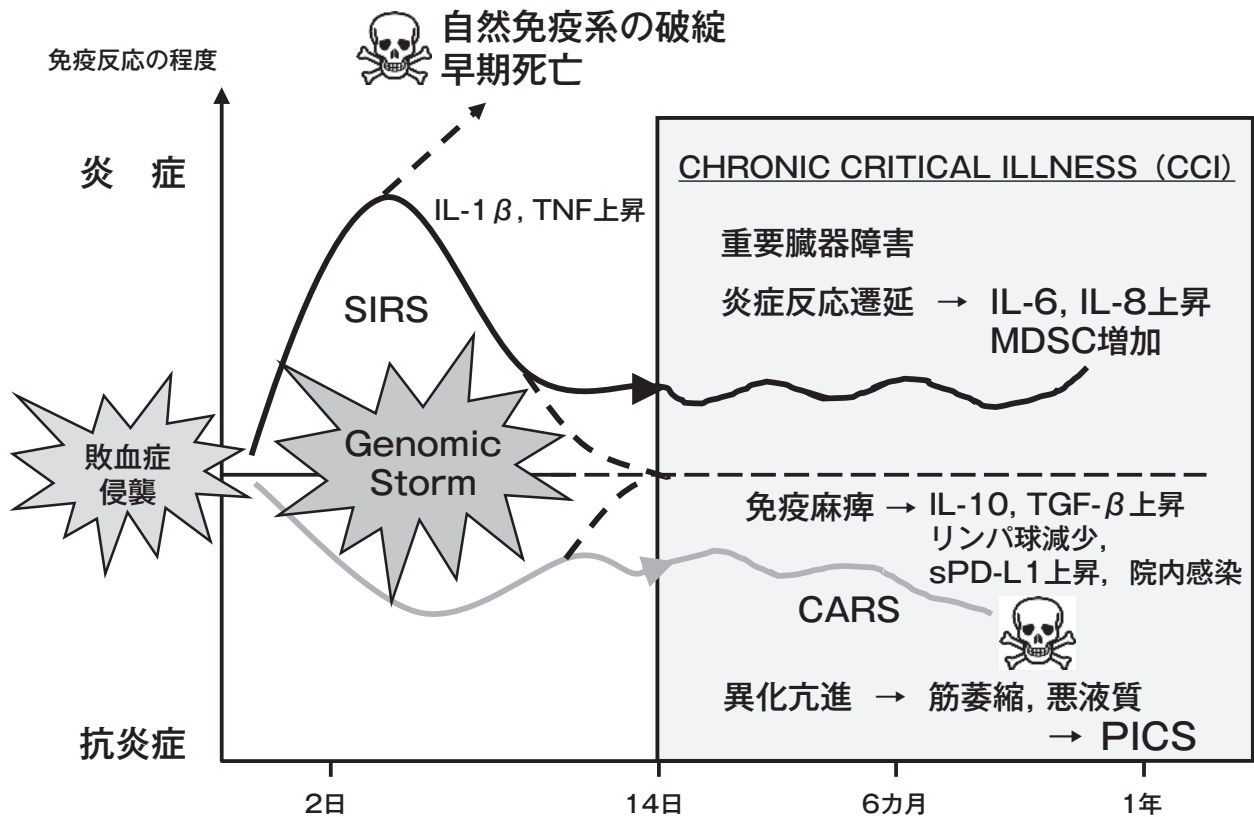


図1 敗血症患者における免疫反応の経時的変化(上)と免疫抑制に至る機序(下)

SIRS, CARS の状態が十分に改善しない状態は CCI (網かけ部分) と称される。特に、抗炎症優位が遷延する場合には、免疫抑制、タンパク異化亢進状態 (PICS) に陥る。その免疫抑制に至る機序として、T 細胞などのアナジー、免疫チェックポイント分子の発現やそれに伴う免疫担当細胞の細胞死 (アポトーシス) などが挙げられる。文献^{3,35)}より引用改変。

PICS: persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome, TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, TGF: Transforming growth factor, sPD-L1: soluble programmed cell death ligand 1

る補体や細胞表面受容体が同時に認識することから始まり、最終的には主な背景病態である hypercytokinemia に行き着く⁶⁾。外因性の pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や、内因性の alarmin などのいわゆる damage-associated molecular patterns (DAMPs) が、補体、Toll-like receptors (TLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs), retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors (RLRs) などの pattern recognition receptors (PRRs) に結合すると、複雑な細胞内シグナル伝達系を介して活性化され、全身性炎症反応をきたす⁷⁾。DAMPs としては、病原微生物、

あるいは宿主細胞を構成する糖タンパク、リポタンパク、核酸など、様々な物質が生体に存在する^{8,9)}。そしてそれらシグナル伝達系が活性化されると、炎症反応や、獲得免疫、自然免疫、細胞代謝に関連する遺伝子群の発現につながる。また、様々な細菌、ウイルス、真菌などの病原微生物のみならず、宿主の組織傷害産物は、炎症性 mediator を動員し、mitogen-activated protein kinase (MAPKs), Janus kinase (JAKs), signal transducers and activators of transcription (STATs) などのリン酸化や、nuclear factor- κ B (NF- κ B) の核内移行をもたらし、それによって初期起動遺伝子 (early activation genes) が発現

する。

NF- κ B は、普段は細胞質内に存在するが、病原体認識により核内へ移行し、遺伝子発現を調節するプロモーターが活性化されることなどによって、TNF, IL-1, IL-18, type I interferon (IFN) などの初期に活性化される炎症性 cytokine 遺伝子が発現する。その後 cytokine ネットワークがさらに活性化され、IL-6, IFN- γ などの他の炎症性 cytokine や、IL-8, CC-chemokine ligand 2 (CCL2), CXC-chemokine ligand 10 (CXCL10) などの chemokine のカスケード反応も誘導される。その際、ヘルパーT細胞(CD4 T細胞)が身体に侵入した病原体の種類に応じて、Th1, Th2, Th17 のいずれか3種類の、炎症を惹起するエフェクターT細胞に分化し、それぞれの病原体の排除に最適な免疫反応を誘導する。

他方、異常に免疫系が活性化され続け、過度な炎症反応が継続すると、制御性T細胞(Treg)の働きなどにより、エフェクターT細胞を抑制し免疫反応を適切に制御する。さらには、それが免疫抑制の phase に移行するトリガーとなり得る。

II. 敗血症で見られる後期の免疫麻痺の機序

リンパ球減少症、幼若好中球出現、cytokine 産生および抗原提示細胞の喪失や、血中 myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) の増加¹⁰⁾などは、敗血症によくみられる獲得免疫系の変化であり、それらはしばしば免疫抑制から二次感染の誘因となり敗血症転帰を悪化させる(図2)¹¹⁾。末梢血中に出現する未成熟な骨髓球系細胞では、抗菌活性も低下しており、接着因子の発現や、細菌を捕捉する機構である好中球 NETs (neutrophil extracellular traps) の形成も低下している^{12, 13)}。そして、未成熟な好中球と MDSCs はともに IL-10 や TGF- β といった抗炎症性 cytokine を産生し、免疫抑制を助長させる。また敗血症では、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞における主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex ; MHC) クラス II 抗原である human leukocyte antigen (HLA) -DR 発現

も低下することが多い。よって単球 HLA-DR 発現 (mHLA-DR) 低値遷延は、敗血症の転帰悪化との関連が報告された¹⁴⁾。そして集中治療後症候群(post intensive care syndrome : PICS)の背景病態として、これらの現象はより一層最近クローズアップされている。その証拠に、PICSの本質的病態から、persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS)と呼ぶ研究グループが現れた(図1)³⁾。

免疫システムには、免疫応答を活性化するアクセル(共刺激分子)と、抑制するブレーキ(共抑制分子)が存在する。後者は、免疫チェックポイント (immune checkpoint) として機能し、自己の細胞や組織への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制している。しかしながら、敗血症のような重症感染症では、リンパ球のプログラム細胞死阻害経路と免疫麻痺へ進行する機序が働く(図3)¹⁵⁾。すなわち感染が成立する際、T細胞はMHCを介して抗原提示を受け、CD28を経て二次シグナルを受けると活性化される。CD28シグナルのようなT細胞における共刺激経路は、エフェクターT細胞を活性化し抗原排除に寄与する。他方、慢性的な抗原刺激によって、PD-1がPD-L1 (programmed cell death-ligand 1)と結合し、CD28を介したT細胞の活性化にブレーキをかける。PD-1は、CD28ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、活性化したT細胞、B細胞、及び骨髓系細胞に発現し、そのリガンドとの結合によって抗原特異的にT細胞活性を抑制する。したがって、PD-1はエフェクターT細胞にブレーキをかけて免疫抑制を惹起させる。その免疫抑制は、敗血症とがんとで相同性があり(表1)¹⁶⁾、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) によってそのブレーキを解除し、疲弊したT細胞を再活性化させることが出来る。

III. 敗血症に対する precision immunotherapy とは

このような、獲得免疫機構に働きかける免疫治療として注目されてきている代表的な免疫チェックポイント分子としてPD-1やCTLA-4

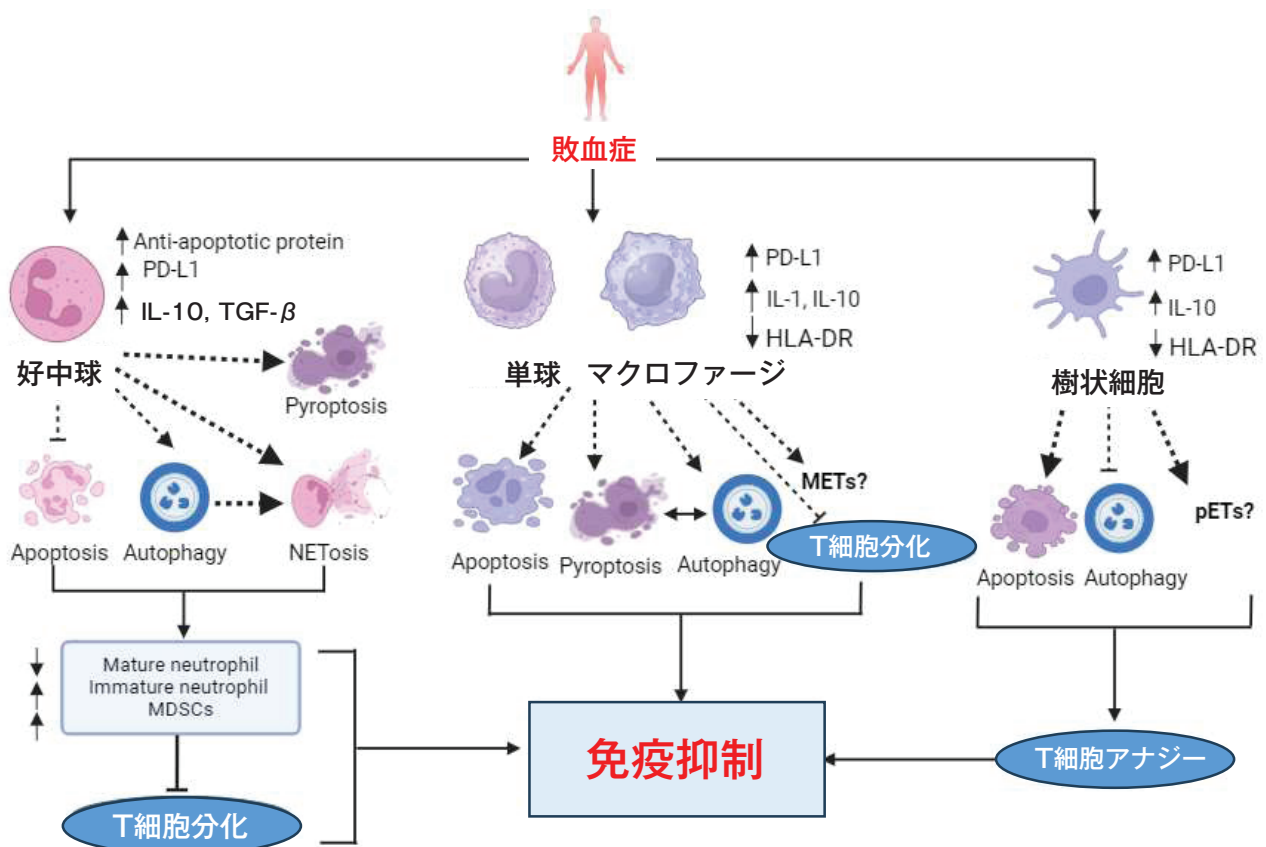


図2 敗血症における免疫担当細胞死を介した免疫抑制

敗血症では、cytokine 発現の変化と抗原提示能の減少が顕著である。好中球ではアポトーシスが遅延し、NETosis、オートファジー、パイロトーシスが促進する。それらの結果として、未成熟好中球と、T細胞分化を抑制するMDSCの増加に繋がる。単球とマクロファージにおいてもまたアポトーシス、パイロトーシス、オートファジー、NETosisが増加する。PD-1/PD-L1経路は、あらゆる免疫担当細胞において細胞死経路を介した敗血症亜急性期の免疫麻痺誘発に関与している。文献11より引用改変。

NETosis; a program for formation of neutrophil extracellular traps (NETs), MDSC; myeloid-derived suppressor cell, PD-1; programmed cell death 1, PD-L1; programmed cell death ligand 1.

(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)などのT細胞上に発現する抑制性受容体がある。PD-1リガンドには、PD-L1と、より結合力の強いPD-L2が存在する¹⁷⁾。PD-L1は、樹状細胞、マクロファージ、多形核白血球、活性化内皮細胞など、広く恒常的に発現しており、IFNや炎症性cytokine、HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α)などによってさらに上昇する。がんはそれらの抑制機構を利用して宿主の免疫監視から逃れていることから、これら免疫チェックポイントをターゲットとする薬剤の開発が進められてきた。

敗血症病態下では、抗原刺激によってエフェク

ターT細胞は、まずIFN- γ やIL-2などの炎症性cytokineを産生する。しかしながらIFN- γ シグナルは、マクロファージの活性化を介して抗菌反応を増強させる一方で、マクロファージやその他の抗原提示細胞上にPD-L1も誘導する。他方、抗原が十分排除されず、慢性的な刺激が継続的に加わると、IFN- γ シグナルが障害され、免疫担当細胞は抗炎症状態に傾き免疫抑制状態へ陥ってくる(図3)。そして感染制御が不十分で敗血症が遷延すると、PD-1/PD-L1発現は亢進し、エフェクターT細胞の疲弊、アポトーシス、そして制御性T細胞の作用増強を介して、免疫麻痺に陥る。

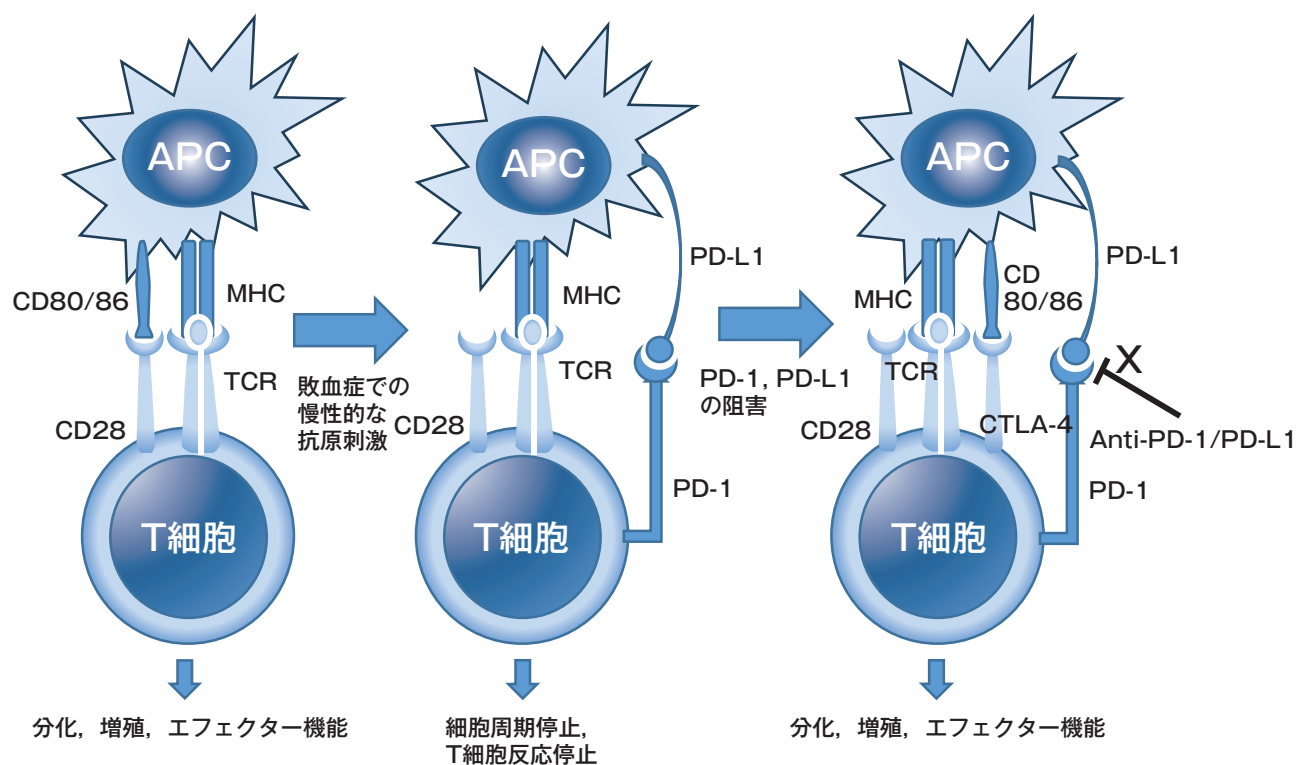


図3 T細胞のブレーキを解除する免疫チェックポイント阻害薬による敗血症免疫治療

左：T細胞がMHCを介して抗原提示を受け、CD28を経て二次シグナルを受けると活性化される。

中：慢性的な抗原刺激によって、PD-1がPD-L1と結合し、CD28を介したT細胞の活性化にブレーキをかける。

右：免疫チェックポイント阻害薬によってそのブレーキを解除し、敗血症において疲弊したT細胞を再活性化させることが出来る。
 PD-1；programmed cell death 1, PD-L1；programmed cell death ligand 1, APC；antigen-presenting cell, MHC；major histocompatibility complex, TCR；T-cell receptor, CTLA-4；cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

表 1 敗血症とがんで共通の局所刺激と免疫抑制メカニズム

局所侵襲・刺激	免疫抑制メカニズム
持続的な抗原暴露 (DAMPs・PAMPsの活性化)	T細胞免疫疲弊, MDSC, Treg, M2マクロファージ
炎症反応遷延 (ROS, RNSの放出)	Apoptosis細胞による免疫抑制性メディエータ (IL-10, TGF- β)の放出
免疫細胞 (PMNs, リンパ球, マクロファージ) 動員	腫瘍細胞もしくは実質細胞上の阻害性リガンドの発現
Apoptosis細胞による免疫抑制性メディエータ (IL-10, TGF- β)の放出	免疫チェックポイントと RNS

DAMPs；damage associated molecular patterns, PAMPs；pathogen associated molecular patterns, PMNs；polymorphonuclear leukocytes, IL-10；interleukin-10, TGF- β ；transforming growth factor β MDSC；myeloid derived suppressor cells, Treg；T regulatory cells, RNS；reactive nitrogen species

Ⅳ. 敗血症の免疫状態を反映するバイオマーカー

2007 年, Tracey KJ によって“Cytokine Theory of Disease”が提唱され¹⁸⁾, 以後既に 15 年以上の月日が流れたが, critical care 領域疾患の重症度に高 cytokine 血症が影響を及ぼしていることは今や論をまたない。一方, その重症度評価や治療方針決定に cytokine 血中濃度が広く活用されてはいない現状である。そんな中, 多機能の炎症性 cytokine である IL-6 血中濃度測定¹⁹⁾は, 2021 年 1 月より SIRS の重症度判定に本邦で保険適用となり, 現実的な免疫モニタリングとして期待される。事実, 筆者の前任地(千葉大学集中治療部)では, 20 年以上にわたって IL-6 血中濃度を重症患者で日常ルチンに測定してきた。そして敗血症患者の中で, IL-6 血中濃度が遺伝的に異常高値を示す症例がいたり²⁰⁾, ステロイド投与に IL-6 血中濃度が影響を受けたりするなど, 様々な研究あるいは臨床経験を経てもなお, 個人的には敗血症診断に有用であると感じている⁶⁾。最近 SIRS を対象とした多施設共同研究で, chemokine である IL-8 や, WBC, C反応性蛋白(CRP), プロカルシトニン(PCT)などよりも, 日常モニタリングによる多臓器障害発症予測に関する IL-6 血中濃度の有用性が示唆されている²¹⁾。一方では, IL-6 血中濃度は細菌感染で特に鋭敏に反応する²²⁾が, IL-8 や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)の方が, 細菌性敗血症バイオマーカーとして有用である²³⁾との報告もあり, 一定の見解が得られていないのも事実である。そんな中, 日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG) 2024 においては, CRP, PCT, プレセプシン(P-SEP), とともに IL-6 も敗血症バイオマーカーの一つとして取り上げられ, 全身状態観察などに加えた補助的な位置づけとされている²⁴⁾。以上より, IL-6 血中濃度は, 本邦での敗血症診療の現場で一定の有用性が認識されつつあるが, これを免疫賦活療法の開始基準に用いるというよりは, 著しい高値の際には cytokine storm 増悪を懸念してその導入を控えるなどといった, その副作用(cytokine storm など

の)出現を監視する手法としての有用性が期待されるであろう。

Ⅴ. 敗血症に対する免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の治験

ICI の敗血症に対する治験「リンパ球減少をきたした敗血症患者に対するニボルマブ(ONO-4538)の第 I / II 相薬物動態/薬力学(PK/PD)試験」(JapicCTI-173600)²⁵⁾が本邦で実施された。対象は, 免疫抑制状態(Absolute Lymphocyte Count(ALS)1,100/ μ L 以下)の成人敗血症患者とし, その結果, ニボルマブの 960mg 単回投与は忍容性が高いことが証明された。また, mHLA-DR 上昇や ALC 上昇といった経時的な免疫賦活作用が確認され, 血管透過性亢進を生じる敗血症においても, 治療域の血中濃度を保つのに十分な薬物動態を示した。欧米で前記と同様の PK/PD 試験が行われ, 敗血症に対する免疫賦活療法で問題となる高 cytokine 血症のリスクについても検討されたが, IL-6 血中濃度は, ニボルマブ投与でも有意には上昇していなかったと報告されている²⁶⁾。

このように, リンパ球減少を認めるような敗血症患者を選別して行われたニボルマブの治験^{25, 26)}は, Phase I b/ II 臨床試験で中断されているが, その理由の一つに, 生存率改善効果のエビデンスが不十分という理由が挙げられる。それは実際 phase III 臨床試験で評価すべきものではあるが, 費用対効果の側面からも重要であり, 何らかのより効果的な併用療法を前提とした新たな研究デザインなども考慮すべきである。例えば, IFN- γ はそれ自身免疫抑制状態の真菌感染症へのサルベージ治療の効果が認められている²⁷⁾が, ICI との併用でその免疫賦活効果を増強させることが期待されている²⁸⁾。実際に Vincent らは, ベルギー空港での爆破テロ事件で爆傷を受け, さらに急性期の脾臓摘出なども影響して PICS に陥った難治性ムーコル症患者に対してニボルマブと IFN- γ を併用投与し, 免疫賦活を介して救命し得たと報告した²⁹⁾。Lukaszewicz³⁰⁾らもまた, 左側胸壁の連鎖球菌性壊死性筋膜炎から PICS, 真菌感染を続発した症例に対し, ニボルマブと IFN- γ 併用

療法を施行し、mHLA-DRを上昇、PD-1陽性リンパ球を減少せしめ救命し得た³⁰⁾。このような難治性感染症あるいは多剤耐性菌による敗血症患者への治療選択の一つとして、敗血症免疫治療は将来的に有望なオプションとなり得る。

臨床応用へ向けた今後の克服すべき課題としては、まず免疫モニタリング手法の確立が必要である。例えば、T細胞が標的細胞認識に際して産生するcytokineのELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法やCLEIA (chemiluminescence enzyme immunoassay) 法、ECLIA (electrochemiluminescent immunoassay) 法などによる迅速測定臨床での普及³¹⁾、フローサイトメトリーによるT細胞分泌cytokineアッセイなどが候補に挙げられる。また、敗血症患者では、soluble PD-L1の上昇も認め³²⁾、soluble PD-L1による免疫モニタリングの有用性も示唆される。一方、LPS刺激によるcytokine産生能などが免疫麻痺の評価に有用と報告されている³³⁾が、臨床応用の観点からは現実的でない。古くから用いられているmonocytic HLA-DR³⁴⁾や、ALCなどは、免疫治療効果の指標のみならず、治療対象疾患の選別に際しても、まずは測定すべき指標と考える。

おわりに

敗血症病態におけるリンパ球疲弊や細胞死を抑制し、免疫麻痺への対策を行う戦略は理にかなっており、PICSの背景業態が注目を集める昨今の敗血症診療において推進すべきものである。しかしながら、その治療効果や適応基準などについては、未だ解決すべき課題が残されており、さらなる治療効果に関するエビデンスの蓄積も望まれる。ICI治療による免疫関連有害事象や高額な薬価を考慮すると、治療効果が期待できる症例を選別可能なバイオマーカーの同定がまずは喫緊の課題である。

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) Singer M, et al. : The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 ; 315 : 801-810.
- 2) Rudd KE, et al. : Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020 ; 395 : 200-211.
- 3) Hawkins RB, et al. : Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. Front Immunol. 2018 ; 9 : 1511.
- 4) Levy MM, et al. : The surviving sepsis campaign bundle: 2018 Update. Crit Care Med. 2018 ; 46 : 997-1000.
- 5) Tomino A, et al. : Increased PD-1 expression and altered T cell repertoire diversity predict mortality in patients with septic shock: a preliminary study. PLoS One. 2017 ; 12 : e0169653.
- 6) 平澤博之. 重症敗血症 / 敗血症性ショックの今日的病態生理と持続的血液濾過透析(CHDF)によるその制御. 日救急医学会誌. 2011 ; 22 : 85-116.
- 7) Tang D, et al. : PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. Immunol Rev. 2012 ; 249 : 158-175.
- 8) Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol. 2007 ; 81 : 1-5.
- 9) Tsujimoto H, et al. : Role of Toll-like receptors in the development of sepsis. Shock. 2008 ; 29 : 315-321.
- 10) Cuenca AG, et al. : A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. Mol Med. 2011 ; 17 : 281-292.
- 11) Islam MM, et al. : Immunoadjuvant therapy in the regulation of cell death in sepsis: Recent advances and future directions. Front Immunol. 2024 ; 15 : 1493214.
- 12) Drifte G, et al. : Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2013 ; 41 : 820-832.
- 13) Hashiba M, et al. : Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis. J Surg Res. 2015 ; 194 : 248-254.
- 14) Hynninen M, et al. : Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. Shock. 2003 ; 20 : 1-4.
- 15) 渡邊栄三, 織田成人. 敗血症に対する免疫チェックポイント阻害薬. ICUとCCU. 2019 ; 43 : 25-31.
- 16) Hotchkiss RS, et al. : Parallels between cancer and infectious disease. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 380-383.

- 17) Watanabe E, et al. : Immunoadjuvant therapy in sepsis: novel strategies for immunosuppressive sepsis coming down the pike. *Acute Med Surg.* 2018 ; 5 : 309-315.
- 18) Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007 ; 117 : 289-296.
- 19) Prieto B, et al. : New quantitative electrochemiluminescence method (ECLIA) for interleukin-6 (IL-6) measurement. *Clin Chem Lab Med.* 2010 ; 48 : 835-838.
- 20) Watanabe E, et al. : Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 89-97 ; discussion 242-243.
- 21) Shimazui T, et al. : Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock.* 2021 ; 55 : 790-795.
- 22) Abe R, et al. : Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care.* 2010 ; 14 : R27.
- 23) Stryjewski GR, et al. : Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 ; 6 : 129-135.
- 24) Shime N, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2024. *Acute Med Surg.* 2025 ; 12 : e70037.
- 25) Watanabe E, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020 ; 53 : 686-694.
- 26) Hotchkiss RS, et al. : Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019 ; 45 : 1360-1371.
- 27) Delsing CE, et al. : Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series. *BMC Infect Dis.* 2014 ; 14 : 166.
- 28) Wurster S, et al. : Checkpoint inhibitors as immunotherapy for fungal infections: Promises, challenges, and unanswered questions. *Front Immunol.* 2022 ; 13 : 1018202.
- 29) Grimaldi D, et al. : Nivolumab plus interferon-gamma in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017 ; 17 : 18.
- 30) Lukaszewicz AC, et al. : Nivolumab and interferon-gamma rescue therapy to control mixed mould and bacterial superinfection after necrotizing fasciitis and septic shock. *Med Mycol Case Rep.* 2022 ; 37 : 19-22.
- 31) Matsuda K, et al. : Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher.* 2001 ; 5 : 306-314.
- 32) Liu M, et al. : Serum sPD-L1, upregulated in sepsis, may reflect disease severity and clinical outcomes in septic patients. *Scand J Immunol.* 2017 ; 85 : 66-72.
- 33) Heagy W, et al. : Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify "septic" intensive care unit patients. *Shock.* 2000 ; 14 : 271-276 ; discussion 276-277.
- 34) Monneret G, et al. : Assessment of monocytic HLA-DR expression in ICU patients: analytical issues for multicentric flow cytometry studies. *Crit Care.* 2010 ; 14 : 432.
- 35) Torres LK, et al. : Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022 ; 84 : 157-181.

臨床トピックス

骨は何歳からでも若返る—— 愛知医科大学に“骨活”の拠点誕生

中村 幸男*

I. 令和6年10月1日 愛知医科大学整形外科骨粗鬆症・ロコモ・関節疾患センターの開設

令和6年10月1日、愛知医科大学整形外科骨粗鬆症・ロコモ・関節疾患センターが開設された。このセンターは主に“骨活”という観点から、骨のトータルマネジメントを提供し、愛知県民の健康寿命を延伸するための様々な取り組みを展開する。長野県民の健康寿命を日本一に導いた実績を生かし、愛知県民に向けた骨粗鬆症および骨折予防の診療と研究を行う。

II. センターの理念と目標

当センターは「愛知県民の健康寿命日本一」を目標に掲げ、全国の専門家と連携しながら、骨粗鬆症および関連骨折に対する診療と研究に取り組んでいる。現在、看護・栄養・リハビリ・放射線・薬剤・事務など多職種から成る運営委員会を毎月開催し、診療体制と情報共有の強化を図っている。特に骨粗鬆症に起因するロコモティブシンドローム（運動器症候群）は年々増加し、国民病として深刻化している。中でも大腿骨近位部や脊椎椎体の骨折

は、寝たきりの主要因であり、愛知県における予防体制の整備は喫緊の課題である。

III. 骨粗鬆症の現状と課題

図1は全国の医療施設における骨粗鬆症の薬物治療率の低さを示したデータである。このデータからも、骨粗鬆症による骨折の予防には薬物治療を含む適切な対応が重要であることがわかる。

IV. 骨密度検査の重要性

骨折予防にとって最も重要なことは、骨密度検査の受診率を上げることである。骨密度検査でYAM値が70%以下の方は薬物治療が必要となり、過去に圧迫骨折や大腿骨骨折の既往がある方は骨密度に関わらず薬物治療が必要となる¹⁾（図2）。

V. 適切な薬物治療の効果

適切な薬物治療を行うことにより、治療開始後1年間で骨密度はしっかりと上昇する（図3）。薬物治療と並行して、栄養管理や運動療法が骨密度の改善に貢献する。

VI. 個別化された予防法の提供

患者ごとに最新かつ最適な栄養管理（予防法①）、体操（かかと落とし体操、おへそ引っ込み体操：予防法②、③）、薬物療法を提供するのが、当センターの特徴である。

—Key words—
骨粗鬆症、骨密度、ロコモティブシンドローム、骨折予防、健康寿命

*Yukio Nakamura：愛知医科大学 骨粗鬆症・ロコモ・関節疾患センター 特任教授

圧迫骨折後一年間における
骨粗鬆症薬物治療の実施率は34.6%

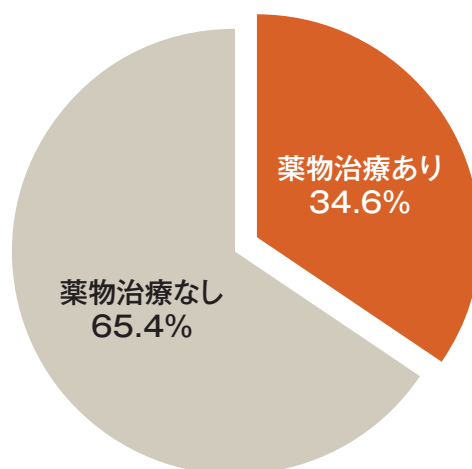


図1 本邦における骨粗鬆症薬物治療の実施率²⁾
(文献2より引用 改変)

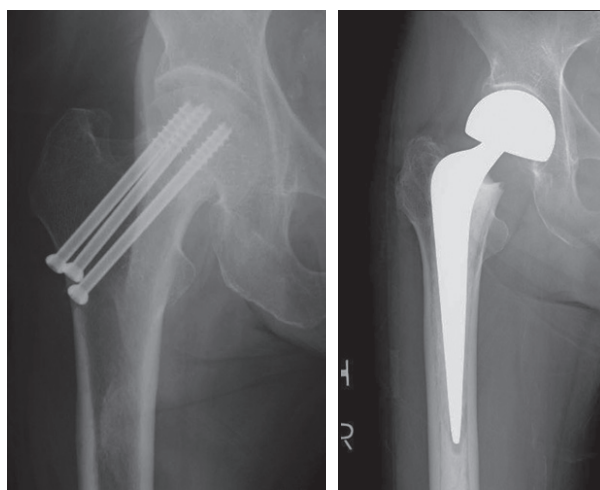


図2 大腿骨頸部骨折術後 自験例

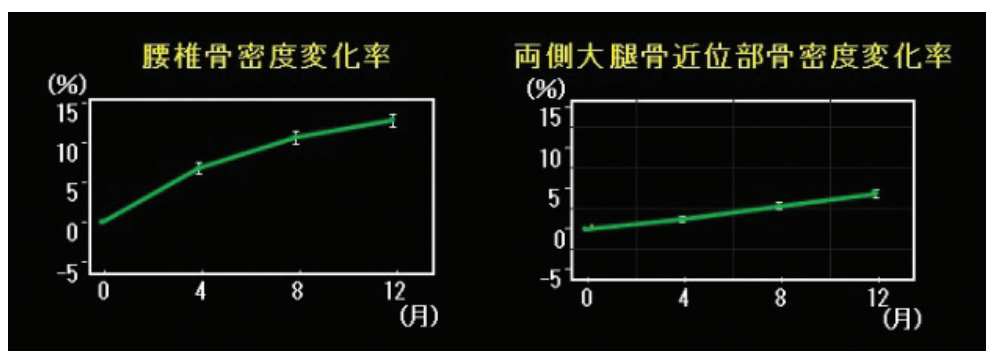


図3 テリパラチド製剤使用1年後の骨密度変化率³⁾
適切な薬物治療を行うことにより、治療一年間で骨密度はしっかり上昇する。

骨粗しょう症の食事療法	
栄養素	多く含む食品
カルシウム	小魚 乳製品 豆類 など
ビタミンD	干しシイタケ サケ など
ビタミンK	納豆 ブロッコリー ホウレンソウ など

3栄養素をバランスよく摂取

図4 予防法①



図5 予防法② かかと落とし体操

膝を軽く曲げて前傾姿勢で行う。最初は一日5回程度からかかとを上げすぎないで行う。最終的には一日90回を目指す。大腿骨近位部の骨密度をアップするのに有効。



図6 予防法③ おへそ引っ込み体操

おへその下を意識し一回30秒、一日10回程度行う。

予防法①：最新栄養法

患者ごとの状態に合わせた最適な栄養プランを提供し、骨密度の改善を促進する(図4)。

予防法②：かかと落とし体操

膝を軽く曲げ、前傾姿勢で行う。最初は1日5回程度、かかとを上げすぎないように行い、最終的には1日90回を目指す。この体操は大腿骨近

位部の骨密度をアップさせるのに有効である(図5)。

予防法③：おへそ引っ込み体操

おへその下を意識し、1回30秒、一日10回程度行う。この体操は胸腰椎の骨密度をアップさせるのに有効である(図6)。

※ 3,900 名に「かかと落とし体操」及び「おへそ引っ込み体操」を 1 年間実施。それにより平均骨密度は、大腿骨近位部ではおよそ 1%, 腰椎ではおよそ 1.5%上昇した⁴⁾。

VII. 骨折予防に向けた取り組み

当センターでは、骨粗鬆症を予防することにより、骨折発生件数の減少を目指す。閉経後骨粗鬆症や人工関節周囲骨折、小児の多発骨折、妊娠骨粗鬆症、透析に伴う骨粗鬆症、90 歳以上の超高齢者骨粗鬆症など、多くの医療施設で治療困難な重症例や難治例の診療を行う。

1. 二人主治医制の導入

患者には、二人主治医制を採用しており、患者の治療について担当医と連携し、より良い治療を模索する。これにより、各患者に対して最適な治療を提供することが可能となる。

2. 地域・市民向けの教育啓発活動

愛知県内の各市町村と連携し、多くの媒体を介して情報発信を行い、市民公開講座や医療従事者向けの講演会などの教育啓発活動を実施する。

3. 骨は何歳からでも若返る

当センターでは、骨は何歳からでも若返るという考えのもと、患者と共に骨と関節の健康を支援する取り組みを行っている。「もう歳だから」と諦めず、共に骨関節について取り組み、寝たきりを防ぎ、最後のその瞬間まで“ぴんぴんキラリ”を実現することを目指している。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版, 2015.
- 2) Hagino.H, et al : A real-world study of treatment patterns among patients with osteoporotic fracture: analysis of a Japanese hospital database. Arch Osteoporos 2023 ; 18(1) : 23
- 3) Kamimura M, et al : Bisphosphonate pre-treatment diminishes the therapeutic benefits teriparatide in Japanese osteoporotic patients. Tohoku J Exp Med 2016; 239(1) : 17-24.
- 4) 中村幸男：70 歳からは「転んでも折れない骨」をつくりなさい. 青春出版社, 東京, 2024.

病理の現場から

コンサルテーションシステムを用いて 病理診断されたリンパ増殖異常症の一例

安藤 拓朗^{*1}

加留部 謙之輔^{*2}

内容紹介

日常の病理診断において、専門家へのコンサルトや包括的な検索の目的で、各種コンサルテーションシステムが必要な場面が存在する。その一例として、当院ではLSIメディエンスが悪性リンパ腫診断のために開発した総合診断システムを通して、症例のコンサルトを受け付けている。悪性リンパ腫の診断には、病理組織学的所見に加えて、遺伝子検査や染色体検査の所見が必要なものが少なくない。本システムはこれらの包括的な解析が可能で、悪性リンパ腫の診断には非常に有用である。これを用いて確定診断に至った一例を紹介する。

はじめに

当院ではLSIメディエンス社の病理診断コンサルテーションシステム(図1a：許可を得て掲載)を活用し、多施設から悪性リンパ腫疑い症例の診断コンサルトを受け入れている。悪性リンパ腫やその周辺疾患では、診断確定のために多種の免疫染色や遺伝子検査、染色体検査が必要で、

単一施設のリソースでは確定診断に至ることができないケースも珍しくない。そのため、他施設や専門家へコンサルタントできる体制、組織診断以外の検査を依頼できる体制は必須である。本システムはバーチャルスライドを用いた組織診断はもとより、遺伝子検査等もオーダー・実施できる包括的な診断支援ツールである。2024年は年間352件を受け付け診断した。

迅速な診断確定は治療戦略の選択において重要である。悪性リンパ腫の場合、病理学的に決定された組織型による抗腫瘍薬剤選択が非常に細分化されている。あるいは病型・組織型によっては、薬剤投与そのものを回避できる場合も存在する。抗腫瘍薬剤は様々な副作用が知られており、これを回避できることは患者にとって非常に有益である。

今回、当システムを介した病理診断により抗腫瘍薬剤の回避に寄与した一例を経験したため報告する。

I. 症例

【患者】

60歳代 男性

【臨床経過】

関節リウマチに対してメトトレキサート(MTX)内服中であった。

X年8月に発熱、掻痒感を伴う皮疹が出現した。CTでは全身のリンパ節腫脹を認めた。翌9月にコンサルト元施設を受診した時点で、MTXの内

—Key words—
病理診断, コンサルテーションシステム, リンパ増殖異常症

^{*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

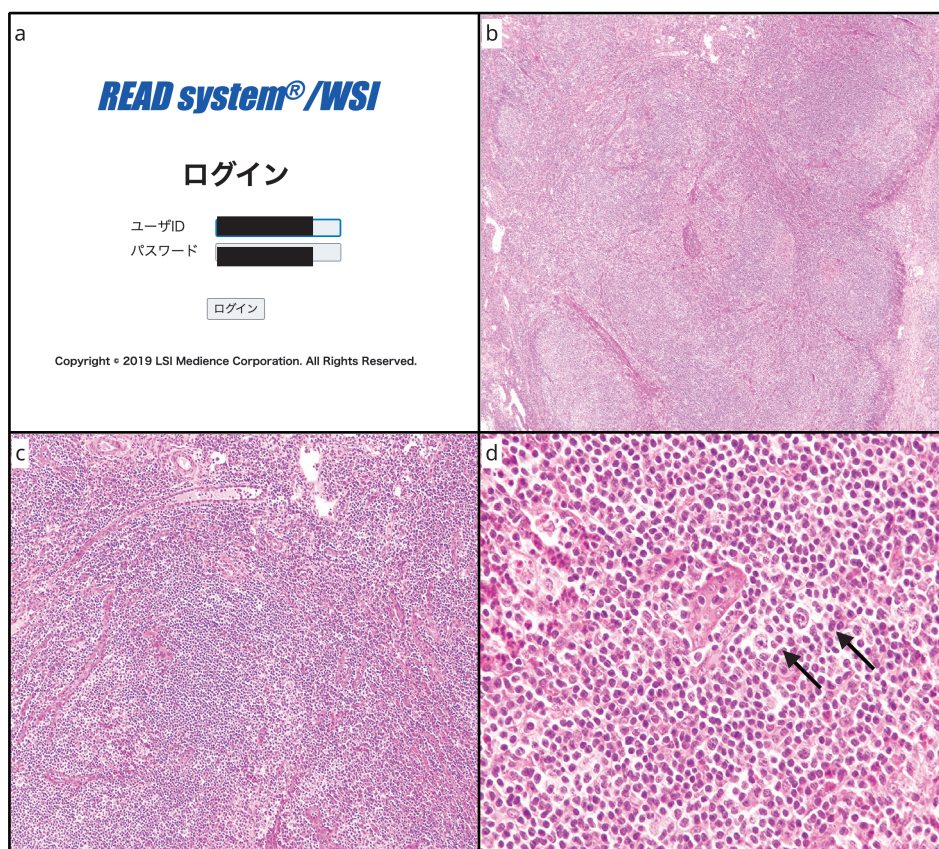


図1 当該症例の病理組織像(バーチャルスライド)

- a) LSI メディエンスによる病理診断コンサルテーションシステム(READ system[®])。(LSI メディエンスに許可を得て掲載)。
 b~d) 本症例の形態像。(HE 染色)
 b) 弱拡大。既存のリンパ節構造を破壊しつつびまん性増殖する病変である。
 c) 中拡大。高内皮細胞静脈の著明な増生をみる。
 d) 強拡大。小型～中型リンパ球様細胞が、形質細胞や分葉核細胞を混じて増殖する。大型細胞(矢印)が孤在性に散見される。

服は中止していた(詳細な時期は不明)。その頃から発熱などの症状は改善し、表在リンパ節も縮小した印象であった。10月にコンサルト元で頸部リンパ節生検が施行され、病理診断のセカンドオピニオン目的で当教室へコンサルトされた。

その後、リンパ節病変はあまり縮小せずに残存するも増悪はなく、慎重に経過観察中である。

【既往歴・併存症】

強迫性障害、関節リウマチ

【病理学的所見】

・形態像：

検体は頸部リンパ節生検であった。傍皮質～

髄質を主座とするびまん性細胞増殖病変を認めた。病変は既存のリンパ節構造を破壊し、皮質リンパ濾胞は一部が残存するのみであった。細胞増殖巣には高内皮細胞静脈の増生がみられた。増殖細胞はやや多形性のある小型～中型リンパ球様細胞で、一部は淡明な細胞質を有していた。また、小型～中型リンパ球様に混じて、単核の大型細胞を散見した。(図1b~d)

・免疫組織化学(図2)：

小型～中型リンパ球様細胞はCD3陽性であり、T細胞増殖性病変であることが示された。また、増殖するT細胞によりCD20陽性B細胞が辺縁に押しやられる「焼け野原」像も見られた。増殖

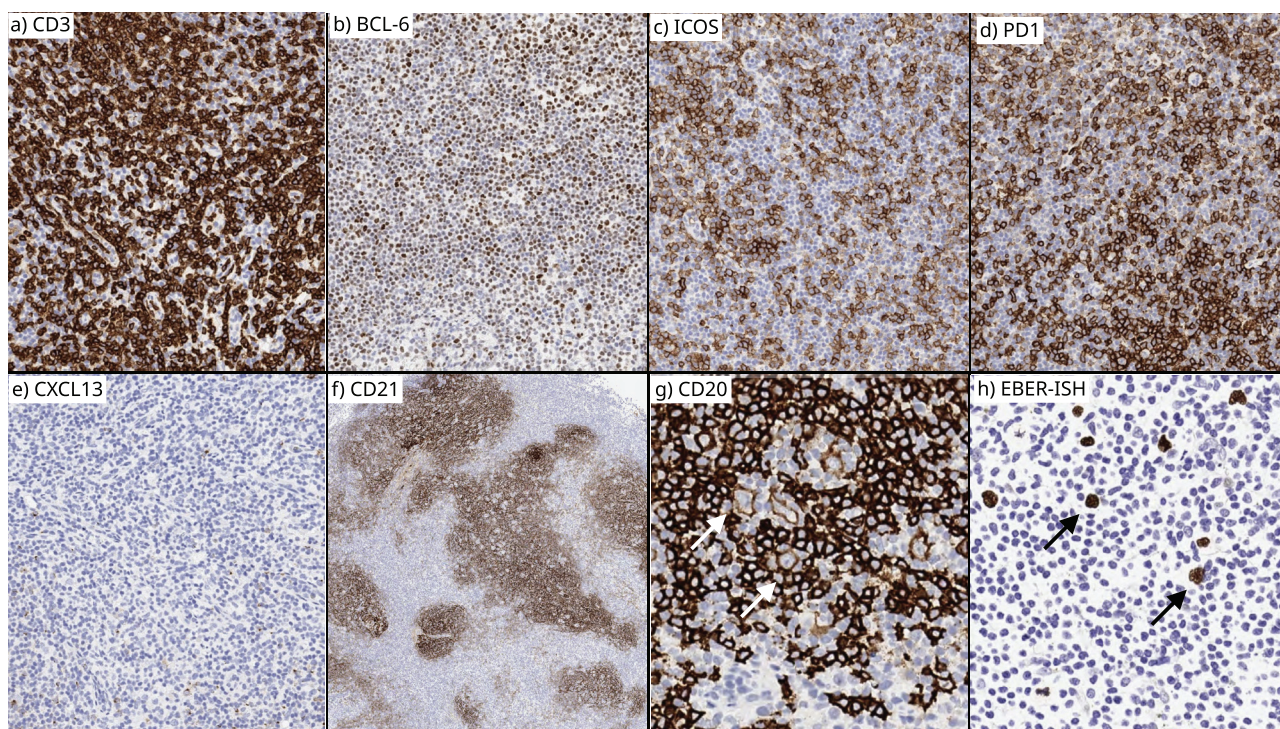


図2 病変部の免疫組織化学所見

a～e) Follicular helper T-cell (TFH) の形質を示す細胞がびまん性に増殖する。f) Follicular dendritic cell (FDC) の突起が拡大・伸長する。g, h) EBV 再活性化を伴う B 細胞性免疫芽細胞が存在する。

する T 細胞は、

陽性：CD5, CD7, CD4, BCL-6, PD-1, ICOS

陰性：CD20, CD8, CXCL13, EBER-ISH

を示し、Follicular helper T-cell (TFH) の形質であった。CD21 陽性の突起構造がリンパ濾胞の範囲を越えて腫瘍巣内に分布し、Follicular dendritic cell (FDC) の拡大・伸長が示された。混在する大型細胞は CD20 弱陽性、Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 陽性であり、EBV 再活性化を伴う免疫芽細胞と判断した。

・遺伝子検査：

TCR 再構成あり、*IGH* 再構成なし、*RHOA* p.G17 変異なし

・染色体検査：

複雑な異常を認める

【病理診断】

Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OI-LPD)
{Histologically; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)}

II. 考察

本例は免疫抑制薬使用中にリンパ節病変が出現したこと、組織学的にリンパ増殖性疾患に相当する所見を得たことから、「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 (OI-LPD)」と診断した一例である。免疫抑制薬中止後に、病状は横ばいとはいえ、増悪を認めなかったことも診断の一助となった。リンパ増殖性疾患の組織型としては、FDC の拡大を伴う TFH 増殖病変であり、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) に類似する組織像であった。さらに TCR 再構成を認めたことで、悪性リンパ腫であることが確認された。

Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OI-LPD) は 2016 年に WHO 分類改訂第 4 版で定義された疾患概念で、免疫抑制薬投与中や移植後を除く免疫不全状態の患者に生じるリンパ増殖疾患またはリンパ腫と定義される。OI-LPD には種々のリンパ腫様の組織像の他、EBV positive mucocutaneous ulcer

(EBVMCU)の像を呈するものも含まれる。免疫抑制薬の中止により症状が軽快することが特徴的で、70%の症例で退縮する一方でそのうち33%が再発するとされている¹⁾。組織学的亜型としては、びまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)型が最多で、古典的Hodgkinリンパ腫(CHL)またはそれに類似する組織型(CHL-like)がそれに続く。より頻度の低いものとして、濾胞性リンパ腫(FL)、Burkittリンパ腫、MALTリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の各型が報告されている¹⁾。T細胞またはNK/T細胞型は、MTX関連LPDの4~8%で比較的稀とされている。T細胞型MTX関連LPD43例(うち42例が関節リウマチの治療中に発症)の組織型を検証した研究²⁾では、AITL型(25例)、PTCL-NOS型(6例)、CD8陽性T-LPD型(EBV陽性5例/EBV陰性5例)、未分化大細胞リンパ腫型(1例)、成人T細胞性白血病/リンパ腫型(1例)と報告されている。また、T細胞型では腫瘍細胞がEBER-ISH陽性となることがB細胞型と比較して非常に少ない一方で、EBER-ISH陽性のB細胞を背景に伴うことが多い(腫瘍性T細胞がEBER-ISH陰性の38例中32例)。医原性の免疫抑制状態により、EBV特異的細胞傷害性T細胞をはじめとした腫瘍免疫が抑制されていることが、B細胞におけるEBV再活性化の病態であることが示唆されている²⁾。

尚、2024年のWHO分類第5版への改訂において、改訂第4版までOI-LPDに属していた疾患群のうちEBVMCUを除く病型は、Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulationの中、Polymorphic LPDまたはLymphomas(いずれも接尾辞にarising in immune deficiency/dysregulation)に分類され、OI-LPDなる診断名は消失した³⁾。本例の場合、AITL類似の組織像を呈しさらに遺伝子検査から悪性リンパ腫であることが確認されているため、Lymphomas群に属することとなる。本例診断時はOI-LPDとの診断が一般的であったため、上記のような

診断文とした。一方、今後同様の症例を診断する際に、WHO分類第5版に基づく診断文の一例として次のものが考えられる。

“Lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), MTX-setting”

おわりに

リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫は、治療戦略における病理診断の役割が特に大きい分野の一つと言える。しかしその組織型の多彩さから診断確定に必要なリソースは多岐に渡り、単一施設では診断確定が困難なケースが珍しくない。本例はMTX投与中では比較的頻度が低いT細胞性腫瘍であったが、コンサルテーションシステムにより適切に診断しえたために、抗腫瘍薬剤の投与を避け免疫抑制剤の投与中止と経過観察の方針をとることができた。今後、解析技術の進歩により、遺伝子情報を組み込んだ診断の細分化がさらに進むことが十分に想定される。その際、コンサルテーションや検査依頼といった多施設の連携・協力は一層重要となる。現在当教室が使用するようなコンサルテーションシステム、包括検査システムのさらなる普及が望まれる。

利益相反

加留部謙之輔(LSIメディエンスから受託業務として研究費を受諾)

文献

- 1) Shibusawa, M, et al : Other Iatrogenic Immunodeficiency-Associated Lymphoproliferative Disorders. Lymphoma 2021 ; Chapter 4.
- 2) Satou, A, et al : Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders with a T- or NK-cell phenotype. J Clin Exp Hematop, 2019 ; 59 : 56-63.
- 3) Alaggio, R, et al : The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours : lymphoid neoplasms. Leukemia, 2022 ; 36 : 1720-1748.

グラフ

プライマリ・ケア漢方のすすめ(4)

佐藤 寿一*

はじめに

漢方では、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、証に応じた漢方処方を行う。日本漢方では、例えば葛根湯証や大建中湯証というように、漢方薬(方剤)の名称そのものが診断名(証)となる。これを方証相対(薬と証が1対1対応している)という。各々の方剤はその証が示す特徴的な症状や所見があり、患者の症状や所見と一致する方剤を選別する。一方、中医学では、漢方特有の“ものさし”で患者が示す病態(証)を見立てて、各々の証を改善する作用のある生薬を配合して方剤を処方する。これを弁証論治(証を弁別して治療法を考える)という。

I. 証の見立て

患者が漢方的に診てどのような異常状態にあるのかを判定する、すなわち証を見立てることが漢方における診断である。証が決まれば用いる漢方は決まってくる。

証を見立てるには以下の順序で行うとよい。まずは、表裏(疾病の部位)、寒熱(疾病の性質)、虚実(体質および病邪と精気(抵抗力)の盛衰)を概

括する。これを八綱弁証という(図1)。なお、表裏両者の性質を持つものは表裏同病、表と裏の境目に病邪があるものは半表半裏、寒熱両者の性質を持つものは寒熱錯雑、虚実両者の性質を持つものは虚実錯雑という。

八綱弁証を行ったら、次に病因について考察する(病邪弁証)。中医学では人を発病させるに十分な病邪を形成する要因ないし条件を病因といい、身体の外から身体の中に入り込むもの(外因)、感情が高まり過ぎて心身の失調を招くもの(内因)、それ以外のものの三種に分類する(表1)。

そして、外邪が病因となっている外感熱病であれば六病位のいずれに属するかを判定する(六経弁証)。内傷雑病(病因が内因または不内外因)であれば、気血水の異常について検討し(気血津液弁証)、ついで臓腑の異常を弁別する(臓腑弁証)。

II. 方剤処方と効果判定

患者の証を見立てたならば、処方すべき方剤は自ずと決まってくる。表2にプライマリ・ケアの場における有用性が高く、頻用されている35種類の方剤の各弁証と使用目標を示す。使用目標で、臨床症状・所見に合うものを抽出し、見立てた証と一致するかどうかを確認して処方を行うとよい。

漢方の効果発現までの時間については、比較的短時間で現れるもの(例えば解表剤など)もあれば、服用を続けていくうちに徐々に患者の体質を変えていくものもある。即効性のものは数

— Key words —

方証相対, 弁証論治, 八綱弁証, 病邪弁証, 六経弁証, 気血津液弁証

* Juichi Sato: 名古屋大学医学部附属病院総合診療科 病院教授

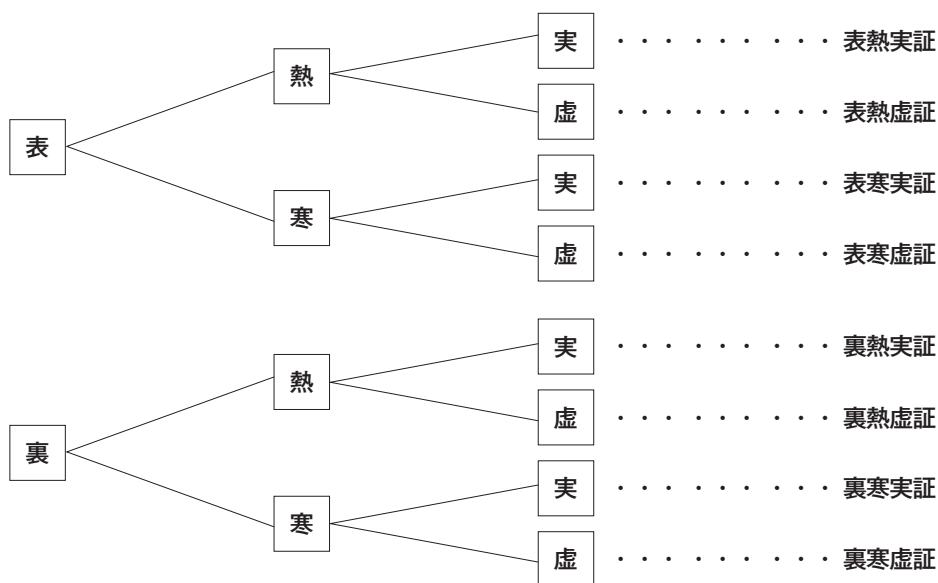


図1 八綱弁証

表1 病因の分類

①外因
六淫：風邪，寒邪，暑邪，湿邪，燥邪，火邪 春は風，夏は暑，火，長夏(土用)は湿，秋は燥，冬は寒の季節(六気)である。それが度を超すと六淫となり外邪となる。
②内因
七情内傷：喜，怒，憂，思，悲，恐，驚(プライマリ・ケア漢方のすすめ(2)を参照)
③不内外因
飲食不節，飲食不潔，労倦安逸，外傷，痰飲(水滯)，瘀血

日後に効果の確認を行う。場合によっては外来で服用していただき1～2時間で効果について判定を行う。効果発現に時間がかかるものについては2週間分あるいは4週間分処方して，次回外来時に効果について確認を取るとよい。

Ⅲ．副作用の注意

「漢方薬には副作用がない。」という話を聞くとあるが，それは誤りであって，漢方薬が薬である(人体に何らかの影響を与えるもの)以上，副作用は起こりうるのである。実際にくすり相談窓口で相談を受けた医療用医薬品のうち，漢

方製剤による副作用発現頻度は3.5%という報告がある。漢方薬(方剤)は何種類かの生薬で構成されているが，生薬の中には副作用を起こす可能性が少なからずあるものがある。その代表的な生薬について解説する。なお，表2に各方剤に含まれる下記の生薬について記載した。

①黄芩：抗炎症効果を有する生薬である。かつて肝炎による肝機能障害に有効とされ，構成生薬として黄芩を含有する小柴胡湯がしばしば用いられていたが，その中で，肝機能障害が悪化した例や，間質性肺炎が出現した例の報告が相次いだことがある。

表2 頻用漢方方剂 35 選

方剂分類	方剂名	八綱弁証	六経弁証	気血津液弁証	臓腑弁証	使用目標	副作用の危険がある生薬
解表剂	桂枝湯(けいしとう)	表・寒・虚	太陽病		風邪襲表・営衛不和	発汗・悪風	甘草
	葛根湯(かっこんとう)	表・寒・実	太陽病		風寒襲表・営衛不和	悪寒・発熱・無汗・頭痛・肩凝り	甘草、麻黄
	小青竜湯(しょうせいりゅうとう)	表裏同病・寒・虚実錯雑	太陽病	水滯	外感風寒・内停水飲	水様性鼻汁	甘草、麻黄
	小柴胡湯(しょうさいこうとう)	半表半裏・熱・虚	少陽病	気鬱・水滯	肝鬱・脾虚	胸脇苦満・往来寒熱・食欲不振・口苦・口渴・めまい	黄芩、甘草、人参
和解剂	芍薬甘草湯(しゃくやくかんざうとう)	裏・寒・虚	太陰病	陰血不足		筋痙攣・腹痛・生理痛	甘草
	加味逍遙散(かみしょうようさん)	裏・熱・虚	少陽病	気血両虚・瘀血	肝鬱・脾虚	上熱下寒・胸脇苦満・不定愁訴	甘草、山梔子
	半夏瀉心湯(はんげしゃしんとう)	裏・寒熱錯雑・虚実錯雑	少陽病	水滯	胃気不和	心下痞硬	黄芩、甘草、人参
	大柴胡湯(だいたいさいこうとう)	裏・熱・実	少陽病	気滯・瘀血	肝鬱・胃腸鬱熱	胸脇苦満・往来寒熱・口苦・便秘	黄芩、大黄
表裏双解剂	防风通聖散(ぼうふうつうせいさん)	表裏同病・寒熱錯雑・虚実錯雑	少陽病 / 陽明病			腹部膨満・肥満・便秘	黄芩、甘草、麻黄、山梔子、大黄
瀉下剂	桂枝加芍薬大黄湯(けいしかしゃくやくだいおうとう)	裏・寒・実	太陰病	気虚・血虚	脾虚	便秘・しぶり腹	甘草、大黄
	麻子仁丸(ましにんがん)	裏・熱・虚	少陽病	気滯・血虚・津液不足	大腸陰虚	高齢者の便秘	大黄
清熱剂	黄連解毒湯(おうれんげどくとう)	裏・熱・実	少陽病 / 陽明病		心火旺・肝胆火旺・胃熱	のぼせ・易怒性・皮膚掻痒症	黄芩、山梔子
	清肺湯(せいはいとう)	裏・熱・虚	少陽病	気逆・水滯	肺気陰両虚・痰熱	慢性咳嗽・粘稠痰・のぼせ	黄芩、甘草、山梔子
温裏補陽剂	大建中湯(だいきんけんちゅうとう)	裏・寒・虚	太陰病	気虚	脾胃虚寒	腹部膨満感・腹部の冷え	人参
	真武湯(しんぶとう)	裏・寒・虚	少陰病	水滯・気虚	腎陽虚・水沱	浮腫・冷え・下痢	附子
補気剂	八味地黄丸(はちみじおうがん)	裏・寒・虚	少陰病	水滯・気虚	腎陽虚	少腹不仁・虚勞・頻尿	附子、地黄
	六君子湯(りくくんしんとう)	裏・寒・虚	太陰病	気虚・水滯	脾胃虚・痰飲	心下振水音・胃膨満感・易疲勞	甘草、人参
補血剂	補中益気湯(ほちゅうえきとう)	裏・寒・虚	少陽病	気虚	脾胃虚・中気下陷	食欲不振・易疲勞	甘草、人参
	啓脾湯(けいひとう)	裏・寒・虚	少陽病	気虚・水滯	脾胃虚弱	慢性下痢・瘦せ	甘草、人参
気血双補剂	四物湯(しもつとう)	裏・寒・虚	太陰病	血虚	肝虚	顔色不良	地黄
	十全大補湯(じゅうぜんたいはいとう)	裏・寒・虚	太陰病	気血両虚	脾胃気虚・心肝血虚	疲勞倦怠・食欲不振・顔色不良	甘草、人参、地黄
滋陰剂	人參養榮湯(にんじんようえいとう)	裏・熱・虚	太陰病	気血両虚	脾胃虚・肺気虚	疲勞倦怠・食欲不振・顔色不良・息切れ	甘草、人参、地黄
	加味帰脾湯(かみきひとう)	裏・熱・虚	少陽病	気血両虚	心脾両虚・肝火旺	疲勞倦怠・多思多慮・いらいら・不眠	甘草、山梔子、人参
理気剂	六味丸(ろくみがん)	裏・熱・虚	太陰病	血虚・津液不足	肝腎陰虚	口渴・熱感・思考力減退	地黄
	半夏厚朴湯(はんげこうぼくとう)	裏・寒・実	少陽病	気滯	胃気上逆・肺気逆	抑うつ・咽喉頭異常感・梅核気	
安神剂	抑肝散(よくかんさん)	裏・熱・虚実錯雑	少陽病	気血両虚・気滯	肝陽化風	胸脇苦満・易怒性・易疲勞	甘草
	甘麦大棗湯(かんばくたいそうとう)	裏・熱・虚	少陽病	気虚・気逆	心気陰両虚	夜泣き・ひきつけ・ヒステリー発作	甘草
利水剂	柴胡加竜骨牡蠣湯(さいこかりゅうこつぱれいとう)	裏・熱・虚実錯雑	少陽病	気滯	肝鬱・脾虚・肝陽上亢	胸脇苦満・心下痞硬・耳鳴・動悸・不眠	黄芩、人参
	五苓散(ごれいさん)	表裏同病・虚実錯雑	太陽病	水滯	脾虚	浮腫・下痢・頭痛	
驅瘀血剂	半夏白朮天麻湯(はんげびやくてんまとう)	裏・寒・虚	太陰病	気滯・水滯	脾気虚・痰湿	浮動性めまい・頭痛・頭重・易疲勞・食欲不振	人参
	当帰芍薬散(とうきしゃくやくさん)	裏・寒・虚	太陰病	血虚・水滯	脾虚	貧血・腹部の冷え	
	苓桂朮甘湯(りょうけいじやくかんとう)	裏・寒・虚	少陰病	気滯・水滯	脾虚・痰飲	回転性・浮動性めまい・頭痛・易疲勞・悪心	甘草
	桂枝加朮附湯(けいしかじよふとう)	表・寒・虚	太陽病	気鬱・水滯	風寒阻滯経絡	関節痛・神経痛	甘草、附子
	桃核承気湯(とうかくじょうきとう)	裏・熱・実	陽明病	瘀血・気滯		小腹急結・月経困難・便秘	甘草、大黄
	桂枝茯苓丸(けいしふくりょうがん)	裏・熱・実	少陽病	瘀血・気滯		月経困難・更年期障害・のぼせ・頭痛	

肝機能障害に関しては、定期的に採血し肝機能を確認することで早期の発見に心がける。また、間質性肺炎に対しては、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等の症状に留意する必要がある。

- ②甘草：各構成生薬の作用や毒性を緩和する，胃腸機能を整える，緊張を和らげる，鎮痛などの薬能を有しており，医療系漢方製剤の約70%に含まれる生薬である。グリチルリチン酸を含有しており，偽アルドステロン症を引き起こすことがある。血圧上昇，浮腫，動悸などの症状の出現に留意する必要がある。血液検査で血清カリウム値低下，血漿レニン活性低値がみられる。
- ③麻黄：発汗とともに外邪を追い出す，咳を鎮めるなどの効果を有し，葛根湯や麻黄湯などに含まれる。重要な成分はエフェドリンで，中枢神経症状(興奮，不眠)，心血管症状(動悸，血圧症状，不整脈)，消化器症状(食欲不振，悪心)，排尿障害などの副作用に注意する。
- ④山梔子：興奮を抑える，炎症を抑える，解毒するなどの効果を有し，加味逍遙散，防風通聖散，黄連解毒湯などに含まれる。長期内服で，腸間膜静脈硬化症(腸間膜静脈壁石灰化)を引き起こす例が報告されている。腹痛の症状に留意する。
- ⑤附子：猛毒性アルカロイドのアコニチンを成分とする生薬(生薬として用いるときは毒性を除去する処理がなされている)で，陽気を補い，寒をとり去る，痛みを抑える効果を有する。八味地黄丸，真武湯，桂枝加朮附湯などに含まれる。過量になると動悸，のぼせ，舌のしびれ，悪心などの症状が現れる。高血圧患者，頻脈性不整脈を有する患者はとくに要注意である。
- ⑥大黄：瀉下効果，炎症を抑える効果を有する生薬で，有効成分はセンノサイドである。桂枝加芍薬大黄湯や麻子仁丸などの瀉下剤のほか，大柴胡湯，防風通聖散，桃核承気湯などにも含まれる。腹痛や下痢といった副作用のほか，子宮収縮作用もあるので妊婦や授乳中の女性への使用は避けた方がよい。

- ⑦人参：気を補う作用を有する生薬で有効成分はトリテルペノイド配糖体(ギンセノシド)である。六君子湯や補中益気湯などの補気剤，十全大補湯や人参養栄湯などの気血双補剤，大建中湯などに含まれる。副作用として，発疹などの過敏症状が出現することがあり，実証タイプに用いると頭痛，のぼせ，血圧上昇などが生じる危険性がある。
- ⑧地黄：血を補う作用を有する生薬で有効成分はテルペノイドである。四物湯，十全大補湯，人参養栄湯などの補血剤，六味丸，八味地黄丸などの腎気丸類に含まれる。消化しにくい生薬で胃部不快感，食欲不振，下痢といった副作用が生じやすいので胃腸が弱っている人に用いるときには注意が必要である。また発疹，発赤，かゆみなどの報告もある。

おわりに

現代の医療において，現代西洋医学によるアプローチだけでは対応できない健康問題が多々ある。それでも地域の第一線で活躍するプライマリ・ケア医は患者が抱えるあらゆる健康問題に対応しようとする。そのような時に現代西洋医学とは異なった概念，学問体系を有する漢方が役に立つことがある。漢方診療では患者の現在の心身の状況を把握し，いわゆる正常の状態からのずれを評価し(証を見極める)，そのずれを整える。その結果として患者が抱える健康問題の改善に寄与する。

本シリーズでは，漢方の概念，証の捉え方，漢方における診察法，漢方処方選択について概説した。プライマリ・ケアにおける漢方診療の参考にしていただけると幸甚である。

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) 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) 秋葉哲生：活用自在の処方解説：広い応用をめざした漢方製剤の活用法. ライフ・サイエンス. 2009.

グラフ

眼底所見「糖尿病網膜症の眼底」

水 口 忠*

はじめに

本邦の代表的な糖尿病網膜症の病期分類には Davis 分類¹⁾、福田分類²⁾、国際網膜症重症度分類³⁾がある。糖尿病眼学会が作成した「糖尿病眼手帳」にも掲載されている Davis 分類(表 1)は簡便であり、理解しやすい。各分類については糖尿病網膜症診療ガイドライン(第 1 版)⁴⁾を参照されたい。今回は Davis 分類に沿って各病期の眼底所見について眼底写真を提示して解説する。

I. Davis 分類

Davis は、糖尿病網膜症の病期を、血管透過性亢進(点状・斑状・線状出血と硬性白斑)を特徴とする単純糖尿病網膜症、血管閉塞まで進行した増殖前糖尿病網膜症、新生血管を生じている増殖糖尿病網膜症の 3 期に分けた。血管透過性亢進に加え、無灌流領域が認められると増殖前糖尿病網膜症となるため、その診断には蛍光眼底造影が必要となる。その目安としては、臨床的には眼底所見で軟性白斑(綿花様白斑)が複数存在することである。前増殖性糖尿病網膜症の眼底所見では、軟性白斑(綿花様白斑)が複数存在することが診断の決め手となる。他にも静脈異常、網膜内細小血管異常を認める場合、眼科医は蛍光

眼底造影を施行して、無灌流領域を確認し網膜光凝固をして増殖期への進行を抑制している。この分類は日常臨床に即しており本邦で広く使用されてきた。網膜血管透過性亢進(単純糖尿病網膜症)、網膜毛細血管閉塞すなわち無灌流領域(増殖前期)、新生血管(増殖期)という重要な病態と、病期が対応していることも特徴的であり、我々眼科医にとって治療に直結した分類である²⁾。

II. 単純糖尿病網膜症

単純糖尿病網膜症の病期では血管の透過性亢進が主体である。

眼底所見は、毛細血管瘤、網膜出血、硬性白斑、網膜浮腫である。毛細血管瘤は、赤色の点状病

表 1 Davis 分類

Davis 分類
単純糖尿病網膜症 網膜点状・斑状・線状出血 硬性白斑・網膜浮腫 (少数の軟性白斑)
増殖前糖尿病網膜症 軟性白斑(綿花様白斑) 静脈異常 網膜内細小血管異常 (網膜無灌流領域: 蛍光眼底造影)
増殖糖尿病網膜症 新生血管(網膜・乳頭上) 網膜前出血、硝子体出血 線維血管膜 牽引性網膜剝離

— Key words —

Davis 分類, 増殖前糖尿病網膜症, 血管透過性亢進, 血管閉塞, 新生血管

* Tadashi Mizuguchi: 藤田医科大学眼科 准教授

**図1 単純糖尿病網膜症**

点状出血(白丸で囲まれた)を認める

巢で、その形状により、点状・斑状・線状出血などに分類される。点状出血とされるものの多くは毛細血管瘤である(図1)。これよりも大きな斑状の出血や神経線維の走行に沿った線状出血がみられる。網膜浮腫は透過性の亢進した網膜血管から血漿成分が漏出して網膜内に貯留し、網膜の肥厚した状態を指す。硬性白斑は網膜内もしくは網膜下に血漿に含まれる脂質や蛋白質が沈着することにより生じる白色病巣である。浮腫や硬性白斑が中心窩に及ぶと、しばしば重篤な視力障害を生じる。

Ⅲ. 増殖前糖尿病網膜症

増殖前糖尿病網膜症の病期では網膜血管の閉塞性変化が主体となる。眼底所見は、軟性白斑、静脈異常、網膜内細小血管異常である(図2)。この病期では蛍光眼底造影にて網膜無血管野(網膜無灌流域)が観察される。軟性白斑は硬性白斑と同様に白色の病変であるが、硬性白斑と比較して名が示すように軟らかく見え、境界はより不鮮明である。静脈の異常には数珠状静脈、静脈のループ形成、重複化などがある。網膜内細小血管異常は網膜毛細血管床閉塞部に隣接する血管の不規則な拡張・蛇行で、側副血行路、網膜内新生血管などといわれている。無血管野が広範になると、血管内皮増殖因子(Vascular endothelial

**図2 増殖前糖尿病網膜症**

軟性白斑(白矢頭)と、しみ状出血(白矢印)を認める。

growth factor；VEGF)などの血管新生因子が産生され、新生血管が生じて次の増殖期へと至る。

Ⅳ. 増殖糖尿病網膜症

増殖糖尿病網膜症の病期は、血管新生因子により生じた網膜新生血管が主体となる。網膜新生血管は、後部硝子体側に伸展するため、硝子体出血や牽引性網膜剥離などを引き起こす。眼底所見は、網膜血管新生血管・乳頭上新生血管、網膜前出血、硝子体出血、線維血管増殖膜、牽引性網膜剥離である(図3)。網膜前出血、硝子体出血は、新生血管が硝子体の牽引により破綻することによる。出血が硝子体内に拡散すると眼底透視は困難となる。線維血管増殖膜は、新生血管がその周囲に線維増殖を生じ、新生血管を含む白色の増殖組織となったものである。これが収縮し網膜を垂直方向に牽引すると牽引性網膜剥離を生じる。黄斑が牽引されると歪みや視力低下を引き起こす。

Ⅴ. 広角眼底検査機器

近年開発された広角走査レーザー検眼鏡は、眼底周辺部の所見・記録を無散瞳で一度に撮影することができるうえ、造影検査もできる有用な診断機器となっている。実際の広角眼底写真を示す(図4)。

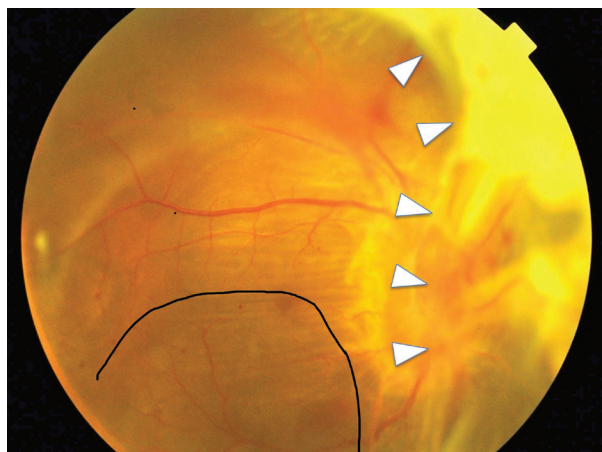


図3 増殖糖尿病網膜症

視神経乳頭と網膜上に線維血管膜(白矢頭)を認める。その下に広範囲の牽引性網膜剥離(黒線より上の部分)を認める。

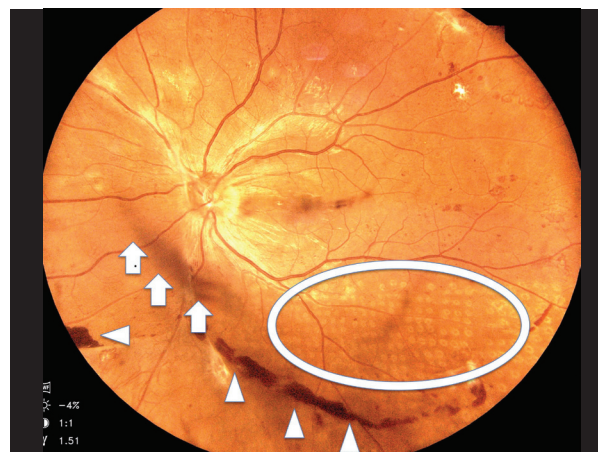


図4 広角眼底撮影

増殖性糖尿病網膜症。網膜前出血(白矢頭)と硝子体出血(白矢印)を認める。下方には網膜光凝固斑(白楕円で囲まれた部分)を認める。

おわりに

本分類と「糖尿病治療ガイドライン2024」⁵⁾を参照することで糖尿病眼合併症リスクの予測や、治療介入タイミングの適正化がなされることを期待する。

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) Davis M : Current diagnosis and management of chorio-retinal disease. St Louis, CV Mosby,1977 ; 179-184.
- 2) 福田雅俊：糖尿病網膜症の病気分類．堀貞雄編，眼科1 MOOK 46, 糖尿病と眼科診療，東京，金原出版，1991 : 117-125.
- 3) Wilkinson CP, et al. : Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003 ; 110 : 1677-1682.
- 4) 日本眼科学会：糖尿病網膜症診療ガイドライン第1版，日眼会誌 2020 : 124 : 955-981
- 5) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイドライン 2024 2025年4月28日閲覧，<https://dmic.ncgm.go.jp/medical/130/05.html>

グラフ 心電図 ECG の読み方(9)

早期興奮症候群・WPW 症候群

渡 邊 英 一*

はじめに

Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW 症候群)は、人口の約 0.3%に認められ心臓早期興奮と上室頻拍を特徴とする先天性不整脈疾患である¹⁾。正常心では、心房と心室は線維輪によって電氣的に絶縁されているが、WPW 症候群は、房室結節とは別に心房と心室を直接つなぐ副伝導路(バイパス路)が存在する。成因は不明であるが、線維輪の異常発達により副伝導路が形成され、心房と心室の間の心筋組織が電気接触するといわれる。

I. 症状

多くは無症状で経過するが、頻拍発作時には動悸を自覚する。発作の開始と終了を自覚できることが多い。頻拍レートが速いとめまいや失神を引き起こす場合がある。

II. 検査所見 非発作時

心電図は(1)デルタ波、(2)PRの短縮、(3)脚ブロック(QRS幅延長)を特徴とする。デルタ波はQRS波の前のスラーで心室の早期興奮を表す(図1)。デルタ波を常時認めるものを顕性WPW症候群、一過性に認めるものを間欠性WPW症候群と呼ぶ。副伝導路は順行性(心房→心室)、逆行性(心室→心房)、あるいは、両方向性の伝導特

性を持つ。逆行性伝導のみの場合は潜在性WPW症候群と呼び、デルタ波は認めないが順方向性房室回帰性頻拍の原因となる。なお、副伝導路の部位によりデルタ波の極性やQRS波形が異なり、心電図波形から副伝導路の局在診断がある程度可能である(図2)。WPW症候群に対する自動診断アルゴリズムには過剰判定の傾向があると指摘されており²⁾、心電学の専門医間でもその診断所見の解釈をめぐって見解が分かれる場合がある(図3)³⁾。

III. 頻拍発作時

順方向性房室回帰性頻拍：心房心室間で、房室結節を順行性に、副伝導路を逆行性に旋回するリエントリー頻拍である(図4A)。頻拍レートが速く(150~220/分)、幅の狭いQRS波が規則正しく出現する。副伝導路を介した室房伝導と心房興奮により、QRSの直後に逆行性P波を確認できることがある(short RP' tachycardia)。

逆方向性房室回帰性頻拍：副伝導路を順行性に、房室結節を逆行性に旋回するリエントリー頻拍である。幅広いQRS波が規則正しくみられる。心室頻拍との鑑別が必要である(図4B)。

心房細動の合併：心房での不規則な高頻度興奮が副伝導路を介して心室に伝わるためRR間隔が不規則で、心室頻拍様の幅広いQRSを認める(図4C)。

IV. 薬物治療

無症候例に対しては通常、治療は不要である。発作時は薬物による停止を試みる。房室回帰性頻

— Key words —
副伝導路, 上室頻拍, 心房細動, カテーテルアブレーション

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

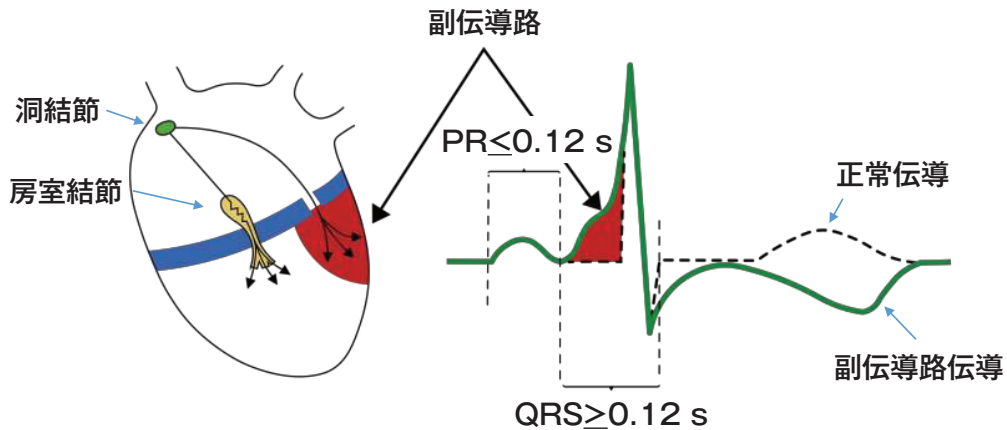


図1 房室副伝導路(いわゆる Kent 束)の心電図所見

副伝導路が房室弁輪周辺の心室基部に付着している場合は興奮が房室伝導路を介さずに心室へ早期に伝わるため、心室の早期興奮が生じ、QRS波の初期にデルタ波が形成される(赤色部分)。QRS波の後半は通常の房室伝導路による興奮と融合する。点線は副伝導路のない正常伝導波形。

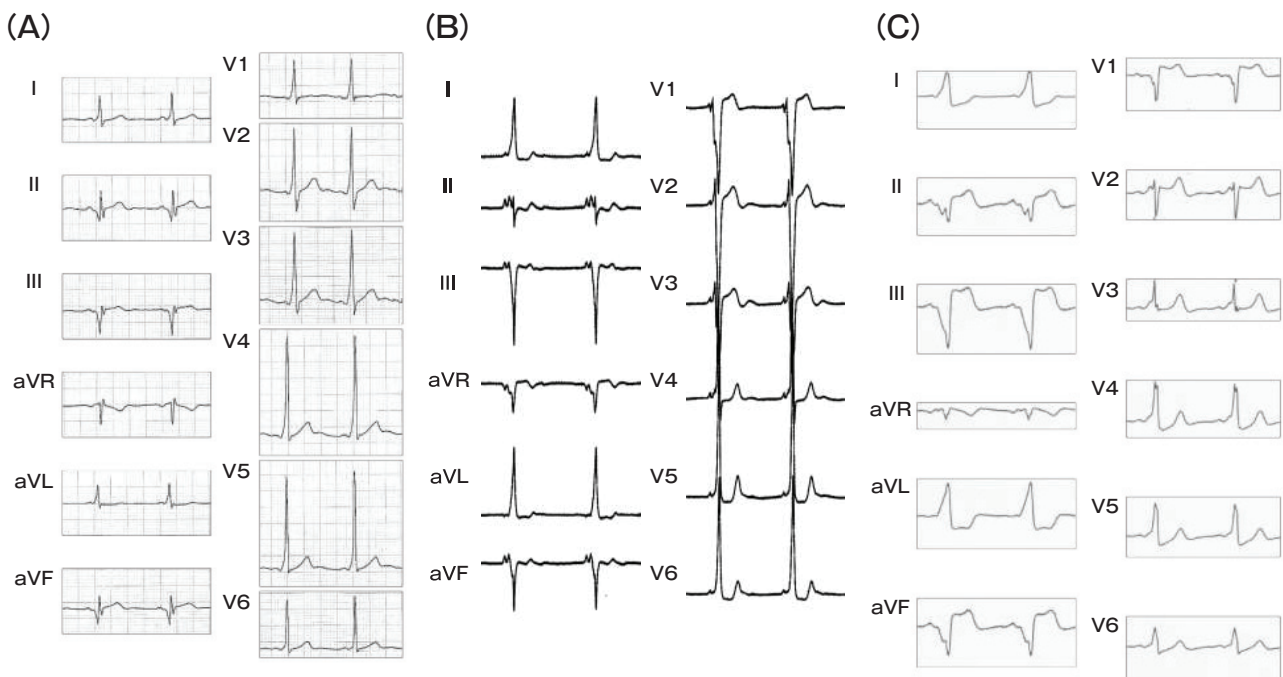


図2 WPW 症候群の12誘導心電図

(A)左房左室間の副伝導路(A型)：左室の早期興奮。V1で高いR波($R > S$)、右脚ブロック型
(B)右房右室間の副伝導路(B型)：右室の早期興奮。V1でrS型($R < S$)、左脚ブロック型
(C)心室後中隔の副伝導路(C型)：V1でQS型

(A)



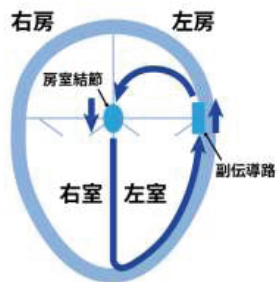
(B)



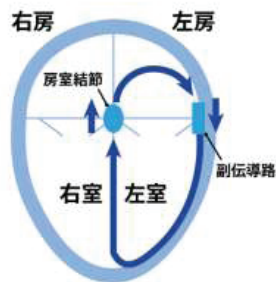
図3 WPW 症候群の自動診断

非典型的 WPW 心電図に関して、6 名の専門医による診断と自動診断の一致率が検討された。(A)すべての専門医が WPW 症候群を否定した一方で、自動診断では WPW 症候群と判定された。(B) V3～V5 に小さなデルタ波が認められるように見え、6 名中 2 名は WPW 症候群を否定的と評価し、専門医間で診断が分かれた症例であったが、自動診断では WPW 症候群と分類された。許可を得て転載。

(A) 順方向性房室回帰性頻拍



(B) 逆方向性房室回帰性頻拍



(C) 心房細動 + WPW 症候群

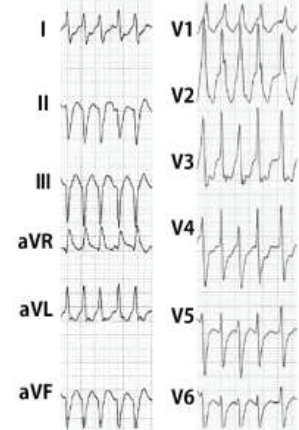
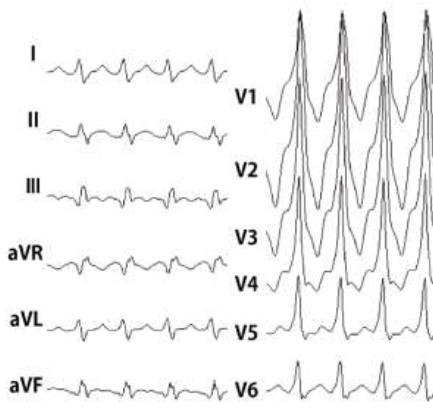
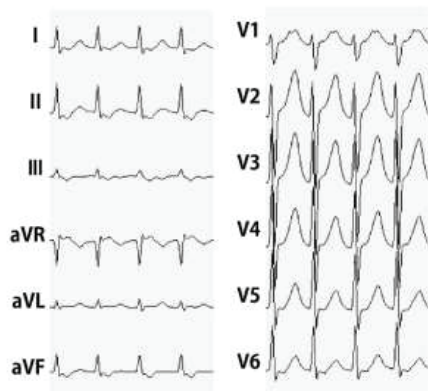
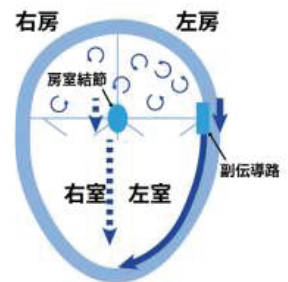


図4 頻拍発作時の 12 誘導心電図

- (A) 順方向性房室回帰性頻拍。副伝導路を介した室房伝導と心房興奮により、QRS の直後に逆行性 P 波を確認できることがある (short RP' tachycardia)。
 (B) 逆方向性房室回帰性頻拍。
 (C) 心房細動の合併：心房細動に合併する幅広い QRS 波の頻拍は、心房起源であり心室頻拍とは病態が異なるため、「偽性心室頻拍」という用語は使用すべきではない。WPW 症候群に合併する心房細動とし表現すべきである。

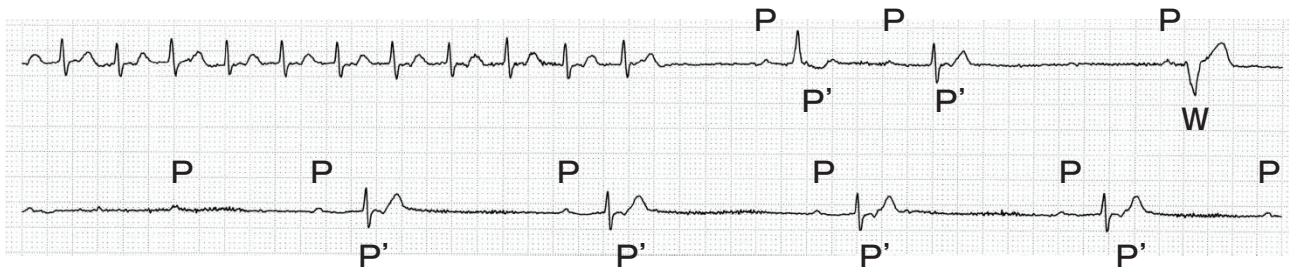


図5 アデノシン三リン酸による房室回帰性頻拍発作停止時の心電図

頻拍を停止させるためにアデノシン三リン酸を 10mg 急速静注した。頻拍は停止し、房室ブロックが発生した。QRS 幅の広い補充収縮(W)や異所性 P 波(P')も確認される。

拍(図4A, B)では、アデノシン三リン酸を 1 回 10mg から急速静注し、無効な場合は 20 mg まで増量する。しかし、無効な場合はベラパミル 1 回 2.5~10mg をゆっくり静注する。ベラパミルは陰性変力作用があるため、高度心機能低下例では使用を避ける。血行動態が不安定な場合は速やかに電氣的除細動を行う。心房細動合併例(図4C)では、房室伝導抑制薬(ジギタリス、ベラパミル、アデノシン三リン酸など)が頻拍の悪化を招く可能性があるため使用禁忌である。頻拍発作の予防には、副伝導路伝導を抑制するフレカイニドのような Na チャネル遮断薬を使用する。発作の頻度が高く、自覚症状が強い場合は房室伝導抑制薬も併用する⁴⁾。

V. カテーテルアブレーション治療

副伝導路を標的としたカテーテルアブレーションは、93~95%という高い成功率を示し、重篤な合併症の発症率も 2~3%と比較的低い⁵⁾。各国の診療ガイドラインでは、有症候性例に対して本治療をクラス I として推奨している^{5,7)}。再発率は 8%と報告され⁵⁾、右側副伝導路は左側に比べてやや治療成績が劣る。さらに、右側顕性副伝導路は、ヒス・プルキンエ系に先行して右室または中隔基部を脱分極させることで、心室同期を障害し左室駆出率の低下を招くことがある⁸⁾。カテーテルアブレーションにより心機能改善が得られる症例も報告されている⁹⁾。

VI. リスク層別化

突然死リスク層別指標として、複数副伝導路、心房細動時の最短 RR 間隔が 220ms 以下、電気生理検査による副伝導路の有効不応期(期外刺激法で興奮が生じない最長の連結期)で 250ms 以下などが提唱されている⁵⁾。これらは心臓電気生理検査により評価可能であるが、カテーテルアブレーションが一般化している現在、診断目的のみで同検査を施行する意義は限定的である⁴⁾。

VII. 特殊例への対応

パイロットや公共交通機関の運転手など、頻拍発作が重大事故につながる職業では、一次予防目的でのカテーテルアブレーションが推奨される⁵⁾。

おわりに

検診などで WPW 症候群が疑われた場合には、無症状であっても一度は専門医を受診することが推奨される。心エコー検査によりエプスタイン奇形や肥大型心筋症などの合併の有無を確認し、頻拍発作に関連する自覚症状の有無を評価する。さらに、必要に応じてホルター心電図や運動負荷試験の実施も検討すべきである。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益粗飯は無い。

文 献

- 1) Wolff L, et al : Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J.* 1930 ; 5 : 685-704.
- 2) 渡邊英一 : グラフ ECG の読み方「自動診断の利点と欠点, および予後の推定」. *現代医学*. 2021 ; 68 : 138-142.
- 3) 岡本登, 他 : 非典型的 WPW 心電図の自動診断精度と問題点—専門医との比較—. *心電図*. 2001 ; 21 : 174-182.
- 4) 日本循環器学会, 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.
- 5) 野上昭彦, 他 : 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版), https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_kurita_nogami.pdf.
- 6) Brugada J, et al : 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020 ; 41 : 655-720.
- 7) Page RL, et al : 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016 ; 133 : e471-505.
- 8) Emmel M, et al : Ventricular preexcitation associated with dilated cardiomyopathy: a causal relationship? *Cardiol Young*. 2004 ; 14 : 594-599.
- 9) Iwasaku T, et al : Successful catheter ablation to accessory atrioventricular pathway as cardiac resynchronization therapy in a patient with dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2009 ; 11 : 121-123.

オピニオン

揺らぐ指定難病制度：その背景と今後の課題

直江 知樹*

難病とは“なおりにくい病気”（広辞苑）のことであるが、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法，2014年）による「難病」とは「発病の機構が明らかでなく」「治療方法が確立していない」「希少な」「長期にわたり療養を必要とする」疾病とされている。これらすべてを満たす疾病のうち，厚生労働省大臣が指定難病検討委員会等の意見によって「指定難病」を定めている。そして都道府県は疾病ごとに定めた「重症度」をみたす患者を医療費助成の対象者と認定する。私は指定難病に関わる厚労省の委員会や研究班に参加する機会があり，これまでの国の難病対策を振り返り，取り巻く環境の変化と今日的な問題に触れてみたい。

我が国の難病対策の歴史を振り返ると，まず止痢剤キノホルムによって引き起こされたスモン(SMON)に行き着く。厚生省はこの薬害に対する調査研究を進めるとともに，1972年に治療費支給を含む「特定疾患調査研究事業」を開始した。最初に対象となった疾患はスモンに留まらず，ベーチェット病，重症筋無力症，全身性エリテマトーデスであり，これらを医療費助成の対象に位置づけ，多発性硬化症，筋萎縮性側索硬化症，再生不良性貧血，サルコイドーシスについては調査研究の対象とした。この背景には，薬害な

どに対して国や企業の責任を追及する市民運動の盛り上がりや患者の会の結成などがあったと考えられる。その後，「特定疾患」の対象は年々拡大し，方針として他の施策体系（たとえばがんや感染症など）との重複を避けること，そして希少性を重視することが明確に示されるようになった。また同時に，薬害に対する救済や研究の体制整備も進められた。

患者数が増えてくると，都道府県の経済的負担額が大きくなり（筆者注：医療費助成は国と都道府県が50%ずつ負担することとなっていたが，国の予算不足で大幅な都道府県側の超過負担となっていた），持続可能な制度とすることも求められるようになった。難病法の成立によって，特定疾患の多くは指定難病へ移行したが（2015年1月施行の告示番号1～110の疾病），スモン，劇症肝炎，重症急性膵炎については，上記の要件に照らして移行からは外されることとなった。また同時に，消費税を国の財源として充てることが可能となった。疾病は毎年のように追加が行われており，当初の110から現在の348（2025年）へと増加した。また指定難病における受給者証所持者数（すなわち医療費助成対象者数）は全国で100万人を超える。

小児の難病対策は別に施行されており，がんや糖尿病なども含まれる小児慢性特定疾患研究事業（小慢）が行われてきた（筆者注：当時は用語として“疾患”を用いていたが現在は“疾病”に統一され，疾病をまとめた場合“疾患”としている）。上記の難病法にタイミングを合わせて児童福祉

— Key words —
Designated Intractable Disease System

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

法が改正され(2016年), 小慢の根拠法となった。その基準に希少性は含まれず, 「生命を長期にわたって脅かす」, 「症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる」, 「長期にわたって高額な医療費の負担が続く」慢性疾病であり, 801 (2025年現在)が対象である。小児(小慢)から成人(指定難病)への移行医療には様々な問題も指摘されているが, ここでは触れない。

さて「指定難病」という形で再スタートした我が国の難病対策は, 法律によって研究や医療体制の整備のみならず医療費助成が行われている点で国際的に評価されているといわれている。しかし新たな課題も見えており議論も行われている。ここでは「指定難病」の要件に絞って個人的に思うことを述べてみたい。

まず, 難病の要件にある「発病の機構が明らかでない」, 「治療法が明らかではない」については, 医学・医療の進歩によって現状と合わなくなっているといわざるを得ない。先天性疾患などでは原因遺伝子が次々に見出されてきた。自己免疫疾患では分子病態の解明が大きく進み, 分子標的薬が治療パラダイムを変えたことは言うまでもない。さらに移植医療や遺伝子治療が根治的治療法として登場し, まだ一部の疾病ではあるが承認されたものもある。製薬メーカーによる医薬品開発状況も大きく変わってきた。この数年間ではFDAが承認する医薬品のうち, オーファンドラッグ(希少疾患用医薬品)の方が非希少疾患用よりも多くなっているという。また「発病の機構」要件のなかで, 他の医療体系が法律等で定まっている「がん」や感染症などを外すとした方針があるが, その境界は常に揺れている。たとえば遺伝性腫瘍は「がん」という枠に入るので「指定難病」からは外れるが「がん」も起こしうる遺伝病は含まれるとか, 薬剤性か否かの判定が難しい場合など, 分かりにくい点があることは否定できない。

「希少性」についてはどうであろうか。パーキンソン病(PD, 14.1万人, 2023年受給者証所持者数)と潰瘍性大腸炎(UC, 14.7万人, 同上)については人口比0.12%に達しており, 当初の基準0.1%

を超えてしまった。UCについては, 重症度比率は下がっている傾向にあるが有病数は20万人とも言われている。PDは75歳以上高齢者が圧倒的に多く, 当面はさらに増加が続くであろう。一方, 日本の難病制度は希少疾患(「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」)によれば, 患者が5万人未満, 医療の必要性が高いものとされている)に対して十分に対応していないという批判もある。そもそも海外では「難病」というカテゴリーを指定しておらず, 希少性に着目した“Rare disease”がもっぱら使われている。EUではRare diseaseは1万人当たり5人未満とされ, 3千万人前後が疾患を有し, 希少疾患の約80%は遺伝性疾患とされている。米国では1つの疾患あたり患者数が20万人未満とされているが, 疾患は1万種類以上リストされており, 合わせて3千万人以上のアメリカ人がRare Diseaseに罹患しているとされている(FDA)。いずれも公的助成の仕組みはないが, 登録事業, 医薬品開発, そして患者団体活動は極めて活発に行われている。日本でもIRUD(未診断疾患イニシアチブ)などゲノム研究が行われており, 少なくとも1,000の遺伝性疾患があるだろうといわれている。ではこれらの「指定難病」への組入が進まないのはなぜであろうか。理由の一つは, 疾患調査研究班に余力がなく十分に拾い上げられていない可能性と, 二つ目は「難病」の要件である「客観的な診断基準」と「長期にわたる療養の必要性」を示すというハードルの高さにあるのではないかと推察する。医療費助成がセットであるのでやむを得ない面もあるが, 日本人における希少疾患のリスト作成や登録など基盤整備を図る必要もあるのではなかろうか。

最後の「長期にわたる療養の必要性」は最も議論の多い要件かもしれない。患者が症状や治療によって日常における活動制限を受け, それが長期に及ぶ場合, 重症度に照らして医療費助成が行われるべきことはいうまでもない。ただ, (個々の患者ではなく)指定難病の要件として「長期にわたる療養の必要性」を考えた場合, どの程度の患者割合がどのくらいの重症であることを

想定するのか、その線引きはかなり難しい。医療が進めばそれも大きく変わってくるのは言うまでもないが、「指定難病」制度が始まって以来、「指定難病」の指定から外された疾病はまだ無い。

以上で述べたように、指定難病を取り巻く昨今の状況は実に大きく変化してきた。今後とも財政的に持続可能な支援のため、いかに公平かつ効率的な助成を行うかが改めて問われている。結局のところ、「難病」とは何かという根本的な問題に立ち返る必要があるが、「指定難病」制度だけを考えても有効な方策を導き出すのは難しいのではないだろうか。このまま疾病の指定にこだわり続けるのではなく、大きな見地から、研究面と医療費の問題は分けて考えた方がすすきするのではないかと感じている。

研究に関しては、希少性とアンメットニーズに着目した調査・病態解明・治療法の研究を促進

し、国際連携を進めて日本の希少疾患の実態をより明確に把握してもらう必要があるだろう。一方、医療費助成については（「指定難病」も含め）実に多くの制度があり、それらが重層しさらに絡み合うので、医療関係者ですら理解できていないことが多い。将来は疾病ごとに基準を決めて助成するのではなく、「生命やQOLを長期にわたっておびやかす」あるいは「長期にわたって医療費負担を行わざるを得ない」といった場合に、自己負担額を調整する制度へとまとめる方が分かりやすいのではないかと思う。医療デジタル化やマイナンバーが普及しつつある今こそが大きな転換点であろう。関係者のご意見をお聞かせいただければ幸いである。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

オピニオン

膿疱性乾癬(汎発型)診療の最前線

杉浦 一 充 *

膿疱性乾癬(汎発型)(Generalized Pustular Psoriasis : GPP)は全身に、潮紅上に無菌性膿疱が出現し、発熱・悪寒・倦怠感などの全身症状を伴って急速に重症化する希少な炎症性皮膚疾患で指定難病である¹⁾。2024年に国際乾癬評議会が提示した新基準では「紅斑上に限局しない無菌性膿疱」が必須項目とされ、発熱、白血球または好中球増多、CRP上昇、低アルブミン血症、皮膚痛、Kogoj海綿状膿疱、乾癬既往や家族歴、*IL36RN*・*CARD14*・*APIS3*などの遺伝子変異が診断を補強する。臨床的には尋常性乾癬の先行の有無で2型に分けられ、7割は尋常性乾癬との先行がなく、診断後三分の一で再燃がみられる。別の分類方法として、急性膿疱性乾癬(von Zumbusch型)、疱疹状膿疱疹、小児膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎の汎発化などが知られる。薬剤誘発が多い急性汎発性発疹性膿疱症(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis : AGEP)、環状配列を呈する角層下膿疱症(Subcorneal Pustular Dermatitis : SPD)やIgA天疱瘡、連鎖球菌感染後に起こる急性汎発性膿疱性細菌疹(Acute Generalized Pustular Bacterid : AGPB)との鑑別には病歴、膿疱分布、免疫蛍光所見、ASO値などが鍵を握る。国内推定患者数は約3,700人で男性がやや多いが小児では女性優位である。

病態の核心はIL-36シグナル異常で、一部の患者は*IL36RN*・*CARD14*・*MEFV*などの変異が好中球浸潤を増幅し、TNF- α やIL-17/23軸が炎症を持続させる²⁾。

活性化IL-36はIL-1、IL-6、IL-8、CXCL1/2/8、CCL20を誘導して膿疱形成を促し、IL-36 γ はコルネオデスモシンの発現低下を介してKogoj海綿状膿疱を形成する。治療の目標は膿疱と紅斑、全身症状の迅速な制御と再燃抑止であり、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート、顆粒球単球吸着除去療法などが用いられてきた。近年は生物学的製剤が革命的進歩をもたらし、IL-36阻害薬は国際第Ⅱ相試験で投与1週後に膿疱消失率54%を示し急性期の第一選択となった。実臨床でも膿疱の速やかな消失、疼痛緩和、入院期間短縮、Dermatology Life Quality Index (DLQI)の大幅改善が報告されている³⁾。IL-36阻害薬ではGPPの再燃、Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)様薬疹、末梢浮腫など注意が必要である。また、全生物学的製剤に共通したリスクとして感染症が挙げられる。

フレアは診断後1年以内に頻発し中等症以上が約2割を占め、入院や点滴治療を要することも少なくない。2014年ガイドラインの従来薬は導入に週単位を要し副作用も課題だったが、フレアの間隔が患者ごとに大きな違いがあるため、速効性のIL-36阻害薬導入後に全身療法無しで経過観察をする症例もあれば、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬、エトレチナート等で維持する症例もある。

— Key words —

膿疱性乾癬(汎発型), IL-36

* Kazumitsu Sugiura : 藤田医科大学医学部皮膚科学教授

欠勤・欠席による QOL 低下が顕著な症例もあり、精神症状や就労支援を含む多職種連携が求められる。今後は IL-36 阻害薬の維持投与適応、フレア予測バイオマーカー、Tyk2 阻害薬など新規機序薬の位置づけを明らかにし、奏効と安全性、費用対効果を均衡させた治療アルゴリズムを作成することが望まれる。

利益相反

筆者は本論文に関連して、下記の会社から講演料を受領している。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本イーライリリー株式会社、マルホ株式会社、ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社、大鵬薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、アッヴィ合同会社、ユーシービージャパン株式会社、サンファーマ株式会社、アムジェン株式会社、鳥居薬品株式会社、協和キリン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社

文 献

- 1) Sugiura K: Role of interleukin 36 in generalised pustular psoriasis and beyond. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022 ; 12 : 315-328.
- 2) Sugiura K, et al: The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 : 2514-2521.
- 3) Okada Y, et al: Effectiveness and safety of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis : a single-centre retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2025 ; 105 : adv42879.

「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 曾根三千彦 神谷英紀
齋藤伸治 杉浦真弓 高木宏
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7年6月26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
