

現代醫學

Vol. 72 No. 2

一座談会

- 1 電子カルテをめぐる問題と将来：白鳥 義宗ほか

一特集：スマホ社会の身体・精神への影響

- 19 序文 スマホ社会の身体・精神への影響：平野 耕治
 21 どう守る？デジタルネイティブの子どもの脳：磯村 賢
 25 ゲーム・インターネット・スマートフォンへの嗜癖？～疾患概念の有用性から考える～：吉川 徹
 29 スマートフォン過使用と頸部痛の複雑な関連性：池本 竜則
 33 デジタル機器の過剰使用と近視・内斜視：佐藤 美保

一特集：糖尿病診療の最前線～その治療から合併症まで～

- 38 序文 糖尿病診療の最前線～その治療から合併症まで～：神谷 英紀
 40 我が国における糖尿病の現状と課題：平塚 いづみ
 44 糖尿病の食事療法：行動変容につながる具体的支援と共同意思決定(SDM)：佐藤 史織
 48 糖尿病の運動療法：木島 望美
 52 糖尿病の薬物療法 -イメグリミンと経口GLP-1受容体作動薬を中心に-：杉山 摩利子ほか
 57 糖尿病の薬物療法(注射療法)：長谷川 干恵ほか
 61 糖尿病治療におけるデバイスの進化と実臨床での活用：尾上 剛史
 67 糖尿病～その合併症と併存疾患について～：三浦 絵美梨ほか

一臨床トピックス

- 71 造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト[®]」：石川 裕一
 75 胃癌周術期治療の最新動向：神田 光郎
 80 新しい医薬品を世に出すために：橋詰 淳
 84 コンピューター支援診断および人工知能の画像診断への応用と今後の課題：大野 良治
 95 同種造血細胞移植後GVHD治療の進歩：稻本 賢弘
 99 乳幼児のワクチン接種時における痛み緩和：山田 恒聖
 104 全身疾患としての多囊胞性卵巣症候群-悪性腫瘍リスク、代謝異常・心血管疾患から血縁男性への影響まで-：大須賀智子

一病理の現場から

- 110 マントル細胞リンパ腫の経過中にギランバレー症候群様の多発神経障害を来たした一部検例：中野さつきほか

一グラフ

- 114 眼底所見「⑤黄斑部の異常所見」：平野 佳男
 119 ECGの読み方(10)電解質異常と心電図：渡邊 英一

一オピニオン

- 124 医行為としての病理診断：今日までの歩み：稻垣 宏
 126 十年おおむかし：若林 俊彦

GENDAI-IGAKU

(*The Current Medicine*)

Vol. 72 No. 2

December 2025

CONTENTS

—SYMPORIUM—

- 1 Problems and the Future of Electronic Medical Records : Shiratori Yoshimune , et al.

—SPECIAL FEATURES : The Impact of Smartphone Society on the Body and Mind—

- 19 Introduction: Influence of Smartphone Society on the Physical and Mental Health : K. Hirano
 21 How Can We Protect the Brains of Digital Native Children? : T. Isomura
 25 Addiction to Games, the Internet, and Smartphones? : Considering the Usefulness of the Concept of Disease : T. Yoshikawa
 29 The Complex Relationship between Smartphone Overuse and Neck Pain : T. Ikemoto
 33 Relationship between Smartphone Use and Myopia and Esotropia : M. Sato

—SPECIAL FEATURES : Frontline of Diabetes Treatment～From Treatment to Complications～

- 38 Introduction : H. Kamiya
 40 Current Status and Challenges of Diabetes Care in Japan : I. Hiratsuka
 44 Dietary Therapy for Diabetes Specific Support Leading to Behavior Change and Shared Decision Making (SDM) : S. Sato
 48 Exercise Therapy for Diabetes Mellitus : N. Kijima
 52 Pharmacological Treatment of Diabetes: Focus on Imeglimin and Oral GLP-1 Receptor Agonists : M. Sugiyama, et al.
 57 Advances in Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus: Injectables : C. Hasegawa, et al.
 61 Advances in Diabetes Devices : T. Onoue
 67 Diabetes: Its Complications and Comorbidities : E. Miura, et al.

—CLINICAL TOPICS—

- 71 HemeSight®: A Comprehensive Genomic Profiling Panel for Hematological Malignancies : Y. Ishikawa
 75 Recent Advances in Perioperative Treatment of Gastric Cancer : M. Kanda
 80 To Bring Innovative Medicines from Bench to Bedside : A. Hashizume
 84 Current Statuses and Future Directions of Computer-Aided Diagnosis and Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology : Y. Ohno
 95 Advances in Graft-versus-host Disease Treatment after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation : Y. Inamoto
 99 Interventions to Reduce Pain during Vaccination in Infancy : Y. Yamada
 104 Polycystic Ovary Syndrome as a Systemic Condition: Links to Malignant Tumor Risk, Metabolic and Cardiovascular Disorders, and the Health of Male Relatives : S. Osuka

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

- 110 An Autopsy Case of Guillain-Barre Syndrome-Like Polyneuropathy in a Patient with Mantle Cell Lymphoma : S. Nakano, et al.

—GRAPHS—

- 114 Fundus Findings 「⑤ Abnormal Findings in the Macula」 : Y. Hirano
 119 ECG Manifestations of Electrolyte Imbalances : E. Watanabe

—OPINION—

- 124 Pathological Diagnosis as a Medical Procedure: the Process to Date : H. Inagaki
 126 Ten Years Ago Seems a Distant Past : T. Wakabayashi

座談会 (2025年10月開催)

電子カルテをめぐる問題と将来

【座長】白鳥 義宗^{*1}**【出席者】田那村 收^{*2}****加藤さや香^{*4}****黒田 直美^{*3}****苅谷 敬士^{*5}**

(発言順)

白鳥(座長) 本日のテーマは、「電子カルテをめぐる問題と将来」ということで、電子カルテのメリットやデメリット、これから期待などについてご議論をいただきたいと思います。

電子カルテに関しては、立場や職種によって意見がかなり違うものになると思われますが、それをお気になさらずに忌憚のないご意見をお聞かせいただければ幸いです。本日お集まりの先生方は、実際の現場で様々なことを体験され、指導されていると思いますので、そういう経験を踏まえたお話をいただけたらと思います。

それでは、先ずどういうお立場なのかを交えて、一言ずつご挨拶をお願いできればと思います。

田那村 愛知県医師会で2020年からデジタル関係の理事を担当しております。2020年当時は、まだ電子カルテに関わる大きな問題はなかったと思いますが、その後今日に至るまでに、医療機関に対するサイバー攻撃によって電子カルテが使用できなくなる被害が度々発生しています。その中で、2030年に電子カルテが標準化されるという話題が出てきているというのが今の状況だと思います。私は、日本医師会のIT対策委員で

**白鳥 義宗 氏**

あり開業医でもありますので、その立場から発言したいと思います。

黒田 トヨタ記念病院の副総看護長で看護職の教育全般を担当しています。当院は2023年5月に新病院に移転しましたが、その際に自律搬送ロボットを運用することになり、DX (Digital Transformation : デジタル技術を活用したビジネスや業務の変革)化についてエンジニアと協働して活動するコアメンバーを担当させていただきました。

現在も電子カルテを使っている立場でありますし、病院のDXは電子カルテと切り離せないものだと思いますので、それらに関して看護師として意見を述べさせていただけたらと思います。

加藤 藤田医科大学病院薬剤部で副部長をしております。薬剤師です。私は医薬品情報室という部門において、業務として薬剤マスター(医薬品の基本的情報を含むデータベース)のメンテナンスを担当しております。この業務を長年担当してきたこともあります。また院内においてシステムに関

*¹ Yoshimune Shiratori : 名古屋大学医学部附属病院 メディカルITセンター センター長

*² Osamu Tanamura : 愛知県医師会 理事

*³ Naomi Kuroda : トヨタ記念病院 看護室 副総看護長

*⁴ Sayaka Kato : 藤田医科大学病院 薬剤部 副部長

*⁵ Keishi Kariya : 藤田医科大学病院 医療情報システム部 課長

係した調整が必要な場合には薬剤部を代表して対応しておりますので、その経験を踏まえ、薬剤師の立場としてお話をさせていただけたらと思います。

苅谷 藤田医科大学病院の医療情報システム部の苅谷と申します。現在勤務しているばんたね病院の課長のほか、藤田医科大学4病院の部付課長として、セキュリティポリシー、IT-BCP(Information Technology - Business Continuity Plan : IT システムにおける事業継続計画)、個人情報、システム監査について、病院全体を統括する形で担当しております。

また、関係省庁や他病院から医療 DX に関わる情報やその他の情報も収集し調査なども行っておりますので、こうした立場からもお話ができればと思います。

白鳥(座長) 本日お集りの先生方は、クリニックの医師、看護師、薬剤師、システム部門の事務管理者というように、それぞれ職種もお立場も異なります。立場が違えば見方も変わることになりますので、意見が一致するとは限りませんが、自由にご発言をいただけたらと思います。

座談会の進め方としては、先ずお一人ずつ電子カルテのメリット・デメリットについてご発言いただき、自分もそう思うとか、自分の立場だとそれとは逆に見えるなど、それぞれ現場で感じていることを踏まえて議論していただきたいと思います。

先生方のご発言を各論と位置付けてお聞きした後に、医学部の「医療情報学」の講義では、電子カルテについて医者になる前の学生にどのように教えているのかを、いわば総論として紹介させていただきます。最後に、各論と総論をセットで聞いた後の感想もご紹介いただきたいと思います。

1. 日本における電子カルテシステムの現状

白鳥(座長) まず、日本における電子カルテシステムの現状を見てみます。

図1は、厚生労働省が公表している電子カルテシステムの普及状況です。徐々に普及していますが、令和5年を見ていただくと、病床の規模によっ

て、またクリニックと病院では状況が随分と違うことが見て取れます。本日お集りの3先生が勤務する病院は400床以上になりますので、普及割合は93.7%に上り、大きな病院では電子カルテがほぼ導入されている状況になっています。

一方、一般診療所では55%と半分程度にしか導入されていません。このように状況が全く違っていますので、お立場も違ってくると思います。

図2は、厚生労働省の「電子カルテ・電子カルテ情報共有サービスの普及時期」に関する資料です。現在の普及状況を踏まえた上で、診療所と病院ではこれから工程に違いがあることが見て取れると思います。

これを見ると、導入が進んでいる大きな病院ではシステムの次期更新のタイミングで対応することになるようですし、また普通の病院は早くても5年、長いと7年~8年のスパンで更新していると思われますので、そのタイミングで対応することになるものと思われます。

一方、診療所ではかなり性急に話が進むことになることが見て取れますので、状況が随分と違うものと思われます。

このような状況を踏まえた上で、それぞれの立場で電子カルテのメリット・デメリットをどう捉えているのかについて議論を始めたいと思います。

2. 電子カルテのメリット・デメリット

田那村 私が2000年に開業した当時から電子カルテを導入する話がありましたが、愛知県の三河地域で初めての事例になると、電子カルテは労災の扱いに当時対応できていないという理由から紙カルテでスタートしまして、結局そのまま現



田那村 收 氏

(参考) 電子カルテシステムの普及状況の推移

出典：医療施設調査(厚生労働省)

	一般病院 (※ 1)	病床規模別			一般診療所 (※ 2)
		400床以上	200~399床	200床未満	
平成 20 年	14.2% (1,092/7,714)	38.8 % (279/720)	22.7 % (313/1,380)	8.9 % (500/5,614)	14.7 % (14,602/99,083)
平成 23 年 (※ 3)	21.9% (1,620/7,410)	57.3 % (401/700)	33.4% (440/1,317)	14.4% (779/5,393)	21.2% (20,797/98,004)
平成 26 年	34.2% (2,542/7,426)	77.5 % (550/710)	50.9 % (682/1,340)	24.4% (1,310/5,376)	35.0 % (35,178/100,461)
平成 29 年	46.7 % (3,432/7,353)	85.4% (603/706)	64.9 % (864/1,332)	37.0 % (1,965/5,315)	41.6 % (42,167/101,471)
令和 2 年	57.2 % (4,109/7,179)	91.2 % (609/668)	74.8 % (928/1,241)	48.8 % (2,572/5,270)	49.9 % (51,199/102,612)
令和 5 年	65.6% (4,638/7,065)	93.7 % (609/650)	79.2 % (956/1,207)	59.0% (3,073/5,208)	55.0% (57,662/104,894)

【注釈】

(※ 1)一般病院とは、病院のうち、精神科のみを有する病院及び結核のみを有する病院を除いたものをいう。

(※ 2)一般診療所とは、診療所のうち歯科医業のみを行う診療所を除いたものをいう。

(※ 3)平成 23 年は、宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県の全域を除いた数値である。

図1 電子カルテシステムの普及状況の推移（出典：厚生労働省「医療施設調査」）

(厚生労働省 医療 DX 令和ビジョン 2030 厚生労働省推進チーム 第6回資料 令和7年1月22日)

在に至ったというのがこれまでの経緯になります。普及率について言えば、まだ導入していない45%のうち、これから2030年までにどのくらいの診療所が導入することになるのかを考えると、義務ではなく任意でありますので、かなり難しいことではないかと思います。ただし、2030年以降については、医療の将来に関わる問題であり、診療所を若い医師たちにバトンタッチしていくことになるわけですから、電子カルテ化はやむを得ないのでないかと考えます。

ただ、私自身の場合は継承を考えておりませんので、2030年が終わった時点でも紙カルテのまま診療を続けようというのが今のスタンスです。

一方、地域のネットワークの状況については、岡崎市では医師会を中心にMRIやCTの検査な

どは電子化され、画面を見ながら患者に手術の説明をするようになっています。採血のデータなども全てネットワーク化・電子化されています。

また基幹病院である岡崎市民病院や藤田医科大学岡崎医療センターには、パソコン上で診療を予約できるシステムが導入されています。ただ、明



加藤さや香 氏

電子カルテ・電子カルテ情報共有サービスの普及について(3)

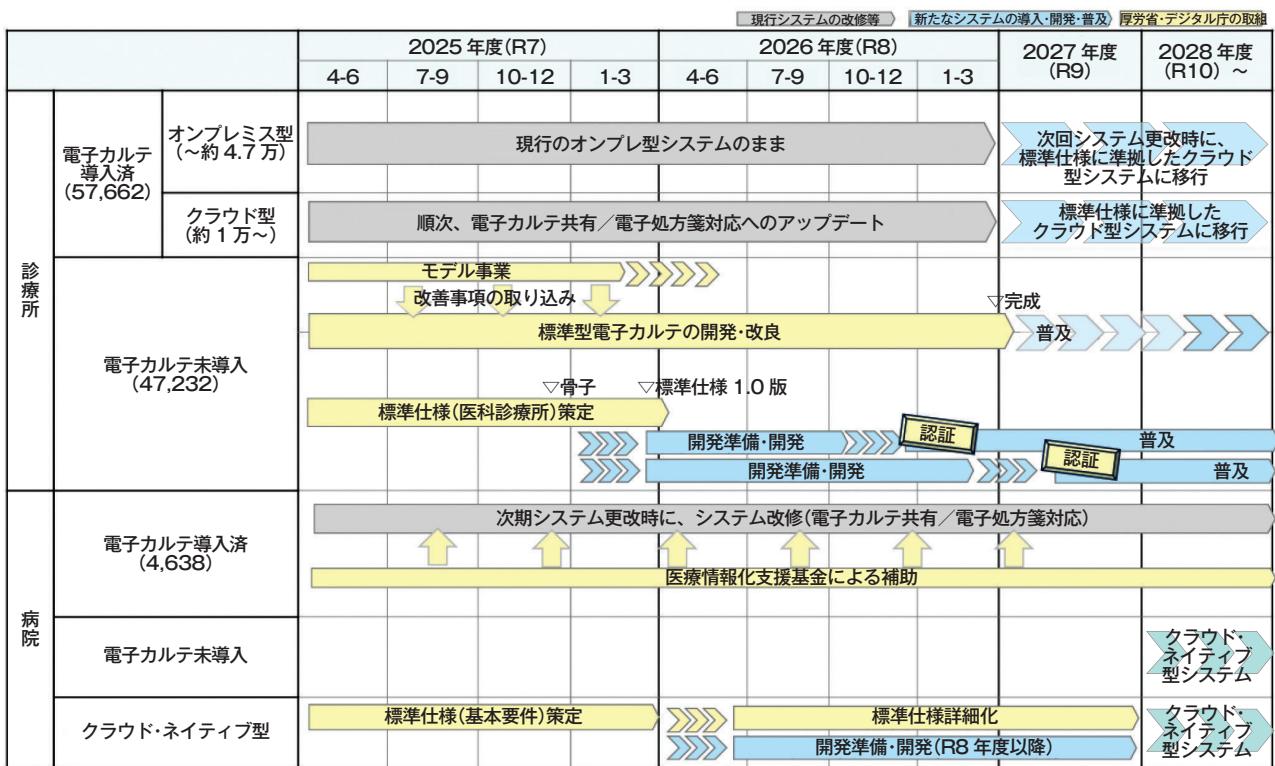


図2 電子カルテ・電子カルテ情報共有サービスの普及について(3)

(厚生労働省 医療 DX 令和ビジョン 2030 厚生労働省推進チーム 第7回資料 令和7年7月1日)

らかに電子カルテがない状況だとしても、今のシステムでもデジタル化にある程度は対応できていると思っています。患者さんに対しても不便な思いを感じさせていないと思います。

黒田 私は紙カルテの時代も経験していますし、初めて電子カルテを導入した時のことよく覚えています。導入に当たり訓練を行うことになったのですが、当時はパソコンが不慣れであったため実際に入力できるのだろうかという不安がありました。しかし、今はパソコンを当たり前に使う時代になりましたので、あまり困ることがない状況になっています。

電子カルテのメリットとしては、業務の効率化が図れるということが大きいと思います。当院には700名近くの看護師が在籍し、様々な職種と多

様なやり取りをしなければならない状況があります。その中で業務の効率化はとても大切なことになります。またカルテが定位置にしかないとなると医師たちが困りますので、電子化されることは大変に良いことです。検査データもリアルタイムに出力され、いち早く治療を開始できることも大



黒田 直美 氏

きなメリットだと感じています。

他にも、カルテの保管にかなりの場所を必要とした以前に比べると、スペースが不要になっています。看護師の業務では、効率化を図る取組の一環として患者さんのベッドサイドでできるだけケアと記録を同時に行うことにしています。これは、日勤者分のノートパソコンを用意しなければなりませんが、徐々に台数を増やし、今では人数分を確保しています。

しかし、ペーパーレス化はなかなか実現できないという状況もあります。といいますのも、看護師たちはプリントアウトした紙を保持し、そこに手書きで記録をして、後でまた記録し直すというようなことが以前はありました。また紙で指示を確認する方法でしたので、リアルタイムで指示を更新する場合は、医師たちがわざわざ看護師に連絡しなければならないということもありました。

現在は、少しづつ改善され、ペーパーレス化が進んできています。指示の確認についても、電子カルテから閲覧し、指示を確認して対応することができるようになっています。一方、デメリットは操作に慣れるまでに時間がかかるところだと考えます。看護師たちは記録や情報収集に時間をかけていますので、少しでも早く対応したいと考えています。そこにDXに役立つ様々なツールが次々と入って来ることになると、それを看護師たちは使いこなさなければなりません。そのため、マニュアルや操作訓練が必要になってくるわけです。今は看護業務の効率化を支援するツールが極めて速いスピードで入ってきてはいるので、看護師たちは適応するまでに時間がかかるのではないかと考えています。

また運用コストが増えることも、デメリットになります。パソコンの購入にしても電子カルテの更新にしてもコストが掛かりますし、改善のためにベンダーにカスタマイズを依頼するにもコストがかかります。

もう一つ懸念していることは、個人情報の取り扱いです。紙でプリントアウトした用紙を漏洩がないように確実に処理すること、また電子カルテは、いつでもどこでも誰でもアクセスできるわけ

ですから、病院職員の高い倫理観を養うことが必要です。

経営的に苦しい病院が多い中で、電子カルテの導入やDXの推進は負担が大きいものになります。便利になればなるほどコストが増えてしまうことは、一つの懸念材料になります。

最後に、災害時の対応に関して、紙カルテの運用訓練を行っていないと紙のカルテがどこにあるのかさえ分からないという問題も生じます。そのことも懸念材料になると思います。

白鳥(座長) メリット・デメリットについてたくさんのこと教えていただきました。確かに、今の働き方改革を推進するうえで、効率化が求められていることは、避けられないことだと思います。

もともと電子カルテが日本に入ってきたのは、チーム医療が大事だという背景がありました。今の時代は、ますますチーム医療によって様々な部門とコミュニケーションを取り、情報を共有することが必要となっています。そのため、大きな病院では紙による情報共有はかなり大変なことになりますので、電子カルテを整備していくという経緯があったと思います。もちろんこれらを実施するためには、設備やコストの問題が生じるため、事務部門や管理部門にとっては大きな悩みになるということだと思います。

実際に、電子カルテやIT機器を導入して業務の効率化を図ろうとしても、業務を変えることはそれほど簡単ではありません。つまり、システムを導入しただけでは効率化が達成されるわけではありませんし、ペーパーレスにもなりません。人間は慣れ親しんだものでやりたいという意識が非常に強いものですから、なかなかすぐには変えら



苅谷 敬士 氏

れないものだと思います。

また、操作については、使いこなしていくためにはそれなりにトレーニングが必要だと思います。電子カルテが導入され始めた当時、最初に問題になったことは、看護師さんの記録の時間がすごく延びたということでした。看護部門では大問題になり今でもその状況が続いているので、我々研究者がAI等を活用してもっと効率化できないかと検討しているわけです。まさにそのようなことが課題になっているというご発言であったかと思います。

私は、病院に電子カルテの導入が始まる前の2000年頃から電子カルテに関わっていますが、当時の病院でも、クリニックで今起きている状況と同じような、電子カルテを導入する・しないという議論がありました。病院に電子カルテを導入すると言ったら、「年配の看護師がみんな辞めてしまうのではないか。とてもそんなことはできません」という話もありました。

このように、業務を変えるということはものすごい抵抗があるわけです。しかし、いよいよ実際に導入してみると、あれだけ反対していた先生が「もう電子カルテなしではやっていけない」とガラリと考えが変わることもしばしばあることです。

災害時を懸念する発言がありましたが、紙のカルテを経験した看護師さんがいないと、「電子カルテしか経験がないから紙ではできません」という話が出るようです。医師も同様で、電子カルテは処方をアシストしてくれますので、「電子カルテがないと医療ができない」という医師もいるようです。

それが良いか、悪いかという議論もありますが、現実は既にこのようになっており、後戻りできない状況になっているのだと思います。

入職して5年目くらいの若い看護師さんは最初から電子カルテがある状況で働いているわけですが、災害時に紙のカルテを使うことになった場合に、対応できると思われますか。

黒田 かなり難渋するのではないかと思います。

私もそうですが、手書きで書く習慣がほとんどなくなっていますので、見読可能かというと疑問

があります。以前であれば、医師たちの文字を見慣れていましたので、「この医師はこう書いている」とすぐに判りました。指示を受けた時に、それが読めるかどうかはとても重要なことですし、また読めたとしても実行までに時間がかかることは問題です。

特に災害時は、指示されたことをリアルタイムに実行しなければなりません。その場合に普段使い慣れていない紙カルテで運用していくことに対してはかなり心配です。

また、看護師たちが記録をどこにどのように記録するかも課題です。どこに看護記録を書けば良いのか分からぬと思います。そのためにも災害時の訓練を実施する時には、少しでも紙カルテに触れる機会を作る必要があるのではないかと考えます。

白鳥(座長) 記録が書けたとしても、電子カルテから情報がどこに飛んでいるかというシステムの裏側のことは、普通では分からぬことです。そう考えると、書いた記録をどこに持つべきか、どこに連絡するのが良いかということを、果たして看護師さんたちが分かるのだろうかと心配になります。

黒田 電気が通るまでにどれくらいの時間がかかるかによります。患者さんがトリアージエリアから検査室へ、病棟へと移動した時に、この患者さんのカルテが「どこにあるのだろう」ということにならないように、患者さんと一緒に動かしていく必要があるということです。

また、当院の災害時に使用するオーダー用紙は複写になっています。それに医師が手書きで指示を記入し、患者とともにオーダー用紙が移動し指示を実施していきます。1枚目はカルテ保存用で、2枚目が看護師や検査部門が指示を実施し用紙を保管し、3枚目は医療事務で保管します。保管部署は用紙に記載してありますが、患者さんの移動の際にオーダーが途切れいか気がかりです。そのため、現在、災害訓練とともに紙カルテ運用の訓練を行っています。

座長 複雑な仕組みになっているだけに、単純には行かないことになると思います。最近、某ビー

ルメーカーや事務用品通販会社がハッキングされてシステムが止まった事例では、紙の伝票では対応できずに受け付けができない状況が生じています。同じことが病院でも起きてしまうのではないか。確かに、昔は紙を使っていたのだから紙でできなくはないが、それを上手にこなせるかというと、もうこなせる時代ではないと言うことができます。いろんなことが複雑になり過ぎて、無理であることが予想されているような気がします。それは、メリットでもありデメリットでもあるということなのかもしれません。

加藤 黒田先生のお話に大いにうなづけるところがあり、使い手側としての意見として重なるところが多々あります。

私も紙カルテを経験しております。入職時には処方のオーダリングシステムが既に導入されており、処方箋のデータは届くのですが、患者情報は紙カルテに書かれている情報をよりどころにしていました。処方箋の内容を確認するにしても患者情報が全くわからないので、電話して確認しても合点がいかない場合には、診療が終わった後で紙のカルテを見に行ってようやく確認できたという時代がありました。

それが今では情報共有ができますので、電子カルテを見た途端に「こういう理由で処方をされているのだ」ということが分かり、納得して調剤ができるということは大きなメリットです。検査値なども即座に見ることができ、それこそ「無いということは考えられない」という状況になっています。

もともと紙カルテの頃は、紙カルテは「医師と看護師のもの」であるとされ、薬剤師の患者指導記録は別の冊子として書いていました。そのため、電子カルテの導入が決まった時には、薬剤師の指導をこれに載せて良いのだろうかと議論になったほどでした。結果的には載せていただくことになったわけですが、薬剤師からすれば記録を医師や看護師さんにも見ていただいて患者さんの状況を共有できるようになり、チーム医療に参加できるようになったことに電子カルテのおかげもあるのかもしれません。

栄養士さんの記録を拝見することも、この患者さんは「こういう状況だからこの薬は飲めない」ということが分かることになるなど、多職種で様々な情報を共有できるということが一番大きなメリットだと思っています。

薬剤マスターの管理について言えば、私がメンテナンス作業に従事し始めた頃に比べると、今では処方の入力を制御するシステムが随分と追加されていると思います。「電子カルテが止まつたら処方することができない」と言う医師の話が先ほどありました。現在では誤った処方がされないような例えば上限量を超えた場合エラーになり止まるというようなシステムを整備されており、常時には安全面で非常に助かっています。それも大きなメリットではないかと思っていますが、一方で災害時には電子カルテなしでは処方できないということがおこります。

また現在は本体の電子カルテ以外にも、手術室や救命部門などがそれぞれの部門でシステムを導入しています。本体とうまくリンクすることで病院内のすみずみの情報までカルテを通じて見ることができることも大きなメリットだと思います。

一方、薬剤部としてのデメリットであり困りごとになりますが、これだけの整備を行おうすると、メンテナンスに必要となる人足がどんどんと増えてしまうことが挙げられます。最初は一人のスタッフが片手間で行っていればよかったものが、今では数人が状況を把握していないと対応できないことになっています。業務は電子カルテにかなり頼って運営されていますので、医師が何かをしたいとなった時に特定のスタッフがいないと処方入力すらできないという状況が作り出されています。こうした管理面における人足をどのようにコントロールしていくというところが部門としての課題だと思っています。

院外処方の患者さんの情報が院外薬局から提供されることがあります。これは医師へ伝えるものとなります。電子カルテでは、この情報をスキャンして保管しメッセージを送っているのですが、情報をとりあえずその中に入れておきさえすれば、「みなさん、見てくれますよね」と、電子カルテがあ

ることに安心しきっているという状況が生じています。これは使い方に関することになりますが、問題だと感じています。

先程、紙カルテの運用がまだ残っているとのご指摘がありました。当院もそうなのですが、安全面を考慮していろいろなシステムを導入していくだいているものの、電子カルテでは対応しきれない部分があることも事実です。特に、薬剤に関する細かな指示などは電子カルテには書けないことが多くあるために口頭で指示することや紙で書くことになっていると思われます。今後は細かなところまでの対応は難しいのかもしれません、電子カルテでは対応しきれないことを運用面でどのようにカバーしていくのか、電子カルテがあることを前提とした上での運用面の見直しが課題になってくると思います。

白鳥(座長) 薬剤部は、様々な部門と横の繋がりを持たないといけませんし、多職種との連携やチーム医療を行う上で情報共有が非常に重要なことだと思います。それが電子カルテやITを活用することによって可能になってきているということであったと思います。

医療安全面から見ると、ITを活用することはメリットがかなり大きいということになりますか。

加藤 そうだと思います。先生方が電子カルテに入力する際には、禁忌処方や最大量などに関するチェックが何段階にも入っています。用量用法もデフォルト用法設定から適した用法が選択できるようになっています。

その上で薬剤部のシステムに送信され、薬剤部門システムでもチェックをかけた上で最終的に薬剤師が処方監査し、安全面が担保されています。ここに頼っている面も多いため、災害時にこのシステムが破綻したら、我々薬剤師はきちんと監査できるのだろうかという心配な面もあります。ただ、電子カルテがない頃と比べ、一定基準の安全な処方が担保されていると思われますので、この点は大きなメリットだと思います。

白鳥(座長) メリットは大きいが、その反面、メンテナンスを担う人が大変だというお話をありました。また、システムを過信して、「見てくれて

いるから問題はない」と思う一方で、「本当に見てるのだろうか」と心配になることもあります。日常的に使うEメールも同様です。出したから大丈夫だと思っていますが、本当にそれを相手は見ているのだろうかということはあり得ることです。それと同じようなことだと思って伺いました。
刈谷 メリットとしては、情報共有が大きいものだと思います。それを狭義と広義で捉えると、狭義としては院内におけるパソコンの中の情報共有になります。一方、広義としては診療所の先生方による地域連携を含めた共有になると思います。紙カルテで動いてきた地域の共有については、電子的なものが発展したことでスピーディーにできるようになったことは大きいことですし、患者さんに負担をかけないということもメリットだと思います。安全面についても、とても良いものだと思います。

またこれまでの議論にはなかったことですが、電子カルテ情報の二次利用が挙げられると思います。国は電子カルテの医療情報を二次利用することを可能として利活用を推進しています。医薬品の安全性検証や研究開発などに電子カルテ上のデータを活用できるようにすることは、将来的に治療につながることでもありますので、前向きに捉えることが必要だと思います。

一方、デメリットについての説明は少し長くなるかもしれません。まず、私どもの部門では、予算の要求に関わる課題として、導入費だけでなく毎年の保守にかかる費用が挙げられます。今や電子カルテに慣れてしまった時代でもありますので、電子カルテの利用を継続できるように保守するための費用はどうしても必要です。しかも導入しただけで済むわけではなく、毎年支払わなければならぬ保守費用はかなりの高額になっており、病院経営に相当な負担がかかっていると思います。

災害に関連することでは、本院の防災委員会で災害時用カルテの作成に関わった時のことですが、医師に昔ながらの紙カルテの記載をお願いしたところ、放射線や採血などの検査記録について全く書くことができないということがありました。そこで、チェックボックスから選択肢を選ぶ方式や

検査項目を限定することなどを検討し、作り直すことになりました。

ここで一番困ったことは薬剤です。電子カルテを使うと薬剤は容易に選択できるために、先生方は薬剤名を正確に覚えていないようで、全く書けないこともあります。また分量も何ミリグラム単位までは書けない状況もありました。

薬剤の処方は災害時には大きな問題になりますので、これをシステム化して業務をサポートするものを作る必要があります。ただし、災害用のものは収入にならないことも多く、それに費用をかけ過ぎると経営にも関わってきますので、優先順位をつけバランスを取りながら行うことが必要だと思います。国は災害対策の一環としてBCPの策定を支援していますが、病院に対するサポートが少ないことも問題だと思います。

先程の災害時における看護師さんの話をお聞きしまして、私どもの災害時用の伝票の作成時には看護師さんが関わる伝票に関する話題が全く出ていなかったことに気づきました。薬剤の処方箋の流れについては熱心に検討されたのですが、看護師さんの業務の検討が抜け落ちていたと思われます。この件は、しっかり持ち帰って検討し直したいと思います。

入力操作に関しては、先生方からの問い合わせやクレームはよくあることです。「入力ができない」、「時間がもったいない」ということで、結局のところ入力に手間が掛かるために、患者さんと向き合う診察時間が失われると言われることもあります。モニターに向かって入力する時間ばかりが多くなると、患者さんとの信頼関係に影響が生じるのではないかと懸念しています。

最後になりますが、医師たちが電子カルテに頼り過ぎていると、災害時のような電子カルテが使えない状況が生じた場合に、果たしてどれだけの医師が紙のカルテを書くことができるのだろうかと懸念しています。

白鳥(座長) 今はどの病院も赤字であるため、高価な電子カルテを導入できないという話はよく聞いています。更新のたびにお金がかかり、メンテナンスにもお金がかかるため、「安いカルテに替

えられないか」、「値段半分のカルテに替えたら何が違うのか」といった問い合わせを様々な病院から受けています。管理部門としては、その辺りに苦労しているのではないかと思いますし、経営側からは「コストを下げろ」と言われ、現場からは「もっと良いものにしてほしい」と言われるジレンマもあると思います。

実際のところ、値段の安いものを導入したとすると、業務が大きく変わることになるでしょうか。
苅谷 電子カルテのベンダーは、病院ごとに医師や医療従事者から課題や要望を聞き取り、病院の運営形態に適したパッケージとして販売しています。標準的な仕様のものを使えば安価になると思いますが、「安からう悪からう」というように立入検査時に指摘される可能性があるような不安になるものもあります。

私も地域連携で関わっている診療所の先生から、お薦めの電子カルテについて尋ねられことがあります。診療所に適した電子カルテということになりますと、院内にサーバーを置かずにクラウド上で電子カルテを管理するクラウド型の電子カルテは、比較的安価だと思います。利用できる機能があらかじめ決まっているために導入コストを抑えられるわけです。機能をカスタマイズしにくい部分はありますが、なかには初めからオプション機能が用意されていて診療内容や業務フローに合わせて機能が追加できるものもあります。大病院ではカスタマイズしたものを見ますが、診療所では電子カルテを運用に合わせるのではなく、電子カルテに合わせて運用するといったことも必要ではないかと思います。

当然、イニシャルコストやランニングコストのほか、およそ7年から10年までの間に更新することになるですからその費用も含め、様々な角度からコストを考えて計画的に導入することが大切だと思います。

白鳥(座長) 安くしようと思うのであれば、きめ細かいカスタマイズではなく、標準的なパッケージを導入するほうが安くはなるが、そうすると今までの業務のやり方が変わってしまうため、我慢しないといけない部分が生じるということでした。

またメンテナンスの大変さについては、病院側がある程度メンテナンスを担えばそのコストを抑えられますが、逆に外部の業者さんに頼むとコストがどんどん高くなってしまいます。ただでさえ業務が大変なのに、メンテナンスまで部門で行うことになると、病院はかなり大変になると思います。

もう一つ個人情報については、ハッキングの問題などがあるため、計画的に整備していかないといけません。そういう基盤部分にお金をかけていかないと、結局ハッキングや個人情報の漏洩などが起きやすくなってしまいます。安からう悪からうになってしまいかねない、その辺は大変悩みどころなのだろうと思って聞いておりました。

病院の苦労話がこれまで出てきましたが、クリニックの先生からすると如何でしょうか。

田那村 大学病院の医師たちが紙カルテを使う医師のところにアルバイトに行った時に、書き方が分からぬという話はよく聞くことです。処方箋はもちろん紙で指示するわけですが、薬が同じ处方であれば分かるという程度のために、処方箋を発行するにしてもスムーズに行かないという話を聞いています。

開業医の立場として、国はいま災害医療のためにも電子化を進めているわけですが、皆さんのお話を聞くと、電子化するほうが災害だと思われるほど、大変なことになるのかと思った次第です。

災害医療では、少なくとも3日分程度の電気を確保することが規定されていますので、その間電子カルテは動くものと想定されています。しかし、能登半島地震のような大災害時には全く機能しなかつたために、紙のカルテを使ったようです。ただ、幸いなことに紙カルテを経験する50歳以上の医師たちがDMAT(災害派遣医療チーム)に参加していたこともあって、問題なく対応できたと聞いております。また処方についても、レセプト上の処方箋の内容さえ分かれば、慢性疾患の患者さんへの薬の処方もできたと聞いております。国は電子処方箋や電子カルテを開業医に推奨していますが、導入するほどのものではないと思っています。何故なら、将来的には電子カルテのデータ

をビッグデータとして蓄積する計画もあるようですが、災害時の話を聞けば聞くほど、やはり紙カルテの方が便利であると思うからです。

かつて勤務していた聖隸三方原病院では、1990年にはすでに院内の処方箋は電子化されており、処方量をオーバーすると入力できないという仕組みに驚いたことを覚えています。その後に赴任した幾つかの病院では手書きが主流であり、なかには先輩の医師たちが電子カルテに強く反対して、導入がなかなか進まない状況が1990年代にはありました。当時はそういう状況でしたので、電子カルテは遠い将来の話だと思っていました。

現在、厚生労働省はHL7 FHIR(Fast Healthcare Interoperability Resource: 医療情報交換のための実装しやすい新しい国際標準規格)を活用した電子カルテ情報共有サービスの普及を目指し、全国10カ所でモデル事業を実施しています。愛知県からは藤田医科大学が採択され、共有を開始しています。しかし、各所で問題が生じてうまく進んでいない状況があるようです。病院と開業医の双方が情報を共有できる環境を整備していないと実現できないですから、2030年のシステム稼働はとても難しいものだと感じています。

日本医師会でも、医療DXを適切に進めるための大前提として「誰一人、日本の医療制度から取り残さない」ということを掲げていますが、目標年度の2030年がやや怪しくなってきている感じがしています。皆さんのお話を伺っても、電子化をこのまま進めても良いのだろうかと改めて思いました。

開業医の立場で言えば、情報共有は院内にいる数名のスタッフとできれば良いわけでありまして、病院のようにネットワーク化する必要は全くないのです。書いてある文字が分からなければ、「先生、これ何と書いているの」と聞けば簡単にフィードバックできるわけです。

処方箋発行時の処方内容については、例えば1日の使用量を書くのか、あるいは1回量なのかが決まっていないことが今問題となっています。私どもの診療所でも時々あることですが、1日量で書いて出すと、国の指示は1回量で書くように

日本の電子カルテシステム進化の歩み

1980年代後半

黎明期：部分的システム化
医療情報システムの基盤となる部分的なシステムが登場。主に事務終理の効率化を目的とした導入が始まる。

レセプトシステム 医事会計システム スタンドアロン

2000年代後半

拡大期：中小病院への普及
大病院での成功事例を受けて、中小規模の病院やクリニックにも電子カルテシステムが普及開始。

ASPサービス クラウド化 標準化推進 相互運用性

1990年代

発展期：診療支援システム導入
医師の診療業務を支援するシステムが本格化。オーダーの電子化により医療安全性と効率性が向上。

オーダーエントリーシステム 部門システム ネットワーク化 PACS導入

2010年代

成熟期：地域連携・情報共有
地域医療連携の推進により、病院間での情報共有システムが発達。患者中心の医療情報管理が進展。

地域医療連携システム PHR HLA FHIR モバイル対応

2000年代前半

統合期：電子カルテ本格導入
厚生労働省の通達により電子カルテが法的に認められ、大学病院を中心に本格的な導入が開始。

電子カルテシステム HIS統合 電子署名 法制度整備

2020年代

変革期：AI・DX時代への対応
AI技術の活用、オンライン診療の普及、データヘルス計画推進により、医療DXが本格化。

AI診断支援 オンライン診療 医療DX 全国医療情報プラットフォーム

図3 日本の電子カルテシステムの進化の歩み(Claude Sonnet 4.5 作成)

なっていますと薬局から電話がかかってくることもあります。これは電子化に関わることではなく、基本方針に関わる問題になりますが、こうした統一化されていない問題があるとするならば、電子化を標準化させるための決め事はまだまだたくさんあるのではないかと思いました。

最後に、紙カルテが書けない大学病院の若い医師たちの多くは、デジタルネイティブ世代に該当しますので、彼らが災害時にどれだけ活躍してくれるのだろうかと改めて思った次第です。

白鳥(座長) 万能なツールはないということであって、これから進化させていかなければならぬというお話であったかと思います。

電子カルテを開発している立場からすると、問題は技術ではなく、教育やルールに関するものに多いように思います。技術は解決済みなのに、それ以外の整備ができないために、工程表通りに行かず後にろにずれ込むことになることが多いと感じています。

3. 大学で教える電子カルテについて

白鳥(座長) ここから、電子カルテについての大学医学部での講義内容を紹介したいと思います。

【図3】は、AIに「日本の電子カルテシステムの進化の歩み」をまとめるように指示して作らせた資料です。AIは必ず正しいとは限りません。質問を変えた途端にガラリと変ることもありますので、たまたまこれが出てきたという理解で見ていただきたいと思います。

これによると、1980年代後半に部分的なシステム化が進み、レセプトシステムや会計システムが作られました。90年代になると、オーダーエントリーシステム、診療支援システムが導入されるようになって、部門システムとの連携が始まりました。この頃から、チーム医療や部門との連携が話題になりました。いよいよ2000年代になると、電子カルテの本格導入になります。2000年代後半になって、大きな病院だけではなく様々な医療

機関に入り始め、2010年代になると地域医療連携システムが始まります。先ずは病院の中で部門間の連携が進み、徐々に地域での連携を進めようということになっていきます。しかし、まだまだ連携は十分なものではなく、仕組みも不十分なものであったと思います。さらに2020年代になると、AIが入って来るというのがこれまでの流れということになっており、大きな誤りはないかと思います。

ところで、電子カルテを記載する方法として、日本ではPOSシステム(Problem Oriented System: 問題志向型システム)により、SOAP(Subjective: 主観的情報, Objective: 客観的情報, Assessment: 評価, Plan: 計画[治療])で分けて書くことが推奨されています。

では、何故SOAP方法で分けて書くことになったのでしょうか。それは、Lawrence L.Weed博士がSOAPで分けて書くと、コンピューターに分かりやすいと考えたからと言うことができます。約50年前の1968年にNew England Journal誌に投稿した論文で提唱されました。それまでは、SOS(Source Oriented System)という、いつ何が起きたのかを時系列で書く仕組みが一般的なカルテの書き方でした。それに対し、患者さんの問題点を明らかにして、いかに早く良くするかにフォーカスするほうが良いと考えて、POSシステムを提案したわけです。

Weed先生のすごいところは、当時はまだ電子カルテがないにもかかわらず、将来コンピューターでカルテを書く時代が来るだろうと電子カルテの出現を予測したことにあります。その時に、コンピューターは今で言う「構造化データ」(あらかじめ定義された形式で整理されたデータ。主に行と列からなる表形式で保存される)でないと理解しにくいと考え、カテゴリー別に記載して構造化データとしてSOAPに分けて書くべきだということを提案したのです。

それを、日本に最初に紹介したのが、100歳を超えてなお現役で頑張られた聖路加国際病院の日野原重明先生です。日野原先生には、札幌で開催されたPOS学会の教育講演に招かれた時に一緒

に写真を撮って頂きました。その教育講演で、私は若気の至りから「もうPOSは古い」と発表したところ、それをWeed先生が通訳付きで聞いていました。

講演の主旨は、「構造化データにしてSOAPで分けて書いただけではコンピューターは分からない。もっとコンピューターに分かりやすいデータにしないといけない」というものでした。さすがに怒られると思っていましたが、先生は非常に懐の広い方で、「その通りだと思う。50年前(その時からすると30年前)は、コンピューターも十分な機能がなかったのでそう考えた。しかし今の時代になってみれば、これではダメだと私も思っている。どうしたら良いか、会社を立ち上げて検討しているところだ」と言っていただきました。ススキノの料亭でディスカッションをさせていただきましたが、残念なことにこの時がWeed先生の最後の来日となりました。

このようなことを背景に、カルテは電子カルテであれ紙のカルテであれ、日本ではSOAPで分けて書くことになっていますが、SOAPで分けて書く、書かないに関わらず、要するにコンピューターに分かるようにしようということで、日本では書いているということです。または患者さんの問題点を早く解決するためにカルテを書くというところから始まったのです。つまり、業者のために書くわけでも、アリバイを残すために書くわけでもなく、患者さんの問題を解決するために書くということが大前提がありました。

私がカルテに関わるようになった2000年頃に作成した電子カルテの進歩に関する資料(図4)ですが、電子カルテはワープロ機能を持つ段階からデータを集めてきて診療支援する段階へと進歩し、最終的には意思決定支援のAIが入ってきて、医者に提案してくれるような時代になることを示し、そのためには15年から20年はかかると予想しました。

しかしこの予想は、当時多くの企業から信用されずに揶揄されたこともあります。ところが20年が経過した現在、予想通りになってきていると感じています。当時説明を聞いていたベン

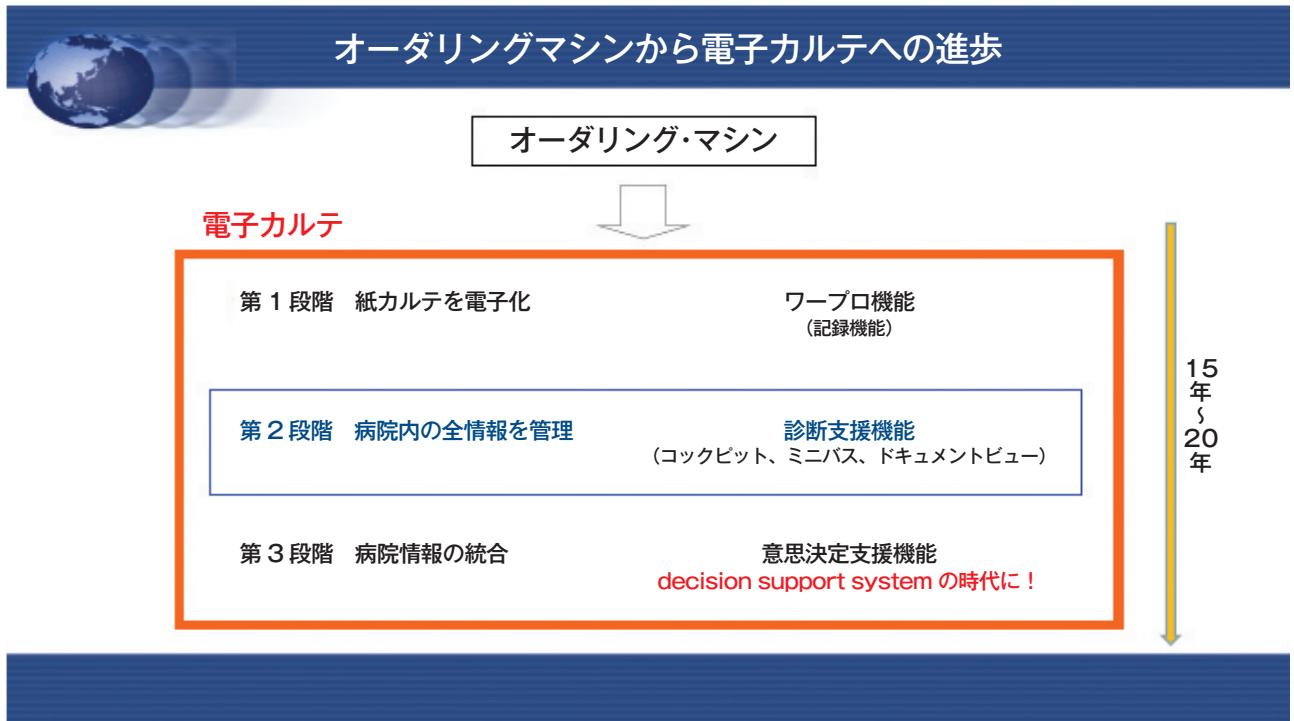


図4 オーダリングマシンから電子カルテへの進歩（白鳥作図）

チャー企業は、今年私どものAIを診療支援に導入することが決定しています。いよいよそういう時代が来たということです。どうすれば医療の問題を早くに解決できるのかということについて、20年以上継続して取り組んできましたし、Weed先生の時代からすると50年以上をかけて取り組んできた経緯があることを前提として理解するようにと学生には教えています。

では、実際に何ができるようになったのか、少し見てみたいと思います。例えば、中国のメーカーはドクターがこれまで数分間かけて書いていたレポートを、AIを活用してわずか数十秒で仕上げることができる技術を製品化したと宣伝しています。

私の研究室でも、スタッフが薬の有効性をAIでシミュレーションする研究をしていますが、ほぼ解析できるところまで来ています。いよいよ診療を支援してくれる時代になるだろうと思っています。

また、ITや医療情報分野で注目されている技

術の一つに「デジタルツイン」があります。患者さんの身体データを全て取得してデジタル上に同じものを再現し、将来どうなるのかをAIでシミュレーションするものです。薬の効き目だけでなく、生命予後(病気や治療後の生存に関する見通しや予測)を予想できることになるため、GoogleやAmazonなど大手の企業がしのぎを削って開発に取り組んでいます。特許が取れると莫大な富が得られるため、世界中で研究されデータが集められている状況です。

そういうことが実現すると何が起きるのだろうかというと、我々は医療が大きく変わるだろうと予想しています。

病気は遺伝的要素と環境要因の相互作用によって発症するということは、これまでの医学の歴史からおそらく間違いないことだと思います。一方、多くのデータを集めてシミュレーションができるようになってきたら、病気が発症する前に介入して病気を治せば良いという時代に入ると予想しています。すでに今でも検査により大腸ポリープが

見つかったら、癌になる前に取ってしまえば癌にはならなくて済むわけです。他の病気も同様で、数年後に糖尿病になることが判ったら、糖尿病になるのを待つ必要はなく、食事指導をすることや、早い段階から薬を飲んでもらって糖尿病にならないようにすれば良いという時代になると思います。既に、有名な女優が癌になりやすい遺伝子を持っているからと、予防措置として手術したという例が出てきているわけです。

これからそういう時代に入ることになるなら、医療は病気になってからスタートするのではなく、病気になる前に、病気になりそうだから何かをしようという時代になります。ある疾患にはこの薬を飲むということでなく、あなたの病気にはこれを飲んだほうが良いし、別の人と同じ病気であるが別の薬を飲んだ方が良いという時代になってきます。データを集めてデータに基づき対応していく時代になると思います。

かつて、EBM (Evidence-Based Medicine : 根拠に基づく医療) ということが盛んに言われました。他人が書いた論文を見てエビデンスとし、他国の人たちのデータでエビデンスを出して治療方針を決定するという時代がありました。しかしこれからは、自分の国、あるいは自分の病院のデータでエビデンスを出して治療しようという時代になってくるのだと思います。

その時に問題になるのは、データをきちんと取っていないと間違いが起こるということです。新型コロナウイルスの流行によって、同じ薬・ワクチンを使用しても世界中で致死率や生存率が全く違うということが明らかになりました。それは、同じ薬であっても社会環境や医療体制などの違いによって状況が違ってくるということを示唆しています。

では、日本のデータはどうなのなのでしょうか。これに関しては、米科学誌「サイエンス」が日本の論文は嘘ばかりという内容の特集^{*}を組んでいます。STAP細胞事件(STAP細胞の発見に係る論文捏造事件)やディオバン事件(高血圧治療薬ディオバンを巡る臨床研究不正事件)などが起きたように、日本はデータに対する管理が甘すぎるので

信用できないという内容でした。

※「嘘の大波」("Tide of lies" Vol. 361, No. 6403, 2018年)

また、日本の医薬品や医療機器などの承認審査を行う(独法)医薬品医療機器総合機構(PMDA)がいくつかの日本の代表的な病院のデータを集め、その整合性を調べたところ、一部の検査値などでは55%程度しか整合性が取れていないと報告しています。単位や測り方が違うローカルルールで作られているデータを、単純に集めてきただけでは比較検討ができないというわけです。これでは数字だけを集めたとしても意味がないことになるわけですが、PMDAがきちんと整合性を取れるように精査すると、ほぼ100%揃うというのです。このことが意味することは、病院がきちんとデータを管理していないということです。これから時代きちんとデータを集めてこないと、間違ったシミュレーションにより問題になるという時代が来るということです。

現在、IT技術がものすごい勢いで進歩していますが、医療にITを活用するためには、そのための制御が必要となっているのです。

諸外国はこのことにいち早く気づき、例えばアメリカでは、100近く大学で医師の再教育プログラムが実施されています。これからの時代は、医師はITが分らないと医療ができない。アメリカの医療情報学会は、医師の3分の1を医療情報の専門医にしたいと考えているようです。これから時代はITが重要になるために、ITがないと、あるいはデータをうまく使えない医療ができない時代に入ると考えられているということです。

日本の大学で「医療情報学」を教えている立場としては、「あなたたちはそもそも何のためにカルテを書き、そのデータを何のために集めようとしているのかをもう一度考えなさい」と、それが基本であることを学生に教えています。

このように考えていけば、カルテは電子化せざるを得ないし、そのデータを利用してもっと良い医療を行おうとすることは、今や世界の潮流なのです。日本が何周も遅れてしまうことを考えないといけないということなのです。

では、慌てて取り組まなければならないので

医療の電子化に取り組んで成功した国の代表的な事例

1. デンマーク

デンマークは国連の世界電子政府ランキングで2018年、2020年、2022年の3回連続で世界一位を獲得、医療電子化の最先進国。

発展の段階：

1968年：CPR (Central Persons Registration) ナンバーが導入され、全国民に個人識別番号を付与

2003年：「sundhed.dk」という公式健康情報ポータルを開始

現在：電子カルテ普及率ほぼ100%を達成

成功要因

国家戦略としての位置づけ：ライフサイエンスを国策として最重要産業と位置付け、政府全体での計画を立て、多額の政府予算を投入

医療制度との親和性：かかりつけ医制度を採用し、総合診療医がゲートキーパーの役割を果たすシステムで情報の一元化が容易

国民意識の高さ：デンマークでは「医療の発展に貢献したい」という公共意識が根付いている

2. フィンランド

2010年以降導入されたKantaにより、患者自身によるデータの閲覧が可能

発展の段階：

2007年：医療情報アーカイブ「KANTA」を設置し、個人の診察情報をデータ化して全国規模で一元管理開始

2010年：Kanta システム基盤完成

2017年：電子処方箋システムが本格運用開始

成功要因

長期的視点：フィンランドはデジタル化の先進国で、政府は2022年の国連の電子政府ランキングで2位

包括的システム：電子カルテの情報を共有できるよう医療機関の間はネットワーク化され、公式健康情報ポータル「Kanta」で一元管理

3. 両国に共通する成功要因

1. 国家戦略としての位置づけ

両国とも政府主導で医療電子化を国家戦略として推進し、長期間にわたって継続的な投資を実施

2. 国民合意の形成

フィンランドにおいては「情報化社会への転換」はすでに前提事項となり、国民的な合意をもって医療分野を含むデジタル化政策が進められている

3. 段階的な導入

急激な変革ではなく、数十年をかけて段階的に電子化を推進

4. 個人識別システムの早期導入

両国とも個人識別番号制度を早期に導入し、医療情報の一元化基盤を構築

5. 医療制度との整合性

既存の医療制度（公的医療保険制度、かかりつけ医制度など）と電子化システムが親和性を持つように設計

これらの事例から、医療電子化の成功には技術的側面だけでなく、国家戦略、制度設計、国民合意、そして長期的な視点が不可欠であることがわかります。

図5 医療の電子化に成功した代表的な国々の事例(Claude Sonnet 4.5 作成)

でしょうか。

図5は、AIに医療の電子化に取り組んで成功した代表的な国を挙げなさいと指示したところ、デンマークとフィンランドが選ばれたことを示しています。AIが選んだ両国に共通することは、医療の電子化を国家戦略として位置付けて、国民の合意を得ているということです。そのためには、国の丁寧な説明が必要になること、また、段階的に導入することが重要であり、数十年かけて推進するぐらいの長い話でないと上手くいかないということを、成功の要因としています。

確かに、周囲遅れの日本においては慌てて取り組む必要があるという国的事情は分かりますが、丁寧な説明を行い、かつ段階を踏んで導入していくことが不可欠であることは、歴史が物語っていると思います。この先の医療を考えるとやらざるを得ないこともありますので、どのようにして上手くやっていくのかを考えるべきだと思っています。

このように、単にITを導入しさえすれば良いということではないということを学生には必ず教えるようにしています。

しかし一方では、実際の現場から見るとそれほど完璧なシステムはないし、理想的なことばかりが起きているわけではないということも言えるかと思います。

最後に、大学で教えている歴史的かつ総論的なことを踏まえた上で、現場で起きていることと照らし合わせた時に、これから先私たちはどのようなことを考えていく必要があるのかということについて、それぞれの先生からコメントをいただきたいと思います。

苅谷 様々な課題があると思いますが、私の立場から特に意識したいのは、データの活用に関して「標準化」が一つのキーワードになるのではないかということです。当然のことですが、標準化をしなければきちんとしたデータを取ることができないですから、標準的にデータを取れる状況を

作っていくことが大切です。例えば、検査に使う機器によっては基準値が違うこともありますので、データマネージャーによるチェックやマスタメンテナンスによるデータの整備はとても重要になります。

しかし、現状はこの標準化に対する意識はまだまだ高くないと感じています。また、電子カルテが全ての診療所や病院に導入されているわけでもありません。そのために、国は医療機関のDX化を積極的に推進し、電子カルテの標準化や標準型の電子カルテの導入を進めていると思っています。

標準化に取り組むことは、AIの活用に比べると身近なことでもありますし着手しやすいことではないかと思います。AIの活用はハードルが高そうですし、AIを導入するためにも標準的なデータを如何に集めることができるかが鍵を握ると思います。先程、サマリーの作成にAIを活用したことで時間を大幅に短縮できたという話題がありました。その背景には多くの先生方がきちんとサマリーを書いてきたことがあるわけです。その結果としてデータが蓄積され、蓄積されたデータのお陰で時間の短縮につながったというわけです。

このように、2030年の標準化に向けて考えなければならないことは、元になるデータをどのように集めていくのかを強く意識して取り組んでいく必要になると思います。

加藤 パッケージとして販売されているものに要望を加えていくと、かえって自分たちを苦しめることになることになるのではと感じています。逆に運用をよりシンプルにすれば、電子カルテもシンプルなもので対応できることになるのではないかと考え、最近は運用を変える方向で取り組んでいます。

白鳥先生のご指摘のように、データをきれいにしてきちんと整備していくことが、将来的に良い医療の提供につながるということを考えると、今あるカルテをシンプルなものにして、運用に関する方針を少し変えることによって、上手くいくことになるのではないかと、その必要性を感じながらお話を聞いておりました。

今の診療科や部門では、それぞれが好き勝手に

電子カルテを書いている印象があります。しかし、一定のルールを基に電子カルテを記載すれば、職種をまたいだ複数のスタッフがその情報にアクセスすることができ、またそれをデータとして抽出することが可能となり、そのデータを患者安全のためのチェック機構として使用することができます。記録の書き方にも指示の出し方にも、運用面で電子カルテを上手に使っていくことが、将来的には医療の質の向上につながるのではないかと思います。このように、私たちも使い方を考えながら進めていく必要があると感じました。

白鳥(座長) システムを開発している立場からすると、まさにその通りだと思います。運用をシンプルにすることが重要なのであって、まとまりなくいろいろなものを作ってしまうと、絶対に上手く行かないと思います。そのため、SEたちには「現場の要望通りに作らないように」と言っています。それは要望を無視することではありません。現場は様々な例外があるからと言って、例外を山ほど出してくるものです。しかし例外があるごとに対応する仕組みを作っていたら、使う側はそれらを全て覚えなければならなくなってしまいます。そうではなく、できるだけシンプルに使えるようにするための仕組みを作っていないと、結局はエラーが出るし、間違いが起きることに繋がります。つまり、言われた通りに作るのではなく、それを咀嚼して、「どのように業務を整理すべきか」、または「どのようにシステムをシンプルにするか」を考えなさいということが、SEの教育にはとても重要なことになります。

今まで多くの病院がカスタマイズで苦労していましたが、ようやくシンプルな仕組みを作ることが重要であると認識できるところまでたどり着いてきた時代ではないかと思います。

黒田 切り口が少し違うかもしれません、白鳥先生の説明をお聞きして、看護分野においても診療情報を管理できる人材の育成が必要ではないかと痛感しました。

と言いますのも、看護師たちには記録を叙述的に書く傾向があると思うのですが、近年、AIを活用した看護記録の作成システムや看護記録や看

護計画を標準化できるシステムなどが業務効率化を支援するために次々と国内の病院に導入されてきています。

その時に求められることは、導入することのメリット・デメリットを正しく評価することです。そのシステムからどのような情報を取り、その情報を分析して質の高い看護に如何に繋げていくかをトータルでコーディネートする診療情報管理の能力を身に付けることが重要です。

看護部門にも診療情報管理士の資格を持っている看護師はいますが、まだまだ少ないと思います。これから医療DXやリアルワールドデータに対応していくためにも、診療情報管理について基礎教育や継続教育に組み込み、診療情報管理に精通した人材を育成していかなければならぬと思います。

白鳥(座長) 教育が非常に重要であるということでしたが、IT技術が進めば進むほど、おそらく教育のウエイトが重くなるものだと思います。仕組みをシンプルにすることが必要となった場合に、どうすれば良いのか。技術はあるが、それをどのように上手く活用していくべきかについて教育していかないといけない時代に入りつつあるということだと思います。

田那村 かつて大学病院で勤務していた時には、学会発表用のデータを時間と労力をかけて収集し集計していました。しかし今やデータがきちんと入力されていれば、あとはAIが素早く症例などをピックアップしてまとめてくれるという状況がもはや現実になり始めています。そういう意味では、将来性に期待するところはあるかと思います。

開業医は外来の診療が中心になりますので、外来で何ができるようになるかということが関心事になると思います。既に東北大学等ではAI問診が始まられているようですが、タブレット端末などで問診を行い、ある程度の診断までできるようなシステムは、AIの活用があれば、将来必ず実現されるものと期待しています。

しかし、AIは問診を行うツールとして万能であると評価するのは疑問です。なぜかというと、問診の現場で患者さんに症状を聞くと「症状はな

い」と言うのに、医者の目から診ればしっかりと症状が出ていることがあるからです。AIが医療を本当にカバーするためには、相当な量のデータが集積される必要があると思います。

国は2030年までに電子カルテの導入を目指していますが、我々開業医としても、それに備えるためにAIについて学び直すことによって、AIを利用されるのではなく、AIを利用する立場にならなければいけないと思いました。

白鳥(座長) 全ての人がITやAIのスペシャリストになれるわけではありません。これから課題として、むしろITやAIを如何に上手く使っていくかということを、社会全体で考えていく必要があるのではないかと思います。

義務教育からプログラムを教えることは良いことではありますが、もっと大事なことはそれをどのように使うかということです。プログラムにしたものどうのように使うのか、またはどのようにプログラムを使うのかということを教えることのほうがはるかに大事なような気がします。そういう人材を育成していくことが重要なのであって、それを日本全体として考えていく必要があるのではないかと思っています。

私自身は、そもそもAIを信用していません。将来はもっと賢くなるのかもしれません、今のAIは結構嘘をつきますので、チェックしないといけないです。鵜呑みにしていると、痛い目に合うことになります。

しかし、とても便利なものもあります。まとめることは非常に上手ですし、使う側にチェックする能力があれば、時間が短縮されることになります。学生は、レポートを作成するのにAIを上手に使っていますが、間違えたレポートを書いてくることがあります。AIに書かせたから間違えたということにもなりますので、だからこそチェックする能力を育てないといけないということです。

先ほどの教育の話題に関わることですが、「使っているようでいて、使われている」ことにならないように、きちんと使いこなせる人材を育てていかないといけないのだろうと思います。ITを毛

嫌いするのではなくて上手に使っていくことを考
えていくことが重要だと思っています。

まだまだ議論する内容はたくさんありますが、

今日のところはここまでとさせていただきます。
本日は長時間に渡りまして有難うございました。

以上

特集

序 スマホ社会の身体・精神への影響

平野 耕治*

愛知県豊明市は2025年8月25日、市民を対象とし、仕事や勉強以外でのスマートフォンやタブレット端末の使用は1日2時間以内を目安にするよう促す条例案を市議会に提出し、9月22日にこの「豊明市スマートフォン等の適正使用の推進に関する条例」¹⁾が賛成多数で可決され、10月1日から施行されている。これは全国に先がけての提案である。

本条例での趣旨は、「スマートフォン等の過剰使用が引き起こしかねない身体面、精神面及び生活面への悪影響に関する対策を総合的に推進すること」であり、最大の目的は市民の適切な睡眠時間の確保とされる。「1日2時間以内」という言葉がひとり歩きした形となり、ネット上で物議を醸したが、あくまで余剰時間における電話や生活に必要な機能の使用以外での使用については1日2時間以内を目安として、これらの適正使用を呼びかけたものである。それにしても、ここで挙げられている「スマートフォン等の過剰使用が引き起こしかねない身体面、精神面への影響」はどのようなものなのか。特集では、小児科、児童精神科、眼科、整形外科の先生方に、豊富な臨床経験からタブレット端末の過剰使用とインターネットの身体や精神への影響について述べていただいた。

—Key words—

スマートフォン、過剰使用、身体・精神、病的近視

* Koji Hirano：トヨタ記念病院 眼科 科部長

スマートフォン(スマホ)は、Wikipediaによれば、「パーソナルコンピュータなみの機能をもたせた携帯電話やPHSの総称“あるいは”携帯電話で、eメールやインターネットブラウザなどソフトウェア機能も搭載されるもの」と定義され、2007年、Apple社がiPhoneを、Googleが基本ソフトであるAndroidを発売したことにより、世界的に広く普及した。」とされる²⁾。わが国での青少年のインターネットの利用状況については毎年総務省が発表していて、令和6年度において小学生97.2%、中学生98.1%、高校生99.4%であり、スマートフォンの利用状況で言えば、小学生46.2%、中学生82.0%、高校生97.6%との利用率が示されている³⁾。年齢を追う毎に利用率が上がっていることが示されているが、小学生のインターネット利用率が令和元年度の86.3%から6年度には97.2%と顕著に増加しているのは、GIGA (Global and Innovation Gateway for All)スクール構想でタブレット端末の配布が進んでいくことと、コロナ禍で屋外に出て遊ぶ時間が減少し、子どもがスマホ、パソコン、ゲーム機、GIGA端末などでメディアと接している機会が増えたことも背景要因と考えられる⁴⁾。

ここで、筆者の担当する診療科での、パソコンやスマホなどのデジタルデバイス使用が及ぼす健康への影響として、世界的に急増している小児の近視について記す。

近視とは「角膜と水晶体で集められた光のピントが網膜より前にある状態」で、一般には「近く

はよく見えるけれども、遠くはぼやけて見える」状況として知られている。網膜より前方に結像する理由のひとつとして、角膜の頂点から網膜までの距離(眼軸長)が伸びすぎていることが挙げられる。近年、殊に東アジア諸国で小児の近視が増加している^{5,6)}のは、屋内中心に変化してきている生活に適応してきているとも言えるが、これに伴って、眼軸長が伸びすぎて眼球後方の組織(網膜や視神経)が引き伸ばされ、様々な疾患を併発し視機能が障害されるという、病的近視に至ることがある⁷⁾。この病的近視は、わが国の視覚障害1級(失明)の原因としては2005年の統計で6.5%と、4番目に多い疾患であり⁷⁾、その後の近視人口増加の現況を考慮すると、将来国民の視力を脅かしてゆくこと(sight-threatening)は間違いない。近視発症の危険因子としては、遺伝要因とともに屋外活動が少ないと近業が挙げられている^{5,6)}。その予防として台湾では「天天戸外120(Tian-Tian 120 outdoor program)」という政策が導入され、国を挙げての運動で1日120分はデジタルデバイスから離れて戸外の自然光にさらされることを推奨されるようになってから視力不良の子どもたちが減少し続けている⁶⁾。

多様な機能を持つスマホは日常生活に必要不可欠のアイテムとなっている。しかし、本稿で示した近視の例のように、その急速な普及とともに身体・精神への影響も現れてきている。今回

の特集が、その実情を把握し、国や自治体を含めてスマホとの適切な付き合い方を考えてゆく一助になれば幸いである。

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) 豊明市: 2025年10月1日「豊明市スマートフォン等の適正使用の推進に関する条例」施行. 2025年10月4日閲覧. <https://www.city.toyoake.lg.jp/22107.htm>
- 2) Wikipedia: 2025年10月4日閲覧. <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%AA%E3%82%AF%E3%82%BF%E3%82%BB>
- 3) こども家庭庁: 令和6年度清酒年のインターネット利用環境実態調査 調査結果(速報). 総務省. 2025年10月4日閲覧. https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/9a55b57d-cd9d-4cf6-8ed4-3da8efa12d63/a8673c90/20250225_policies_youth-kankyou_internet_research_results-etc_14.pdf
- 4) 増田彰則他: 幼児のメディア機器使用と睡眠、生活習慣、問題行動との関連に関する横断的研究. 子の心とからだ [JISPP] 2024; 33(1): 29-40.
- 5) Grzybowski A, et al: A review on the epidemiology of myopia in school children world wide. BMC Ophthalmol. 2020; 20: 27.
- 6) Ho C-L, et al: Dose-response relationship of outdoor exposure and myopia indicators: A systematic review and meta-analysis of various research methods. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16: 2595.
- 7) 日本近視学会: 病的近視とは?. 2025年10月4日閲覧. <https://www.myopiasociety.jp/general/about/pathological.html>.

特集

どう守る？ デジタルネイティブの子どもの脳

磯 村 育*

I. なぜ成績が下がるのか

教育は国力の基盤をなす課題であり長期的な視点から語られることが多い。ところが現在、数年を争うという緊急事態(学力の低下・メンタルの悪化など)が世界各国で進行している。これに際して矢継ぎ早に政策転換を行う国が増える一方、本邦では認識が遅れ、未だに真逆の施策が強行され続けている。まずは、具体的な統計の紹介から入りたい。

仙台市で行われた大規模研究から中学2年の数学のデータである(図1)¹⁾。

最も成績がよいのは飛行機チームで75点である。最悪なのは救急車チームの48点。ここまでには容易に想像できる。問題は二番がイルカかバナナかであるが、正解はイルカチームで64点、バナナチームは57点であった。

この結果だけでも、驚く人は多い。しかし、私の経験では、この答えを伝えてもしっかり腹落ちしている人は意外と少ない。学校への出前授業で子どもたちにこの結果を見せながら、「ということは、毎日2時間勉強しても、誰に負けてしまうのかな？」と質問すると困惑する子どもが多い。そこで、「イルカチームに負けてしまうわけだから、『授業しか受けていない子』に負けてしまうということだよね。」と説明すると驚く子が

多い。

つまり、この結果はせっかく学校以外で毎日2時間勉強しても、スマホの時間が増えると授業しか受けていない子どもに負けてしまうということを示している。そう考えると深刻さが理解できるだろう。なぜ、こんなことが起きるのか。

スマホ(主たる用途として動画・SNS・ゲーム)により脳(特に前頭前野や海馬)の成長が止まり脳内報酬系の機能低下が生じることが知られている^{2,3)}。その観点から説明すると次のようになる。スマホ使用により脳内報酬系神経の機能低下が起きる結果、先生がどんなに面白く説明しても、ワクワクできず興味が持てず身が入らない。また、つまらなくても将来を考えて頑張ろうという前頭前野が弱ってしまえば、「どーでもいいや」となってしまう。そもそも、脳の体積の成長が止まってしまえば、何もかもが上手くいかないのは自明の理であろう。メンタルの悪化もおきてくる。国際比較からもICTの成績への悪影響が判明している⁴⁾。こうした結果を受け、この数年、スウェーデン・フィンランド・オランダなどでタブレットの教科書を紙に戻す動きが始まった。

II. 脳の成長が止まる

ここで脳成長の停止について詳しく述べる。竹内らはMRIを用いた縦断研究でスマホ使用により、大脳(皮質および白質)の成長が停止することを明示している²⁾。

具体的には、主にスマホによるインターネット使用が、週に数日の段階から脳成長に悪影響がおよび、毎日使用の段階で成長が止まってし

—Key words—

デジタルネイティブ、脳、スマホ依存、発達

* Takeshi Isomura：特定非営利活動法人 日本睡眠衛生推進機構 理事 スマホ依存防止学会 代表 医学博士

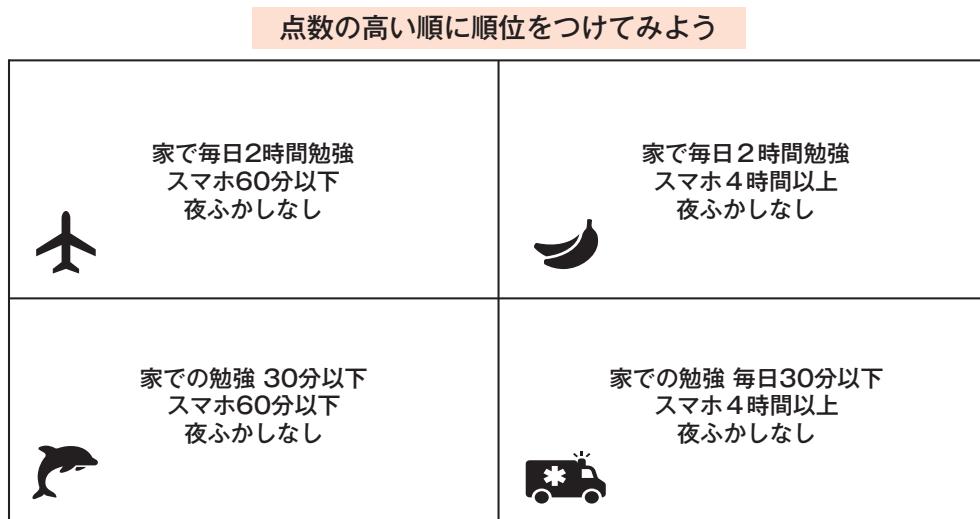


図1 成績とスマホ時間および家庭での勉強時間の関係

まう。これはつまり、スマホの子どもへの害は「使わせ方」の問題ではなく、「使わせること自体」が問題であることを示している。

中学生のスマホ所持率が9割にならうとする現在、この結果は頭では理解できても感情的にはほとんど受け入れがたいものがある。しかし、わずか10年前、つまりこの追跡研究が行われたころ中学生のスマホ所持率はまだ半分程度であった。そして、スティーブ・ジョブズをはじめIT企業の幹部たちは今も昔も、スマホなどのスクリーン端末を自分の子ども達に持たせていないのである。いかに大きな環境の変化が短期間のうちに日本の子どもたちの脳に生じたのか愕然とさせられる。

スマホの使用は最悪「ゲーム障害」を引き起こすが、その脳変化はコカインなどの薬物依存と類似する³⁾と判明しており、WHOがゲーム障害を疾患名と認定する際の決め手となった。

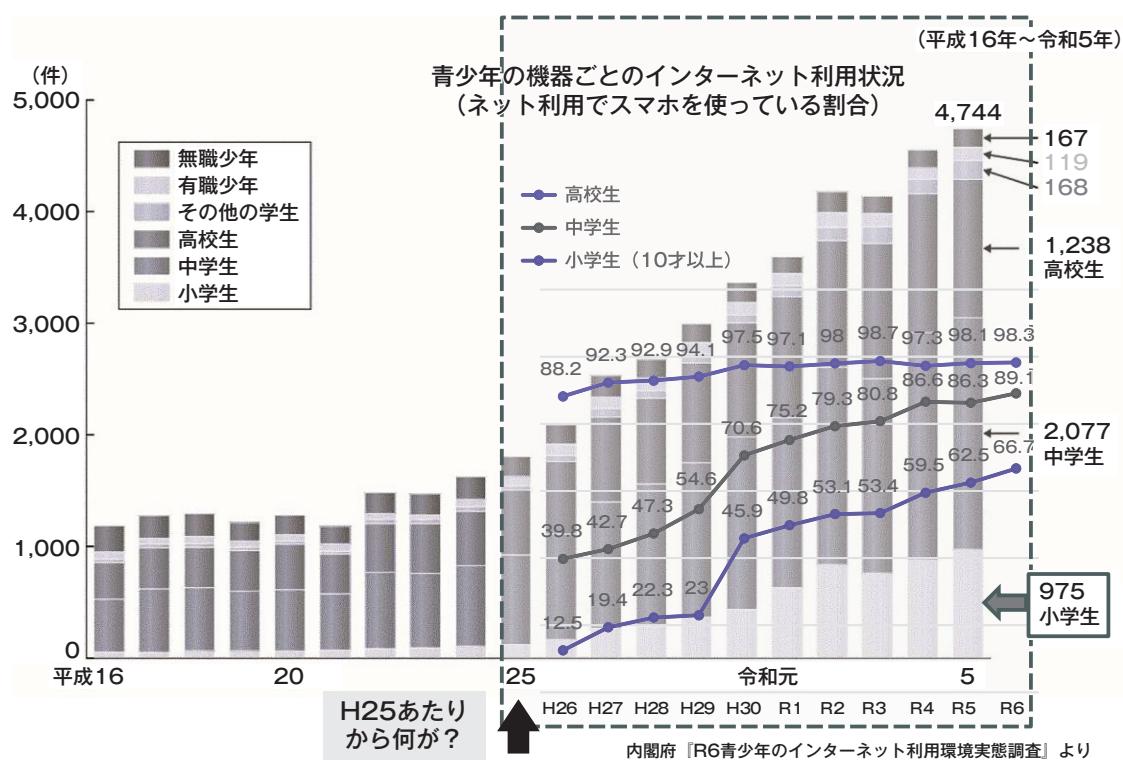
スマホやタブレットを違法薬物と比較することは、世間的な感覚から飛躍していることは理解している。しかし、引き起こされる行動の変化は類似している。ゲームに夢中になり不登校となり、ネットの遮断に腹を立て家族に暴力をふるうなど、枚挙にいとまがない。テレビだっ

て悪いという人もいるが、テレビを見られないようにしたら、切れて親を刺した、といったことはあるだろうか？　スマホやゲームは、テレビよりもむしろ違法薬物に近い結果を脳にもたらす。

III. スマホで地獄と化す子育て家庭

スマホ使用の低年齢化による悪影響は全国的な統計としても顕在化している。例えば令和六年の犯罪白書によれば、子どもによる家庭内暴力の認知件数、つまり子どもの家庭内暴力で警察を呼んだ数が平成25年あたりから急増している⁵⁾。特に小学生の伸びは約11倍以上と極めて大きい。にわかには信じられない思いだが、小学生が暴れ、恐怖のあまり保護者が警察を呼ぶという地獄絵図が全国で1,000件近く起きている。おそらく前頭前野の劣化により気に入らないことがあると手が付けられなくなってしまうのであろう。

では平成25年くらいから子どもの周りで何があったのか。それが、スマホの使用率と見事に一致するのである⁶⁾。H25～R6の間に中学生は約4割から9割に、小学生(10歳以上)は1割から7割に増加している(図2)。



不登校、いじめ、そして自殺の数も同様の推移をたどっている^{7,8)}。親も努力している。しかし、せっかく作ったルールも、脳の劣化につれてだんだん守れなくなっていく。親子関係の悪化を恐れて強く言えなかったり、強く言うと親に暴力をふるったり、学校に行かないと脅したりし、結局親があきらめることが多い。この傾向は世界に共通している⁹⁾。

ちなみに、厚労省の「衛生行政広告例」¹⁰⁾によると精神障害者保健福祉手帳の保持者数は平成25年から令和5年の10年間に人口10万対で590人から1,165人へと約2倍になっている。発達障害など未就学児の手帳所持者も増えている。とかく心理検査が推奨され実施まで数か月待ちも珍しくない。せめて検査を待つ間スクリーン断ちを試みvirtual autism¹¹⁾（デジタルスクリーンの影響により自閉症スペクトラム症に類する所見を呈するがスクリーンの使用停止により改善する）の除外診断を行うことができればより正確な障害者の認定につながると思われる。スマート

子守りを止めたら発達障害と言われていたのが通常の発達に回復したという事例は枚挙にいとまがない¹²⁾。

おわりに

スマホ依存防止学会(PISA)ではスマホに対する社会的バイアスの研究¹³⁾をしてきたが、どうやら我々はスマホに対する認識を改める必要があるようだ。例えば、スマホも自動車も長所と短所もある道具なのだから上手に使うことが大切だと考える人が多い。しかし、この二つには決定的な違いがある。それは依存性である。車には、危険性はあっても、依存性はない。もし、車に依存性があったらどうなるだろうか。毎晩用もないのに車を乗り回し、睡眠不足で遅刻を繰り返すとか、ガソリン代で借金がかさむといったことがあるだろうか。しかし、スマホの場合は起こる。依存性のあるものを単なるツールと考えるのは誤り。依存性のあるものを子どもに与えるのも誤りではないだろうか。

また類似の混同に甲子園を目指し野球に打ち込む若者も、プロゲーマーを目指してゲームに打ち込む若者も同じだとの主張がある。しかし、ゲームと野球とでは依存性の有無が違う。もし野球に依存性があったらどうなるだろう。朝から晩までバットが手放せず一晩中ノックを続けたり、親がバットとグローブを隠してしまったら逆切れして暴力をふるう。そんなことは起きるだろうか？スマホの危険性を冷静に判断し、環境を整備し子どもの脳の成長を守るという大人の責任が問いただされているのである。

まとめに代えて

オーストラリアでは、16歳未満のSNSとYouTubeの使用を禁止する法律が成立した。これは、子どもの安全や脳の成長を守るには、家庭でルールを作ったり、学校でリテラシー教育を行うなどだけでは不十分である、と国が認めたことを示す。

小さな子どもの意志力でIT技術の粋を集めたスマホの魅力に勝とうとするのは、非科学的な精神主義。竹やりで戦車に勝とうとするのと同じである。多くの保護者は歓迎している。これらの使用をめぐり親子の対立が絶えなかったからである。せっかく作ったルールも、脳の劣化につれてだんだん守れなくなっていく。親子関係の悪化を恐れて強く言えなかったり、強く言うと親に暴力をふるったり、学校に行かないと言ふしたりし、結局親があきらめることが多い。

スウェーデン・フィンランド・オランダでは、タブレットの教科書から紙に戻す動きが始まった。公共教育に用いられるという、最も安全で有益であるはずの教育用タブレットであっても、成績が下がるばかりかメンタルが悪化すると判明したからである。他のスクリーンの有害性は推して知るべしではないだろうか。繰り返しになるが、子どもたちの健やかな成長に必要な環境を整えるという大人の責任が改めて問われているといえよう。

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) 川島隆太：スマホが脳を破壊する。集英社、東京、2018.
- 2) Takeuchi H, et al : Impact of frequency of internet use on development of brain structures and verbal intelligence : Longitudinal analyses. Hum Brain Mapp 2018 ; 39(11) : 4471-4479.
- 3) Lin F, et al : Abnormal white matter integrity in adolescents with internet addiction disorder : A tract-Bbsed spatial statistics study. PLoS One 2012 ; 7(1) : e30253.
- 4) OECD, PISA 2012 Database, Table 1.4.3b (OECD, 2014) and Table 2.1, 2025年8月29日閲覧, <http://dx.doi.org/10.1787/888933253271>
- 5) 法務省 法務総合研究所 編：令和6年度犯罪白書 少年による家庭内暴力認知件数、2025年10月11日閲覧、https://www.moj.go.jp/housouken/housouken03_00134.html
- 6) こども家庭庁：令和6年度 青少年のインターネット利用環境実態調査 調査結果、2025年10月11日閲覧、https://www.cfa.go.jp/policies/youth-kankyou/internet_research/results-etc
- 7) 文部科学省：令和5年度児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果について、2025年10月11日閲覧、https://www.mext.go.jp/content/20241031-mxt_jidou02-100002753_1_2.pdf
- 8) 文部科学省・国立教育政策研究所：令和6年度全国学力・学習状況調査の結果(概要)。P1-16. 2025年10月11日閲覧、<https://www.nier.go.jp/24chousakekkahoukoku/report/data/24summary.pdf>
- 9) 二宮 貴至：10代の自殺の疫学と自殺予防—世界の動向もふまえて。精神医学 2025 ; 67巻2号 : p132-141.
- 10) 厚生労働省：令和5年度福祉行政報告例の概況、2025年10月11日閲覧、<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/23/index.html>
- 11) Yadav G : Virtual autism : A review of the literature and current understanding. International Journal of Autism 2025 ; 5(1) : 6-8.
- 12) 磯村毅：動機づけ面接を始める・続ける・広げる 愛着障害・トラウマ・発達障害とESS MIの新しいフロンティア？精神療法 2022 ; 48(2) : 225-234.
- 13) スマホ依存防止学会：ジョブズ親テスト、2025年8月25日閲覧、<https://uruuishishunki.wixsite.com/mysite-1>

特集

ゲーム・インターネット・スマートフォンへの嗜癖？ ～疾患概念の有用性から考える～

吉川 徹*

内容紹介

近年、子どものデジタル機器使用が増えるとともに、ゲームやインターネットの嗜癖的使用が注目されている。ゲームの嗜癖に関しては、今後日本での正式使用が予定されているICD-11において、ゲーム行動症として疾患概念が整理されているが、その有用性については議論も多い。またインターネットの嗜癖については、広く合意された疾患概念はない。一方で多くの子どもやその家族が、嗜癖的使用を疑い、疑われている状況であり、医療場面での対応を求められることも多い。本稿では疾患概念を巡る議論を確認するとともに、実際的な嗜癖的使用への対応について検討を行う。

I. 疾患概念と疫学

近年、子どものデジタル機器使用が急速に拡大している。その中で近年、デジタルゲームへの嗜癖は疾患として定義されるようになった。しかしインターネット使用については、未だに広く合意された疾患概念としては定義されておらず、議論が継続している。またそれらを使用する媒体としてのスマートフォンにも注目が集

まっている。

デジタルゲーム嗜癖に関して、現在一般的に用いられている概念は、アメリカ精神医学会により提唱されている研究用の診断基準であるインターネットゲーム障害(Internet Gaming Disorder : IGD)と、ICD-11で定義されたゲーム行動症(Gaming Disorder : GD)およびリスク要因として定義される危険なゲーム行動(Hazardous Gaming : HD)である。

GDの診断クライテリアを満たさず障害とは見做されないが、身体的・精神的な健康被害が生じる危険性を著しく増大させるゲーム行動パターンが危険なゲーム行動とされる。

臨床的にゲームの使用が問題となる事例の大半はICD-11においてはリスク要因としてのHDであると評価されるが、一部にGDの診断基準を満たす事例もある。

ICD-11へのGDの収載にあたっては専門家の間で極めて激しい論争が行われ、疾患概念としての適格性については、現在も議論が続いている。インターネットへの嗜癖に関してはゲームの場合のような、一定のコンセンサスの得られている疾患概念は未だ整備されていない。これはインターネット使用状況の個人差が極めて大きく、病的な使用の範囲を限定することが困難であることにもよっている。またスマートフォンへの嗜癖についても、疾患概念としての整理は行われておらず、過剰な病理化への批判も根強い(Panova & Carbonell, 2018)。現時点では特にス

—Key words—

行動嗜癖、ゲーム、インターネット

*Toru Yoshikawa：愛知県西三河福祉相談センター 児童専門監

マートフォンに注目するのであれば、問題のあるスマートフォン使用(Problematic Smartphone Use : PSU) または不適応的なスマートフォン使用(Maladaptive Smartphone Use : MSU)などHDと同様の非病理的概念として扱われるべきであろう。

研究用の広範な概念であるIGDの有病率は最近のメタアナリシスでは5~7%と程度とされているが、より厳密な診断基準であるGDでは有病率はかなり低くなることがわかっている(Zhouほか, 2024)。インターネットやスマートフォンへの嗜癖に関しては確立された疾患概念がなく、信頼性の高い有病率の調査も行われていない。

II. リスク因子と防御因子

GDには非常に高い注意欠如多動症(ADHD)の併存が見られ、併存率は44~73%とされている(Coutelleほか, 2024)。GDと関連するとされる脳領域として、実行機能(前帯状皮質、背外側前頭前皮質など)、報酬系(線条体、眼窩前頭皮質など)、情動調節(島皮質、扁桃体など)に関与する部位が挙げられている(Zhengほか, 2025)が、そのほとんどはADHDとの関連も指摘されている部位である。

また不安や抑うつに関連する精神疾患や症状が併存することも多く、コーピング(対処)行動としてのゲームやインターネット使用がしばしば見られる。最近の大規模なコホート研究では、既存の精神病理が後のGD発現を予測する一方、GDによる精神病理の悪化は明確でなかったとされており、GDを二次的病態として捉える必要が示唆されている(Falcione & Weber, 2025)。

心理社会的リスク要因としては、家族要因が注目されており、ネグレクトや家庭内の不安、低い社会経済的地位などが挙げられる。一方でデジタル機器使用に関する領域の親の知識や積極的な育児姿勢は防御因子として機能するとされている(Petrescuほか, 2025)。

近年、依存や嗜癖は「孤立の病」であると考えられるようになっている。デジタル機器に関連する行動嗜癖においても、孤立状態は重大なり

スク要因となっている。

ゲームやインターネットへの嗜癖が、その子どもが示す状態像の中で最も本質的で対応の優先順位が高い問題であることは希である。多くは併存する精神疾患や子どもの孤立状況への対応の優先順位が高いことを理解しておく必要がある。

III. スクリーニングと診断

現在、日本語で用いることのできるゲーム行動症のスクリーニングツールとして、GADIS-A/GADIS-P, GAMES-Testが開発されている。IGDに関するスクリーニングツールとしては、IGDT-10がある。

GDの診断クライテリアは1)ゲーム行動の制御の困難 2)ゲーム行動の優先 3)重要な機能分野での著しい障害を必須の項目としており、12ヶ月間の持続が診断の目安とされている。

最も重要な症状は、他の活動の優先順位の低下であり、食事、睡眠、清潔行動などが妨げられる場合もある。また外出の優先順位が低下し、登校しぶりや不登校、引きこもりを伴う場合もある。

GDの診療にあたっては、併存症の評価がなによりも重要である。不安症や気分症、自閉スペクトラム症やADHDの併存がしばしば見られる、また不登校、引きこもりの状態像なども含めた併存症への対応は、ほぼ常に嗜癖への対応よりも優先される。

現在、一般臨床で用いることのできる、ゲームやインターネット、スマートフォン嗜癖の診断のための構造化、半構造化面接などは開発されておらず、問題の同定には問診票と面談による情報収集が重要である。

IV. 予防

乳幼児期からのデジタル機器使用に関するリテラシー獲得の支援が、嗜癖的使用の予防のために重要である。絵本の読み聞かせなどと同様、「一緒に使う」を幼児期の使用目標とするとよい。子どものデジタル機器使用に関するスキル獲得

は早く、時期を逸すると「教えること」自体が困難となる。教えられる間に教えておくことが望ましい。近年アメリカ小児科学会は5C'sという教材を開発しており(HealthyChildren.Org, 2024), 5つの C はそれぞれ Child, Content, Calm, Crowding Out, Communication を示しており、養育者に注目を促している。このフレームワークは日本での啓発においても有用であると考えられる。

他の活動の優先順位を高く保っておくことも、予防には有用である。リアルの世界での社交、スポーツ、趣味の活動などを、よい経験として蓄積しておくことが望ましい。特に学習や登校に関する嫌悪感は、GD の大きなリスク要因となる。好きでいつづけられること、嫌いにならないことを目標にするのがよい。

何よりも重要なのは、子どもを孤立した状態におかないことである。家族関係が良好であること、低年齢の間は子どものデジタル機器使用を積極的に見守っていることなどが望まれる。

適切な ADHD のスクリーニングと診断、治療はおそらくゲーム、インターネット嗜癖の予防にも重要である。また ADHD の早期診断は親子の関係の悪化や反抗挑発症への進展の防止につながることもあり、その点でも注目すべきである。

V. 嗜癖が疑われる状態の治療

現時点ではデジタル機器への嗜癖の治療に関しては、充分な研究の蓄積はなく、治療ガイドラインの整備などは行われていない。

問題のある使用となったとき、「取り上げるのは大抵無意味」であることを家族に理解してもらうことが重要である。これは多くの場合、家出や家庭内暴力の出現など症状の悪化に繋がり、それが見られない場合でも子どもの孤立状況は悪化することが多い。

介入によって、ゲームやインターネット使用の時間を減らすことを目標とする場合、減った分の時間を埋めていく活動の開発が常に必要となる。子どもにとってゲームやインターネット使用は一定の機能を持っているので、その機能

の代替も含めた代わりの活動の確保が重要となる。「ゲームの時間を減らすことを目指すのではなく「ゲームをしていない時間を増やす」ことを目標とするのがよい。

良質な家族との接点を増やし、子どもの孤立状況の改善を図ることが手堅い方針である。「お父さんと一緒にお菓子を焼く」「お母さんと一緒に釣りに行く」など、従来の行動レパートリーの中で子どもが好きだった活動を復活させていくのが効率のよい方針となる。こうした行動の再獲得が困難である場合、「ゲームについて家族と楽しく話をする」は、新しい行動レパートリーとしては獲得の難易度が低い。勉強が大好きなごく一部の子どもを除けば、ゲームやインターネットにかわる活動として学業を設定するのは最も成功の可能性が低い取り組みとなる。

登校や就労が維持されている状況でのゲーム行動の問題は、その大半は危険なゲーム行動に該当し、疾病性はないものと考える方がよい。子どもの孤立が進展し、増悪しないための方法を探すのがよい。インターネットやスマートフォンへの嗜癖についても同様である。

こうした状況で「約束」は多くの場合問題解決の助けにならないが、どうしても約束を作る、見直す場合には、現状維持を相談や交渉の出発点にするのがコツである。現状維持をベースとした約束は守れた実績を重ねられる可能性が高く、子どもの孤立状況の改善には有用である場合が多い。

家族の焦燥感や易刺激性への対応が、この時期の対応や治療においては重要である。家族の養育の労を勞い、必要な資源の確保について援助しながら、ゲームやインターネット、スマートフォン嗜癖に関する適切な知識と対応技能の獲得に向けて援助していくのがよい。この際、不登校、引きこもり事例への支援に関するノウハウは極めて参考になる。CRAFT (Community Reinforcement And Family Training)は元来アルコール使用障害のある人の家族に対する支援技法として開発されているが、日本ではひきこもりの家族支援に応用されている(境泉洋ほか,

2021)。コンテンツとしてゲームやインターネットの嗜癖への対応も含まれており、こうした技法を援用しながら、質の良いリアルの世界での接点を回復することが望まれる。

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) Coutelle R, et al : Problematic gaming, psychiatric comorbidities, and adolescence : A systematic review of the literature. Addictive Behaviors 2024 ; 157 : 108091.
- 2) Falcione K, et al : Psychopathology and gaming disorder in adolescents. JAMA Network Open 2025 ; 8 : e2528532.
- 3) HealthyChildren. Org : Kids & Screen Time : How to Use the 5 C's of Media Guidance. 2024年4月30日閲覧, HealthyChildren.Org.
<https://www.healthychildren.org/English/family-life/Media/Pages/kids-and-screen-time-how-to-use-the-5-cs-of-media-guidance.aspx>
- 4) Panova, T, et al : Is smartphone addiction really an addiction? Journal of Behavioral Addictions 2018 ; 7 : 252-259.
- 5) Petrescu T-C, et al : Internet gaming disorder in children and adolescents : A systematic review of familial protective and risk factors. Addictive Behaviors 2025 ; 167 : 108345.
- 6) Zheng Y-B, et al : Gaming disorder : Neural mechanisms and ongoing debates. Journal of Behavioral Addictions 2025 ; 14 : 55-78.
- 7) Zhou, R, et al : Meta-analysis of internet gaming disorder prevalence : Assessing the impacts of DSM-5 and ICD-11 diagnostic criteria. International Journal of Environmental Research and Public Health 2024 ; 21 : 700.
- 8) 境泉洋, 他:CRAFT ひきこもりの家族支援ワークブックー共に生きるために家族ができること(改訂第二版). 金剛出版, 東京, 2021.

特集

スマートフォン過使用と頸部痛の複雑な関係性

池本竜則*

内容紹介

本論文は、スマートフォンの長時間使用と「テキストネック症候群」と呼ばれる頸部痛などの愁訴との関係性について、最近の学術論文をもとに論述した。近年の文献によると、スマートフォンの過剰使用は、頸部痛の頻度や重症度と関連する可能性が高いようである。しかし、姿勢と痛みの関係は単純ではなく、頭頸部の前傾姿勢と頸部痛の関連を支持する研究がある一方、有意な関連性が見出せない研究も存在する。論文では、この複雑な関係性の背景として、性別、年齢、使用習慣、心理的要因(抑うつや不安)など多要因の関連性について考察した。

はじめに

近年、スマートフォンの普及は目覚ましく、2025年には世界の人口の90%がスマートフォンユーザーになると推定されている¹⁾。この普及は、コミュニケーションや情報アクセスに革命をもたらした一方、いわゆる「テキストネック症候群」に表される健康問題を引き起こしている^{2,3)}。テキストネック症候群とは、スマートフォンなどの携帯電子機器を長時間使用することによって引き起こされる頸部の不快感や痛みを特徴とする筋骨格系の症状である⁴⁾。頸部痛は世界的に見

ても生活障害の原因となる筋骨格系の主要症候であり、その有病率は増加傾向を示している。

電子機器デバイスの長時間の使用は、頭頸部の前屈姿勢を助長しやすいため、頸部筋群および頸椎部への力学的負荷が増すことが推測されやすい。しかしながら、姿勢と痛みの関係は単純なものではなく、一方向からの視点では誤った解釈につながる可能性がある⁵⁾。本稿では、スマートフォンの長時間使用が頸部痛に与える影響について、多角的な研究結果を統合し、その複雑な関係性について考察する。特に、姿勢と痛みの直接的な因果関係に警鐘を鳴らし、性別、年齢、習慣、心理的要因など、様々な要因が絡み合う全体像を理解することの重要性について論述する。

I. スマートフォン使用と頸部痛の現状

長時間使用という用語における「時間」の定義は研究毎に異なるものの、最近報告されたメタ分析によると、スマートフォンの長時間使用が頸部痛の頻度や重症度と関連する可能性は極めて高い(表1)⁶⁾。例えば、サウジアラビアの在住者を対象とした横断研究では、スマートフォンを日常的に使用する参加者の64.6%が頸部痛、48.2%が頭痛、42.3%が肩の痛みを報告しており、特に1日5時間以上スマートフォンを使用する人々の間でこれらの症状の頻度が高くなると報告されている。本研究では、参加者の多くが頸部への負担を自覚しながらも、97.9%はスマートフォンの使用制限に躊躇していることも報告されている⁷⁾。

—Key words—

テキストネック症候群、頸部痛、姿勢、心理社会

* Tatsunori Ikemoto : 愛知医科大学医学部 整形外科学講座
特任准教授

表1 スマートフォンの長時間使用による頸部痛のオッズ比

著者(出版年)	国	研究 デザイン	参加者数	平均年齢(歳)	男性割合(%)	スマートフォン 過剰使用の定義	頸部痛の Odds比
Puntumetakul R (2022)	タイ	横断研究	237	20.5	59.9	≥9.15 時間 / 日	1.82
Sirajudeen MS (2022)	サウジアラビア	横断研究	313	22.6	45.7	≥5 時間 / 日	1.85
Wah SW (2022)	タイ	横断研究	81	19.9	12.4	≥4 時間 / 日	20.8
Ayhualem S (2021)	エチオピア	横断研究	808	21.9	57.9	>6 時間 / 日	2.22
Correia IMT (2021)	ブラジル	横断研究	582	27.4	28.4	不明(NA)	6.08
Derakhshanrad N (2021)	イラン	横断研究	1602	42.9	35.9	SAS-SV : 男性 ≥31 点 ; 女性 ≥33 点 スマートフォン依 存尺度(SAS-SV)	2.3
Gustafsson E (2016)	スウェーデン	横断研究	7092	22	38.9	>20 通 SMS*/日	1.5

*SMS: ショートメールサービス



Created using Google AI Studio©

図1 頭頸部前傾姿勢に伴う頸部への力学的負荷

頭頸部の屈曲角度が増すと頸部全体への力学的負担が増加する。*赤の部分は頸部全体への力学的負担を示しており、頸椎の一部への負担ではないことに注意。

II. 姿勢と頸部痛の因果関係に対する異なる見解

「良い」姿勢と「悪い」姿勢という二分法的な表現方法が、多くの誤解を生み出す原因かもしれない。実は、頭を起こして背筋を伸ばす=「良い」姿勢という定義は、エビデンスに裏付けられておらず、実際にいくつかの研究は、特定の姿勢や頸椎の前弯減少が必ずしも痛みを引き起こすわけではないことを示唆している⁵⁾。

一方で、スマートフォンの使用における頭頸部の姿勢と頸部痛との関係については、研究によって見解が分かれている。

1. 姿勢と頸部痛の関連を支持する研究

前述のサウジアラビアの調査によると、スマートフォンの使用中に頭頸部を30度曲げる姿勢をとる人が39.4%に上ることが示されており、この前屈姿勢は頸部に過度の負担をかけると考えられる⁷⁾。実際、頭頸部を曲げる角度が大きくなるほど、頸部にかかる負荷が増大することが示されており、例えば、15度の頸部屈曲で12kg、30度で18kg、45度で22kg、60度で27kg程度の力学的負荷がかかるとされている(図1)⁸⁾。また、スマートフォン使用時間が1日4時間を超えると頸部痛の増加と頸部筋持久力の低下に関連すると報告されており⁹⁾、長時間にわたる持続的な

姿勢が頸部痛に寄与する可能性が示唆されている。

2. 姿勢と頸部痛の関連を支持しない、あるいは複雑な関係性を示す研究

一方で、頭頸部の姿勢と頸部痛との間に有意な関連性を見出せない研究も存在する。ブラジルで18~21歳の若年層を対象とした研究では、スマートフォンのテキスト入力時の頸部の姿勢が、自己認識、または理学療法士の評価のいずれによっても、頸部痛とは関連しないことが示されている³⁾。日本の地域住民を対象としたX線画像を用いた調査では、頸椎の矢状面アライメントと頸部症状の間に有意な関連性は見られない¹⁰⁾。

興味深いことに、近年報告されたメタ分析では、18歳から50歳の成人においては頭頸部前傾姿勢と頸部痛とに統計学的に有意な関連性は示唆されるものの、思春期及び50歳以上の対象者では、有意な関連性は見出されていない¹¹⁾。これは、年齢が姿勢と頸部痛の関係性における重要な交絡因子の一つである可能性を示している。

オーストラリアにおいて10代の1,108人を対象としたRichardsらの横断研究によると、前方/傾斜した首の姿勢は、うつ病の有病率が高いことと関連していたが、頸部痛や頭痛とに有意な関連がみられなかったことが報告されており、これは、首の姿勢が身体的要因だけでなく、心理社会的要因とも複雑に絡み合っていることを示唆している¹²⁾。また、うつ病が様々な慢性疼痛のリスク因子であることは明確なエビデンスが存在している^{13, 14)}。

3. コホート研究が示すもの

Richardsらは、前述の横断研究を起点として、青年期後期の座位姿勢のサブグループが若年成人の持続的頸部痛のリスク因子となるかについて、参加者686名を対象に5年間(17歳→22歳)にわたり前向き調査を行っている¹⁵⁾。具体的には、17歳時に座位頭頸部姿勢を側面写真で撮影し、4つのサブグループ(直立型、中間型、胸郭前弯/

頭部前傾、胸郭後弯/頭部前傾)に分類したうえで、性別、身長、体重、運動頻度、うつ状態、持続的頸部痛(PNP)の有無が関連データとして収集された。結果として、女性であること(オッズ比[OR]=1.75)と17歳時のPNP(OR=3.78)が22歳時のPNPと関連していた。特に女性では、17歳時の頭頸部姿勢サブグループ間で差がみられ、直立型グループと比較して、胸郭前弯/頭部前傾グループ(OR=0.24)と中間型グループ(OR=0.38)は、22歳時のPNPのオッズが減少していたこと、また男性では17歳時の頭部姿勢と5年後のPNPとに関連性は見られなかったことを報告している。つまりこの前向き研究からは、頸部負荷を増強させうる頭頸部前傾姿勢が持続的な頸部痛の要因となりうることが全く示唆されていないのである。

III. 影響要因の多様性

これまで見てきたように、スマートフォンの長時間使用に伴う頸部痛は、「人間工学に基づいた頸部への力学的負荷」といった単一の要因で説明できるものではなさそうである。では、スマートフォンの長時間視聴と頸部痛との関連性はどのような要因で説明されうるのであろうか。そのヒントとなりうる研究を紹介したい。Nikolicらは、セルビアの761人の医学生を対象に、スマートフォン依存と、睡眠の質、抑うつ、不安、ストレスの関連性を横断的に調査している。スマートフォン依存の尺度であるSAS-SVスコア(「スマートフォン依存尺度短縮版」の略語であり、スコアが高いほどスマートフォン依存が強い)は、女性で高い傾向であり、多変量回帰分析の結果、1日4時間以上のスマートフォン利用(OR=2.39)と抑うつレベルの増加(OR=2.51)が、スマートフォン依存に対して有意に関連する要因として特定されたと報告している¹⁶⁾。また、Derakhshanradらは、約1,600名の労働者を対象に、スマートフォン依存と3ヶ月以上持続する頸部痛との関連性を調査しており、SAS-SVスコアのカットオフ値(男性:31、女性:33)以上のものは、頸部痛の割合が約6倍高くなることを報告している¹⁷⁾。これ

らの研究結果は、スマートフォンの長時間使用は使用者の心理社会要因に関連しており、それらが頸部痛へ影響を及ぼしている可能性を示唆するものである。

おわりに

近年の文献では、スマートフォンの長時間使用と頸部痛とは一貫した関連性が認められるが、単純な因果関係で捉えられるものではなく、性別、年齢、使用習慣、心理的要因など、様々な要素が複雑に絡み合っている。特に、姿勢と痛みの直接的な関連については研究間で一貫した結果が得られておらず、一方方向からの視点に固執することは誤った解釈につながる可能性がある。この複雑な関係性を理解し、効果的な予防および対策を講じるためには、多角的な視点から問題に取り組む必要がある。具体的には、患者個々の心理状況や社会背景を考慮したオーダーメイドのアプローチが必要と考えられる。今後の研究では、縦断的な調査や多文化的な比較研究を通じて、これらの複雑な要因の相互作用をさらに深く解明し、より信頼性の高い臨床的推奨事項を確立することが求められる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Smartphone Usage Statistics 2025 : 2025年7月31日閲覧, <https://www.demandsage.com/smartphone-usage-statistics/>.
- 2) Gustafsson E, et al : Texting on mobile phones and musculoskeletal disorders in young adults : A five-year cohort study. *Appl Ergon* 2017 ; 58 : 208-214.
- 3) Damasceno GM, et al : Text neck and neck pain in 18-21-year-old young adults. *Eur Spine J*. 2018 ; 27 : 1249-1254.
- 4) Neupane S, et al : Text neck syndrome-systematic review. *Imperial journal of interdisciplinary research* 2017 ; 3 : 141-148.
- 5) Smythe A, et al : The straight and narrow of posture : Current clinical concepts. *Aust J Gen Pract* 2021 ; 50 : 807-810.
- 6) Chen YJ, et al : Association of smartphone overuse and neck pain : a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2025 ; 101 : 620-626.
- 7) Hakami I, et al : Assessing the impact of smartphone use on neck pain and related symptoms among residents in Jeddah, Saudi Arabia : A cross-sectional study. *Cureus* 2024 ; 16 : e64299.
- 8) Hansraj KK : Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. *Surg Technol Int* 2014 ; 25 : 277-279.
- 9) Elvan A, et al : The association between mobile phone usage duration, neck muscle endurance, and neck pain among university students. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 20116.
- 10) Kumagai G, et al : Association between roentgenographic findings of the cervical spine and neck symptoms in a Japanese community population. *J Orthop Sci* 2014 ; 19 : 390-397.
- 11) Mahmoud NF, et al : The relationship between forward head posture and neck pain : A systematic review and meta-analysis. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2019 ; 12 : 562-577.
- 12) Richards, KV, et al : Neck posture clusters and their association with biopsychosocial factors and neck pain in Australian adolescents. *Phys Ther* 2016 ; 96 : 1576-1587.
- 13) Meda, RT. et al. Chronic pain-induced depression : A review of prevalence and management. *Cureus* 2022 ; 14 : e28416.
- 14) Kazeminasab S, et al : Neck pain : global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2022 ; 23 : 26.
- 15) Richards, KV, et al : Is neck posture subgroup in late adolescence a risk factor for persistent neck pain in young adults? A prospective study. *Phys Ther* 2021 ; 101 : pzab007.
- 16) Nikolic A, et al : Smartphone addiction, sleep quality, depression, anxiety, and stress among medical students. *Front Public Health* 2023 ; 11 : 1252371.
- 17) Derakhshanrad N, et al : Neck pain associated with smartphone overuse : cross-sectional report of a cohort study among office workers. *Eur Spine J* 2021 ; 30 : 461-467.

特集

デジタル機器の過剰使用と近視・内斜視

佐藤 美保*

はじめに

2019年に児童生徒一人一人に電子機器端末を整備し、高速大容量の通信ネットワークを構築するなど、学校のICT環境を整備するGIGA(Global and Innovation Gateway for All)スクール構想が文部科学省によって始められた。新型コロナウイルス感染症の拡大を受けてこの計画は前倒しされ、2023年の報告書によると中学高校の88%で生徒一人一台のデジタル機器端末が整備されたとされている¹⁾。デジタル機器は現代社会になくてはならないし、将来的にスマートフォンを使用しない生活にもどることはありえないであろう。一方で小学校低学年以下の低年齢児では携帯型ゲーム機器が普及しており長時間の視聴が小児の心身の発達に及ぼす影響が危惧されている。さまざまな身体的、精神的影響が危惧されているが、目に与える影響としては眼精疲労、ドライアイ、近視進行、眼位異常(斜視)などの問題がある。ここでは近視進行と眼位異常(斜視)に焦点を絞って解説したい。

I. 近視進行について

近視とは屈折異常の一つで、角膜と水晶体による光の屈折力と眼球の軸の長さ(眼軸長)のバランスで診断される。近視を手術で矯正する方法としてはレーザー角膜手術、水晶体は残した

ままで自分の水晶体の上に入れるタイプの眼内レンズ(眼内コンタクトレンズ)などがあり、白内障手術と同時に人工水晶体の度数によって近視を軽減させることも可能である。非手術的な近視治療方法としてオルソケラトロジーがあり、特殊なコンタクトレンズを睡眠時に装着して角膜のカーブを変えることで近視を矯正する。これらの近視治療は角膜や水晶体の屈折力を変化させる方法である。しかし、近視の多くは角膜や水晶体の屈折力の問題ではなく、眼軸長が長すぎることがほとんどである。残念ながらいったん長くなった眼軸長を短くする治療法は現時点では存在しない。成人の眼軸長は平均24mmで10歳頃に成人の眼軸長にまで成長する。強度近視のなかでもさまざまな疾患を引き起こす病的近視だと眼軸長はしばしば30mmを超える。病的近視は強度近視に網膜剥離、黄斑変性、緑内障などさまざまな疾患を合併したものであり、強度近視を予防することが病的近視の減少のために重要となる。その予備軍となる軽度から中等度近視を増やさないためにも、小児期から近視進行を予防することが重要なのである。

我が国での学校健診における視力0.7以下の割合は年々増加し、高校生では70%が近視と考えられる²⁾。近視進行は日本だけではなく、アジアを中心に世界的な傾向であり、将来の失明者を減らす目的で近視進行予防研究が世界中で行われている。その中には先に述べたオルソケラトロジー、低濃度のアトロピン硫酸塩(アトロピン)点眼、多焦点眼鏡、レッドライト治療などがあり、いずれも一定の効果があると評価されている。し

—Key words—

デジタルデバイス、スマートフォン、内斜視、近視

* Miho Sato：浜松医科大学 眼科学講座 客員教授

表 両親の近視と子どもの近視のリスクファクター

両親の近視	オッズ比 ^a (95% CI)	P 値 ^a	オッズ比 ^b (95% CI)	P 値 ^b	オッズ比 ^c (95% CI)	P 値 ^c
近視(-) + 近視(-)	基準		基準		基準	
近視(-) + 軽度近視	1.15 (0.65~2.02)	.168	1.09 (0.59~1.99)	.788	1.09 (0.6~1.99)	.78
軽度近視 + 軽度近視	1.27 (0.69~2.33)	.414	1.24 (0.65~2.35)	.514	1.23 (0.65~2.34)	.52
近視(-) + 中等度近視	2.20 (1.24~3.91)	.002	2.01 (1.08~3.74)	.027	2.02 (1.08~3.75)	.027
軽度近視 + 中等度近視	3.09 (1.81~5.3)	<.001	3.08 (1.73~5.47)	<.001	3.10 (1.74~5.50)	<.001
中等度近視 + 中等度近視	4.31 (2.39~7.75)	<.001	4.23 (2.24~7.99)	<.001	4.25 (2.25~8.01)	<.001
強度近視 + 近視(-)	3.43 (1.86~6.33)	<.001	3.54 (1.84~6.83)	<.001	3.55 (1.84~6.85)	<.001
強度近視 + 軽度近視	3.74 (2.11~6.63)	<.001	3.84 (2.08~7.1)	<.001	3.84 (2.08~7.10)	<.001
強度近視 + 中等度近視	7.03 (3.99~12.37)	<.001	7.78 (4.19~14.46)	<.001	7.79 (4.20~14.47)	<.001
強度近視 + 強度近視	11.22 (5.49~22.93)	<.001	11.58 (5.35~25.06)	<.001	11.65 (5.38~25.23)	<.001

NA, 該当なし。

a 年齢と性別はモデルで調整された。

b 年齢、性別、屋外活動時間、親の学歴、親の近視の有無がモデルに含まれた。

c 年齢、性別、近距離作業の度数時間、親の学歴、親の近視の有無がモデルに含まれた。

かし、治療の合併症や治療終了後のリバウンドがあるなどの理由から、まだ広く応用されてはいない。現時点では、最もエビデンスのあるとされている近視進行予防法は太陽光の下での屋外活動である。デジタル機器の普及によって子どもたちの室内活動の時間は増加し、それに反比例するように屋外活動時間が減っている。特にCOVID-19の感染拡大による外出制限の時期に子どもの近視割合が世界的³⁾にも国内⁴⁾でも増加したことから、屋内活動の長時間化が室内におけるデジタル機器の多用を引き起こし、その結果近視進行に対して強い影響をおよぼした。学童期の近業時間、デジタル機器の使用時間、脈絡膜厚、眼軸長を指標として小児期の眼の経過

を追うことに必要性が提案されている⁵⁾。

一方、香港では6~8歳のこどもとその両親、合計2055組の屈折異常と生活習慣の調査が行われた。それによると両親が近視であることは、両親ともに近視でない子どもと比べて近視進行リスクが11倍になっていることが明らかになった。さらに興味深いことに屋外活動や近業時間などの環境因子は有意差を示さなかった(表)。さらに両親が強度近視だとデジタル機器を見る時間は少なく、読書時間が長いことも示された。すなわち、この年齢(6~8歳)の近視は遺伝の影響が強く、今後、病両親の屈折検査を行うことで、病的近視になるリスクの高い子供を集中的に管理していくことを提案している⁶⁾。

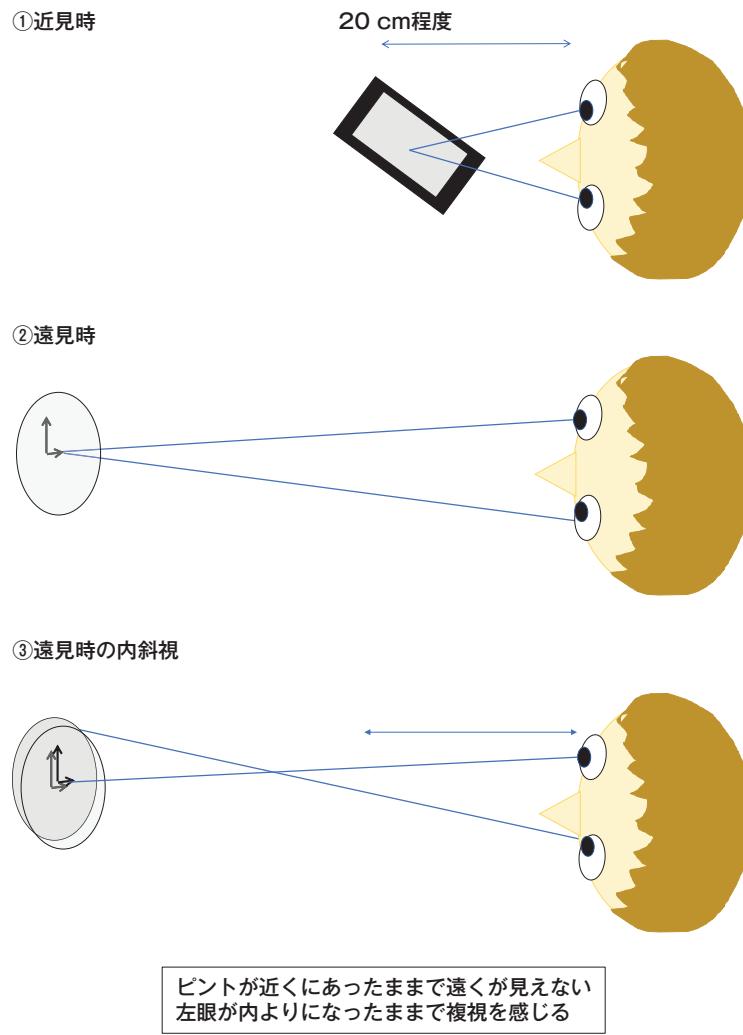


図 近見時と遠見時の眼位と調節

II. 内斜視について

斜視というのは、左右の眼が同じ方向を見ていない状態を指す。遠くを見たり近くを見たりするためには両目の視線を外側に開いたり、内側に寄せたりを繰り返す必要がある(図)。さらに、遠くを見たり、近くを見たり、見る距離を変えるときには、調節力を使って最もクリアに見たい位置にピントを合わせる。内側に寄ってしまうのを内斜視、外側に寄るのを外斜視というが、斜視になると見ているものが二重に見える(複視)。複視が起きると非常に生活がしづらいが、

人間には適応力があり、集中してどちらかの眼でみると一方の眼で見ている画像が見えなくなったり(抑制), 気にならなくなったり(無視)することがある。こどもはこの抑制や無視になりやすく、どちらか一方の眼を使わずに成長することになる。そうなると、恒久的に両目でものを見る能力を失い「弱視」になる危険がある。

後天性に内斜視がおきるのは、麻痺が原因のことが多いが、麻痺がないにもかかわらず、それぞれの眼の動きは保たれたまま、目が内側によりすぎてそのまま戻らなくなったのを「急性後天性共同性内斜視」と呼んでいる。急性とはいっ

ても発症から医療機関を受診するまでには数ヶ月から1年程度かかることが多い。また斜視の程度が外見からはわからない程度のこともある。この疾患は決して最近始まったものではなく、昔から10代を中心に起きる稀な斜視として知られていた。しかし、スマートフォンが普及したころから、急性後天性共同性内斜視の患者が増加し、さらにCOVID-19の感染拡大で自宅待機が増えた時期に患者数が増加した。そのためデジタル機器の長時間視聴と急性後天性共同性内斜視の関連が指摘されるようになった。

スマホ視聴の特徴は、①熱中しやすく長時間の視聴になりやすい、②文字が小さいため近づきすぎる、③目を動かすことなく一点を集中して見続ける、などである。その一方で、長時間視聴が一般的になっているのに、すべての人が斜視になるわけではない。すなわち、斜視になりやすい人や、斜視になりやすい使い方があるのでないかと考えられる。そこで日本弱視斜視学会は日本小児眼科学会と協力してデジタルデバイスの使用と若者の急性後天性共同性内斜視の関連について全国調査およびデジタルデバイスの使用制限の斜視への効果を調査した。全国の眼科医を募って前向きに登録をしたところ、登録されたのは194名で、16歳をピークに中高生で発症頻度が高く、斜視や弱視の既往のある人や不同視の人々に発症しやすいという傾向があった⁷⁾。デジタル機器を長時間視聴していた156人は、視聴時間を減らし、視聴距離を30cm以上に保ち、30分毎に休憩を入れるように指導をしたところ、3ヶ月後には視聴時間と斜視角が統計的に有意に減少し、10人(6%)の人が治癒した。一方、もともと長時間視聴をしていなかった25人は視聴時間も斜視角も変化しなかったが、そのうちの1人(4%)は治癒した⁸⁾。デジタル機器を長時間使用していた人のうち、初診時に立体視があり、斜視の角度が小さいことと、デジタル機器の視聴時間をそれまでの半分以下に減らすことが改善と関連していた⁹⁾。

以上の研究結果から、携帯型デジタル機器の長時間使用が近視進行だけでなく後天性共同性

内斜視の発症に関連すること、およびいったん発症したら自然に治癒することは極めて少ないとわかった。

米国眼科学会は20-20-20(20分視聴したら20秒間20フィート先を見ましょう)というルールを近視進行予防のために提唱しており、文部科学省も推奨している。ただしこの20-20-20には眼精疲労を減らすために提案されたもので近視進行予防に対する学術的なエビデンスはない。日本弱視斜視学会、日本小児眼科学会、日本視能訓練士協会は、日本でも受け入れやすいように「30-30-30ルール」、これは「30cm離して視聴し、30分間視聴したら30秒間は画面から目をはなしで遠くを見ましょう」と提案している。

おわりに

デジタル機器は、人類が経験したことのないスピードでわれわれの日常生活に入りこんでいる。それに伴って、新たな健康課題が出現する。小児期の視機能異常は生涯にわたる社会経済・医療経済の損失である。医学研究の進歩とともに、一般市民への健康教育を進めていくことが重要である。

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) 第1回次期ICT環境整備方針の在り方ワーキンググループ:GIGAスクール構想の成果と課題について(文部科学省初等中等教育局),2023.
- 2) 総務省統計局:令和3年度青少年のインターネット利用環境実態調査 調査結果(速報),2022.
- 3) Wang J, et al: Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. JAMA Ophthalmol 2021;139:293-300.
- 4) Nakamura Y, et al: Myopia progression in school-age children during the COVID-19 pandemic: a Kyoto childhood refractive error study (KRES). Japanese Journal of Ophthalmology 2021;125:1093-1098.
- 5) Williams KM, et al: Perspectives on genetic and environmental factors in myopia, its prediction, and the future direction of research. Invest Ophthalmol Vis Sci 2025;66:4.

- 6) Tang SM, et al : Independent influence of parental myopia on childhood myopia in a dose-related manner in 2,055 trios : The Hong Kong children eye study. Am J Ophthalmol 2020 ; 218 : 199-207.
- 7) Iimori H, et al : Clinical findings of acute acquired comitant esotropia in young patients. Jpn J Ophthalmol 2022 ; 66 : 87-93.
- 8) Iimori H, et al : Impact of prolonged digital device use on acquired comitant esotropia : ACE-DD study 2. Jpn J Ophthalmol 2025 ; 69 : 166-173.
- 9) Nishikawa N, et al : Factors affecting outcome of acquired comitant esotropia with restricted use of digital devices : ACEDD Study 3. BMJ Open Ophthalmol 2024 ; 9 : e001713.

特集

序文 糖尿病診療の最前線～その治療から合併症まで～

神谷英紀*

現在、世界的に糖尿病のある人の数は増加し、我が国においてもその傾向はみられ、その特徴としては高齢者の糖尿病が増えている。

糖尿病治療の目標は、1：合併症(細小血管障害および動脈硬化性疾患)の発症・進展を阻止することに加えて、2：加齢で増加する併存疾患(サルコペニア、フレイル、認知症、悪性腫瘍など)の予防と管理、さらには3：ステイグマ・社会的不利益・差別の除去、の3本柱に対し、しっかりと適切に対応していくことにより、糖尿病のある人の寿命と生活の質を維持すること、つまり糖尿病のない人と変わらない健康寿命を全うすることである。近年、糖尿病のある人の平均死亡時年齢や平均余命に関しては、一般の人と変わらないというデータが報告されるようになり、寿命に関しては延伸していると言えるが、それが健康寿命かどうかは今のところ不明である。健康寿命の延伸を目指すためには、糖尿病治療においては血糖・血圧・脂質代謝の良好なコントロール状態と適正体重の維持および禁煙の順守が求められるが、その中でも血糖マネジメントが重要であることは言うまでもない。

血糖値の評価法においてはデバイスの進歩が著しい。CGM (Continuous Glucose Monitoring (持

続血糖測定)) を用いて24時間連続で血糖値の可視化が可能になり、医療におけるより適切な診療だけでなく患者自身の自己管理に繋がっている。治療においては、食事、運動療法が原則であり、それに薬物療法が加わる。食事療法や運動療法に対する考え方も様々なエビデンスを基に変化しており、より適切な食事・運動指導を実践できることが望ましい。薬物療法においては、SGLT2阻害薬やインクレチン関連薬が登場し、さらにはその薬剤がもたらしたエビデンスから世界の薬物療法のアルゴリズムが大きく変化した。これらの薬剤はもちろん血糖マネジメントにおいても有効であるが、それ以上に合併症や併存疾患に対する有用性が示唆されており、今後の薬物療法を先導することは間違いない。ただその使用においては有効性だけではなく安全性にも配慮して処方いただきたい。

本特集においては、我が国における糖尿病の現状と課題について藤田医科大学の平塚いづみ先生から、栄養食事療法については糖尿病・内分泌内科クリニック TOSAKI の佐藤史織先生、運動療法については愛知医科大学病院の木島望美先生、薬物療法(内服)については名古屋大学の杉山摩利子先生、注射療法については名古屋市立大学の田中智洋先生、新しいデバイスについては名古屋大学の尾上剛史先生、そして合併症と併存疾患については愛知医科大学の三浦絵美梨先生にご執筆いただいた。愛知県内で積極的に最前線で糖尿病臨床に取り組まれている先生

—Key words—

糖尿病、治療、検査、合併症

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

方からの最新の貴重な情報であり、明日からの会員皆様の診療にご活用いただけると幸いである。

利益相反

ICMJE 開示フォームを基に COI を開示する。

企業・団体から所属機関への助成金や契約による資金提供
(寄付講座など)

個人 COI : EA ファーマ(株), 大塚製薬(株), (株)三和化学研究所, 協和キリン(株), 興和(株), 住友ファーマ(株), 第一三共(株), 武田薬品工業(株), 帝人ファーマ(株), 日本イーライリリー(株), 日本ベーリングaineインゲルハイム(株), 持田製薬(株), 小野薬品工業(株), フクダ電子(株), CBC(株), パレクセル・インターナショナル(株), キッセイ薬品工業(株), MSD(株)

以下の活動に対する謝金, 報酬, 料金

(講演, プレゼンテーション, 原稿執筆, 教育イベント, 講演者・専門家の会や派遣仲介団体との関わり)

個人 COI: ノボノルディスクファーマ(株), サノフィ(株), 住友ファーマ(株), 日本イーライリリー(株), 日本ベーリングaineインゲルハイム(株), 第一三共(株), アストラゼネカ(株), 小野薬品工業(株), キッセイ薬品工業(株), 大正製薬(株), 田辺三菱製薬(株), 興和(株), アステラス製薬(株), フクダ電子, ノバルティスファーマ(株), MSD(株), EA ファーマ(株), (株)三和化学研究所, 中外製薬(株), アボットジャパン合同会社, グラクソsmithkline(株), 協和キリン(株), ヴィアトリス(株), 大塚製薬(株), バイエル, 帝人ファーマ(株), 帝人ヘルスケア(株), エーザイ(株), アークレイマーケティング(株)

有給・無給を問わず, 他の理事会, 学会, 委員会, アドボカシー団体等で指導的役割または受託的役割

個人 COI : 日本糖尿病学会理事(無給), 日本糖尿病合併症学会理事(無給), 日本糖尿病肥満動物学会常務理事(無給), 日本糖尿病眼学会常務理事(無給)

特集

我が国における糖尿病の現状と課題

平塚いづみ*

はじめに

糖尿病は心血管疾患、腎症、網膜症、神経障害など多岐にわたる合併症の基盤疾患であり、国民の健康寿命に多大な影響を及ぼす。近年の薬物治療の革新により治療選択肢は飛躍的に拡大したが、患者ごとの多様な背景や病態を考慮した個別化医療の必要性がますます高まっている。また、今後の糖尿病診療の発展にはAI技術の臨床応用が重要な役割を果たすことが期待される。本稿では、我が国の糖尿病の現状と課題を概観し、今後の展望を論じる。

I. 糖尿病の現状

1) 糖尿病人口

国際糖尿病連合(IDF)の Diabetes Atlas 第11版(2025年)によれば、世界の成人糖尿病人口は5億8,900万人(成人9人に1人)に達し、2050年までに8億5,300万人に増加すると予測されている¹⁾。わが国でも、厚生労働省「国民健康・栄養調査」(2016年)において、「糖尿病が強く疑われる者」が約1,000万人、「可能性を否定できない者」が同数と推計され、成人の約2割が糖代謝異常を抱えている²⁾。このように糖尿病は日本人の生活習慣病の中で最も有病者数が多い疾患の一つであり、

医療費・介護費の増大、労働生産性の低下など社会的影響も大きい。

2) 糖尿病患者の死因と死亡時年齢

2024年に発表された日本糖尿病学会の大規模調査(2011-2020年、糖尿病症例68,555例)³⁾によると、糖尿病患者の死因の第1位は悪性新生物(38.9%)、第2位は感染症(17.0%)、第3位は血管障害(10.9%)であった。悪性新生物の内訳では、肺癌(7.8%)、膵癌(6.5%)、肝臓癌(4.1%)が多く、特に膵癌は50歳以下で非糖尿病者の2~3倍と高率であった。平均死亡年齢は男性74.4歳、女性77.3歳であり、日本人一般(男性81.6歳、女性87.7歳)より短命であったが、前回調査(2001-2010年)と比較して、男性で3.0歳、女性で2.2歳の延命がみられ、一般人口との差は縮小している。糖尿病患者での血管障害の死亡割合も1970年代の約25%から近年は約10%まで低下しており、薬物療法と診療体制の進歩が寄与したと考えられる。

II. 糖尿病診療の革新

1) 薬物療法の進歩

2009年、DPP-4阻害薬が日本で初めて承認され、低血糖リスクの少ない新時代の経口薬として普及した。翌年にはGLP-1受容体作動薬が登場し、体重減少効果に加えて心血管イベント抑制作用が報告された⁴⁾。さらに2014年にはSGLT2阻害薬が加わり、心不全に対する有効性や腎保護効果をもつ薬剤群として臨床現場に広まった⁵⁾。2021年に承認されたイメグリミンは、メトホル

—Key words—

個別化医療、薬物療法の進歩、CGM、AI医療

* Izumi Hiratsuka：藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学 講師

ミンとは異なる機序を有し、ミトコンドリア機能の改善を介して血糖降下作用を示す点で注目された⁶⁾。続く2023年には、週1回投与が可能なGIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドが上市され、HbA1c低下および体重減少効果の双方において既存薬を凌駕した⁷⁾。肥満症にも適応が拡大し、包括的治療の選択肢として期待されている⁸⁾。さらに2025年には、週1回投与型の超持効型インスリンイコデクが登場した⁹⁾。注射回数の減少による患者負担の軽減やインスリン導入の障壁を下げ、高齢者を含む幅広い層でのアドヒアラント改善が期待される。一方、低血糖遷延には十分な注意が必要である。

2) CGM活用と新たな指標

2010年にCGM(Continuous Glucose Monitoring)が保険収載されて以降、血糖マネジメントの質は飛躍的に向上した。2019年に国際コンセンサス報告が公表され、TIR(Time in Range)【血糖値70-180 mg/dL】、TBR(Time Below Range)【<70 mg/dL】、TAR(Time Above Range)【>180 mg/dL】という3指標が治療評価の新基準として導入された¹⁰⁾。1型・2型糖尿病患者(一部除く)では、TIR 70%以上、TBR 4%未満、TAR 25%未満が推奨されており、これらの改善が網膜症・腎症の発症抑制と関連することが報告されている¹¹⁾。また高齢者やハイリスク症例、妊娠症例など病態に応じて推奨目標も異なって設定されている。2024年には日本糖尿病学会からCGM活用のステートメントが発表され、TIR・TBR・TARを参考にした治療の考え方方が示された。ここではHbA1cの値にかかわらずTBRを増やさないことが治療の基本原則として明記された¹²⁾。

3) 1型糖尿病治療の進歩

1型糖尿病の治療はペン型インスリン製剤による強化インスリン療法が基本であるが、インスリンポンプ療法の進歩により、より質の高い血糖管理が可能となっている。2023年に導入されたメドトロニック社 ミニメド™780Gは、アドバンスドハイブリッドクローズドループ

(AHCL)として、アルゴリズムにより自動的に基礎インスリンを調整しつつ、新たに自動補正ボラス機能を備え、これによりTIRの向上と同時に低血糖リスクを最小限にすることが可能となつた¹³⁾。また1型糖尿病の根治的治療として膵臓移植が確立しており、これまで我が国で555例(2023年末時点)が施行されている¹⁴⁾。膵臓移植はインスリン治療を離脱し、血糖の正常化を獲得することができ、移植によるQOLの改善も報告されている¹⁵⁾。膵臓単独移植よりも膵腎同時移植の方が長期成績は良く、膵腎同時移植は内因性インスリン分泌が廃絶し、かつ臨床的に腎移植の適応がある腎不全を伴う患者が適応となる。さらに2020年4月からは膵島移植が保険適用となった¹⁶⁾。インスリン離脱には複数回の移植を必要とする場合が多いが、離脱に至らない程度の低い内因性インスリン分泌の獲得であっても重症低血糖の改善が確認されており、血糖変動の安定化が期待できる。

III. 糖尿病の課題

1) 個別化医療と包括的糖尿病管理

日本糖尿病学会が掲げる治療目標は、「糖尿病のない人と変わらない寿命とQOLの確保」である¹⁷⁾。そのためには、血糖・血圧・脂質の最適管理、適正体重の維持、禁煙の遵守が重要である。個別化医療の実践においては、患者の生活背景や価値観を尊重し、治療負担の少ない継続可能なアプローチを選択することが求められる。さらに高齢糖尿病患者では、転倒や骨折、ADL低下のリスクが高く、サルコペニア・フレイル予防が不可欠である。十分なたんぱく質摂取などの栄養管理、適切な運動、認知機能評価、介護サービスの強化など、多面的な介入が求められる。

2) スティグマとアドボカシー

糖尿病に対するスティグマ(偏見)は、患者の心理的負担や社会的孤立を生じさせる。特に「自己管理の失敗による病」との誤解は根強く、患者の治療意欲を損なう要因となる。これに対し、糖尿病患者自身や医療者が正しい理解を社会に広

め、権利を守る活動＝アドボカシーが重要である。日本糖尿病学会・日本糖尿病協会(JADEC)合同アドボカシー委員会では、「ダイアベティス」という新たな呼称を提案し、病名に対する社会的理解の向上を目指している¹⁷⁾。

3) 糖尿病診療とAI

近年、AI(人工知能)を用いた糖尿病診療支援が急速に進展している。血糖変動の予測、合併症リスク評価、個別化治療の最適化など多領域で有用性が報告されている¹⁸⁾。機械学習によるリスク予測モデルは、高血糖・低血糖の発生を週単位で予測できる精度を示すなど、臨床的介入の新たな可能性を開いている¹⁹⁾。一方で、データ品質や倫理的課題に加え、AIがどのような根拠で判断・予測を行っているかを人間が理解・説明できる「説明可能性」の確保が臨床応用の鍵となる。こうした透明性を担保した運用体制の構築が今後の課題である。

おわりに

糖尿病診療は薬物療法と医療技術の進歩により大きく発展し、血糖管理の精度向上に加え、低血糖リスクの軽減、心腎保護効果の確立など、治療目的は「合併症予防」から「健康寿命の延伸」へと拡大している。今後は、科学的根拠に基づいた先進的治療の動向に目を向けつつ、患者の多様化を踏まえ、病態・背景・価値観に応じた個別化医療の実践が一層重要となる。さらに、AIやデジタル医療の発展により、血糖変動予測や治療最適化、行動支援が進み、医療の質と効率の両立が期待される。こうした技術革新を活かすためには、データを安全に活用できる体制整備と、患者中心の包括的支援の両立が不可欠である。科学の発展と患者に寄り添う姿勢を両立させることができ、次世代の糖尿病医療を支える鍵となると考える。

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) International Diabetes Federation : IDF Diabetes Atlas, 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025.
- 2) 厚生労働省：「国民健康・栄養調査」報告書 2016. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/index.html
- 3) 中村二郎, 他 : アンケート調査による日本人糖尿病の死因 – 2011-2020 年の 10 年間, 68,555 名での検討 – . 糖尿病 2024 ; 67 : 106-128.
- 4) Marso S.P, et al : Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016 ; 375 : 311-322.
- 5) Zinman B, et al : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2117-2128.
- 6) Dubourg J, et al : Efficacy and safety of imeglimin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Diabetes Obes Metab 2021 ; 23 : 800-810.
- 7) Frías J.P, et al : Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2021 ; 385 : 503-515.
- 8) Ludvik B, et al : Once-weekly tirzepatide versus daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes (SURPASS-3). Lancet 2021 ; 398 : 583-598.
- 9) Rosenstock J, et al : Weekly icodex versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. N Engl J Med 2023 ; 389 : 297-308.
- 10) Battelino T, et al : Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International consensus on time in range. Diabetes Care 2019 ; 42 : 1593-1603.
- 11) Beck R.W, et al : Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care 2019 ; 42 : 400-405.
- 12) 西村理明, 他 : 先進機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント. 糖尿病 2024 ; 67 : 369-386.
- 13) Bekiari E, et al : Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018 ; 361 : k1310.
- 14) 日本膵・膵島移植学会膵臓移植班 : 本邦膵臓移植症例登録報告 (2024). 移植 2024 ; 59 : 251-257.
- 15) Fujisawa-Tanaka C, et al : Pancreas transplantation improves the quality of life of Japanese type 1 diabetes patients with diabetic kidney disease. Fujita Med J 2023 ; 9 : 194-199.
- 16) 穴澤貴行, 他 : 膵島移植 保険収載までの経緯と今後. 移植 2021 ; 56 : 119-124.

- 17) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2024. 南江堂, 東京, 2024.
- 18) Iftikhar M, et al : Artificial intelligence-driven transformations in diabetes care: a comprehensive literature review. Ann Med Surg 2024 ; 86 : 5334-5342.
- 19) Cichosz SL, et al : Explainable machine-learning models to predict weekly risk of hyperglycemia, hypoglycemia, and glycemic variability in patients with type 1 diabetes based on continuous glucose monitoring. J Diabetes Sci Technol 2024 ; 19322968241286907.

特集

糖尿病の食事療法：行動変容につながる具体的支援と共同意思決定(SDM)

佐藤 史織*

はじめに

糖尿病を持つ人において食事療法は糖尿病治療の中核である。適切な栄養摂取や食事パターンを維持することで、良好な血糖管理だけでなく、心血管疾患や腎障害などの合併症リスクも低減できることが複数の研究で示されている¹⁾。

一方で従来の食事療法には課題も存在する。糖尿病の食事療法においては、エネルギーや栄養素摂取量の管理に重点を置いた指導がなされてきた。その結果、臨床現場において「目標摂取量は理解しているものの、具体的にどうすべきかわからず、行動変容につながっていない」糖尿病を持つ人が数多く存在している。マサチューセッツ総合病院の CDE (Certified Diabetes Educator : 糖尿病療養指導士) であり 1型糖尿病の妹を持つ Delahanty 栄養士は、2015 年の米国糖尿病学会での Outstanding Educator in Diabetes Award 受賞講演において、「人々は何をすべきかは知っている。しかし、それをどのように行うのかを知らない。つまり、持続可能な方法で実行するためのスキルやノウハウが不足しているのだ」と指摘している²⁾。

本章では、従来の食事療法の課題をふまえ、糖尿病を持つ人にとって現実的かつ継続可能な支援の在り方について考える。

I. 食べる量のコツ

エネルギーや栄養素の摂取量を中心に設計されてきた従来の食事療法では、理論上は血糖管理や体重管理の改善が期待されるが、糖尿病を持つ人にとっては目の前の食事から摂取する栄養素量を把握するのは難しく、日常生活での実践は現実的ではない。摂取量は栄養素量ベースから食品ベースで、糖尿病を持つ人がイメージできる内容に置き換える必要がある。たとえば、「1食あたり炭水化物 60g が目安量です」という従来の指導であれば、

→「白米であれば 160g、ごはん茶碗に軽く 1杯」「まとめて白米を炊いて 160g ずつにラップで分けて冷凍しておくのはいかがですか?」「小分けパックのごはんで 160g のものも売っています」「たんぱく質は 1食あたり 20g 摂りましょう」の指導は、
→「お肉やお魚は、だいたい 100g 食べるとたんぱく質 20g 程度になります」「手のひらの指を除いた部分、この面積と厚さが 100g の目安量です」「大豆製品や乳製品、卵であれば 1食あたり 3 品を目安に組み合わせると 20g 程度になります」

—Key words—

糖尿病、食事療法、行動変容、SDM

* Shiori Sato : 医療法人 TDE 糖尿病・内分泌内科クリニック
TOSAKI 管理栄養士

「この中で普段冷蔵庫に入っている食品はありますか？（食品の一覧を提示する）」

このように、糖尿病を持つ人に普段の食事内容をイメージしてもらしながら医療者が具体的に提案し、個々の生活に落とし込むことで、より現実的な食事療法の実現につながると考える。

II. 食べ方のコツ

近年の研究では、「食べ方」に注目した支援が血糖管理に寄与することが示されている。食べるものはそのままでも、食べ方を変えるだけで血糖値の上昇を抑えられることがある。以下に3つの方法を紹介する。

1. 食べる順番

食事の順序は食後血糖値に影響することが複数の研究で報告されている。Kaga らは、野菜を食べてから米を食べると血糖値の上昇を抑制することを示した³⁾。この効果は、食物纖維が腸内での糖吸収を遅延させることが関与していると考えられている。また、近年ではたんぱく質を米よりも前に食べることで食後血糖値の急上昇を抑えられることが示された⁴⁾。これは肉や魚を摂取することで血中の GLP-1 濃度が上昇し、インスリン分泌を促すことによる。

野菜から、またはたんぱく質から、どちらも食後の血糖値急上昇の抑制には効果的である。減量が必要と考えられる人にとっては、食事の最初に野菜をたくさん食べることでお腹を膨らませ、摂取エネルギー量の減少を狙えるかもしれない。一方で、野菜を食べることでその後のたんぱく質摂取量が目標量に到達しなくなってしまう人は、たんぱく質源から先に食べることをお勧めする。特に高齢者においてはサルコペニア予防の観点から、たんぱく質摂取量を確保することが重要である。個々の状態に応じて優先順位を定めることで、より効果的な食事療法が実現しうる。

2. 食べる速さ

食べる速さは食後血糖値や満腹感に大きく影響する。Murakami らは、早食い習慣が肥満や高

血糖のリスクを高めると報告している⁵⁾。逆に、ゆっくり食べることは満腹中枢の活性化やインスリン分泌過多のは正に寄与する⁶⁾。2型糖尿病を持つ人の健診データを解析した報告では、食べる速さが速いと回答した人に比べ、普通、遅いと回答した人は、3割から4割ほど肥満リスクが小さく、就寝前の夕食や夕食後の間食などの食習慣以上に、食べる速さが速いことは肥満を助長する可能性が示唆された⁷⁾。健常女性を対象としたランダム化クロスオーバー試験では、同じ食事でも、10分で食べた場合より20分かけて食べた場合に有意に食後血糖変動が小さかったと報告している⁸⁾。支援内容としては、「一口ごとに30回噛む」「箸を置きながら食べる」「水やお茶を一口ずつはさむ」「タイマーを活用する」といった、ゆっくり食べるための具体的な方法を併せて提示することで、行動変容を促進させる可能性がある。

3. 食事回数

3食食事を摂るかどうか、特に朝食を欠食していないかどうかも血糖管理に重要な影響を与える。朝食欠食は、昼食後および夕食後の血糖上昇を増大させることが報告されている。朝食を摂ることで1日の血糖変動が安定し、インスリン抵抗性の改善にも寄与する⁹⁾。また、朝のたんぱく質摂取量と筋肉合成率には関係があるという報告がある。朝晩均等にたんぱく質を食べた場合と比べ、朝少なめ、夜多めに摂取した場合は、1日の総たんぱく質摂取量は同じであったとしても、25%も筋肉合成率が減ってしまう。夕食でたんぱく質をたくさん食べているからと言って朝食を抜く人よりも、朝からしっかりと食事、たんぱく質を摂る人の方がサルコペニアを抑制できる¹⁰⁾。

とはいって、朝食摂取習慣がなかった人に対し、いきなり主食、主菜、副菜のそろった食事を摂るよう支援するのは現実的ではない。「まずは牛乳1杯、バナナ1本からでもOK」というように、できることから始めていくことが行動を変え、継続する上では重要だと考える。

III. 「食べない」指導から「食べる」支援へ

臨床現場において「お菓子を控えましょう」「米飯は150gまでに」というように、 “制限する”ことで食事のバランスを整えていく声掛けを多く耳にする。このような制限中心の支援は「食べてはいけないもの」に注目する傾向があり、心理的負担が大きい¹¹⁾。また、臨床データでは、制限行動が間食や過食エピソードの増加と関連することが示されている¹²⁾。

一方で、必要な栄養素を十分に摂取することで満腹感が得られ、結果として間食の回数や量が減少する可能性が示唆されている¹³⁾。また、たんぱく質を多く含む食事を摂取すると主食摂取量が減り、トータルのエネルギー摂取量も減少したという研究結果がある¹⁴⁾。糖尿病を持つ人が前向きに食事療法に取り組むには、心理的な側面を支援することも重要であり、「食べる」支援は大きな意義を持つかもしれない。

先日栄養相談を受けた糖尿病を持つ人を例に挙げる。53歳男性、HbA1c値7.2%、BMI32kg/m²で血糖値と体重を気にして自身で食事改善に取り組まれ、「朝は小さめのおにぎり1つ」「夜はおかずだけ」と食べる量を減らしていた。

- ・朝もたんぱく質を摂ると血糖値が上がりにくく、筋肉もつきやすくなる¹⁰⁾
- ・おかずを用意するのが難しい時は食事の最初にヨーグルトを食べると食後血糖値の急上昇を防ぐことができる¹⁵⁾
- ・炭水化物は少しでも良いので毎食摂った方が1日を通して血糖値が安定する¹⁶⁾

といったアドバイスをしたところ、朝はヨーグルト、夜はごはん茶碗軽く1杯を追加され、毎食炭水化物、たんぱく質がそろった食事へと変化した。結果として、筋肉量は維持したままHbA1c値、体重の低下に至った。本人からは「食べたらだめと言われなくて頑張れた」と発言があり、「食べない」指導ではなく、「食べる」支援が、心理的負担の軽減や行動変容の定着に寄与することを実感した症例であった。

IV. SDM(共同意思決定)と目標設定の実践

糖尿病を持つ人の行動変容を促し継続させるためには、医療者主導の指導ではなく、糖尿病を持つ人自身と医療者が協働して目標を設定するSDM(Shared Decision Making)が重要である。SDMでは、糖尿病を持つ人の生活背景、嗜好、価値観を尊重しながら、具体的で達成可能な行動目標を設定する。医療者が医学的エビデンスに基づく提案の引き出しを出来る限り多く用意しておくことで、目の前の糖尿病を持つ人にとってより実現可能性の高い目標を設定できる。どれならできそうか、糖尿病を持つ人主体で決定し、実現できなかった場合には再度実現可能な内容を共に検討する。可能な限り糖尿病を持つ人自身が治療法の選択にかかわるようにすることが求められる。

おわりに

糖尿病の食事療法は、従来の栄養素ベース・「食べない」中心の支援から、食品ベース・「食べる」アプローチへと進化しつつある。更に「食べ方」を具体的に示すことで、行動変容につながりやすくなる。また、SDMに基づき糖尿病を持つ人と協働で達成可能な目標を設定することが、継続可能な血糖管理やQOL向上につながる。目の前の糖尿病を持つ人にとって、現実的かつ継続可能な食事療法を追求していくことが、私たち医療者の務めである。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Evert AB, et al : Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes : a consensus report. Diabetes Care 2019 ; 42 : 731-754.
- 2) Delahanty LM : Diabetes education : art, science, and evidence. Diabetes Spectrum 2016 ; 29 : 58-64.
- 3) Kaga H, et al : Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes. J Clin Biochem Nutr 2011 ; 48 : 203-207.

- 4) Hitoshi Kuwata, et al : Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes : a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 2016 ; 59 : 453-461.
- 5) Murakami K, et al : Association between eating speed and obesity : a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2011 ; 35 : 652-660.
- 6) Kokkinos A, et al : Eating slowly increases the postprandial response of the anorexigenic gut hormones, peptide YY and glucagon-like peptide-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 333-7.
- 7) Hurst Y, et al : Effects of changes in eating speed on obesity in patients with diabetes : a secondary analysis of longitudinal health check-up data. *BMJ Open*. 2018 ; 12 : 8 : e019589.
- 8) Saito Y, et al : Eating fast has a significant impact on glycemic excursion in healthy women : randomized controlled cross-over trial. *Nutrients*. 2020 ; 10 : 12 : 2767.
- 9) Jakubowicz D, et al : High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients : a randomized clinical trial. *Diabetologia* 2015 ; 58 : 912-9.
- 10) Mamerow MM, et al : Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J Nutr*. 2014 ; 144 : 876-80.
- 11) Johnson F, et al : Dietary restraint, body dissatisfaction, and psychological distress : a prospective analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005 ; 114 : 119-25.
- 12) Marcus MD, et al : Binge eating and dietary restraint in obese patients. *Addict Behav* 1985 ; 10 : 163-8.
- 13) Westerterp-Plantenga MS, et al : Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr* 2009 ; 29 : 21-41.
- 14) Leidy HJ, et al : The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr* 2015 ; 101 : 1320S-1329S.
- 15) Masayuki Yagi, et al : Effect of yogurt on postprandial blood glucose after steamed rice intake. *Glycative Stress Research* 2018 ; 5 : 68-74.
- 16) Gillen LTL : Development of food groupings to guide dietary advice for people with diabetes. *Nutr Diet* 2006 ; 63 : 36-47.

特集

糖尿病の運動療法

木島 望美*

はじめに

糖尿病の運動療法は食事療法、薬物療法とともに治療の三本柱として位置づけられている。「糖尿病診療ガイドライン2024」では、2型糖尿病の血糖コントロールに有酸素運動および筋力増強運動が推奨グレードAとして明確に推奨され、エビデンスレベルが大幅に向上した¹⁾。運動療法の効果は、血糖コントロール改善、インスリン抵抗性改善、心血管疾患リスク因子の改善、筋力・筋量増加など多岐にわたり、糖尿病の包括的管理において極めて重要である。

本稿では、理学療法士の立場から、運動療法が糖尿病治療に果たす役割とそのメカニズム、運動の実際について概説する。

I. 糖尿病の基本病態

糖尿病の病態の中核を成すのは、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下である。インスリン抵抗性とは、標的組織である骨格筋、肝臓、脂肪組織において、インスリンに対する感受性が低下した状態を指す。特に骨格筋は全身のグルコース取り込みの70~80%を担う主要な組織であり、この部位でのインスリン抵抗性は全身の糖代謝異常に直結する。分子レベルでは、イ

ンスリン受容体基質(insulin receptor substrate: IRS)のリン酸化異常、PI3K/Akt経路の障害、グルコース輸送体4(glucose transporter type 4: GLUT4)の細胞膜への移動(トランスロケーション)不全など、インスリンシグナル伝達の異常に よりグルコースの取り込みが阻害される。これらは、内臓脂肪蓄積に伴う慢性炎症、遊離脂肪酸の増加、アディポカインの分泌異常などによって惹起される。

一方、膵β細胞からのインスリン分泌低下は、2型糖尿病の進行に伴い顕在化する。初期段階では代償的にインスリン分泌が亢進するが、慢性的な高血糖により機能が徐々に疲弊する。小胞体ストレス、酸化ストレス、アミロイド沈着などが複合的に作用し、膵β細胞のアポトーシスが促進され、インスリン分泌能が不可逆的に低下する。このようにインスリン抵抗性とインスリン分泌低下が相互に影響し合い、糖尿病の病態が形成される。運動は、特にインスリン抵抗性に対し、複数の分子機構を介して効果を発揮する²⁾。

II. 血管内皮機能障害を基盤とした糖尿病合併症の発生機序

糖尿病合併症は、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)と大血管症(脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患)に大別され、いずれも慢性的な高血糖による血管機能障害を基盤とする。糖尿病患者における心血管疾患のリスクは非糖尿病者の2~4倍に達し、主要な死因となっている。

—Key words—

有酸素運動、筋力増強運動、身体活動、血管内皮機能、マイオカイン

* Nozomi Kijima : 愛知医科大学運動療育センター、愛知医科大学病院リハビリテーション部 理学療法士

高血糖状態では、細胞内のグルコース代謝亢進により、ミトコンドリアにおける電子伝達系からの活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)産生が増加する³⁾。過剰なROSは、血管内皮細胞において一酸化窒素(NO)を不活化し、血管拡張反応を障害する。さらに、炎症性サイトカインの発現により血管の慢性炎症状態を惹起し、血管内皮細胞のアポトーシス、血管内膜・壁の肥厚・石灰化、プラーク形成などを引き起こす。これにより、毛細血管の血流低下、末梢神経への酸素・栄養供給不足、糸球体毛細血管からのアルブミン漏出、血栓形成などが生じ、合併症を発症する。また、血管内皮細胞のアポトーシスは、血中から間質へのインスリン輸送を妨げ、さらなるインスリン抵抗性を招く。

加えて、糖尿病患者では易感染性が認められる。高血糖環境は細菌の増殖を促進し、好中球の血管外遊走や貪食能を低下させる。血流障害による組織の低酸素状態も創傷治癒遅延や感染症重症化の一因となる⁴⁾。

III. 運動による糖尿病改善のメカニズム

1) AMPK 経路を介したグルコース取り込み

骨格筋収縮時には、細胞内のATP消費によりAMP/ATP比が上昇し、エネルギーセンサーであるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMP-activated protein kinase: AMPK)が活性化される。活性化されたAMPKは、GLUT4の細胞膜への移行を促進し、インスリン非依存的なグルコース取り込みを増加させる⁵⁾。この機構は、インスリン抵抗性が存在する状態でも有効に機能するため、運動療法が糖尿病治療の基盤とされる一因となっている。

2)マイオカインによる代謝調節

近年、運動時に骨格筋から分泌される生理活性物質「マイオカイン」が注目されており、代表的なものにインターロイキン-6(interleukin-6: IL-6)とイリシンがある。

IL-6は、運動時に最も多く分泌され、筋収縮により血中濃度が最大100倍まで上昇し、肝臓

でのグルコース産生促進、脂肪分解、骨格筋でのAMPKを介したグルコース取り込み促進などの作用を發揮する。また、IL-6は白色脂肪組織の褐色化を誘導し、熱エネルギー源としての脂肪代謝を促進する⁶⁾。

イリシンは、臍β細胞の増殖促進、神経保護作用、抗炎症作用などが報告されており、多面的な代謝改善効果が期待されている。ただし、その測定方法や生理的濃度、作用機序などについては議論が続いている。

3)ミトコンドリア機能の改善

運動は、骨格筋におけるミトコンドリアの量と質を向上させる。骨格筋収縮により転写共役因子(peroxisome proliferators-activated receptor-γ co-activator-1α: PGC-1α)の活性化を介して、ミトコンドリア生合成関連遺伝子の発現が誘導され、ミトコンドリア密度が増加する。これにより、ATPの合成能力が向上し、筋細胞内の脂質蓄積の減少により、インスリンシグナル伝達が改善する⁷⁾。

また、運動の種類・強度により、損傷したミトコンドリアを選択的に除去し、機能的なミトコンドリアの割合を高めることにより、ROSの過剰産生が抑制され、酸化ストレスが軽減される可能性がある。

4)血管内皮機能の改善

運動時の血流増加は、血管内皮細胞におけるNO産生を促進する。NOは血管拡張作用に加えて、抗血栓・抗炎症・抗動脈硬化作用を有する。また、血流増加に伴う酸化ストレスの軽減により血管内皮機能が改善し、糸球体内圧のは正、アルブミン尿の減少、糸球体硬化症の抑制など、腎機能の保護に寄与する。

さらに、運動は血管新生による側副血行路の発達を促し、特に虚血部位での血管新生が促進され、組織の血流改善につながる。これは、末梢動脈疾患や糖尿病性足病変の予防・治療においても重要な機序である⁸⁾。

IV. 糖尿病に対する運動療法のエビデンスと実践

1)運動の短期および長期継続による効果

短期継続による効果について、12週間の運動で HbA1c が 0.36-0.73% 低下し、特に週 150 分以上の運動で HbA1c が 0.89% 低下するのに対し、150 分以下では 0.36% の低下にとどまるとしている。

長期効果について、8年間の定期的な運動により HbA1c が 1.84% 減少し、BMI の改善および VO_{2max} (最大酸素摂取量) の向上が認められた。HbA1c の 1% の減少は心筋梗塞のリスクを 14%、糖尿病関連死を 21%、細小血管合併症を 37% 減少させることができることが示されており⁹⁾、長期的な運動継続による臨床的意義は極めて大きい。

2)運動タイプ(有酸素運動、筋力増強運動など)による効果の違い

有酸素運動(歩行、サイクリング等)は、中等度強度(最大心拍数の 50~80%)で週 150 分程度の実施により、HbA1c 値を有意に低下させ、最大酸素摂取量の改善とともに、心血管機能の向上が期待できる。

筋力増強運動は、週 2~3 回の実施で HbA1c 値を 0.34% 低下させ、特に、高容量プログラムでより大きな効果が認められる。また、罹病期間が短い患者(< 6 年)や糖尿病初期で血糖コントロール不良(HbA1c ≥ 7.5%)の患者で効果が顕著であった¹⁰⁾。

また、有酸素運動と筋力増強運動の併用が、単独介入と比較して HbA1c、血圧、炎症マーカー(CRP, IL-6)、心肺機能、QOL すべてにおいて有意な改善をもたらす。併用運動は、有酸素運動による心血管機能改善と筋力増強運動による筋量増加・インスリン感受性改善の両方の利点を享受できる。

3)糖尿病治療における日常生活活動の重要性

非運動性熱産生 (non-exercise activity thermogenesis : NEAT) は、日常生活活動(家事、

買い物、通勤などの移動、余暇活動など)によるエネルギー消費であり、1日の総エネルギー消費量の 20~30% を占める。NEAT スコアと血中インスリン値に有意な負の相関($r=-0.42$, $p < 0.05$)が認められ、インスリン感受性の改善が示されている。特に肥満症併発患者では、NEAT スコアと収縮期・拡張期血圧の改善にも有意な相関が確認されており、重要な治療的意義を持つ。

4)自宅で簡単に実施できる運動の実際

運動の効果を最大化するには継続性が鍵であり、自宅で実施可能な運動プログラムはアドヒアランスの向上につながる。

有酸素運動は週 3~5 回、1回 30~60 分の中等度強度(最大心拍数の 50~70%)で実施し、ウォーキング(快適歩行、速歩)、自転車エルゴメーター、水泳などが挙げられる。低活動性の場合、現在の活動量から 10 分程度増加させることが推奨される。筋力増強運動は週 2~3 回、大筋群(大腿四頭筋、大殿筋、腹筋、背筋など)を対象とし、自重を用いたスクワット、腕立て伏せ、プランクなど、特別な器具を必要としない運動を実施する。大筋群を対象とした運動は、より多くのグルコースの取り込みを期待でき効率的である。各エクササイズを 10~12 回、2~3 セット実施する。

有酸素運動と筋力増強運動を始めとした種々の運動は、臨床的に有意な効果を示しているが、まずは「何らかの身体活動を行うこと」が最も重要なとされる。

おわりに

糖尿病患者に対し、運動療法が積極的に提供されていないことや継続率が低いことが問題となっているが、医療従事者が運動療法の効果を正しく理解し患者へ正しい知識を提供することで、運動療法の必要性を理解してもらうことが重要である。本稿が、糖尿病患者の血糖コントロールや合併症予防の一助となれば幸いである。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂、東京都、2024；P67-83.
- 2) Yang D, et al : Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus : From mechanism to orientation. Ann Nutr Metab. 2019 ; 74(4) : 313-321.
- 3) Giacco F, et al : Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 ; 107(9) : 1058-1070.
- 4) Wilkinson RJ, et al : Tuberculosis and type 2 diabetes mellitus : An inflammatory danger signal in the time of coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2021 ; 72(1) : 79-81.
- 5) Cao S, et al : Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. PLoS One. 2012 ; 7(12) : e51709.
- 6) Nishii K, et al : Review of the health-promoting effects of exercise and the involvement of myokines. Fujita Med J. 2023 ; 9(3) : 171-178.
- 7) Yang D, et al : Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus : From mechanism to orientation. Ann Nutr Metab. 2019 ; 74(4) : 313-321.
- 8) Fan R, et al : Exercise as a therapeutic approach to alleviate diabetic kidney disease : mechanisms, clinical evidence and potential exercise prescriptions. Front Med. 2024 ; 11 : 1471642.
- 9) Najafipoor F, et al : Effect of regular exercise training on changes in HbA1c, BMI and VO₂max among patients with type 2 diabetes mellitus : an 8-year trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 ; 5(1) : e000414.
- 10) Ishiguro H, et al : In search of the ideal resistance training program to improve glycemic control and its indication for patients with type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2016 ; 46(1) : 67-77.

特集

糖尿病の薬物療法 －イメグリミンと経口GLP-1受容体作動薬を中心に－

杉山摩利子* 坂野僚一** 有馬 寛***

はじめに

糖尿病治療の目標は「健康人と変わらないQOLの維持と健康寿命の確保」であり、そのためには急性合併症の予防と慢性合併症リスクの低減を念頭に置く必要がある。このような背景から特に2型糖尿病の薬物療法においては、米国糖尿病学会(ADA)および欧州糖尿病学会(EASD)により、心血管・腎保護作用を有する薬剤の積極的な使用が推奨されている¹⁾。一方で、2型糖尿病の病態に関して、日本人と欧米人ではインスリン分泌能、インスリン抵抗性さらに膵β細胞量や膵島アミロイド沈着の程度、KCNQ1をはじめとする疾患感受性遺伝子が異なることが報告されている²⁾。そのため本邦における治療戦略は欧米とは自ずと異なるものとなり、適切な薬剤選択を促すアルゴリズムが必要となる。日本糖尿病学会(JDS)は2023年に「2型糖尿病の薬物療法アルゴリズム(第2版)」を公表し、本邦の診療実態を反映した柔軟な治療戦略を提示した²⁾。本稿では、当該アルゴリズムの特徴を紹介したうえで、

新規経口薬であるイメグリミンおよび経口glucagon-like peptide-1(GLP-1)受容体作動薬であるセマグルチドに関する最新の知見を整理し、その位置づけを考察する。

I. アルゴリズムの背景と改訂の意義

JDSが作成したアルゴリズムは、日本人における病態の特性を強く意識して作成されている。日本人を含む東アジア人は欧米人に比してインスリン分泌能が低く、肥満の有無にかかわらず分泌不全が病態に深く関与することが知られている³⁾。一方、欧米では肥満に伴うインスリン抵抗性を主体とする糖尿病が多いことから、ADAおよびEASDのコンセンサスレポートでは、動脈硬化性心血管疾患、慢性腎臓病、心不全を有する症例に対し、第一選択からsodium-glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬またはGLP-1受容体作動薬を導入する方針が明確に示されている¹⁾。これに対し、日本のアルゴリズムは「病態に応じた薬剤選択」を重視し、複数の薬剤クラスを初期治療から候補に含めている²⁾。アルゴリズムのコンセプトには薬剤のエビデンスに加え、使用実績の蓄積を加味して薬剤の優先度を決定する柔軟性が示されており、糖尿病治療の最適化を目指している。さらに代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)が考慮すべき併存症に加えられた点も特筆すべきであり、糖尿病治療戦略が血糖管理のみならず広く臓器保護・全身管理へとシフトしていることを示す。

—Key words—

経口血糖降下薬、イメグリミン、経口GLP-1受容体作動薬

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

**Ryouichi Banno：名古屋大学総合保健体育科学センター 准教授

***Hiroshi Arima：名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 教授

II. 薬剤選択のステップと基本方針

アルゴリズムは大きく4つのステップで構成される。

Step 1：病態に応じた薬剤選択

肥満合併例では、インスリン抵抗性を想定し推奨される薬剤として、ビグアナイド(BG)薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)阻害薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、イメグリミン、チルゼパチドを挙げている。非肥満例では、インスリン分泌不全を想定し推奨される薬剤として、DPP-4阻害薬、BG薬、 α -GI、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)、スルホニル尿素(SU)薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、イメグリミンを挙げている。

Step 2：安全性への配慮

高齢者における低血糖リスク、各種臓器障害(腎機能障害、肝障害、心血管障害および心不全)合併例での注意すべき点(特に禁忌)について言及されている。

Step 3：Additional Benefits を考慮すべき併存疾患

慢性腎臓病および心血管疾患合併例ではSGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬、心不全合併例ではSGLT2阻害薬を推奨している。

Step 4：考慮すべき患者背景

服薬継続率やコストについて提示し患者背景を総合的に判断し薬剤を選択することが提示されている。

本アルゴリズムでは上述のStep1～4に加えて、定期的な治療効果の判定と治療調整の必要性の判断を3か月ごとに実施することになっている。上述のように様々な薬剤を柔軟に組み合わせる前提に立ったアルゴリズムであるが、本稿では特にイメグリミンならびに経口GLP-1受容体作

動薬の2つの薬剤について最新のエビデンスを概説する。

III. イメグリミン

薬理学的特性

イメグリミンは、ミトコンドリア機能を標的とする世界初の経口血糖降下薬であり、2021年に日本で世界に先駆けて承認された新規薬剤である。従来の経口薬が「インスリン分泌促進」あるいは「インスリン抵抗性改善」のいずれかに作用点を持つのに対し、イメグリミンは両者を同時に改善する作用を有する点で独自性を持つ。イメグリミンの作用機序について詳細は未だ不明であるが、これまでの報告で膵臓への作用として、NAD合成酵素の遺伝子発現を増強することでサルベージ経路を活性化して NAD⁺産生を増加し、ミトコンドリアのATP産生増加および小胞体からのCa²⁺放出を促してインスリン分泌を增幅する作用⁴⁾、また、高グルコース刺激による β 細胞のアポトーシスを抑制する膵 β 細胞保護作用がある⁵⁾。さらに、膵臓外での作用として肝臓および骨格筋に与える影響が報告されている。肝臓においては、BG薬と同様にミトコンドリア呼吸鎖複合体Iを阻害し肝臓における糖新生を抑制するほか、複合体IIIの活性化による活性酸素種の産生を抑制する作用も報告されている^{6,7)}。筋肉においては、H-2Kb筋肉細胞株において用量依存性に糖取り込みが増加することが報告されている⁸⁾。

臨床試験成績

イメグリミンの有効性と安全性は国内のTIMES試験で検証された。TIMES 1 試験(単独療法、24週)では HbA1c が 0.72% 低下し、プラセボ群と比較して HbA1c < 7% 達成率も有意に改善した⁹⁾。TIMES 2 試験(他の血糖降下薬との併用療法、52週)では GLP-1受容体作動薬以外との併用で HbA1c が 0.56～0.92% 低下し、良好な併用効果が得られたが、GLP-1受容体作動薬との併用効果は 0.12% の低下と限局的であった¹⁰⁾。TIMES 3 試験(インスリン併用、16週)では

HbA1c が 0.63% 低下し、高 HbA1c 症例でも有効性が確認された¹¹⁾。これらの結果から、イメグリミンは単独療法や多くの血糖降下薬との併用で HbA1c の低下作用を示した。一方で、GLP-1 受容体作動薬との併用効果は限定的であった。

安全性と忍容性

イメグリミンは血糖依存的作用を持ち、単剤投与での低血糖リスクは低い。ただし、TIMES 2 および 3 試験の結果から、グリニド薬・SU 薬・インスリンとの併用投与時には低血糖発現に関する注意喚起がされている。副作用は主に消化器症状（嘔気、下痢、便秘、腹痛など）で、多くは軽度から中等度であり忍容性は良好であった^{9,10)}。ただし、TIMES 2 試験の結果から、BG 薬併用時には下痢、恶心、嘔吐の頻度が増加したことから消化器症状発現に関する注意喚起がされている。特筆すべき点として、腎機能障害患者へのイメグリミン投与は eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満で非推奨とされていたが、2025 年 4 月 8 日より非推奨の範囲が 10 mL/min/1.73 m² 未満へ変更となった。通常用量は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回だが、15～45 mL/min/1.73 m² では 1 回 500 mg を 1 日 2 回、eGFR 10～15 mL/min/1.73 m² では 1 日 1 回 500 mg とする調整が推奨されている。eGFR が 10 mL/min/1.73 m² 以上であれば投与可能である点は、高齢者や腎障害例が多い日本の臨床に適していると考えられる。なお、乳酸アシドーシスについては、TIMES 1～3 試験で発症例は報告されていない^{9～11)}。

イメグリミンの位置づけと今後の課題

イメグリミンは、膵作用（インスリン分泌促進）と膵外作用（インスリン抵抗性改善）を併せ持つ経口血糖降下薬である。特に膵作用については、2 型糖尿病患者において内因性インスリン第 1 相分泌を増加することが報告されている¹²⁾。TIMES 試験において体重減少効果は示されなかたため、サルコペニアやフレイルが懸念される患者においても使用が可能である。さらに、BG 薬の不耐例に使用できることも重要であり、

日本では消化器症状や乳酸アシドーシスリスクから十分量を投与できない患者も少なくないため、このような症例において有効な薬剤となる。一方、イメグリミンは新規薬剤であるがゆえに長期安全性データは未だ限定期的であり、特に心血管イベントや腎イベントに関する大規模アウトカム試験は実施されていない。したがって、国際的ガイドラインにおける位置づけは今後のエビデンスの蓄積を待つ段階にある。

IV. 経口 GLP-1 受容体作動薬

薬理学的特性

経口 GLP-1 受容体作動薬は、消化管から分泌されるインクレチニンである GLP-1 の作用を模倣する薬剤であり、血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制するとともに、胃内容排泄遅延や食欲抑制を介して血糖および体重を改善する。従来、GLP-1 受容体作動薬は注射製剤のみであったが、セマグルチドに吸収促進剤である sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC) を配合することで、胃からの吸収を可能とし¹³⁾、世界初の経口 GLP-1 受容体作動薬として 2019 年に米国、2021 年に日本で承認された。

臨床試験成績

経口セマグルチドの有効性と安全性は PIONEER 試験で検証され、HbA1c 低下は約 1.0%，体重減少も一貫して認められた¹⁴⁾。PIONEER 2 試験では SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンに¹⁵⁾、PIONEER 3 試験では DPP-4 阻害薬シタグリップチンに優越性を示した¹⁶⁾。日本人対象の PIONEER 9 および 10 試験においてもリラグルチドあるいはデュラグルチドといった他の GLP-1 製剤と比較して同等以上の効果が確認されている^{17,18)}。SOUL 試験では、動脈硬化性心血管疾患(ASCVD) や慢性腎臓病(CKD) を有する 2 型糖尿病患者 9,650 例を中央値 49.5 か月追跡し、主要評価項目である MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) の初回発症までの時間は、経口セマグルチド群で有意に抑制された(HR 0.86,

95% CI 0.77–0.96, P=0.006)。特に非致死性心筋梗塞のリスク低下が顕著であった¹⁹⁾。

安全性と忍容性

経口セマグルチドは注射剤と同様に単独使用では低血糖リスクは低く、主な副作用は恶心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。これらは投与初期から認められるが、多くは軽度から中等度であり漸増投与により忍容性が改善される。腎機能障害例に対しても使用は可能であるが、消化器症状に伴う脱水やそれに伴う腎機能悪化には注意が必要である。

経口セマグルチドの位置づけと今後の課題

経口セマグルチドは、注射剤と同等の血糖・体重改善効果に加え、SOUL 試験で心血管イベント抑制を示した点で画期的である。特に肥満を有し、注射製剤を望まない患者にとって有用な選択肢となり得る。一方で、空腹時内服と30分間の絶飲食を要するという服薬の煩雑さが課題であり、処方時には服薬方法を遵守できるか否かの確認と十分な指導が不可欠である。今後の展望として、小分子経口GLP-1受容体作動薬オルフォルグリプロンが開発中である。ACHIEVE-1 試験では40週でHbA1cを最大1.48%、体重を最大7.6%減少させ、プラセボに対して有意な優越性を示した²⁰⁾。非ペプチド製剤であり食事制限が不要な点から、将来的にアドヒアラנס向上や新規治療選択肢として期待される。

おわりに

糖尿病薬物療法は、血糖管理にとどまらず、臓器保護やQOL維持を重視する包括的戦略へと発展している。JDSアルゴリズム第2版は、日本人の病態特性を踏まえた柔軟な治療選択を提示しており、その中でイメグリミンと経口セマグルチドは新たな選択肢として注目される。イメグリミンはインスリン分泌促進と抵抗性改善を兼ね備え、腎障害例や高齢者、BG薬不耐例にも適応可能である点が特徴である。一方、経口セマグルチドは注射製剤に匹敵する血糖・体重改善

効果を示し、心血管イベント抑制効果も確認された。両薬剤は日本人糖尿病患者における治療選択の幅を拡大し、今後の治療戦略において重要な役割を担うと考えられる。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Davies MJ, et al : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022 ; 45 : 2753-2786.
- 2) 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会:2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版).糖尿病 2023 ; 66 : 715-733.
- 3) Qiao Q, et al : Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000 ; 43 : 1470-1475.
- 4) Hallakou-Bozec S, et al : Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0241651.
- 5) Li J, et al : Imeglimin ameliorates β -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes* 2022 ; 71 : 424-439.
- 6) Hallakou-Bozec S, et al : Mechanism of action of Imeglimin : A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021 ; 23 : 664-673.
- 7) Vial G, et al : Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* 2015 ; 64 : 2254-2264.
- 8) Fouqueray P, et al : Imeglimin – a new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2011 ; 2 : 126134.
- 9) Dubourg J, et al : Efficacy and safety of imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 1) : A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care* 2021 ; 44 : 952-959.
- 10) Dubourg J, et al : Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2) : A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2022 ; 24 : 609-619.

- 11) Reilhac C, et al : Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3) : A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab* 2022 ; 24 : 838-848.
- 12) Pacini G, et al : Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015 ; 17 : 541-545.
- 13) Pearson S, et al : Oral semaglutide in the management of type 2 diabetes : A report on the evidence to date. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019 ; 12 : 2515-2529.
- 14) Aroda VR, et al : PIONEER 1 : Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019 ; 42 : 1724-1732.
- 15) Rodbard HW, et al : Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin : The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019 ; 42 : 2272-2281.
- 16) Rosenstock J, et al : Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea : The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 1466-1480.
- 17) Yamada Y, et al : Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9) : A 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ; 8 : 377-391.
- 18) Yabe D, et al : Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10) : An open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ; 8 : 392-406.
- 19) McGuire DK, et al : Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 ; 392 : 2001-2012.
- 20) Rosenstock J, et al : Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 ; 393 : 1065-1076.

特集

糖尿病の薬物療法(注射療法)

長谷川千恵^{*1} 田中智洋^{*2}

内容紹介

糖尿病の注射療法に用いられるのはインスリン製剤と非インスリン製剤があり、それぞれ新しく登場した製品について述べる。従来の超速効型インスリンよりもさらに血糖降下作用発現時間を短縮した超超速効型インスリン製剤は、よりタイトな血糖マネジメントに有用である。週1回投与の持効型インスリンの登場は、高齢者など自己注射が困難な患者の治療選択肢として期待される。新規のGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬は、血糖値の改善のみならず体重減少や糖尿病合併症の抑制効果も注目される。個々の患者のニーズに合わせた薬剤を選択することで、糖尿病治療の強化や簡略化を図ることが可能となる。

はじめに

血糖マネジメントのための注射製剤は、インスリン製剤と非インスリン製剤に大別される。インスリン製剤による治療は、健常者における正常なインスリン分泌パターンを模倣することが目標である。一方、高齢化に伴い低頻度・簡便さ

を重視した治療も必要である。非インスリン製剤による注射療法には、GLP-1受容体作動薬とGIP/GLP-1受容体作動薬があり、体重減少効果や心血管、腎イベントの抑制の報告も注目される。またインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を一定比率で配合した注射製剤も用いられる。

それぞれの注射療法に関して、最近国内で使用可能となった製剤を中心にまとめる。

I. インスリン製剤

人の生体内では常に少量のインスリンが分泌されており、これを基礎分泌と呼ぶ。さらに食後には消化管内の栄養素の増加や血糖値の上昇に応答してインスリンが分泌(追加分泌)されて血糖上昇を抑えるため、血糖値は常に一定の範囲内に保たれるように調節されている。1型糖尿病においては、インスリンの分泌が枯渇しているため、基礎・追加いずれの分泌にも支障をきたしている。そこでインスリン製剤を使用することによりインスリンを補充し、非糖尿病群と同じ血糖変動パターンに近づけるための治療が必要である。2型糖尿病においても病歴が長いなどによりインスリン分泌能が低下している場合、もしくはインスリン抵抗性による作用不足の場合、高血糖を是正し非糖尿病群と同じような血糖変動を得るために内因性のインスリンに加えてインスリン製剤の投与が必要となる場合がある。最近では、ヒトインスリンのアミノ酸配列や化学修飾の改変や、製剤化のプロセスを調整することにより、従来のヒトインスリン製剤

—Key words—

インスリン、GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP受容体作動薬

^{*1}Chie Hasegawa：名古屋市立大学大学院医学研究科
消化器・代謝内科学 臨床研究医

^{*2}Tomohiro Tanaka：名古屋市立大学大学院医学研究科
消化器・代謝内科学 准教授

(速効型インスリン製剤)よりも作用発現時間が早いインスリン製剤や、効果持続時間が長いインスリンが登場し、臨床での使用が広がっている。

1. “超”超速効型インスリン

糖尿病患者では従来の超速効型インスリンを使用してもインスリンの効果発現が食後の血糖上昇に追いつかず、食後の高血糖をコントロールすることが難しい症例が存在する。2020年より、従来の超速効型インスリンよりもさらにインスリン作用発現までの時間が短縮された、新規の超速効型インスリン(俗に超超速効型とも呼ばれる)であるインスリンアスパルト(フィアスプ[®])とインスリンリスプロ(ルムジェブ[®])が発売された。フィアスプはインスリンアスパルトにニコチン酸アミドを、ルムジェブはインスリンリスプロにトレプロスチニルおよびクエン酸を添加剤として配合することで血糖降下作用発現を早めている。作用発現までの時間に加えて作用の持続時間も短くなり、食後高血糖の改善¹⁾や食間の低血糖予防²⁾に有効であると期待される。

2. “超”持効型インスリン、インスリンイコデク(アイクリ[®])

持効型インスリンはインスリンの基礎分泌を補充する目的で使用される。これまでの持効型インスリン製剤は生理的なインスリンの基礎分泌を模倣するため、1日1回または2回の投与を必要としていた。

2025年1月に発売された新しい“超”持効型インスリン、インスリンイコデクは半減期が約1週間とこれまでの持効型インスリンよりもはるかに長く、週1回の皮下投与による治療が可能となった。皮下注射後、イコデクは可逆的にアルブミンと結合したのち、アルブミンから緩徐に解離し、インスリン受容体と結合して作用することにより、血糖降下作用が長時間持続する。成人の1型または2型糖尿病患者を対象とした、イコデクの第Ⅲ相臨床試験である ONWARDS 試験では、週1回投与のイコデクは従来の1日1回投与の持効型インスリンと比較して HbA1c の

変化量において非劣性を示した³⁾。

週1回の投与が可能となることで毎日1回のインスリン投与よりも大幅に注射回数が抑えられ、患者負担を減らすことができる。またADLや認知機能の低下により、自己注射が困難となつた高齢患者においても、家族や訪問医療者などによる投与がより容易となり、血糖マネジメントの改善が期待できる。一方で、週1回投与とすることにより、柔軟な投与調節が行い難くなり、低血糖の遷延化をもたらすリスクがある。日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会では、高齢者における週1回持効型インスリン製剤の使用に際して、厳格過ぎない適切な治療目標の設定、的確な血糖値のモニタリング、感染症や周術期の超速効型インスリンの併用などによる低血糖の予防を推奨する Recommendation2025 を発表している⁴⁾。特に投与後2~4日目に血糖降下作用のピークがあることや、訪問看護など医療リソースが限られる場面での治療開始時には作用が過剰とならないよう十分な注意を要する⁴⁾。

II. 非インスリン製剤

1. GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬は、腸管内への栄養素の流入に反応して分泌されるホルモンであるGLP-1の作用を模倣する薬剤である。グルコース依存性のインスリン分泌の強化、グルカゴン分泌亢進の抑制、胃内容物排出遅延、視床下部を介した食欲減退などの多面的作用を介して、血糖降下作用、体重減少効果を示す。最近のGLP-1受容体作動薬は従来の1日1回または2回投与から、週1回投与の製剤が主流となっており、血糖値の改善のみならず、心・腎・血管合併症への抑制効果が証明されたものもあって注目される。一方でGLP-1受容体作動薬に共通した副作用として、胃腸障害や、胆石・胆囊炎・胆管炎・胆汁うっ滞性黄疸、膵炎等のリスクの上昇が報告されており、特に胆石合併例や急性胆道系感染症、急性膵炎などの既往がある症例では適応を慎重に判断する必要がある。

1) デュラグルチド(トルリシティ[®])

本邦においてはこれまで 0.75mg/ 週の製剤が使用されてきたが、2025 年 7 月より海外でのエビデンスが豊富な 1.5mg/ 週の高用量が発売された。既存の用量では血糖マネジメントが不十分である患者において、デュラグルチド 1.5mg/ 週は 0.75mg/ 週よりも優れた HbA1c、空腹時血糖低下を示した。(AWARD-JPN 試験)。体重に有意な変化はなく、安全性、忍容性は同等であったことが示されている⁵⁾。

2) セマグルチド(オゼンピック[®])

2 型糖尿病患者に対しては 0.25mg/ 週の開始用量で 4 週間使用したのち、0.5mg/ 週を維持用量とする。効果不十分例では 1.0mg/ 週への治療強化が可能である。

セマグルチドを用いて 2 型糖尿病患者における腎イベントを主要評価項目とした FLOW 試験では、GLP-1 受容体作動薬として初めて腎保護効果が示された。レニン・アンギオテンシン系阻害薬を服用中の 2 型糖尿病を合併した慢性腎臓病患者において、セマグルチド 1mg/ 週投与群で腎複合イベント(腎不全発症、50% 以上の eGFR 低下、腎関連・心疾患イベント関連の死亡)が 24% 減少した⁶⁾。

また、SUSTAIN-6 試験ではセマグルチドの心血管イベント抑制効果が報告されている。心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に対し、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の発症までの時間が主要評価項目とされた。標準的な糖尿病治療にセマグルチド 0.5mg または 1.0mg/ 週を上乗せした群において、主要複合アウトカムの発生率がプラセボ群と比較して 26% 減少した⁷⁾。これらエビデンスの集積を考えれば、特に心・腎・血管疾患のリスクが高い 2 型糖尿病患者の集団においてはセマグルチドの使用が糖尿病治療における Additional Benefits をもたらす可能性が高いと考えられる⁸⁾。

2. GIP/GLP-1 受容体作動薬

1) チルゼパチド(マンジャロ[®])

2023 年より、1 分子で GIP 受容体と GLP-1 受容体の両方を活性化する週 1 回注射製剤の GIP/GLP-1 受容体作動薬、チルゼパチドが国内で使用可能となっている。2 型糖尿病患者を対象とした SURPASS-2 試験⁹⁾では、セマグルチド 1.0mg/ 週と比較してチルゼパチド 5mg、10mg、15mg (それぞれ週 1 回) が HbA1c を有意により低下させることが報告された。加えて、既存の糖尿病治療薬の中では体重減少への影響が最も高いと考えられ、肥満度の高い 2 型糖尿病患者においてはよい適応と考えられる。副次的には、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis : MASH)¹⁰⁾ や閉塞性睡眠時無呼吸症候群¹¹⁾ の改善も報告されている。現在、主要心血管イベントや腎イベントに対する大規模前向き研究が進行中である¹²⁾。

3. インスリン・GLP-1 受容体作動薬配合製剤

インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤には、インスリンデグレデク / リラグルチド配合注(ゾルトファイ[®])と、インスリングラルギン / リキシセナチド配合注(ソリクア[®])がある。これらの薬剤では、インスリンのみの治療と比べて低血糖イベントや体重増加のリスクを抑制しつつ、血糖マネジメントを改善しうるものと期待される¹³⁾。

おわりに

最新の注射療法は、健常者のインスリン分泌をより正確に模倣すること、そして合併症を抑制することにより、糖尿病患者に健常人と変わらない寿命と QOL を実現することを目指して年々進歩している。一方、国内でも肥満を伴う糖尿病が増加する中で、体重減少をもたらしうる GLP-1 受容体作動薬や、GIP/GLP-1 作動薬が早期から導入できるようになり、2 型糖尿病においては症例によっては寛解をも目指すことが可能な時代となった。この観点からは、現在臨床試験が進む GLP-1 受容体 / グルカゴン受容体デュアルアゴニストや、GLP-1/GIP/ グルカゴ

ン受容体トリプルアゴニストの登場も期待される。他方で、高齢糖尿病患者の増加を受け、血糖マネジメントにおいて厳格さよりも簡便さや安全性を求める治療法へのニーズが高まっている。これらの需要に応えるべく新製剤が登場し、患者の心身・社会経済状態やサポート体制に見合った治療の選択肢も少しづつ広がりつつある。糖尿病治療薬の選択肢が複雑化する中、多くの患者が個々の患者背景や治療目標を踏まえた適切な治療が受けられるよう、糖尿病専門医とかかりつけ医との密な連携がより重要な時代を迎えつつあるといえよう。

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) Avgerinos I, et al : Ultra-rapid-actinginsulins adults with diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ; 23 : 2395-2401.
- 2) Heise T, et al : Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues : A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 ; 22 : 1789-1798.
- 3) Pham DQ, et al : Insulin icodec : A novel onceweekly formulation for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2025 ; 26 : 559-574.
- 4) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会：高齢者における週1回持効型溶解インスリン製剤使用についての Recommendation. 2025 <https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/icodec.pdf>
- 5) Morioka T, et al : A randomized, double-blind trial assessing the efficacy and safety of two doses of dulaglutide in Japanese participants with type 2 diabetes (AWARD-JPN). *Diabetes Obes Metab.* 2024 ; 26 : 3167-3175.
- 6) Perkovic V, et al : Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 109-121.
- 7) Zhou J, et al : Effect of semaglutide versus placebo on cardiorenal outcomes by prior cardiovascular disease and baseline body mass index : Pooled post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Diabetes Obes Metab.* 2025 ; 27 : 5706-5715.
- 8) 坊内良太郎, 他：日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会：2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版). 糖尿病 2023 ; 66(10) : 715-733.
- 9) Frías JP, et al : Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 503-515.
- 10) Loomba R, et al : Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 299-310.
- 11) Malhotra A, et al : Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea : Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials* 2024 ; 141 : 107516.
- 12) Nicholls SJ, et al : Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease : SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024 ; 267 : 1-11.
- 13) Aroda VR, et al : Insulin/glucagon-like peptide-1 receptor agonist combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes : Are two agents better than one? *Clin Diabetes* 2018 ; 36 : 138-147.

特集

糖尿病治療におけるデバイスの進化と実臨床での活用

尾上 剛史*

内容紹介

糖尿病診療において、持続グルコースモニタリング(Continuous Glucose Monitoring : CGM)やインスリンポンプ(Continuous Subcutaneous Insulin Infusion : CSII)をはじめとする技術革新が治療戦略に大きな変化をもたらしている。近年ではハイブリッドクローズドループ(Hybrid Closed-Loop : HCL)システムのように、自動的な血糖補正を可能とするインスリンポンプも登場し、血糖コントロールの質と患者の生活の質(QOL)向上が期待されている。本稿では、CGMとポンプ療法に関する最新のエビデンス、国内外のガイドラインでの位置づけ、実臨床における活用法と課題について概説する。

I. CGM の進歩と活用

1. CGM の種類と技術

CGMは、皮下組織中の間質液中のグルコース濃度を一定間隔で測定することで、連続的な血糖変動を可視化する技術である。従来の自己血糖測定(Self-Monitoring of Blood Glucose : SMBG)は点としての血糖値を示すに過ぎなかったが、

CGMでは血糖変動の「流れ」を連続的に把握できる点が大きな特徴である。

CGMはそのデータ取得方法により、リアルタイム(Real-time CGM : rtCGM)と間歇スキャン式(Intermittently Scanned CGM : isCGM)に分類されてきた。rtCGMは装着中に常に血糖値が表示され、一定の閾値を超えるとアラートを発する機能を有する。一方、isCGMは必要時にリーダーやスマートフォンでスキャンすることで血糖値が表示される仕組みである。ただし、最近ではFreeStyle Libre 2のようにアラート機能を備え、スマートフォンで利用した場合には常にリアルタイムな血糖表示が可能なisCGMも登場しており、両者の技術的区別は次第に曖昧になりつつある。

現在国内で使用可能な主な機器には、FreeStyle Libre 2[®]、Dexcom G7[®]、GuardianTM4スマートCGMがある。これらはいずれも高い精度を有し、装着期間やアラート設定、SMBGでの較正の可否といった点でそれぞれに特色を持つ(図1参照)。

2. 評価指標としての TIR/TBR/TAR と AGP

CGMの普及により、血糖管理において新たな評価指標が注目されている。なかでもTime in Range (TIR)は、設定した目標血糖範囲(70~180 mg/dL)の中に血糖値がどれだけの時間収まっているかを示す指標であり、従来のHbA1cでは把握できなかった血糖変動の大きさや低血糖リスクを補完する尺度として国際的にも広く採用さ

—Key words—

持続グルコースモニタリング(CGM)、インスリンポンプ、ハイブリッドクローズドループ(HCL)

* Takeshi Onoue : 名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 病院講師



機器名	FreeStyle Libre 2	Dexcom G7	Guardian™4 スマートCGM
装着位置	上腕後部	腹部または上腕後部	上腕背面または腹部
精度 (MARD)	9.2%	8.2%	8.2% (18歳以上、上腕)
較正	不要 (較正不可)	不要 (較正は可能)	不要 (較正は可能)
センサー寿命	14日	10日+0.5日の猶予	7日
トランスマッター	不要	不要 (センサーと一体化)	必要 (概ね2年で交換)
スマートフォンアプリ	FreeStyleリブレLink	Dexcom G7アプリ	ガーディアン™アプリ
専用端末	スマートフォン/専用リーダー	スマートフォン/専用受信機	スマートフォン
クラウドサービス	リブレView	Dexcom CLARITY	CareLink™
高・低グルコースアラート	○	○	○
高・低グルコース予測アラート	なし	なし	○
緊急低値アラーム	なし	○ (55 mg/dL以下)	○ (54 mg/dL以下)
緊急低値リスクアラート	なし	○ (20分以内に55 mg/dLに到達する可能性のある場合)	なし
上昇・急降下アラート	なし	○	○

図1 本邦で使用可能な主なCGM機器とその特徴(各社HPより作成)

*リブレ 2 では専用リーダーは間歇的にスキャンを行ながら使用できるが、リアルタイム CGM としては機能しない

れている¹⁾。加えて、血糖が目標より低値(70 mg/dL未満)の時間を示す Time Below Range (TBR) や高値(181 mg/dL以上)の時間を示す Time Above Range (TAR) なども臨床での解釈に活用されている。2024年に発表された日本糖尿病学会のコンセンサスステートメントにおいても、これらの指標が治療評価の中心に据えられており、TIR 70%以上、TBR 4%未満が一般的な糖尿病患者における目標値とされている²⁾。

CGMデータは Ambulatory Glucose Profile (AGP) というレポート形式で視覚化され、1日の平均的な血糖変動パターン、中央値、IQR (四分

位範囲)、目標範囲逸脱の傾向などを一目で把握できる構造となっている(図2)。AGP は患者教育にも有用であり、どの時間帯に問題があるかを患者と医療者が共有しやすい利点がある。

3. CGM の臨床的有用性と適応範囲の拡大

CGM は登場当時は強化インスリン療法を実施している患者に保険適用が限定されていたが、その後適用が拡大され、現在は「血糖自己測定器加算(間歇スキャン式持続血糖測定器によるもの)」を算定することで、インスリン使用患者であれば FreeStyle Libre 2、Dexcom G7 といった CGM

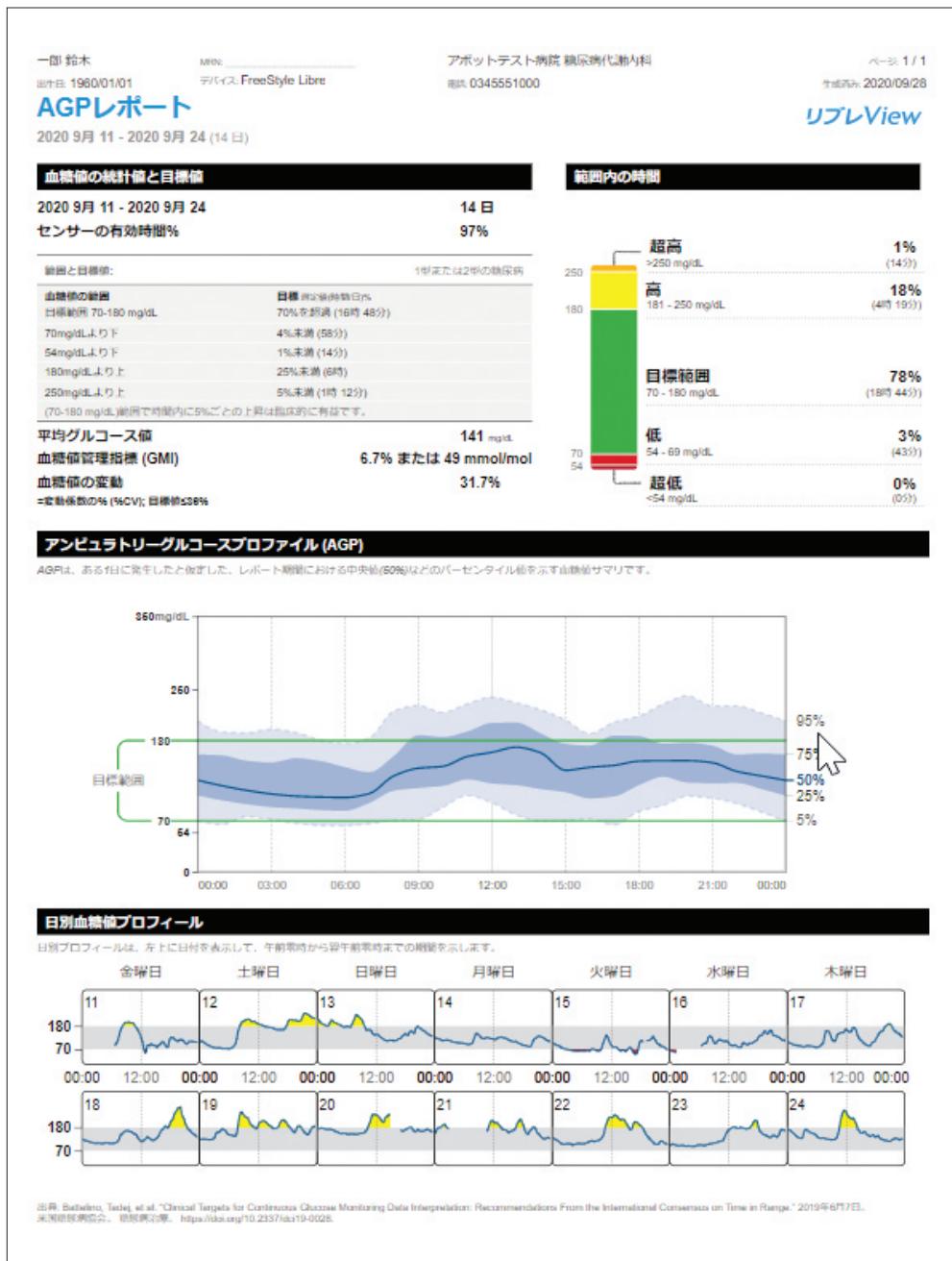


図2 AGP レポートの一例(出典:アボット社 HP)

機種が利用可能である。

一方で、近年は CGM の教育的・行動変容支援ツールとしての有用性が注目されている。我々の研究では、FreeStyle Libre を用いた介入により、インスリン非使用の 2 型糖尿病患者においても生活習慣に対する理解が深まり、血糖コントロー

ルの改善が認められた³⁾。こうしたエビデンスを踏まえ、米国糖尿病学会の 2025 年度の診療ガイドラインでは、インスリン以外の血糖降下薬で治療を受けている成人の 2 型糖尿病においても、rtCGM および isCGM の使用を考慮することが推奨されている⁴⁾。また、日本糖尿病学会の持続グ

ルコースモニタリングデバイス適正使用指針においても、CGMを短期的または間歇的に使用する患者像として、食事や運動などが及ぼす影響を理解させて生活習慣改善に向けて教育的指導を行いたい患者が挙げられている⁵⁾。2024年からは、選定療養での自費診療、あるいは、生活習慣病管理料(II)の特定保険医療材料として算定する方法で、インスリン非使用糖尿病患者においてもCGMを使用する選択肢が登場している。

また、CGMによるアラート機能は低血糖によるQOLの低下や事故などを防ぐためにも有用である。筆者らが実施したランダム化クロスオーバー試験では、低血糖アラート機能付きCGMの装着により、インスリン治療中の糖尿病患者における運転中の低血糖発生頻度が有意に減少したことが示されており⁶⁾、運転などに従事する糖尿病患者に対してもCGMを積極的に導入することが推奨される。

4. 実装上の課題と患者指導

CGMは多くの利点を有する一方で、実臨床での活用にはいくつかの課題も存在する。まず挙げられるのが「アラート疲れ」である。リアルタイムCGMでは血糖値が設定範囲を逸脱するたびにアラートが鳴るため、頻繁な通知によりストレスや無視につながるケースがある。そのため、最初は最低限の低グルコースアラートのみを設定するなど、患者の生活スタイルに応じて適切にアラートの閾値を調整する指導が求められる。

また、皮膚トラブルや装着に対する不快感も障壁となる。センサー装着部位の皮膚炎やかゆみは、とくに長期使用者で報告されており、皮膚への配慮や貼付部位のローテーションに関する教育が必要である。さらに、CGM機器の操作やスマートフォンとの連携設定などには一定のデジタル機器の操作能力が求められるため、高齢者やデバイスに不慣れな患者には導入時の丁寧な説明とサポート体制が欠かせない。

また、導入による生活改善を期待する場合には、できるだけCGMデータを意識的に確認するように指導することも重要である。CGMデータの確

認頻度は血糖コントロールの改善と相關することが報告されている⁷⁾。

CGMの導入によって得られる血糖データは、家族や医療者とリアルタイムで共有が可能な点も大きな特徴である。多くのCGMシステムでは、スマートフォンアプリを介してクラウド上にデータを自動保存し、家族や医療チームと連携することができる。これにより、遠隔で暮らす家族が低血糖に気付くことができるといった利点もある。

このように、CGMの有効活用には、単なる機器の提供にとどまらず、患者の理解を深める継続的な教育とサポート体制の整備が不可欠である。導入時のオリエンテーションや使用中のフォローアップ、アプリ設定の補助、生活習慣が血糖値に与える影響に関する指導など、多角的な支援が求められている。

II. インスリンポンプとハイブリッドクローズドループ(HCL)

1. インスリンポンプ(CSII)の基本と進化

インスリンポンプ(CSII)は、皮下に留置されたカニューレを通じて、インスリンを24時間持続的に注入するデバイスであり、1型糖尿病を中心に用いられてきた。CSIIは持続的な基礎インスリン(ベーサル)と、食事ごとの追加インスリン(ボーラス)を柔軟に設定できる点が特徴であり、血糖変動の平準化やQOLの改善に貢献する治療手段である。

従来のCSIIは単独での使用が主流であったが、近年はCGMと連動するセンサー付きポンプ(Sensor-Augmented Pump:SAP)や、血糖値に応じて自動的にインスリン投与量を調整するハイブリッドクローズドループ(Hybrid Closed-Loop:HCL)システムへと進化している。特にHCLシステムは、一定の条件下でアルゴリズムが介入し、ベーサルインスリンの自動調整や、必要に応じた自動補正ボーラスを行う機能を持つ。これらの自動制御によって、血糖の変動幅が小さくなり、低血糖を減らしながらTIRを改善する効果が複数の臨床試験で報告されている⁴⁾。

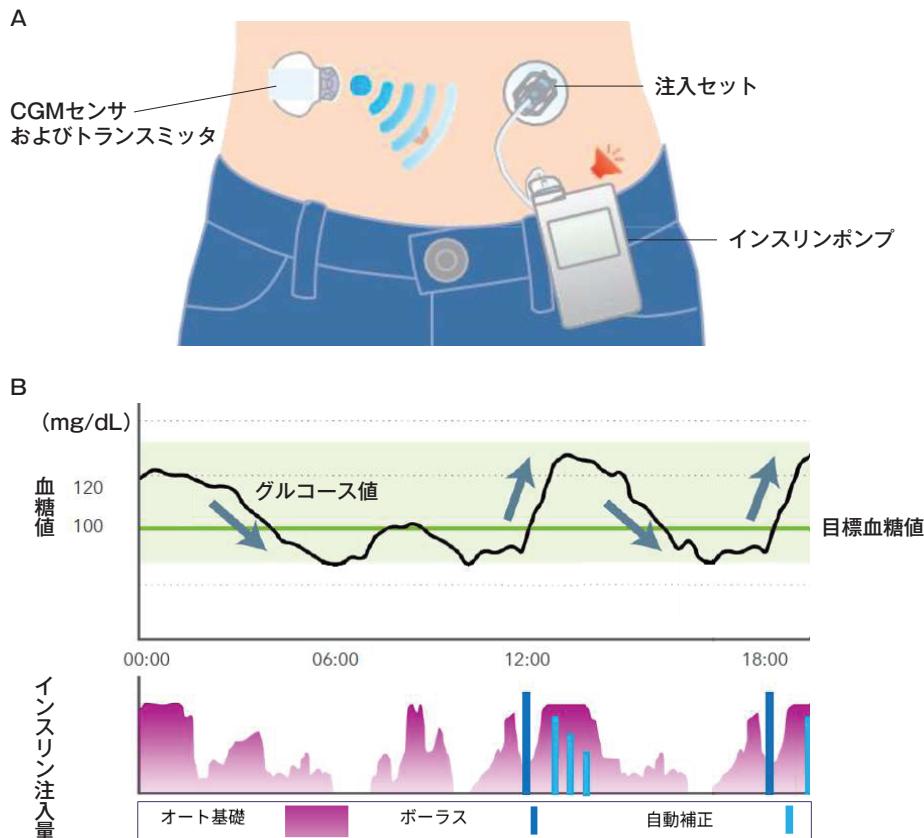


図3 MiniMed™ 780G と自動インスリン投与量調整

A. MiniMed™ 780G および CGM センサの装着イメージ
B. センサグルコース値に基づく基礎インスリン注入自動調整イメージ オート基礎は目標血糖値を指標に調整される。オート基礎が最大でも目標値より高い場合は自動補正が注入される。グルコース値が低下すると自動補正是停止し、オート基礎も減量される。

2025年版のADA Standards of Careでは、こうしたHCLを含む技術を「AID (Automated Insulin Delivery)」と定義し、1型糖尿病患者に対して強く推奨している⁴⁾。

日本では2021年に国内初のHCL機器としてMedtronic社の「MiniMed™ 770G」が保険適用となり、2023年からは「MiniMed™ 780G」が使用可能である。780GはリアルタイムCGM(Guardian™ 4)と連携し、設定された目標値(通常は100 mg/dL)に向けてインスリンの自動調整を行う(図3)。夜間や軽度の過不足時に介入することで、低血糖や高血糖の予防に寄与するが、食事時のボラス入力などは依然として手動操作が必要である点から、「完全自動(Full Closed-Loop)」ではなく

「ハイブリッド」とされる。

また、日本国内ではテルモ社が2023年にパッケージ式インスリンポンプ「メディセーフ ウィズスマート」を発売した。これは遠隔からリモコンで操作できる貼付型ポンプであり、インスリンポンプ本体も含めて皮膚装着部に納まっているため、特に外出時の利便性や服装の自由度が高まることなどが評価されている。

2. 対象となる患者と導入の実際

CSIIやHCLシステムは、基本的には1型糖尿病が対象となる。CSIIは、頻回インスリン注射療法で血糖コントロールが不良な場合や、低血糖を頻発する場合、暁現象と呼ばれる早朝の高

血糖が著明な場合などに導入が検討される。HCLは、他人の介助を要するような重症低血糖発作を繰り返す場合、予測のつかない血糖変動を繰り返す場合、妊娠など厳格な血糖管理を要する場合、などが良い適応と考えられる。ただし、1型糖尿病患者においては、発症時からこれらの治療法も選択肢として情報提供されるべきである。いずれも施設要件があり、導入にあたっては専門医のもとで行われることが望ましい。またHCLの使用にあたっては、機器の操作方法だけでなく、カーボカウント(食事中の炭水化物量を考慮したインスリン投与量調整法)への理解が不可欠である。管理栄養士などと連携し、適切な患者教育を行う必要があり、導入後のフォローも糖尿病療養指導士(CDEJ)なども交えたチームで行っていくことが望ましい。

III. その他のデバイスの進化

CGMやポンプ以外にも、近年糖尿病管理を支援するさまざまなデバイスが登場している。その代表例がスマートインスリンペンである。注入量や時刻を自動で記録し、スマートフォンと連携してインスリン投与履歴を可視化できるため、自己注射を行う患者にとって利便性が高く、医療者との情報共有にも有用である。国内ではまだ導入が限定的であるが、欧米ではすでに広く使用されており、今後の展開が期待される。

また、スマートウォッチなどのウェアラブルデバイスやスマートフォンアプリを用いたヘルスデータの統合も進んでいる。歩数や活動量、睡眠、食事記録などの情報をCGMやインスリンデータと一元的に管理することで、より精緻な生活習慣の記録や評価が可能となり、患者の行動変容を支援するツールとしての活用が広がっている。

おわりに

糖尿病治療におけるデバイスの進化は、血糖の測定や補正にとどまらず、患者の自己管理を助け、QOLを高める力を持っている。CGMは血糖の変動を「見える化」し、低血糖や高血糖のリスクを早期に把握することを可能にした。インスリンポンプやHCLシステムも、自動制御により血糖の安定化を支援している。これらを活用するには、適切な患者の選択と十分な教育、医療者の支援体制が欠かせない。今後もデバイスの発展とともに、現場での活用法や支援のあり方を進化させていく必要がある。

利益相反

尾上剛史：アボットダイベティスケア株式会社

文 献

- 1) Battelino T, et al : Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation : recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019 ; 42 : 1593-1603.
- 2) 日本糖尿病学会：先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント. 糖尿病 2024 ; 67 : 369-386.
- 3) Wada E, et al : Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes : a randomized controlled trial. BMJ Open Diabetes Res Care 2020 ; 8 : e001115.
- 4) American Diabetes Association Professional Practice Committee : 7. Diabetes technology : standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care 2025 ; 48(Suppl 1) : S146-S166.
- 5) 日本糖尿病学会：持続グルコースモニタリングデバイス適正使用指針. 糖尿病 2024 ; 67 : 384-396.
- 6) Maeda R, et al : Continuous glucose monitoring with low-glucose alerts in insulin-treated drivers with diabetes : a randomized crossover study. Diabetes Res Clin Pract 2025 ; 222 : 112074.
- 7) Hayase A, et al : Improved glycemic control after the use of flash glucose monitoring accompanied by improved treatment satisfaction in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes : a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Prim Care Diabetes 2023 ; 17 : 575-580.

特集

糖尿病 ～その合併症と併存疾患について～

三浦 絵美梨^{*1} 神谷 英紀^{*2}

はじめに

糖尿病の合併症には急性と慢性のものとがあり、さらに糖尿病患者では多くの併存疾患も認める。合併症と併存疾患の分類は文献により異なるが、本章では「糖尿病治療ガイド2024」「糖尿病診療ガイドライン2024」及び「糖尿病専門医研修ガイドブック(改訂第9版)」に準拠し、項目を整理・解説する。

I. 急性合併症

1. 糖尿病性ケトアシドーシス

高度のインスリン作用欠乏と拮抗ホルモン増加により、高血糖(250 mg/dL超)、ケトーシス(βヒドロキシ酪酸の増加)、アシドーシス(動脈血pH 7.30以下、 HCO_3^- 18 mEq/L以下)を呈する状態である。SGLT2阻害薬投与下では高血糖を伴わない正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスを呈することもあり、服薬状況には注意が必要である。

1型糖尿病の初発症状のほか、1型糖尿病患者において、感染症や心血管疾患の併発時、摂食不良時のインスリン減量・中止時などに認められ

る。2型糖尿病では、清涼飲料水の多飲が原因になることがある。

治療は生理食塩水を中心とした十分な輸液と電解質の補充、速効型インスリンの少量持続静注が基本となる。アシドーシスの補正是原則行わない。正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスの場合は、ブドウ糖を含む輸液を併用する。

2. 高浸透圧高血糖状態

著明な高血糖(600 mg/dL超)と浸透圧利尿に基づく高度の脱水、高浸透圧(有効浸透圧^{*} 320 mOsm/kg超)を呈する状態である(*有効浸透圧 = 血清Na (mEq/L) × 2 + 血糖(mg/dL) / 18)。インスリンの欠乏は相対的なため、ケトーシスは認めても軽度で、著しいアシドーシスは認めない。

主にインスリン分泌の保たれている2型糖尿病患者において、感染症や心血管疾患の併発時、手術や高カロリー輸液、ステロイド投与などの医療行為を契機に発症しやすい。

治療の基本は脱水の補正と電解質の補正に加え、適切なインスリンの投与である。通常は脱水の補正のみである程度の血糖降下が見込まれる。十分な脱水補正によっても血糖低下が50 mg/dL/時未満であれば、インスリンの少量持続静注を開始する。

死亡率は高く⁴⁾、低カリウム血症など電解質異常や肺炎、消化管出血、動脈血栓症などの合併、大量輸液による肺水腫をきたしやすいため、意識状態やバイタルサイン、電解質などの経時的

—Key words—

急性合併症、慢性合併症、併存疾患

^{*1}Emiri Miura : 愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科
講師

^{*2}Hideki Kamiya : 愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病
内科 教授

なモニタリングが必要である。

3. 低血糖

血糖値 55 mg/dL 程度で冷汗、動悸、手の震えなどが、50 mg/dL 未満で異常行動や意識障害などが出現する。さらに 30 mg/dL 程度まで低下すると痙攣や意識消失、昏睡などの重篤な症状を呈する。反復する低血糖により自律神経応答が障害され、インスリン拮抗ホルモン(カテコラミンなど)の分泌が高度に低下・減弱して無自覚性低血糖を生じる危険があるため、低血糖の予防と低血糖時の速やかな対応が重要である。重症低血糖は認知症発症のリスクを高めるため、特に高齢者では個々の病態や薬剤特性、薬物相互作用を十分考慮して治療を行う。

低血糖症状がある、または血糖値 70 mg/dL 未満の場合、低血糖と診断して対応する。可能であれば血糖値を確認する。経口摂取が可能な場合はブドウ糖を中心とした糖質を摂取させるが、 α -グルコシダーゼ阻害薬服用中の患者では必ずブドウ糖を摂取させる。経口摂取が不可能な場合は、グルカゴン投与(筋注または経鼻)やブドウ糖の静脈内投与を行う。

4. 乳酸アシドーシス

糖尿病では明らかな組織の循環不全を伴わない乳酸アシドーシスになりやすいと考えられている。ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスの大半は、投与禁忌や慎重投与となっている症例に投与された場合であり、適正使用が求められる。

治療の中心は基礎疾患の是正で、ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスでは血液透析が有効であるとの報告がある。

II. 慢性合併症

持続的な高血糖を中心とした種々の代謝異常と、高血圧などの血管障害因子によって生じる。細小血管症である網膜症、腎症および神経障害と、大血管症である冠動脈疾患、脳血管障害および末梢動脈疾患に分類され、さらにそれらが複合

して糖尿病性足病変の原因となる。

1. 糖尿病網膜症

高血糖による網膜の血管障害や血流障害、血液成分の漏出が原因となり発症する。進行すると新生血管が生じ、硝子体出血や網膜剥離を起こして視力低下を来す。発症・進展の抑制には、血糖コントロールや降圧治療が推奨される。

進行するまで自覚症状がない場合もあり、定期的な眼科受診を指導する。また、急激な血糖コントロールは網膜症を進行させうるため、眼科医と連携して治療を進める。

2. 糖尿病性腎症

高血糖により血管周囲の結合組織であるメサンギウムが増生し、糸球体構造が破壊され機能障害が起こる。臨床的にはeGFRと尿中アルブミン排泄量あるいは尿タンパク排泄量によって評価する。尿中アルブミン排泄量は腎症の進行予測と治療効果判定に有用である。

腎症進展抑制には、肥満は正や禁煙とともに、厳格な血糖・血圧・脂質の管理が重要である。一部のSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は腎複合イベントを有意に低下させることができている。

3. 糖尿病性神経障害

全身性と局所性に分けられ、主に前者を糖尿病性多発神経障害と呼び、糖尿病性神経障害の大半を占める。糖尿病性多発神経障害はさらに感覚・運動神経障害と自律神経障害に分類される。

発症・進展抑制には厳格な血糖コントロールが推奨され、高血圧、脂質異常、肥満、喫煙などの包括的な管理も必要である。

4. 動脈硬化性疾患

糖尿病は動脈硬化性疾患の主なリスク因子であり、糖尿病発症前の耐糖能異常やインスリン抵抗性もリスクを増加させる。予防のためには、糖尿病だけでなく高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満などのリスク因子を包括的かつ早期から厳格

にコントロールすることが推奨される。また、狭心症症状や間欠性跛行、脳虚血前駆症状を確認し、無症候例でも定期的に心電図などを実施して、精査を必要とする症例を見逃さないことが重要である。

1) 冠動脈疾患

日本人糖尿病患者の血管障害による死亡は減少傾向⁵⁾だが、冠動脈疾患のリスクは依然高い。糖尿病患者では無症候性の心筋虚血や多枝病変が多いことに留意する。

急性冠症候群の予防には、血糖、脂質および血圧の管理に加え、生活習慣や肥満の改善が推奨される。また、一部のSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬が心血管イベントを抑制すると報告されている。糖尿病罹病歴に応じてリスク層別化を行い、リスクに応じて冠動脈疾患のスクリーニング検査を行う⁶⁾。

2) 脳血管障害

脳出血よりも脳梗塞が多く、非糖尿病者の2～4倍高頻度である。糖尿病は脳梗塞の独立したリスク因子であり、脳梗塞後の出血性変化のリスクを高め、脳梗塞の予後不良因子でもある。

脳血管障害の予防には、早期から血糖コントロールを良好に保つとともに、血圧や脂質異常などの血管リスク因子の厳格な管理が勧められる。

3) 末梢動脈疾患(Peripheral Artery Disease : PAD)

糖尿病ではPADのリスクは約1.8～3倍に増加する。糖尿病のほか、年齢、喫煙、高血圧、脂質異常症もリスク因子である。

ABI(足関節上腕血圧比)やTBI(足指上腕血圧比)はスクリーニングとして、無症候例にも推奨される。

5. 糖尿病性足病変

糖尿病性足病変は、“神経障害や末梢動脈疾患と関連して糖尿病患者の下肢に生じる感染、潰瘍、

足組織の破壊性病変”と定義され、白癡症や足の変形、足潰瘍および足壞疽まで幅広い病態が含まれる。早期診断には、外観の観察、足背動脈拍動の確認、血流障害や神経障害の評価など詳細な診察が必要である。

リスク因子としては、神経障害、血流障害、足変形が重要である。また、皮膚の状態や外的刺激要因(履物や生活状況など)にも注意する必要がある。発症及び重症化の予防には、リスク因子の管理とともに、足の定期観察が重要である。

III. 併存疾患

1. 悪性新生物(がん)

日本人糖尿病患者の死因第1位は悪性新生物で、肺癌、膵癌、肝臓癌の順に多い⁵⁾。糖尿病は特に結腸癌、肝臓癌、膵癌のリスク増加と関連することがわかっている⁷⁾。

血糖コントロールの急激な悪化や体重減少時には、がんを鑑別に挙げる。また、免疫チェックポイント阻害薬による劇症1型糖尿病発症や、がんの薬物療法による糖尿病の発症・増悪にも注意が必要である。

2. 認知症

糖尿病患者ではアルツハイマー型認知症が1.5倍、脳血管性認知症が2.5倍と多く、糖尿病のコントロールを悪化させるとともに療養支援の面でも大きな問題となっている。高齢者糖尿病では、MMSE(Mini-Mental State Examination, ミニメンタルステート検査)や長谷川式簡易知能スケールなどで認知機能の評価を行い、認知症の早期発見に努める。

自己管理が困難な場合は、家族によるサポートに加え医師、薬剤師、看護師の訪問サービスなどの社会資源を活用する。

3. 感染症

感染症は日本人糖尿病の死因第2位で⁵⁾、疫学的に肺炎、尿路感染、皮膚感染のリスクが高く、特に血糖コントロールが不良な場合に重症化しやすい。

高血糖状態では自然免疫および獲得免疫ともに機能が低下し、血管障害や神経障害も易感染性の要因となる。感染症の予防や予後の改善のためには、良好な血糖コントロールによる免疫機能の保持が重要である。

また、肺炎球菌やインフルエンザ、COVID-19に対するワクチン接種も推奨される。

4. 骨粗鬆症

糖尿病患者では骨密度から予測される骨折リスクより実際の骨折リスクが高く、骨質劣化が関与すると考えられている。

骨折リスクには、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、低血糖が関連するとされている。低血糖による転倒も骨折リスク増加に寄与する可能性が示唆されており、症例毎の血糖コントロール目標設定が必要である。

5. 歯周病

糖尿病患者は歯周病罹患率が高く、血糖コントロールの不良は歯周病を重症化させる。また歯周病が重症であるほど血糖コントロールは不良となる。

歯周病治療によって歯周組織の慢性炎症が改善すると、血糖コントロールも改善することが報告されており、糖尿病患者への歯周病治療が推奨される。

おわりに

糖尿病治療の目的は、糖尿病の合併症や併存疾患の発症と進展を防ぎ、糖尿病がない人と変わらないQOLと寿命を実現することである。そのためには、十分な自己管理が行えるよう、適切な情報提供と療養支援を受けながら治療を継続することが重要である。我々医療者は、患者の価値観やニーズを尊重し、適切な支援を提供し続けることで、糖尿病治療を支えていくことが求められる。

利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド2024. 文光堂, 東京, 2024.
- 2) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂, 東京, 2024.
- 3) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病専門医研修ガイドブック.(改訂第9版), 診断と治療社, 東京, 2023.
- 4) Emilie V. R, et al : Incidence and characteristics of the hyperosmolar hyperglycemic state : A danish cohort study. Diabetes Care 2024 ; 47 : 272-279.
- 5) 中村二郎, 他 : アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2011～2020年の10年間, 68,555名での検討—糖尿病 2024 ; 67(2) : 106-128
- 6) 日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会編・著：糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント. 南江堂, 東京, 2020.
- 7) Shizuka S, et al : Diabetes mellitus and cancer risk : Pooled analysis of eight cohort studies in Japan. Cancer Sci. 2013 ; 104 : 1499-1507.

臨床トピックス

造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト[®]」

石川 裕一*

はじめに

近年のゲノム解析技術の進歩は、造血器腫瘍領域における診断や治療戦略に大きな変革をもたらしている。次世代シークエンサー(NGS)の登場によって、従来は個別に行われていた遺伝子検査を包括的に実施可能となり、疾患概念の再編や予後予測モデルの刷新に直結した。急性骨髓性白血病(AML), 骨髄異形成症候群(MDS), 骨髄増殖性腫瘍などの骨髓性腫瘍に加え、急性リンパ性白血病(ALL), 悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などのリンパ系腫瘍でも遺伝子異常の診断的・予後の意義が解明されつつある。造血器腫瘍では、WHO分類, International Consensus Classification(ICC)などの分子病態に基づく疾患分類の細分化・再編が進められており、さらに、従来の染色体異常のみならず、併存する遺伝子変異が各ガイドラインにおける予後層別化分類に活用されている^{1~3)}。

しかし、国内においては、固形腫瘍の遺伝子パネル検査が保険適用される一方で、造血器腫瘍に特化したパネルは長らく整備されていなかった。この状況を解決するため、日本血液学会のガイドライン整備と並行し、大塚製薬と国立がん研究センターを中心とした共同研究コン

ソーシアムにより造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト[®]」が開発され、2025年3月1日に国内初の造血器腫瘍ゲノムプロファイリング検査として保険適用が開始された(表)。

1. ヘムサイト[®]の概要

造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の意義として、ゲノム異常に基づく診断・診断補助、予後予測、治療選択が挙げられる。ヘムサイト[®]での解析対象となるのは、452遺伝子であり、造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン2021年度一部改訂版に掲載されている遺伝子のうち381遺伝子が含まれている。腫瘍細胞からDNA, RNAを抽出し、DNAからは329遺伝子の点変異(SNV)/短い挿入・欠失(Indel), 構造異常を検出し、RNAからは197遺伝子を標的とした融合遺伝子の検出を行う。また、腫瘍部のみならず、爪もしくは口腔粘膜を用いた正常部DNAを並行して行うペア解析によって、腫瘍細胞特異的な体細胞変異を検出する。本検査は、十分な体制が整備された施設で行うこととされており、固形がんでの遺伝子パネル検査同様に、「がんゲノム医療中核拠点病院」「がんゲノム医療拠点病院」「がんゲノム医療連携病院」でのみ実施可能であり、結果解釈、データの取扱には高度な専門知識が求められ、造血器腫瘍や遺伝性疾患に精通した構成員からなるエキスパートパネルでの検討を経た上で、担当医を通じて患者への結果報告がされる。また、急性白血病など急速な病勢進行を特徴とする造血器腫瘍では、より早期の診断、治療開始が予後の改善に繋がると考えられ、ヘム

—Key words—

造血器腫瘍、遺伝子パネル検査、ヘムサイト[®]、ゲノム医療、生殖細胞系列変異

* Yuichi Ishikawa: 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 講師

表 ヘムサイト[®]が保険適用となる疾患と病期

A. 初発時に算定できるもの
①急性骨髓性白血病 ②急性リンパ性白血病 ③骨髓異形成症候群 ④骨髓増殖性腫瘍及びその類縁腫瘍 ⑤組織球及び樹状細胞腫瘍
B. 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、初発時に算定できるもの
①アグレッシブB細胞非ホジキンリンパ腫 ②インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③T細胞非ホジキンリンパ腫 ④NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤多発性骨髓腫
C. 再発又は難治時に算定できるもの
①急性骨髓性白血病
D. 従来の方法による検索が行えない又は他の造血器腫瘍又は類縁疾患と鑑別が困難な場合において、再発又は難治時に算定できるもの
①フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ②インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫 ③T細胞非ホジキンリンパ腫 ④NK細胞非ホジキンリンパ腫 ⑤慢性リンパ性白血病
E. 病期を問わず算定できるもの(既存の検査及び病理診断等で確定診断に至らず、治療方針の決定が困難な場合に限る。)
①原因不明の著しい血球減少

(https://www.otsuka-elibrary.jp/pdf_viewer/index.html?f=/news/1119/YB2601.pdfより作成)

サイト[®]による精緻な網羅的な診断や治療選択につながる解析結果が、より迅速に得られるとの臨床的意義は大きく、日本血液学会作成「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」では、迅速結果返却が望ましい遺伝子異常について、現状の検査体制も考慮した上で、「Fast-track 対象遺伝子異常」が定義されている⁴⁾。ヘムサイト[®]では、「Fast-track 対象遺伝子異常」に含まれる 19 遺伝子の特定のアミノ酸変化について中間報告を実施し、分子標的薬の適応に対応している。臨床試験参加の適格性に関わる遺伝子異常については、対面式のエキスパートパネルではなく、メール回覧などによる「持ち回り協議」を経て報告され、迅速な臨床判断を可能としている。

2. ヘムサイト[®]の臨床的有用性

造血器腫瘍の遺伝子パネル検査の保険診療下での臨床実装に向け、厚生労働科学研究費補助

金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成」班(班長：赤司浩一)が作成した、「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針」において、各造血器腫瘍における初発時、再発時などの病期別でのパネル検査推奨度が示され、種々の造血器疾患において有用である⁵⁾。ヘムサイト[®]が保険適用となる疾患と病期について、表に示した。AML(急性骨髓性白血病)、MDS(骨髓異形成症候群)では、欧米では遺伝子変異に基づいた骨髄系腫瘍の診断、予後層別化、治療選択が標準的となっており、AMLでは、第一寛解期における同種造血幹細胞移植の実施適応を考慮する上で予後層別化が必要不可欠であるが、従来の染色体異常による予後分類では予後中間群と扱われた染色体正常核型 AML における遺伝子異常に基づく更なる層別化、G 分染法などの従来法

では検出されなかった融合遺伝子の同定なども期待される。また、悪性リンパ腫や多発性骨髓腫にも遺伝子検査パネルは臨床的有用性を持ち、B細胞リンパ腫では *MYD88*, *CD79B*, *EZH2*, *CREBBP*, *KMT2D* などが病型分類の理解に役立ち、*MYD88* 変異は原発性中枢神経系リンパ腫、Waldenström マクログロブリン血症に特徴的である。*EZH2* 変異は *EZH2* 阻害薬の適応に関連し、*CD79B* 変異は B 細胞受容体シグナル異常と結びつく。T/NK 細胞リンパ腫では *TET2*, *DNMT3A*, *RHOA*, *STAT3* 変異が病型の裏付けとなり、特に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫で高頻度に認められる。病理学的診断が困難な場合などにおいても、これら遺伝子変異の存在が、診断や治療選択の一助となると考えられる。

また、ヘムサイト[®]による解析では、正常組織由来試料を用いることにより、造血器腫瘍に限らず様々な病態に関連する遺伝性疾患に関連する生殖細胞系列変異を検出し、うち、ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics)ステートメント、造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン、がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示推奨度別リスト(厚生労働省科学研究費補助金 倫理的法的・社会的課題研究事業 小杉班作成)といった関連ガイドラインに基づいた 62 遺伝子について参考情報として報告をしている^{4,6,7)}。これら、生殖細胞系列におけるバリアントの二次的所見が見出される可能性等について、事前に患者又は代諾者に説明し、適切に文書で同意を取得し、開示についての患者希望に基づいての報告書開示が行われている。しかしながら、その病的意義に関する取扱については、個々のエキスパートパネルの判断に委ねられているのが現状である。家族性素因のもと発症する造血器腫瘍に関連する遺伝子として、*DDX41*, *RUNX1*, *CEBPA*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2* などが挙げられ、これら遺伝子の胚細胞変異が関わる造血器腫瘍は、WHO分類第 5 版では myeloid neoplasms with germline predisposition, ICC 分類では hematologic neoplasms with germline predisposition といった疾患カテゴリーに含まれている。特に *DDX41* に

ついては、他の家族性造血器腫瘍と比べ、発症年齢中央値が概ね 60~70 歳と高齢であり、骨髄性腫瘍の 5~10% で認められるとされている。日本血液学会ゲノム検査ガイドラインでは、「造血器腫瘍における germline findings の取り扱いガイド」が示され、生殖細胞系列バリアントへの対応、一部の遺伝子については、頻度、発症リスクのみならず健常バリアント保因者マネジメント(サーベーランス)に関する推奨、ならびに造血器腫瘍では問題となり得る、バリアント保因者の造血細胞移植におけるドナー選択についても触れられている。今後、本パネル検査にて同定されうる生殖細胞系列変異に対する対応の更なる標準化ならびに確立が必要である。

3. 現状の課題

また、ヘムサイト[®]は造血器腫瘍の診断、治療選択における画期的な検査ではあるが、いくつかの課題も考えられる。結果報告までに要する時間についても課題の一つであり、本検査の結果報告までには、エキスパートパネルでの検討が不可欠であることから、中間報告でも 10 日前後、最終レポート報告まで 3 週間以上を要するのが現状である。この期間は、急速な病勢進行を特徴とする急性白血病の初回治療選択には臨床上の制約となり、治療薬剤選択に関わる *PML-RARA*, *BCR-ABL1*, *FLT3-ITD* 変異の診断には RT-PCR 法や既存のコンパニオン診断薬などによる補完が必要である。

現在、造血器腫瘍においても、診断時から従来の治療と分子標的薬の併用療法の臨床開発が行われており、今後、結果返却の迅速化がより重要となるであろう。また、現時点では、造血器腫瘍又は類縁疾患の同一疾患につき 1 回のみ算定が可能であり、造血器腫瘍で生じる、診断時から再発・難治時の多様なクローニング変化、薬剤耐性クローニング出現を把握、考慮した治療選択には不十分であり、同定された遺伝子変異に対して有効と考えられる未承認薬剤の使用に向けた体制整備も求められる。

今後の展望

ヘムサイト[®]は国内初の造血器腫瘍ゲノムプロファイリング検査として臨床実装が始まったばかりであるが、その意義は極めて大きい。承認・保険適用に際しては、厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、学会ガイドラインでの臨床的有用性の明確化と多施設共同研究による検証が重なり、開発から保険収載までが短期間で実現した。この点は今後の新規検査や分子標的薬導入にも波及効果を持つと考えられ、検査結果返却の迅速化、欧米と規制、基準を統一し標準化した国際共同研究への展開が期待される。また、全国規模での症例集積とリアルワールドデータ解析による、新たなバイオマーカーや治療効果予測因子の確立、分子異常による精緻な疾患分類、分子情報に基づく層別化治療の確立や新規治療薬の開発などを通じて、真の個別化医療の実現とともに、造血器腫瘍の予後の向上が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Tumours, 5th edition. Haematolymphoid Tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2024.
- 2) Arber DA, et al : International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140(11) : 1200-1228.
- 3) Campo E, et al : The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. Blood 140 2022 ; 1229-1253.
- 4) 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン作成委員会：造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2023年度版. 日本血液学会. 2023年12月. <http://www.jshem.or.jp/genomgl/> (参照 2025-10-18)
- 5) 日本血液学会 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん対策推進総合研究「造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築およびガイドライン作成」班：造血器腫瘍における遺伝子パネル検査体制のあり方とその使用指針. 2025年10月18日閲覧, <https://www.jshem.or.jp/medical/cgp-guide/>
- 6) Lee K, et al : ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2025; 27(8):101454.
- 7) 国立がん研究センター がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 二次的所見ワーキンググループ (SFWG) :「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver4.2_20231003) 2025年10月18日閲覧, https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.pdf.

臨床トピックス

胃癌周術期治療の最新動向

神田光郎*

要　旨

胃癌の周術期治療は、術後補助化学療法、周術期化学療法、化学放射線療法の三つの戦略に大別される。2000年代に手術単独に比し予後を改善する補助治療法が確立され、日本ではD2郭清(胃周囲リンパ節に加えて、胃に流れ込む血管に沿って存在するリンパ節も含めた領域リンパ節を切除)後の術後化学療法(S-1併用など)、海外では術前・術後化学療法(FLOT療法など)が標準となつた。化学放射線療法は欧米で根治術後に導入されてきたが、D2郭清症例では効果が限定的と考えられるようになった。さらに最近、抗がん薬の多剤併用や免疫療法併用による成績向上が報告され、日欧米間の治療戦略の差も縮小しつつある。

はじめに

胃癌は依然として世界的に癌関連死亡の主要な原因疾患であり、その治療成績向上のためには周術期(術前・術後)の補助治療が重要な役割を果たす。周術期治療は、主に術後補助化学療法、周術期化学療法、化学放射線療法の三戦略に分類される。本稿では、切除可能進行胃癌に対するこれら周術期治療の概念と主要な臨床試験の結果(表1)、さらに残された課題について概説する。

I. 術後補助化学療法

術後補助化学療法は、根治的外科切除後に全身化学療法を一定期間施行する戦略である。目的は手術で取り切れなかった潜在的微小転移の撲滅による再発防止である。胃癌の術後補助化学療法は東アジアを中心に発展してきた。特に日本では標準術式であるD2郭清を前提に、2000年代後半に行われたACTS-GC試験により、術後1年間の経口フル化ビリミジン剤S-1投与が手術単独に比べステージII-III胃癌患者の術後全生存率を有意に向上させることができた¹⁾。ACTS-GC試験では術後S-1群で5年生存率がおよそ72%に達し、手術単独群の61%を有意に上回った。韓国を中心に行われたCLASSIC試験でも、D2郭清後ステージII-III患者に対し術後6か月間のXELOX療法(カペシタビン+オキサリプラチニン)がプラセボ群に比べ3年無病生存率を有意に改善した(ハザード比[HR]0.58)²⁾。これらの結果により、東アジアにおいてD2郭清後の術後補助化学療法が標準治療として確立した。現在日本で広く用いられる術後化学療法レジメンは、病期に応じて異なる。ステージIIではS-1単剤1年間投与が基本である。一方ステージIIIでは、S-1にドセタキセルを併用する強化療法が有用であることがJACCRO GC-07試験(別名START-2)で示された。この試験ではD2郭清後のステージIII患者に対し、術後S-1単剤1年投与と術後S-1+ドセタキセル併用療法の比較が行われ、3年無再発生存率が後者で有意に改善した(HR 0.63)³⁾。最終解析では術後併用群で5年生存率も向上し、ステージIII

—Key words—

胃癌、周術期治療、化学療法

* Mitsuro Kanda：名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 教授

表 1 切除可能進行胃癌に対する補助治療の第 III 相試験一覧

試験名	公表年	地域	対象(Stage) リンパ節郭清	試験群(n)		治療完遂 割合	主要評価項目 結果概要
術後補助化学療法							
ACTS-GC	2007	日本	II-III D2	標準治療群	手術単独(n=530)	-	OS
				試験治療群	術後 S-1 (n=529)	66%	有意に改善(HR 0.67)
CLASSIC	2012	韓国, 中国, 台湾	II-III D2	標準治療群	手術単独(n=515)	-	3 年 DFS
				試験治療群	術後 XELOX (n=520)	67%	有意に改善(HR 0.58)
JACCRO GC-07 (START-2)	2019	日本	III D2	標準治療群	術後 S-1 (n=321)	73%	3 年 RFS
				試験治療群	術後 S-1 + ドセタキセル (n=314)	68%	有意に改善(HR 0.63)
JCOG1104 (OPAS-1)	2019	日本	II D2	標準治療群	術後 S-1 (1 年) (n=295)	68%	RFS 非劣性達成され ず(HR 1.27)
				試験治療群	術後 S-1 (6 か月) (n=295)	84%	
周術期化学療法							
MAGIC	2006	欧州	II-IV D0-D2	標準治療群	手術単独(n=253)	-	OS
				試験治療群	周術期 ECF (n=250)	42%	有意に改善(HR 0.75)
FLOT4	2019	ドイツ	II-III D2	標準治療群	周術期 ECF/ECX (n=360)	24%	OS
				試験治療群	周術期 FLOT (n=356)	37%	有意に改善(HR 0.77)
RESOLVE	2021	中国	II-III D2	標準治療群	術後 XELOX (n=345)	63%	3 年 DFS
				試験治療群 1	術後 SOX (n=340)	70%	非劣勢達成(HR 0.86)
				試験治療群 2	周術期 SOX (n=337)	57%	有意に改善(HR 0.77)
PRODIGY	2021	韓国	II-III D2	標準治療群	術後 S-1 (n=234)	73%	PFS
				試験治療群	術前 DOS, 術後 S-1 (n=238)	66%	有意に改善(HR 0.70)
MATTERHORN	2025	グローバル	II-IV D2	標準治療群	周術期 FLOT (n=474)	52% (術後)	EFS
				試験治療群	周術期 FLOT + デュルバルマブ (n=474)	48% (術後)	有意に改善(HR 0.71)
化学放射線療法							
INT-0116	2001	IB-IV D0-D2	IB-IV D0-D2	標準治療群	手術単独 (n=277)	-	OS
				試験治療群	術後 5-FU + 放射線 (n=282)	65%	有意に改善(HR 0.76)
ARTIST	2012	Ib-IV D2	Ib-IV D2	A 群	術後 XP (n=228)	75%	DFS
				B 群	術後 XP, カペシタビン + 放射線, XP (n=230)	82%	有意差無し(HR 0.74)
CRITICS	2018	Ib-III D1+/D2	Ib-III D1+/D2	標準治療群	周術期 ECX/F (n=393)	50%	EFS
				試験治療群	術前 ECX/F, 手術, 術後 XP + 放射線 (n=395)	46%	有意差無し(HR 1.01)
ARTIST-II	2021	II/III (N+) D2	II/III (N+) D2	標準治療群	術後 S-1 (n=263)	78%	DFS
				試験治療群 1	術後 SOX (n=263)	66%	有意に改善(HR 0.69)
				試験治療群 2	術後 SOX, S-1 + 放射線, SOX (n=264)	60%	有意差無し(HR 0.72)

XELOX : カペシタビン + オキサリプラチン, ECF : エピルビシン + シスプラチニン + 5-FU, ECX : エピルビシン + シスプラチニン + カペシタビン, FLOT : ドセタキセル + オキサリプラチン + フルオロウラシル / ロイコボリン, SOX : S-1 + オキサリプラチン, DOS : ドセタキセル + S-1 + オキサリプラチン, XP : カペシタビン + シスプラチニン, OS : 全生存期間, DFS : 無疾患生存期間, RFS : 無再発生存期間, PFS : 無増悪生存期間, EFS : 無イベント生存期間, HR : ハザード比.

胃癌の新たな標準治療として位置づけられた。

一方、術後補助療法の適正期間に関する検討として、JCOG1104 (OPAS-1) 試験が挙げられる。これはステージ II 胃癌に対し術後 S-1 療法の投与期間を標準の 1 年から半年に短縮できるかを検証した非劣勢試験であったが、結果は半年療法の非劣

性が示されず(HR 1.27)⁴⁾、標準治療期間の維持が支持された。

以上より、術後補助化学療法は D2 手術後の再発抑制に有効であるが、最適レジメンや期間、毒性管理が引き続き課題である。特にドセタキセル併用による有害事象増加や治療完遂率低下(例：

S-1 群 73% に対し併用群 68%)への対策、さらに術後補助療法への免疫チェックポイント阻害剤追加の有用性も議論となっている。後者については、ニボルマブ追加を検証した ATTRACTION-5 試験が報告されたが、無再発生存期間の延長は示せず陰性に終わっている⁵⁾。今後、新たな薬剤やバイオマーカーに基づく層別化の可能性が模索されている。

II. 周術期化学療法

周術期化学療法とは、術前に導入療法を行い、手術後にも追加の化学療法を行う戦略である。術前治療の利点は、腫瘍縮小による根治切除率向上や早期の全身治療介入による微小転移制御が期待できる点である。英国を中心に欧州で行われた MAGIC 試験は、この周術期アプローチが胃癌の予後を改善することを初めて確立した第 III 相試験である。MAGIC 試験では、進行胃癌患者に対し ECF 療法(エピルビシン + シスプラチナ + 5-FU)を術前 3 コース・術後 3 コース施行する群と手術単独群を比較し、周術期 ECF 群で 5 年生存率の有意な向上が示された(HR 0.75)⁶⁾。この結果を受け、術前術後の化学療法が欧米で標準治療として受け入れられた。

さらに近年、ドイツの FLOT4 試験により周術期レジメンの改良が図られた。FLOT4 では従来の ECF/ECX 療法に代えて、5-FU + ロイコボリン + オキサリプラチナ + ドセタキセルによる FLOT 療法(術前 4 コース・術後 4 コース)が検証され、FLOT 群で従来療法群に比べ全生存率が有意に改善した(HR 0.77)⁷⁾。FLOT 療法は術前病理学的奏効率の向上と忍容性の許容範囲内であることが示され、現在は西欧諸国における術前術後化学療法の新標準となっている。しかし周術期療法には術後補助療法群の完遂率が低下する問題も指摘されている。実際、MAGIC や FLOT4 でも全予定コースを完遂できた患者は半数以下であり(例えば FLOT4 では術後化学療法完遂は FLOT 群 37%、ECF 群 24% に留まった)、術後患者の体調低下による治療中断が課題である。

東アジアにおいても、周術期化学療法の有効性

を検証する試みが進んでいる。中国の RESOLVE 試験では、D2 郭清を受けた局所進行胃癌患者に対し、従来の術後化学療法(XELOX 療法)と、術後 SOX 療法(S-1 + オキサリプラチナ)、さらに周術期 SOX 療法の三群比較が行われた。周術期 SOX 群は術後 XELOX 群に比べ有意な無病生存延長を示した(3 年無再発生存率 62% → 66%、HR 0.77)⁸⁾。また韓国から報告された PRODIGY 試験では、D2 手術 + 術後 S-1 療法に対し、術前に DOS 療法(ドセタキセル + オキサリプラチナ + S-1)を 3 コース導入する群の比較が行われ、術前療法導入群で無増悪生存期間の有意な改善が認められた(HR 0.70)⁹⁾。これらの試験結果を踏まえ、日本においても術前化学療法の役割が再評価されつつある。

さらに最新の話題として、周術期治療への免疫療法併用が挙げられる。グローバル試験である MATTERHORN 試験では、FLOT 療法に抗 PD-L1 抗体デュルバルマブを併用した周術期療法がプラスセボ併用の周術期 FLOT に比べ、無イベント生存期間を有意に延長した(HR 0.71)¹⁰⁾。これは胃癌周術期治療における免疫療法の有効性を示した初の第 III 相試験である。一方で、先に述べた通り、日本・韓国・台湾・中国の合同で行われた ATTRACTION-5 試験(術後補助療法へのニボルマブ上乗せ)は陰性であったことから、術前治療に免疫療法を組み込むことが有効か否かについては、今後さらなる検証が必要である。

III. 化学放射線療法

化学放射線療法は、術後補助治療として抗がん剤と放射線照射を併用する戦略である。局所制御を強化する目的で、主に欧米において D1 郭清までの手術症例に導入され発展してきた。代表的な試験として、米国の INT-0116 試験(別名 Macdonald 試験)が挙げられる。この試験では D0-D1 郭清症例を含む術後患者に対し、5-FU ベースの化学療法と並行した放射線療法を行う群と、手術単独群を比較し、術後化学放射線併用により有意な生存率改善が示された(HR 0.76)¹¹⁾。この結果に基づき、D2 郭清が普及していなかった北

米では術後の化学放射線療法が標準治療となった。しかしD2郭清が行われる地域では、術後化学放射線療法の追加価値は明確でない。韓国で行われたARTIST試験では、D2手術後患者に対しXP療法±放射線を比較したが、全体集団では放射線追加による無病生存期間延長は統計学的に有意ではなかった(HR 0.74, p=0.086)¹²⁾。ただし、病理学的リンパ節陽性例のサブグループ解析では放射線併用により再発リスク低下が示唆され、リンパ節転移例での効果が示された。その検証として施行されたARTIST-II試験では、D2郭清後のリンパ節陽性患者に対し、術後S-1単剤、術後SOX療法、術後SOX+放射線併用(SOXRT)を三群比較した。結果は、SOX療法がS-1単剤に比べ有意に無病生存を改善した一方(HR 0.69)、SOXRT併用はSOX単独に対する上乗せ効果を示せなかっ(SOXRT vs S-1: HR 0.72, 有意差なし)¹³⁾。これらより、D2郭清が適切に行われた症例では、術後に全身化学療法を充実させることが再発抑制に最も寄与し、放射線照射の付加による利益は限定的と考えられる。一方、D1郭清以下の手術しか行われていない場合や、断端陽性など局所再発リスクが高い場合には、化学放射線療法が有用となる可能性がある。

以上の知見から、現時点では胃癌における術後の化学放射線療法は、術前術後化学療法や術後化学療法に比べ、特定の状況(例: 非D2手術例、リンパ節高度陽性例)を除き標準的には推奨されなくなりつつある。とはいえ、食道胃接合部腺癌など一部の症例では依然として術後あるいは術前の化学放射線療法が有効との報告もあり、患者個別のリスクに応じた適用が検討される。

おわりに

胃癌の周術期治療は地域により異なる発展を遂げてきた。日本ではD2郭清と術後補助化学療法により成績向上を図ってきた一方、欧米では郭清を補う目的で術前を含む補助療法が標準となった経緯がある。このような戦略の差異はあったものの、近年は双方のエビデンスを取り入れ、治療法の収斂が進んでいる。日本でも進行例への術前療

法・免疫療法導入が試みられ、欧米でもD2郭清が臨床試験で採用されるようになった。今後さらなる国際的エビデンスの蓄積により、患者個々の腫瘍進展度や生物学的特徴に応じた最適な周術期治療が確立されていくことが期待される。

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) Sakuramoto S, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1810-1820.
- 2) Bang YJ, et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 315-321.
- 3) Kodera Y, et al: Addition of docetaxel to S-1 results in significantly superior 5-year survival outcomes in Stage III gastric cancer: a final report of the JACCRO GC-07 study. *Gastric Cancer.* 2023; 26: 1063-1068.
- 4) Yoshikawa T, et al: 5-year follow-up results of a JCOG1104 (OPAS-1) phase III non-inferiority trial to compare 4 courses and 8 courses of S-1 adjuvant chemotherapy for pathological stage II gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2024; 27: 155-163.
- 5) Kang YK, et al: Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTON-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9: 705-717.
- 6) Cunningham D, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11-20.
- 7) Al-Batran SE, et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393: 1948-1957.
- 8) Zhang X, et al: Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-

- inferiority, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 1081-1092.
- 9) Kang YK, et al: PRODIGY: A phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer. J Clin Oncol. 2021; 39: 2903-2913.
- 10) Janjigian YY, et al: Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med. 2025; 393: 217-230.
- 11) Macdonald JS, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001; 345: 725-730.
- 12) Lee J, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012; 30: 268-273.
- 13) Park SH, et al: A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial ☆. Ann Oncol. 2021; 32: 368-374.

臨床トピックス

新しい医薬品を世に出すために

橋 詰 淳*

内容紹介

新しい医薬品を社会に届けるためには、基礎研究の成果を着実に臨床試験へと橋渡しし、さらに臨床研究を通じて、その医薬品が実臨床の場でどのように患者の利益に繋がるのかを明らかにする必要がある。しかし、我が国の創薬における国際競争力は近年低下傾向にあり、この現状を踏まえた対応策の検討が急務である。本総説では、創薬プロセスにおける課題を整理し、基礎から臨床への円滑な移行を実現するための視点と戦略について概説する。

はじめに

必要な医薬品や医療機器を速やかに世に送り出すことは、医療の発展に不可欠である。人類の歴史を振り返ると、臨床的観察と「介入」が、社会に直接的な健康改善をもたらした事例もある。コレラ流行の原因が下水に汚染された飲料水であることを確認し、“飲料水の供給を止める”という「介入」によりコレラの流行を食い止めた John Snow¹⁾や、日本の陸海軍で蔓延していた脚気に対し、“食事内容を改善する”という「介入」により脚気の発症を抑制するのに成功した高木兼寛(東京慈恵医科大学の創設者)が好例であろう²⁾。これらは「臨

床研究」の萌芽として位置づけられ、現在では基礎研究から得られた知見を医療に橋渡しする「トランクレーショナルリサーチ」として体系化されている。

しかし、現代においても基礎研究などの成果がそのまま医療現場に直結することは稀である。数多くのシーズが途中で失われ、実用化に至るのはごく一部に過ぎず、長い年月と莫大な費用をかけても成果を得られない場合も多いのが現実である。医薬品を用いて最新の医療を実践する臨床医にとって、基礎研究から臨床試験、実用化に至る流れを体系的に理解し、現在の課題や今後の展望について整理することは重要である。本稿では、医薬品開発の流れの概要を把握し、その中にある課題や課題解決のために試みられるアプローチなどを概説したい。

I. 医薬品開発の全体像と課題

新しい医薬品が誕生するまでには、複雑で長期的なステップを経る必要がある(図1)。

- ①標的分子の探索や病態メカニズムの解明に関連する基礎研究
- ②薬効薬理試験や薬物動態試験などの非臨床試験や、医薬品製剤設計や工業化検討などのCMC (Chemistry, Manufacturing and Control)
- ③ヒトを対象とした有効性と安全性の検討を目的とする第I相～第III相臨床試験(治験)
- ④承認申請と(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)による審査
- ⑤製造販売後調査

また、各段階において、国際的な基準に沿って

—Key words—

医薬品開発、治験、臨床研究教育

* Atsushi Hashizume：名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 教授
名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 教授

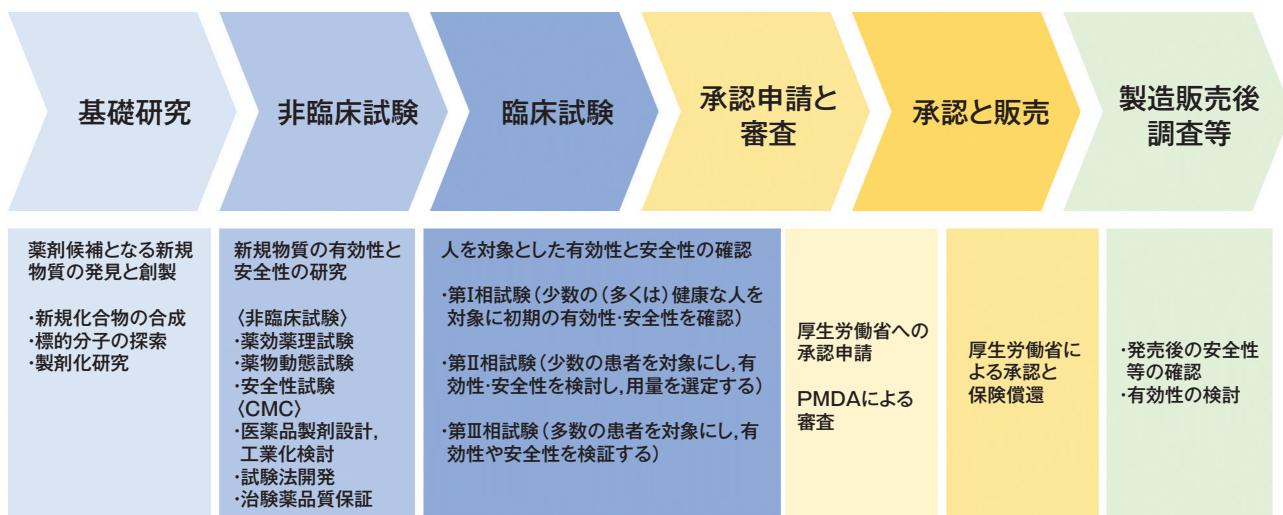


図1 医薬品開発の流れ

表1 Good x practice の種類とその概要一覧

GLP	医薬品の非臨床安全性試験(例:急性毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験など)を適切に実施し、得られるデータの信頼性と品質を担保するための基準。試験計画、データ記録、報告、施設管理体制などを標準化することを目的とする。
GCP	臨床試験を実施する際に守るべき国際的基準。参加者の人権・安全・福祉を最優先に、科学的に信頼できるデータを得ることを目的とする。スポンサー(製薬企業等)と治験責任医師の責務、倫理審査委員会の役割、記録の保存・監査などが規定される。
GPSP	製造販売後調査(PMS)を適切に実施し、得られる情報の信頼性を確保するための基準。市販直後調査や使用成績調査などを対象とし、計画立案から実施、データ収集・解析・報告までの手順を規定。これにより市販後も有効性・安全性に関するデータを継続的に収集できる。
GVP	市販後に得られる副作用情報や感染症症例などの安全性情報を収集・評価し、必要な安全対策を講じるための基準。製造販売業者に対して安全管理責任者の設置を求め、副作用報告、リスク管理計画(RMP)の実施、緊急安全性情報(イエローレター等)の発出などが含まれる。
GQP	製造販売業者が市販後においても製品の品質を責任持って保証するための基準。製品出荷判定、変更管理、逸脱管理、回収手順、副作用との関連調査などを通じ、医薬品が承認時の品質を保って供給されることを担保する。製造販売業者の品質保証責任を明確にするもの。
GMP	医薬品の製造段階における品質を確保するための基準。製造所の構造設備、人員、製造工程、記録、検査、出荷管理などを厳格に規定し、「常に一定の品質の医薬品を製造すること」を保証する。GMPを満たさない場合、医薬品は安定供給も安全性も確保できない。

GLP : Good Laboratory Practice, GCP : Good Clinical Practice, GPSP : Good Post-marketing Surveillance Practice, PMS : Postmarketing Surveillance, GVP : Good Vigilance Practice, GQP : Good Quality Practice, GMP : Good Manufacturing Practice

開発を進めることが必要である。非臨床試験ではGLP (Good Laboratory Practice) が適用される。臨床試験では ICH-GCP (International Council for Harmonization-Good Clinical Practice) が国際的な基盤として位置づけられており、研究参加者の人権・安全・福祉の尊重を最優先としつつ、科学的に信頼できるデータを生み出すことが義務づけられる。日本では、「医薬品の臨床試験の実施

の基準に関する省令(GCP省令)」を遵守する必要があり、国際基準との整合性を確保しながら、国内の治験を運用するための詳細な規定がある。また、医薬品製造の段階では、GMP (Good Manufacturing Practice) を遵守し、原薬の合成から製剤化、出荷検査に至るまで、厳格な品質保証システムの下で製造が行われなければならない(表1)。

しかし、多くの研究シーズは、基礎研究の成果が臨床応用にうまく結びつかない「トランスレーショナル・ギャップ」に直面する³⁾。基礎研究から非臨床試験への移行段階で、多くの候補化合物は様々な理由で開発継続が困難となり、さらに臨床試験に進んだものの一部のみが承認申請に至る。すなわち、研究者の熱意や期待とは裏腹に、成果が患者に届く形に“トランスレーション”されない例も数多く存在する。この「トランスレーショナル・ギャップ」の中には、研究費などの欠如によって、臨床試験への進展が途絶える「死の谷」も含まれるが、この「死の谷」を越えて臨床研究が始まったとしても、そこで新たな課題に直面することが少なくない。

II. 神経変性疾患領域の臨床開発における新しいアプローチ

この難局を克服するために、いくつかの戦略が模索されている。ここでは、進行性で根本的治療が乏しく、治療薬開発のハードルが極めて高い領域として知られている神経変性疾患領域における取り組みの一部を例に挙げたい。

1. 発症早期診断と先制医療

1990年代以降、神経疾患の病態研究が急速に進み、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子が同定された。これにより、マウスモデルなどの動物モデルの開発が進み、病態の分子レベルでの理解が深まった。しかし、基礎研究で有効性が示唆された薬剤が、臨床試験では効果を示さないケースも少なくない。その理由としては、基礎研究側には動物モデルがヒト病態を完全に再現できない点などがあるが、臨床研究側でも、医薬品の効果を正確に評価するエンドポイントが十分に確立されていないこと、また神経変性疾患の多くでは臨床症状が現れる頃には病態が相当進行してしまっていることが挙げられる。このような背景から、対象患者を、発症後ではなくより早期にシフトすることが合理的と考えられる。実際にアルツハイマー病では、ADNIやDIANといった国際共同コホートを用いた、発症前段

階での創薬研究が進んでいる^{4,5)}。

2. 新たな臨床試験デザインの検討

神経変性疾患における臨床試験は、進行が緩やかで被験者数も限られることから、効率的にエビデンスを創出する手法が求められている。その中、N-of-1試験とマスタークロニカル試験など、新しい臨床試験デザインが注目されている。N-of-1試験は、1人の患者を対象にクロスオーバーでランダム化比較を行うデザインで、個別化医療に適している。2017年には米国ボストン小児病院で神経セロイドリポフスチン病の女児に固有の配列を標的とした核酸医薬が開発・投与され、世界的に注目された⁶⁾。この試験形態は稀少疾患における核酸医薬や遺伝子治療の開発に応用可能性が高い。マスタークロニカル試験は、共通のプロトコルの下で複数の治療法や疾患サブタイプを同時に検証するもので、バスケット試験、アンブレラ試験、プラットフォーム試験に大別される。筋萎縮性側索硬化症で実施されたHEALEY ALS プラットフォーム試験は、共通対照群を用いつつ複数治療薬を並行評価する仕組みを確立し、開発効率を大幅に改善した⁶⁾。

3. レジストリデータの活用

近年、規制当局も承認審査においても、レジストリデータが活用され始めており、外部対照群としての利用事例が増えている。特に神経変性疾患のように進行が緩徐で、治験期間内に有効性を統計的に検出するのが困難な疾患では、レジストリデータが重要な補完的役割を果たしうる。レジストリデータの利点は、対象者数が格段に多く、長期追跡が可能である点にある。一方で、データ品質にはばらつきがある可能性があること、比較研究を行う際には選択バイアスや交絡因子への対応が不可欠となること、などに課題がある。

III. 今後の展望

今後、日本から新しい医薬品や医療技術を生み出し、患者に迅速に届けるための方策について、以下に例示したい。

1. 國際共同治験への積極参加

海外で承認された医薬品の日本における承認が遅れる「ドラッグ・ラグ」を解消するためには、日本が早期の段階から国際共同治験に参画し、日本人データを迅速に取得する体制を確立することが不可欠である。これまでのよう海外での開発が先行し、日本はブリッジング戦略で遅れて追随するというパッケージでは、「ドラッグ・ラグ」を完全に解消することは難しい。国際共同治験に主体的に参加することは、単に承認時期を早めるだけでなく、日本の臨床研究水準を国際的に高め、世界の新薬開発における存在感を維持するためにも重要と考えられる。

2. リアルワールドデータとデジタル技術の活用

電子カルテ、患者レジストリ、ePRO（電磁的患者報告アウトカム）、ウェアラブル機器などを活用した臨床研究は、被験者負担を軽減しつつ、効率的にデータを収集する手段として注目されている。今後は、これらの技術を標準的手法として組み込むことで、より現実的かつ多様な患者集団を反映したエビデンス創出が可能になると期待される。

3. 人材育成と市民参画

医薬品開発を持続的に推進するためには、臨床研究支援の実務を行う専門人材の育成が不可欠である。名古屋大学大学院医学系研究科は、2021年に「臨床研究教育学」を開講し、次世代の臨床研究支援人材の育成を進めている。さらに、患者市民参画(PPI: Patient and Public Involvement)を通じて患者や市民が研究に参画することは、研究の妥当性と社会的受容性を高める上で欠かせない。

4. スタートアップ活性化と産学連携

革新的なシーズを社会実装へつなげるには、大学発スタートアップの役割が大きい。AMEDなどによる包括的支援を活用し、資金・人材・規制対応を一体的に支援する仕組みの整備が求められ

る。産学官が連携し、スタートアップ事業を後押しすることで、従来の大企業中心の開発モデルでは対象としにくかった、新しいアイデアや技術が実用化される可能性が広がると考えられる。

おわりに

医薬品開発は、基礎研究から臨床応用、さらには社会実装に至るまで、多段階の試練を乗り越える必要がある極めて長く困難な営みである。その過程には、「トランスレーショナル・ギャップ」が横たわり、多くのシーズが失われてきた。しかし一方で、新たな臨床試験デザインの導入、国際共同治験への積極的参加、リアルワールドデータの活用、そして市民参画を含む人材育成といった取り組みは、こうした障壁を克服するための有効な手段となりうる。今後は、産学官が垣根を越えて連携し、有効で安全な医薬品を速やかに実用化する仕組みを構築することが必要である。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Vinten-Johansen P : John Snow and the Broad Street Pump : Revisited. J R Soc Med. 2003 ; 96(8) : 401-404.
- 2) Carpenter KJ : Beriberi, white rice, and vitamin B : A disease, a cause, and a cure. University of California Press, Berkeley ; 2000.
- 3) Fernandez-Moure JS : The translational gap : the need for a new translational research paradigm. J Transl Med. 2016 ; 14 : 16.
- 4) Jack CR Jr, et al : The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) : MRI methods. J Magn Reson Imaging. 2008 ; 27 : 685-691.
- 5) Bateman RJ, et al : Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease N Engl J Med. 2012 ; 367 : 795-804.
- 6) Kim J, et al : Patientcustomized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1644-1652.
- 7) Paganini S, et al : Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med. 2020 ; 383 : 919-930.

臨床トピックス

コンピューター支援診断および人工知能の 画像診断への応用と今後の課題

大野 良治*

内容紹介

コンピューター支援診断(Computer-Aided Diagnosis: 以下 CAD) や人工知能(Artificial Intelligence: 以下 AI)を画像解析へ応用する目的は、病変の存在診断や質的診断を定量的に行い、その情報を放射線科医等に“セカンドオピニオン”として伝えることである。また、近年の肺癌 CT 検診におけるエビデンスの確立や 2022 年の診療報酬改定に伴う画像診断管理加算の施設基準に盛り込まれたことに伴い、日本医学放射線学会が認証した AI などの臨床現場での活用も広まりつつある。

本稿においては画像診断における CAD および AI の現状に関して述べるとともに、AI を活用した放射線診断学の将来展望に関して述べる。

はじめに

CAD を画像解析へ応用する目的は、病変の存在診断や質的診断を定量的に行い、その情報を放射線科医等に“セカンドオピニオン”として伝えることである。また、近年の肺癌や大腸がんに対するコンピューター断層撮影(Computer Assisted

Tomography: 以下 CT) を活用した CT 検診におけるエビデンスの確立に伴い、CAD の CT 検診における活用の有効性も示唆されつつある。あわせて、近年の AI の急速な発展と普及に伴い CAD においても AI が活用されつつある。また、2022 年の診療報酬改定に伴う画像診断管理加算の施設基準に盛り込まれたことに伴い、日本医学放射線学会が認証した AI などの臨床現場での活用も広まりつつあり、臨床現場においても放射線診断医は日常的に CAD や AI を活用している。このような現状を踏まえて、藤田医科大学 医学部 放射線診断学と先端画像診断・人工知能共同研究講座においては国内外企業と CAD や AI の臨床実装に向けた産学連携研究を行い、薬機法承認や認証取得に至ることができた。更に、昨今の CT や核磁気共鳴(Magnetic Resonance Imaging: 以下 MRI) の画像再構成への応用も試みられ、医用画像機器メーカーとの新規人工知能応用再構成法の開発、臨床研究や臨床応用促進を行っている。

本稿においては画像診断における CAD および AI の現状に関して述べるとともに、AI を活用した放射線診断学の将来展望に関して述べる。

1. CAD と AI の差および臨床現場で活用可能な主な AI ソフト

胸部放射線領域における CAD の歴史は長く、1963 年の胸部単純写真における画像所見の Coding に始まる¹⁾。その後様々な技術開発がなされ発展を遂げて行くが、1990 年代後半に米国

—Key words—

コンピューター支援診断、人工知能

* Yoshiharu Ohno: 藤田医科大学 医学部 放射線診断学 主任教授
藤田医科大学 医学部 先端画像診断・人工知能共同研究講座
講座長

の U.S. Food and Drug Administration がマンモグラフィーにおける CAD、中央演算処理装置 (Central Processing Unit : CPU) の高速化により、CAD 開発と研究が進み、論文発表数も増加した。一方で AIにおいては第3次 AI ブームによる Deep Learningなどの臨床応用は大量のデータを処理するために高い計算能力を必要とする。したがって、1つのタスクを順番に処理する通常の CPU では、大量データを処理するのに時間がかかるので、3D グラフィックスなどの画像描写を行う際に必要となる計算処理を行う半導体チップ (プロセッサ) の一種である画像処理装置 (Graphics Processing Unit : GPU) を使用することで大量のデータを様々な並列処理し、高速化を可能にするとともに精度向上を図っている。そのため、2000 年代後半からは CAD の論文数に比して Machine Learning や Deep Learningなどを用いた AI の論文数が画像診断領域を中心に指数関数的に増加し、その代表的領域は病理学と放射線診断学である^{2,3)}。

一般に CAD は Computer-Aided Detection (CADe), Computer-Aided Diagnosis (CADx) および Computer-Aided Volumetry (CADv) に大別され、近年では臨床医にとっての“セカンドオピニオン”であり、臨床医にとって相補的であることが求められ、臨床医の能力を凌駕する必要はないとしている⁴⁾。しかし、機械学習 (Machine Learning) の一種である深層学習 (Deep Learning) の父とされ、2024 年にノーベル物理学賞を受賞されたカナダ・トロント大学の Geoffrey Hinton 教授は 2016 年に、「今後 5 年間で放射線科医の仕事はすべて Deep Learning に置き換わってしまうため、放射線科医の育成はやめるべきだ」と発言されている。また、カナダ放射線科医協会の AI ワーキンググループ等は AI を「知的な人間の行動を模倣できる装置」と規定しており、CADe, CADx および Computer-Aided Triage (CAT) あるいは Computer-Aided Simple Triage (CAST) とは異なるとしている⁵⁾。しかし、放射線診断領域における AI と CAD において、その臨床目的および効能に明確な差ではなく、放射線科医の適切な評価と

管理下に置いて“セカンドオピニオン”として適切に使用されることを目的に臨床応用されていることから、CAD と AI は一般臨床において明確に分けられるべきものではなく、CAD の精度向上に AI 手法が活用されている。したがって、画像工学的観点から CAD と AI を分けた場合には図 1 のように定義するとよいと考える。そして、CAD と AI はほぼ同義語として用いられていると考える。

現在、臨床現場で活用可能な AI に関しては 2024 年度診療報酬改定で画像診断管理加算 3, 4 の施設基準に「関係学会の定める指針に基づいて、人工知能関連技術が活用された画像診断補助ソフトウェアの適切な安全管理を行っていること。」ほかが要件とされたことにより、日本医学放射線学会画像診断管理認証制度による認証がされた AI ソフトウェアが臨床現場で活用し、画像診断管理加算 3 および 4 を取得した施設において診療報酬の算定に寄与することができる。しかし、これらの AI ソフトは市販されていることから、診療報酬の算定に寄与しなくても臨床現場で他の施設でも導入することは可能である。

表 1 に 2025 年 9 月末時点で認証されている AI ソフトの一覧を示す。

2. 臨床現場および低線量 CT 肺癌検診で活用される CAD と AI の活用と課題

表 1 で示されるように CAD や AI が最も盛んに応用・研究されている診断部位は胸部放射線医学領域である。また、低線量 CT の肺癌検診における有用性に関しては欧米の Randomized Control Trial (RCT) により明らかになりつつあるが、過去の様々な研究ではその有用性が示唆されたものと示唆されなかったものもある^{6,8)}。の中でも CADv を肺結節のマネジメントに使用して成果を上げたものもあり^{7,8)}、本邦でも低線量 CT 肺癌検診の導入が議論される中で、CAD や AI は低線量 CT 肺癌検診での適切な活用は推奨されると考えられる。

通常線量および低線量 CT における CADe の性能を、医師と CAD の肺結節検出能などの対比

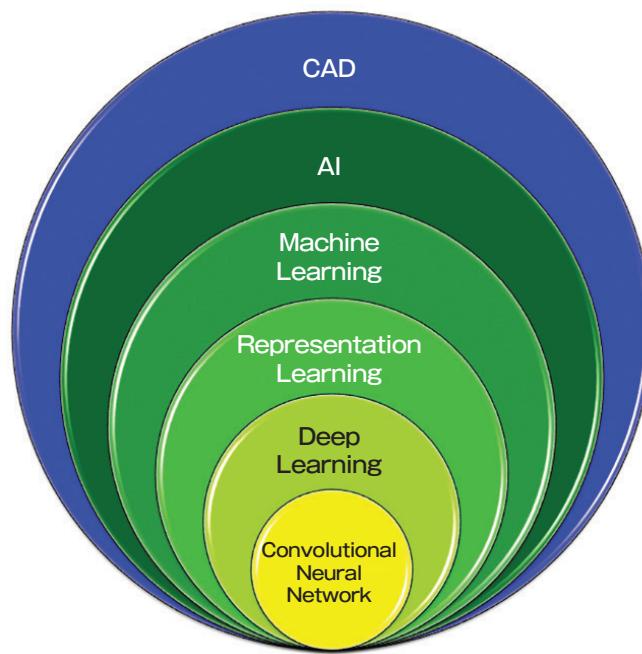


図1 CAD と AI における各手法の関係に関する模式図

AI は CAD の一種と考えられ、AI における一手法である機械学習 (Machine Learning)には表現学習 (Representation Learning) や深層学習 (Deep Learning)などの手法があり、昨今流行りの畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network) は Deep Learning の一手法である。

などを行い、その有用性を示した研究は多く報告されている。その結節検出能評価結果は様々であり、多くの臨床研究では既存のデータベースを用いた評価であり、被曝線量や再構成法による影響などを評価した論文は少ない⁹⁻¹⁵⁾。我々は逐次近似応用再構成法 (Hybrid-Type Iterative Reconstruction : 以下 Hybrid-Type IR) と従来使用されてきたフィルター補正逆投影法 (Filtered Back Projection : 以下 FBP) を用いて、通常線量、低線量および超低線量 CT における肺結節検出能を CADe にて比較し、Hybrid-Type IR を用いることで FBP のように線量低減にともなう肺結節検出能の低下を回避できることを明らかにした¹³⁾。

CT における X 線被曝低減技術は管電流や管電圧およびビームピッチなどを変化させて低線量化を図るのが一般的であるが、現在では逐次近似再構成法 (Model-Based Iterative Reconstruction : 以

下 MBIR) や深層学習応用再構成法 (Deep Learning Reconstruction : 以下 DLR) などの最新画像再構成法や通常の銅製 X 線スペクトラム変調フィルター (Copper X-Ray Spectrum Modulation Filter : Cu Filter) に加えて錫製や銀製 X 線スペクトラム変調フィルター (Tin or Silver X-Ray Spectrum Modulation Filter : Tin Filter or Ag Filter) などが現在臨床応用されている¹⁶⁻²⁴⁾。したがって、今後はこれらの X 線被曝低減技術を応用した通常線量および低線量 CT 肺癌検診においてより良い性能を示すことができるよう CADe の性能向上を図ることも肝要である。

一方、CADv に関しては北米放射線学会 (Radiological Society of North America : 以下 RSNA) の Quantitative Imaging Biomarker Alliance (以下 QIBA) が各企業や大学および研究機関より提案されているアルゴリズムを評価するために QIBA 3A Public Challengingを行ったこ

表1 日本医学放射線学会画像診断管理認証制度による認証 AI ソフトウェア

No.	AI 製造販売会社	AI ソフト名	承認・認証番号
1	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL aneurysm	承認番号 : 30100BZX00142000
2	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL X-Ray Lungodule	承認番号 : 30200BZX00269000
3	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	COVID-19 肺炎解析ソフトウェア SCO-PA01	承認番号 : 30400BZX00123000
4	コニカミノルタ株式会社	画像診断支援ソフトウェア KDSS-CXR-AI-101	承認番号 : 30300BZX00271000
5	シーメンスヘルスケア株式会社	AI-Rad コンパニオン	承認番号 : 30200BZX00202000
6	富士フィルム株式会社	類似画像症例検索ソフトウェア FS-CM687 型	承認番号 : 30100BZX00263000
7	富士フィルム株式会社	肺結節検出プログラム FS-AI688 型	承認番号 : 30200BZX00150000
8	富士フィルム株式会社	COVID-19 肺炎画像解析プログラム FS-AI693 型	承認番号 : 30300BZX00145000
9	富士フィルム株式会社	胸部 X 線画像病変検出(CAD)プログラム LU-AI689 型	承認番号 : 30300BZX00188000
10	富士フィルム株式会社	肋骨骨折検出プログラム FS-AI691 型	承認番号 : 30300BZX00244000
11	シーメンスヘルスケア株式会社	AI-Rad コンパニオン CT	認証番号 : 302AABZX00047000
12	シーメンスヘルスケア株式会社	AI-Rad コンパニオン MR	認証番号 : 302AABZX00092000
13	日本メジフィジックス株式会社	核医学画像解析ソフトウェア VSBONE BSI	認証番号 : 301ADBZX00029000
14	プラスマン合同会社	Plus.lung.Nodule プラスラングノジユール	認証番号 : 301AGBZX00004000
15	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL Chest XR	承認番号 : 30400BZX00285000
16	シーメンスヘルスケア株式会社	肺結節検出プログラム syngo.CT Lung CAD	承認番号 : 30500BZX00032000
17	株式会社東陽テクニカ	胸部 CT 読影支援システム ClearRead CT+DC	認証番号 : 303ADBZX00098000
18	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	汎用画像診断ワークステーション用プログラム Abierto SCAI - 1AP (AI 機能オプション付)	認証番号 : 302ABBZX00004000
19	株式会社東陽テクニカ	胸部 X 線骨組織透過処理システム ClearRead XR	認証番号 : 303ADBZX00013000
20	Qure 株式会社	VUNO Med®-LungCT ビューノメドラングシーティー	認証番号 : 301AGBZI00003000
21	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL Brain Segmentation	認証番号 : 303AGBZX00043Z00
22	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL Brain Metry	認証番号 : 230AGBZX00107Z00
23	エルピクセル株式会社	医用画像解析ソフトウェア EIRL Chest CT	認証番号 : 304AGBZX00037Z00
24	株式会社メディカルブリッジ	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム A ビュー	認証番号 : 302AGBZI00005000
25	株式会社ダブリューエスエム	MR 装置ワークステーション用プログラム Neurophet AQUA アクア	認証番号 : 304AHBZI00007000
26	P D R ファーマ株式会社	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム ボーンナビ BSI	認証番号 : 227ADBZX00091000
27	P D R ファーマ株式会社	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム カーディオレボ®	認証番号 : 227ADBZX00090000
28	株式会社ドクターネット	胸部 X 線肺炎検出エンジン DoctorNet JLK-CRP	承認番号 : 30300BZX00339000
29	株式会社ダブリューエスエム	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム Neurophet SCALE PET スケール ベット	認証番号 : 304AHBZI00035000
30	富士通 Japan 株式会社	HOPE LifeMark-CAD 肺炎画像解析支援プログラム for COVID-19	承認番号 : 30300BZX00350000
31	キヤノンメディカルシステムズ株式会社	汎用画像診断ワークステーション用プログラム Abierto Vision AVP-001A	認証番号 : 22000BZX00379000
32	株式会社ダブリューエスエム	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム Neurophet AQUA AD アクア エイディー	認証番号 : 307AHBZI00001000
33	株式会社ドクターネット	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム 胸部 CT 画像解析 AI エンジン DoctorNET MONCAD CTLN	認証番号 : 307AGBZX00003000
34	エルピクセル株式会社	X 線画像診断装置ワークステーション用プログラム 医用画像解析ソフトウェア EIRL Chest CT2	承認番号 : 30700BZX00064000
35	GE ヘルスケア・ジャパン株式会社	汎用画像診断装置ワークステーション AW サーバー	認証番号 : 22200BZX00295000
36	Qure 株式会社	X 線画像診断装置ワークステーション用プログラム VUNO Med-CXR アシスト	認証番号 : 307AGBZI00005000
37	ザイオソフト株式会社	汎用画像診断装置ワークステーションザイオステーション レヴォラス R L	認証番号 : 304ABBZX00001000
38	富士通 Japan 株式会社	X 線画像診断装置ワークステーション用プログラム HOPE LIFE MARK -類似画像症例検索支援システム for びまん性肺疾患	承認番号 : 30700BZX00127000
39	アドバンスジャパン株式会社	汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム 脳 NCCT 画像診断プログラム JLK-NCCT	認証番号 : 307AGBZI00001000

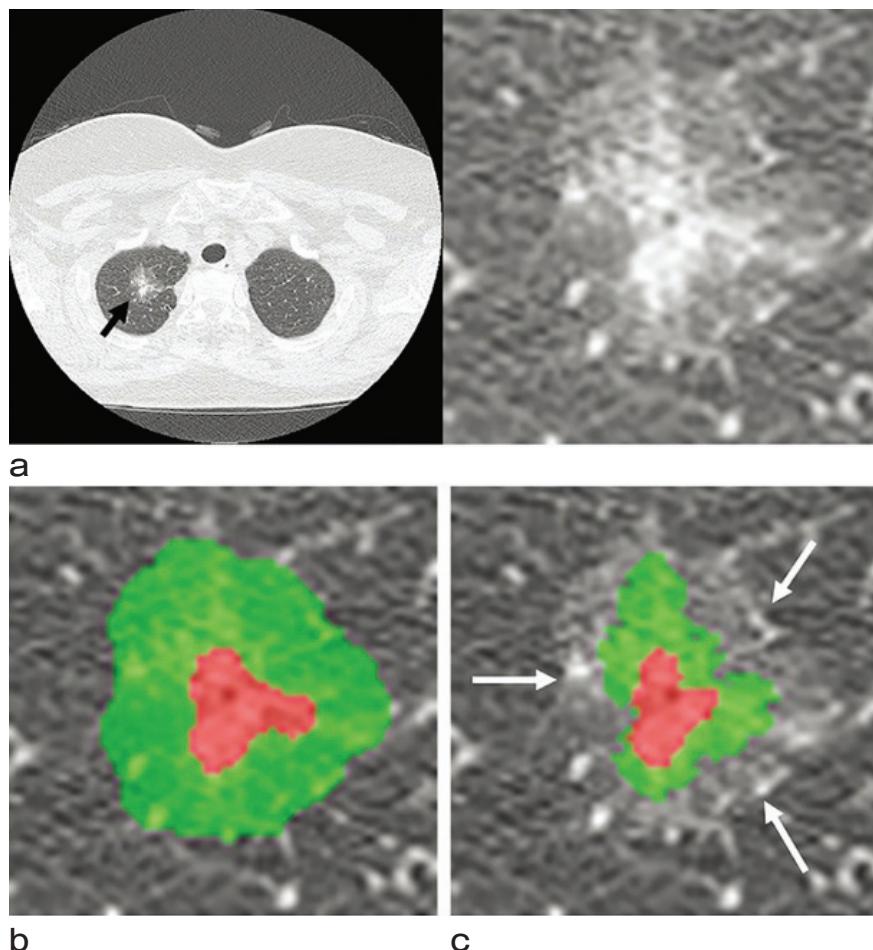


図2 70歳 Invasive adenocarcinoma患者 CT画像(a)および convolutional neural network (CNN)併用(b)および非併用(c) CADv 解析結果(参考文献 28 より許可を得て転載)

(a)右上葉に art-solid nodule (arrow) が認められる。(b) CNN 併用 CADv では GGO 部分をピンク、充実部分を緑で区分している。1日当たりの全肺結節容積変化は $4.65 \text{ mm}^3 \text{ per day}$ であり、倍加時間は 75 日と求められた。(c) CNN 非併用 CADv でも GGO 部分をピンク、充実部分を緑で区分したが、1日当たりの全肺結節容積変化は $2.87 \text{ mm}^3 \text{ per day}$ であり、倍加時間は 167 日と求められた。両手法とも本結節を悪性結節と診断した。

とで、共通の肺結節ファントムで性能評価を行わされた²⁵⁾。そのため、継続的なアルゴリズムの改良および改善が可能になった。また、同ファントムを使用することで被曝線量のみならず再構成法による CADv における各種肺結節の体積測定における影響などを評価することも可能になった²⁶⁾。また、最近では肺結節における成分分析や評価を可能にする CADv、CADx や AI なども報告されており、肺腺癌浸潤度評価や予後予測などにおける有用性も明らかになりつつある(図2)^{26,30)}。今

後は CADe と同様に各種被曝低減技術や再構成法による低線量 CTへの対応を行うことが必要である。

3. 呼吸器疾患を対象にした CAD および AI の開発と臨床応用

現在、CTにおける CAD や AI の開発及び臨床応用研究は、主に肺結節を中心とした悪性腫瘍の検出、診断や経過観察を目的に行われている。しかし、現在の呼吸器診断において肺癌は依然

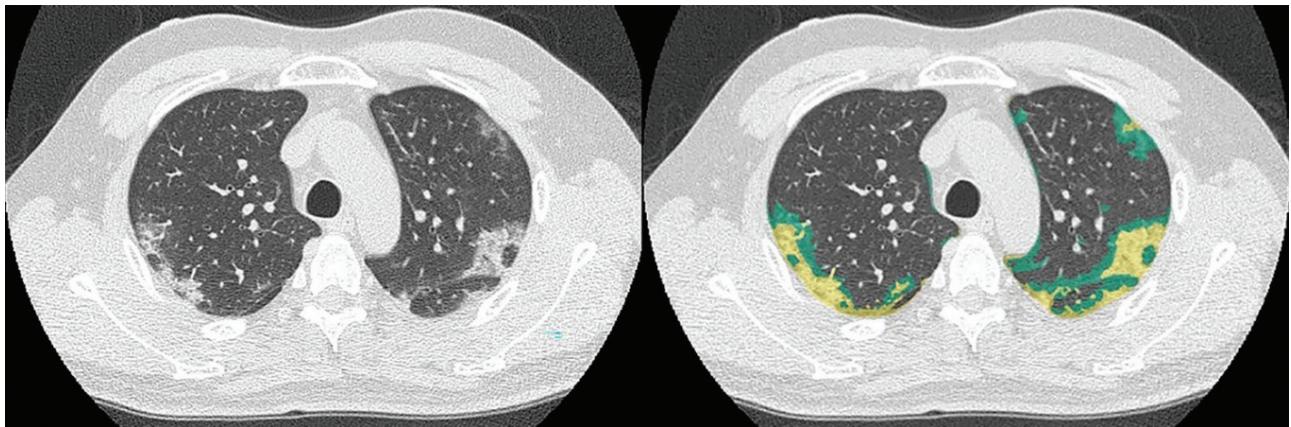


図3 46歳男性PCRにて診断されたCOVID-19肺炎(L to R: 薄層CTおよびCAST解析結果) (参考文献35より許可を得て転載) (表1No.3のソフトは本ソフトの機能制限された簡易版)

薄層CTにおいてすりガラス影やcrazy-paving patternに分類される網状影が両側肺末梢を中心に認められる。CASTソフトではすりガラス影は緑色、網状影は黄色に分類されている。本症例はPCR検査にてCOVID-19肺炎陽性と診断されているが、CASTソフトおよび全胸部放射線診断専門医によってもCOVID-19肺炎陽性と診断され、真陽性症例である。

として重要な位置を占めているものの、肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 以下 COPD)、欧米では特に関心の高い肺血栓塞栓症および読影者間一致率が低く、重症度評価が難しいびまん性肺疾患などの間質性肺炎(Interstitial Lung Disease: 以下 ILD)の評価を行うためのCT Texture解析などを行い、定量的病変検出、診断、重症度評価や治療効果判定を行うためのCADやAIの開発が急務となりつつあり、その臨床応用研究成果報告が増加しつつある³¹⁻⁴⁰⁾。そこで、我々はキヤノンメディカルシステムズ株式会社との産学連携共同研究として、CT Texture解析アルゴリズムを応用した肺疾患用AIを開発し、びまん性肺疾患などのILDの読影一致率向上、定量的治療効果判定や新規薬剤の臨床治験成績評価の精度向上などへの応用に関して臨床研究を行い、臨床実装を目指している³³⁻³⁵⁾。そして、2020年以降世界的に蔓延したCOVID-19肺炎を対象にCOVID-19肺炎疑いとして要精査と精査不要を判断するCASTアルゴリズムを開発し、薬機法承認を得て臨床実装も行った(図3)³⁶⁾。今後も様々な臨床ニーズを的確にとらえて、新たなCADおよびAI開発を行う予定である。

4. AIを活用した放射線医学への新たな挑戦

従来、CADやAIは主に画像診断を行う医師を補助する“セカンドオピニオン”を提示する装置として開発、臨床応用研究および臨床実装が図られてきた。しかし、2019年以降、AIはCTやMRIにおける新たな画像再構成法として臨床応用されている。表2および表3に主な医用画像機器メーカーより臨床実装されているCTおよびMRI用の人工知能応用画像再構成法を示す。これらの人工知能応用再構成法は主にDLRの手法を使用しており、様々な領域におけるCTおよびMRI画像の画像ノイズ低減することにより画質改善を図っており、その臨床的有用性は種々の画像取得技術と合わせて評価され、明らかにされてきた(図4)⁴¹⁻⁵⁷⁾。そして、2023年以降は従来のDLRとは異なり、従来のマルチスライスCTやMRI撮像法で取得したCTおよびMRI画像の空間分解能を通常の512×512マトリックスから高精細あるいは超高精細画像である1024-2048×1024-2048マトリックスに変換するDLRの臨床応用も進められている。本DLRを使用することにより、現在臨床現場で使用されている通常CTやMRI装置にて得た画像をより高価な最新の量子計測型検出器CT(Photon-Counting CT)や高精細

表2 市販あるいは臨床実装されているCTにおける人工知能応用再構成法

アルゴリズム名	提供企業	アルゴリズムの種類	教育に採用した画像種
AiCE	Canon Medical Systems	DLR	MBIRにて再構成されたCT画像
TrueFidelity	GE Healthcare	DLR	FBPにて再構成されたCT画像
Precise Image	Philips Healthcare	DLR	FBPにて再構成されたCT画像
PixelShine	AlgoMedica	DLD	FBP, Hybrid-type IR, MBIRにて再構成されたCT画像
ClariCT.AI	ClariPi	DLD	FBPにて再構成されたCT画像

AiCE: Advanced Intelligent Clear-IQ Engine, DLR: deep learning reconstruction, MBIR: model-based iterative reconstruction, FBP: filtered back projection, DLD: deep learning-based denoiser, IR: iterative reconstruction

表3 市販あるいは臨床実装されているMRIにおける人工知能応用再構成法

アルゴリズム名	提供企業	アルゴリズムの種類	アルゴリズムの適応目的
AiCE	Canon Medical Systems	DLR	ノイズ低減
AIR Recon DL	GE Healthcare	DLR	ノイズ低減および画像先鋭化
SmartSpeed AI	Philips Healthcare	DLR & IR (Hybrid DL-IR)	画像再構成及びノイズ低減
Deep Resolve	Deep Resolve Gain	Siemens Healthineers	DLR ノイズ低減
	Deep Resolve Sharp		CNN 空間分解能改善
	Deep Resolve Boost		DNN 撮像時間短縮
Synergy DLR	Fuji Film	DNN	ノイズ低減
uAI FI DeepRecon	United Imaging Healthcare	CNN	ノイズ低減および画像先鋭化

DLR: deep learning reconstruction, IR: iterative reconstruction, DL-IR: deep learning and iterative reconstruction, CNN: convolutional neural network, DNN: deep neural network

CT (High-Definition CT) および最新の3テスラ (Tesla: 以下 T) MRI 装置にて得られる高精細画像に再構成技術のみで変換し、診断能の向上などに寄与することも可能になりつつある(図5)⁵⁸⁻⁶⁰。したがって、本研究領域は放射線診断学領域および医用画像工学領域におけるAIの新たな可能性を示すものといつても過言はないと考える。

おわりに

画像診断におけるCADおよびAIの現状に関して述べた。あわせて、AIを活用した放射線診

断学の将来展望に関して我々のこれまでの研究成果と文献的考察を加えて述べた。CADやAIはコンピューターを用いた病変の存在診断や質的診断を定量的に行い、その情報を放射線科医等の画像診断を行う医師に診断能向上を目的に“セカンドオピニオン”として伝えることを主目的に開発および臨床応用が進められている。したがって、これらのCADやAIが更に進歩して高い信頼性を勝ち得た“セカンドオピニオン”になりえた時に、日常臨床読影のワークフローの改善と精度向上に大きく寄与すると考える。また、現在進行形の問

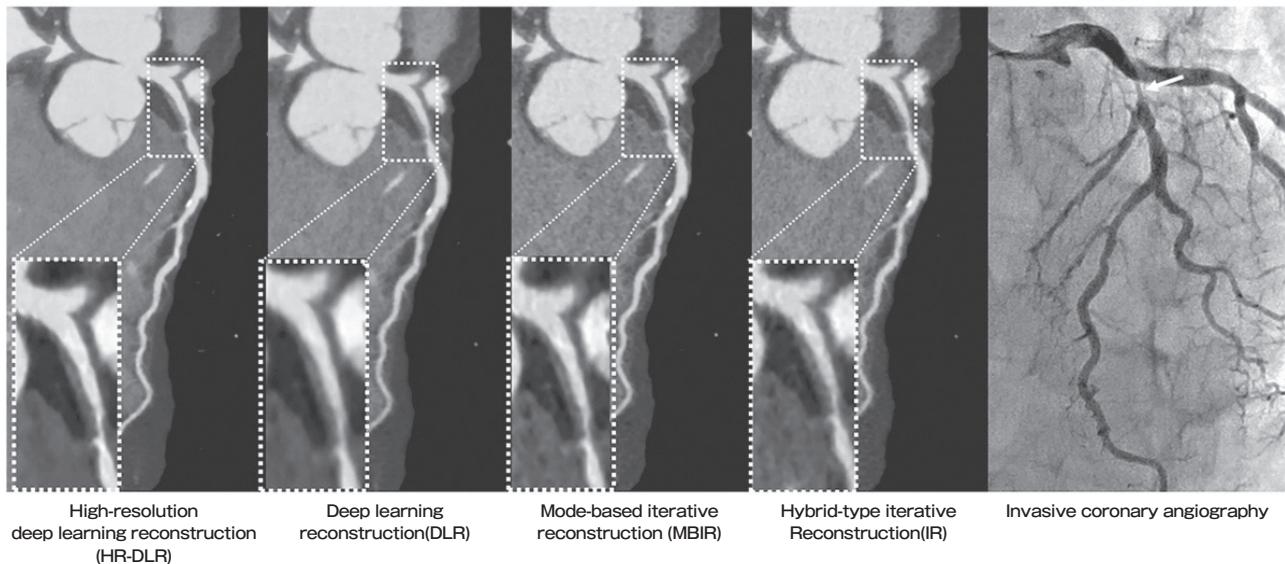


図4 虚血性心疾患者の各種再構成法にて再構成された冠動脈CT血管造影(CT Angiography: 以下 CTA)と侵襲的冠動脈造影の比較(左から右: 高精細深層学習応用再構成法 [High-Resolution Deep Learning Reconstruction: 以下 HR-DLR], DLR, MBIR, およびHybrid-Type IRにて再構成されたCTA画像および侵襲的冠動脈造影) (参考文献59より許可を得て転載)
HR-DLRで再構成されたCTAの画質は他再構成よりも優れているが、冠動脈の狭窄度評価におけるCAD-RADS分類は明らかな差は認めず、狭窄度は侵襲的冠動脈造影の評価と一致した。

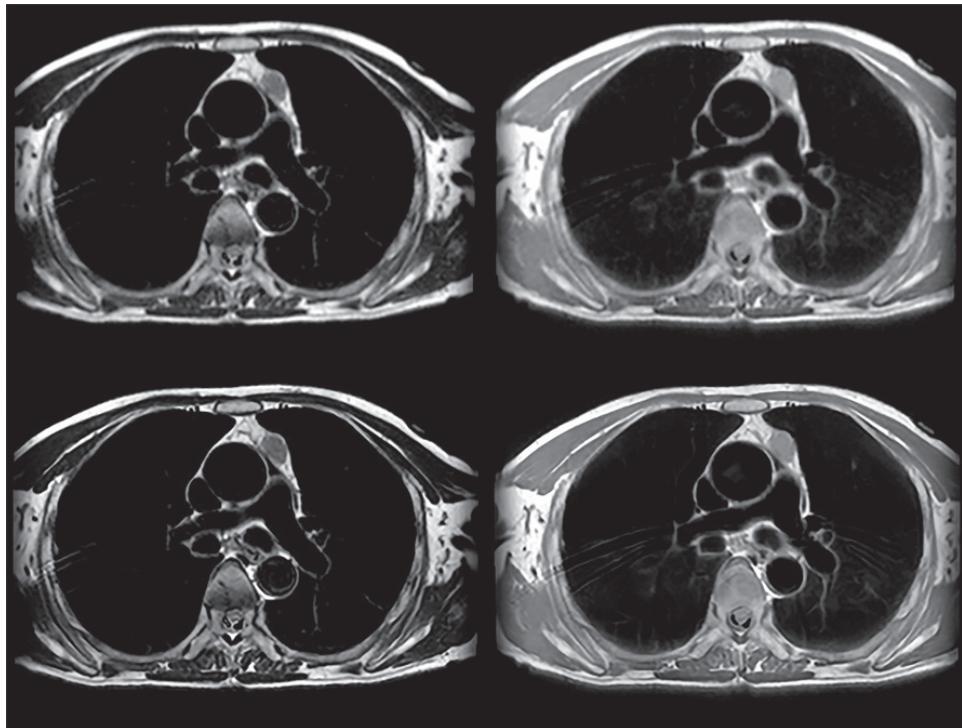


図5 48歳男性胸腺上皮性腫瘍(WHO type A) (参考文献57より許可を得て転載)

(上段、左から右: Fast Spin-Echo [FSE] 法にて撮像し、通常の再構成法を用いて 192' 256 マトリックスで再構成を行った T2 強調像および T1 強調像。下段、左から右: FSE 法にて撮像し、高精細深層学習応用再構成法である PIQE を用いて、撮像時間の延長なく 768' 768 マトリックスで再構成を行った T2 強調像および T1 強調像)

撮像データは同じであるが、キヤノンメディカルシステムズ社製高精細深層学習応用再構成法である Precise IQ Engine (PIQE) を用いて再構成を行うことにより、撮像時間延長などを著明な画質改善を行い、胸腺腫や正常解剖の描出能を向上することが可能である。

質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患などの肺癌以外の肺疾患を対象としたCT Texture解析を応用したAIアルゴリズムは、従来の“セカンドオピニオン”としてのみならず、医師による治療効果評価や治験の中央判定に比してより正確な治療効果予測や予後予測を可能にできると考えられ、より良い患者マネジメントに寄与するものと考えられる。

あわせて、最新のAIを活用した様々な人工知能応用再構成法による日常臨床CTおよびMRIの画質改善は適切な医療資源により良い医療を患者や国民に提供することを可能にするものと考えられ、我々放射線診断専門医および産学共同研究に携わる研究者の責務はより一層大きくなるものと考える。本稿が放射線診断医のみならず、画像診断に携わる様々な診療科医師などの医療従事者のより良いCADおよびAIに関する現状とその将来展望に関する理解に役立ち、より良い医療の提供と医師のワークライフバランスの改善などを目的としたCADやAIを積極的な臨床現場での活用につながれば幸いと考える。

利益相反

筆者はキヤノンメディカルシステムズ株式会社、LPIXEL株式会社およびCoreline Soft株式会社より共同研究費を得ています。また、筆者は喫煙科学研究財団より研究助成を得ています。

文献

- 1) Lodwick GS, et al : The coding of roentgen images for computer analysis as applied to lung cancer. Radiology. 1963 ; 81 : 185-200.
- 2) Giger ML : Machine learning in medical imaging. J Am Coll Radiol. 2018 ; 15(3 Pt B) : 512-520.
- 3) Meskó B, et al : A short guide for medical professionals in the era of artificial intelligence. NPJ Digit Med. 2020 ; 3 : 126.
- 4) Katsuragawa S, et al : Computer-aided diagnosis in chest radiography. Comput Med Imaging Graph. 2007 ; 31 : 212-223.
- 5) Tang A, et al : Canadian association of radiologists white paper on artificial intelligence in radiology. Can Assoc Radiol J. 2018 ; 69 : 120-135.
- 6) National Lung Screening Trial Research Team : Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 ; 365 : 395-409.
- 7) de Koning HJ, et al : Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med. 2020 ; 382 : 503-513.
- 8) Adams SJ, et al : Lung cancer screening. Lancet. 2023 ; 401 : 390-408.
- 9) Al Mohammad B, et al : A review of lung cancer screening and the role of computer-aided detection. Clin Radiol. 2017 ; 72 : 433-442.
- 10) Ohno Y, et al : Pulmonary functional imaging : Part 1-state-of-the-art technical and physiologic underpinnings. Radiology. 2021 ; 299 : 508-523.
- 11) Prosper AE, et al : Expanding role of advanced image analysis in CT-detected indeterminate pulmonary nodules and early lung cancer characterization. Radiology. 2023 ; 309(1) : e222904.
- 12) Yuan R, et al : Computer-aided detection in screening CT for pulmonary nodules. AJR Am J Roentgenol. 2006 ; 186 : 1280-1287.
- 13) Ohno Y, et al : Comparison of computer-aided detection (CADe) capability for pulmonary nodules among standard-, reduced- and ultra-low-dose CTs with and without hybrid type iterative reconstruction technique. Eur J Radiol. 2018 ; 100 : 49-57.
- 14) Revel MP, et al : Lung CAncer SCreening in French women using low-dose CT and Artificial intelligence for DEtection : the CASCADE study protocol. BMJ Open. 2022 ; 12 : e067263.
- 15) Adams SJ, et al : Artificial intelligence and machine learning in lung cancer screening. Thorac Surg Clin. 2023 ; 33 : 401-409.
- 16) Kubo T, et al : Radiation dose reduction in chest CT : a review. AJR Am J Roentgenol. 2008 ; 190 : 335-343.
- 17) Kubo T, Et al : Use of 3D adaptive raw-data filter in CT of the lung : effect on radiation dose reduction. AJR Am J Roentgenol. 2008 ; 191 : 1071.
- 18) Matsumoto K, et al : 3D automatic exposure control for 64-detector row CT : radiation dose reduction in chest phantom study. Eur J Radiol. 201 ; 77 : 522-527.
- 19) Ohno Y, et al : Adaptive iterative dose reduction using 3D processing for reduced- and low-dose pulmonary CT : comparison with standard-dose CT for image noise reduction and radiological findings. AJR Am J Roentgenol. 2012 ; 199 : W477-485.
- 20) Weis M, et al : Radiation dose comparison between 70 kVp and 100 kVp with spectral beam shaping for non-contrast-enhanced pediatric chest computed tomography : A prospective randomized controlled study. Invest Radiol. 2017 ; 52 : 155-162.

- 21) Ohno Y, et al : Radiation dose reduction techniques for chest CT : Principles and clinical results. Eur J Radiol. 2019 ; 111 : 93-103.
- 22) Ohno Y, et al : Effects of acquisition method and reconstruction algorithm for CT number measurement on standard-dose CT and reduced-dose CT : a QIBA phantom study. Jpn J Radiol. 2019 ; 37 : 399-411.
- 23) Oshima Y, et al : Capability for dose reduction while maintaining nodule detection : Comparison of silver and copper X-ray spectrum modulation filters for chest CT using a phantom study with different reconstruction methods. Eur J Radiol. 2023 ; 166 : 110969.
- 24) Hamabuchi N, et al : Effectiveness of deep learning reconstruction on standard to ultra-low-dose high-definition chest CT images. Jpn J Radiol. 2023 ; 41 : 1373-1388.
- 25) Athelogou M, et al : Algorithm variability in the estimation of lung nodule volume from phantom CT scans : Results of the QIBA 3A public challenge. Acad Radiol. 2016 ; 23 : 940-952.
- 26) Ohno Y, et al : Comparative evaluation of newly developed model-based and commercially available hybrid-type iterative reconstruction methods and filter back projection method in terms of accuracy of computer-aided volumetry (CADv) for low-dose CT protocols in phantom study. Eur J Radiol. 2016 ; 85 : 1375-1382.
- 27) Kamiya S, et al : Computer-aided volumetry of part-solid lung cancers by using CT : Solid component size predicts prognosis. Radiology. 2018 ; 287 : 1030-1040.
- 28) Ohno Y, et al : Differentiation of benign from malignant pulmonary nodules by using a convolutional neural network to determine volume change at chest CT. Radiology. 2020 ; 296 : 432-443.
- 29) Saied M, et al : Efficient pulmonary nodules classification using radiomics and different artificial intelligence strategies. Insights Imaging. 2023 ; 14 : 91.
- 30) Sun J, et al : Deep learning-based solid component measuring enabled interpretable prediction of tumor invasiveness for lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2023 ; 186 : 107392
- 31) Iwasawa T, et al : Computer-aided quantification of pulmonary fibrosis in patients with lung cancer : Relationship to disease-free survival. Radiology. 2019 ; 292 : 489-498.
- 32) Ma G, et al : Influence of monoenergetic images at different energy levels in dual-energy spectral CT on the accuracy of computer-aided detection for pulmonary embolism. Acad Radiol. 2019 ; 26 : 967-973.
- 33) Ohno Y, et al : Machine learning for lung CT texture analysis : Improvement of inter-observer agreement for radiological finding classification in patients with pulmonary diseases. Eur J Radiol. 2021 ; 134 : 109410.
- 34) Ohno Y, et al : Machine learning for lung texture analysis on thin-section CT : Capability for assessments of disease severity and therapeutic effect for connective tissue disease patients in comparison with expert panel evaluations. Acta Radiol. 2022 ; 63 : 1363-1373.
- 35) Ohno Y, et al : Newly developed artificial intelligence algorithm for COVID-19 pneumonia : utility of quantitative CT texture analysis for prediction of favipiravir treatment effect. Jpn J Radiol. 2022 ; 40 : 800-813.
- 36) Ohno Y, et al : Machine learning-based computer-aided simple triage (CAST) for COVID-19 pneumonia as compared with triage by board-certified chest radiologists. Jpn J Radiol. 2024 ; 42 : 276-290.
- 37) Langius-Wiffen E, et al : Added value of an artificial intelligence algorithm in reducing the number of missed incidental acute pulmonary embolism in routine portal venous phase chest CT. Eur Radiol. 2024 ; 34 : 367-373.
- 38) Shiraishi Y, et al : Longitudinal assessment of interstitial lung abnormalities on CT in patients with COPD using artificial intelligence-based segmentation : a prospective observational study. BMC Pulm Med. 2024 ; 24 : 200.
- 39) Savage CH, et al : Prospective evaluation of artificial intelligence triage of incidental pulmonary emboli on contrast-enhanced CT examinations of the chest or abdomen. AJR Am J Roentgenol. 2024 ; 223 : e2431067.
- 40) Oosawa A, et al : Deep-learning-based 3D content-based image retrieval system on chest HRCT : Performance assessment for interstitial lung diseases and usual interstitial pneumonia. Eur J Radiol Open. 2025 ; 15 : 100670
- 41) Nakamura Y, et al : Deep learning-based CT image reconstruction : Initial evaluation targeting hypovascular hepatic metastases. Radiol Artif Intell. 2019 ; 1 : e180011.
- 42) Tian SF, et al : Potential value of the PixelShine deep learning algorithm for increasing quality of 70 kVp+ASiR-V reconstruction pelvic arterial phase CT images. Jpn J Radiol. 2019 ; 37 : 186-190.
- 43) Choe J, et al : Deep learning-based image conversion of CT reconstruction kernels improves radiomics reproducibility for pulmonary nodules or masses. Radiology. 2019 ; 292 : 365-373.
- 44) Hata A, et al : Combination of deep learning-based

- denoising and iterative reconstruction for ultra-low-dose CT of the chest : Image quality and lung-RADS evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 ; 215 : 1321-1328.
- 45) Bak SH, et al : Emphysema quantification using low-dose computed tomography with deep learning-based kernel conversion comparison. *Eur Radiol.* 2020 ; 30 : 6779-6787.
- 46) Matsukiyo R, et al : Deep learning-based and hybrid-type iterative reconstructions for CT : comparison of capability for quantitative and qualitative image quality improvements and small vessel evaluation at dynamic CE-abdominal CT with ultra-high and standard resolutions. *Jpn J Radiol.* 2021 ; 39 : 186-197.
- 47) Nam JG, et al : Image quality of ultralow-dose chest CT using deep learning techniques : potential superiority of vendor-agnostic post-processing over vendor-specific techniques. *Eur Radiol.* 2021 ; 31 : 5139-5147.
- 48) Tanabe N, et al : Kernel conversion for robust quantitative measurements of archived chest computed tomography using deep learning-based image-to-image translation. *Front Artif Intell.* 2022 ; 4 : 769557.
- 49) Ohno Y, et al : Comparison of lung CT number and airway dimension evaluation capabilities of ultra-high-resolution CT, using different scan modes and reconstruction methods including deep learning reconstruction, with those of multi-detector CT in a QIBA phantom study. *Eur Radiol.* 2023 ; 33 : 368-379.
- 50) Oshima Y, et al : Capability for dose reduction while maintaining nodule detection : Comparison of silver and copper X-ray spectrum modulation filters for chest CT using a phantom study with different reconstruction methods. *Eur J Radiol.* 2023 ; 166 : 110969.
- 51) Hamabuchi N, et al : Effectiveness of deep learning reconstruction on standard to ultra-low-dose high-definition chest CT images. *Jpn J Radiol.* 2023 ; 41 : 1373-1388.
- 52) Ueda T, et al : Compressed sensing and deep learning reconstruction for women's pelvic MRI denoising : Utility for improving image quality and examination time in routine clinical practice. *Eur J Radiol.* 2021 ; 134 : 109430.
- 53) Ikeda H, et al : Compressed sensing and parallel imaging accelerated T2 FSE sequence for head and neck MR imaging : Comparison of its utility in routine clinical practice. *Eur J Radiol.* 2021 ; 135 : 109501.
- 54) Obama Y, et al : MR imaging for shoulder diseases : Effect of compressed sensing and deep learning reconstruction on examination time and imaging quality compared with that of parallel imaging. *Magn Reson Imaging.* 2022 ; 94 : 56-63.
- 55) Nagata H, et al : Compressed sensing with deep learning reconstruction : Improving capability of gadolinium-EOB-enhanced 3D T1WI. *Magn Reson Imaging.* 2024 ; 108 : 67-76.
- 56) Takenaka D, et al : Deep learning reconstruction to improve the quality of MR imaging : Evaluating the best sequence for t-category assessment in non-small cell lung cancer patients. *Magn Reson Med Sci.* 2023. doi : 10.2463/mrms.mp.2023-0068. Online ahead of print.
- 57) Ozawa Y, et al : Artificial intelligence-based reconstruction for chest computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Radiol Sci.* 2025 ; 50 : 30-41.
- 58) Kawai H, et al : Coronary computed tomography angiographic detection of in-stent restenosis via deep learning reconstruction : a feasibility study. *Eur Radiol.* 2024 ; 34 : 2647-2657.
- 59) Matsuyama T, et al : High-resolution deep learning reconstruction for coronary CTA : compared efficacy of stenosis evaluation with other methods at in vitro and in vivo studies. *Eur Radiol.* 2025 ; 35 : 4763-4774.
- 60) Takada S, et al : Impact of super-resolution deep learning-based reconstruction for hippocampal MRI : A volunteer and phantom study. *Eur J Radiol.* 2025 ; 191 : 112289.

臨床トピックス

同種造血細胞移植後 GVHD 治療の進歩

稻本 賢弘*

内容紹介

同種造血細胞移植後移植片対宿主病(graft-versus-host disease : GVHD)はドナー免疫細胞が引き起こす免疫反応である。急性GVHDは皮膚、肝臓、消化管が標的となり、慢性GVHDは自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、眼、口腔、肺、食道、消化管、肝臓、筋肉、関節・筋膜、生殖器、漿膜などの様々な部位が標的となる。近年、GVHDの病態に関する動物モデルの知見が増え、治療標的が明確になってきた。さらにNIH国際基準が定義されたことで診断や治療効果判定の標準化と薬剤開発のスキームが整備され、現在様々な機序を標的とした分子標的治療薬の開発が世界中で進んでいる。本稿では進歩するGVHD治療の現状を概説する。

はじめに

GVHDは急性GVHDと慢性GVHDに分類され、以前はGVHD発症時期が移植後100日未満と以上で分類が行われていたが、2005年に国際基準として提唱されたNIH基準により、臨床症状に基づいて区別することが決められ、臓器別に明確な症状や重症度の定義が行われた¹⁾。急性GVHDは皮膚、肝臓、消化管が標的となり、皮疹、ビリ

ルビン上昇、下痢などの症状を呈する。慢性GVHDは自己免疫疾患に類似した症状を呈し、皮膚、眼、口腔、肺、食道、消化管、肝臓、筋肉、関節・筋膜、生殖器、漿膜などの様々な部位が標的となる。国際基準を用いることで、より客観的に状況を定義することが可能となり、臨床試験の適格基準、重症度評価や予後予測、全身免疫抑制治療の開始基準を標準化することが出来るようになった。

カルシニューリン阻害薬とメトトレキサートを中心とした従来のGVHD予防法において、日本人における急性GVHDの発症頻度はHLA一致血縁者間移植でGrade II-IVが3割、III-IVが1割程度であり²⁾、白人よりやや頻度が低い。HLA不一致、高年齢、女性ドナーから男性患者への移植、末梢血幹細胞移植、骨髄破壊的前処置で発症頻度が増すことが知られる。侵襲臓器としては皮膚、消化管、肝臓の順に多い。慢性GVHDに関してはNIH基準を用いて日本人と白人で発症頻度を比較した研究において、日本人は骨髄移植後が15%、末梢血幹細胞移植後が27%であり、いずれも白人より頻度が15%程度低い³⁾。侵襲臓器としてはいずれの人種も皮膚、口腔の頻度が高く、日本人では眼と肝臓が多い。

I. 病因と病態

急性GVHDの発症にはホストの抗原提示細胞の存在が必須であることがマウスモデルによって示されている⁴⁾。その後ホストの標的臓器に同種抗原の発現がなくても急性GVHDが発症することが証明され、ホストの抗原提示細胞と炎症性サ

—Key words—

移植片対宿主病、体外循環式光化学療法、イブルチニブ、ルキソリチニブ、ベルモスジル

* Yoshihiro Inamoto：藤田医科大学医学部 造血細胞移植・細胞療法学 教授

イトカインが必須条件であることが示された⁵⁾。病態は①ホスト抗原提示細胞の活性化、②ドナーティン細胞の活性化・増殖、③標的臓器へのホーミング、④細胞性および炎症性反応の順で進む。この炎症カスケードは移植前処置(大量抗がん剤や全身放射照射)によって生じた消化管などの粘膜障害によって体内に混入した微生物や傷害組織がパターン認識受容体である pathogen-associated molecular pattern (PAMP) や damage/danger-associated molecular pattern (DAMP) に認識されることで、活性化が修飾される⁶⁾。

慢性GVHD発症の根源となる免疫反応は移植直後から始まっていると考えられ、自然免疫と獲得免疫の両方が関与している。病態は急性炎症に始まり、慢性炎症・免疫調節不全を経て、最終的には組織の線維化を来て後遺症を残すという、3段階で進むモデルが定説となった⁷⁾。基礎研究から判明した Th17 細胞、Tc17 細胞、制御性 T 細胞、濾胞性ヘルパーT 細胞、B 細胞シグナル、マクロファージ、線維化促進因子などの様々な標的にに対する治療薬の開発が進んでいる。また、慢性GVHDは感染、日焼け、外傷などの移植後に受けた機械的刺激が契機となって病態が進行することも知られている⁸⁾。

II. 治療薬の進歩

急性GVHDも慢性GVHDも軽症例は局所治療で改善することがあるが、軽症ではない場合は全身ステロイド治療(プレドニゾロン換算で 0.5 ~ 2 mg/kg)を開始するのが現在の標準的治療法である。初回全身治療の奏効割合はいずれも 6 ~ 7 割に留まるため、3 ~ 4 割の患者において二次治療が必要となる。GVHDに対する新規治療薬は二次以降の治療を対象として開発が進み、この 10 年で承認された薬剤が数多く登場した。現在本邦において急性GVHDに対しては抗胸腺グロブリン(anti-thymocyte globulin : ATG)、間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell : MSC)、ルキソリチニブが承認されている。慢性GVHDに対しては体外循環式光化学療法(extracorporeal photopheresis : ECP)、イブルチニブ、ルキソリ

チニブ、ベルモスジルが承認されている。急性および慢性GVHD二次治療薬の中で無作為化比較試験によって優位性が示されているものはルキソリチニブのみである。2025年の米国NCCNガイドラインにおいて、ルキソリチニブはステロイド治療抵抗性の急性および慢性GVHDの両方に對して category 1(強く推奨される)の推奨度が記載されている。本稿では新規薬剤を中心に各薬剤の特徴を概説する。

①ルキソリチニブ

JAK1/2に選択的なJAK阻害薬であり、Th1/Th17 のエフェクター細胞の活性化を抑制する一方で、STAT5の活性化には影響しないため Treg ホメオスタシスへの影響が限定される利点があり、急性および慢性GVHDの治療薬として理想的な薬効を有している。

急性GVHDに関しては、ステロイド抵抗性の患者にルキソリチニブと従来治療を比較する国際共同無作為化第Ⅲ相試験(REACH2 試験)が行われた⁹⁾。日本を含む世界中から 309 例の患者が参加し、154 例がルキソリチニブ群に、155 例が従来治療群に割り付けられた。主要評価項目である治療後 28 日目の全奏効割合は、ルキソリチニブ群の方が従来治療群よりも高かった(62.3% vs. 39.4%, p < 0.001)。注意すべき有害事象として血小板減少症や貧血が挙げられるが、用量調整により治療継続が可能であることが多い。

慢性GVHDに関しては、ステロイド抵抗性の患者にルキソリチニブと従来治療を比較する国際共同無作為化第Ⅲ相試験(REACH3 試験)が行われた¹⁰⁾。329 例の患者が参加し、165 例がルキソリチニブ群に、164 例が従来治療群に割り付けられた。主要評価項目は 24 週時点の全奏効割合で、ルキソリチニブ群 49.7% に対し従来治療群 25.6% であり、ルキソリチニブの優位性が示された。また、Lee 症状スケールを用いて定義した奏効割合もルキソリチニブ群 24.2% に対し従来治療群 11.0% であり、ルキソリチニブの優位性が示された。ルキソリチニブ群の 24 週時点での臓器別奏効割合は消化管、食道、口腔、皮膚、関節の順で高かつ

た。有害事象としてはルキソリチニブ群で貧血や感染症がやや多かったが、用量調整により治療の継続が可能であることが多い。

② ECP

ECP は体外に取り出した末梢血単核球に光感受性を高める 8-メトキシソレラン処理をした後に UV-A 照射を行い体内へ戻す治療法である。アフェレーシスを要する治療法であるが、重篤な有害事象が少ないのが特徴である。作用機序は、アポトーシスを起こした単核球や樹状細胞を介する抗炎症・免疫抑制作用、制御性 T 細胞誘導による免疫寛容、Th17 細胞の減少などを介して免疫状態を修飾すると考えられている。

海外においてステロイド抵抗性で皮膚病変を有する慢性 GVHD 患者 100 例を対象とした国際共同無作為化第Ⅱ相試験が行われた¹¹⁾。主要評価項目である治療後 12 週の Total Skin Score (TSS) 改善割合は ECP 群 14.5%，対照群 8.5% であったが両群間で有意差はなかったため、海外では慢性 GVHD 治療での薬事承認は得られていない。Post-hoc 解析で、TSS が 25% 以上改善しステロイド投与量を 50% 以上減量できた患者の割合は、ECP 群で有意に高く、3 か月以上治療した症例で改善割合が増すことが追加報告され、本邦ではステロイド抵抗性または依存性およびステロイド不耐容の慢性 GVHD 患者を対象とした治験が実施された。15 例が参加し、24 週目までの予定された ECP 治療スケジュールを完遂できた 12 例中 8 例 (66.7%) で奏効が得られた¹²⁾。

③ イブルチニブ

イブルチニブは bruton tyrosine kinase (BTK) と interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) の両方を抑制する作用を持つため、B 細胞と T 細胞の両者が関与する慢性 GVHD の治療薬として期待できる。米国にてステロイド依存性または抵抗性の慢性 GVHD 患者 42 例において第Ⅱ相試験が行われ、世界で初めて慢性 GVHD 治療薬として薬事承認が得られた薬剤である¹³⁾。皮膚または口腔に活動性 GVHD を有する患者のみが対象で

あったが、6 か月までの最大奏効割合は 67%，奏効が 20 週以上持続した患者が 71% であった。臓器別の最大奏効割合は口腔、皮膚、消化管のいずれにおいても 8 割以上であった。治療により、血清中の炎症関連蛋白、炎症性ケモカイン、増殖・線維化蛋白の抑制も認めた。本邦の治験の対象はステロイド依存性またはステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者 19 例であり、14 例 (73.7%) で奏効が得られた¹⁴⁾。臓器別最大奏効割合は消化管、肝臓、関節、食道、皮膚の順で高かった。注意すべき有害事象として不整脈、筋肉痛、下痢、出血が挙げられる。

④ ベルモスジル

ベルモスジルは、経口の選択性 rho-associated protein kinase (ROCK) 2 阻害薬で、自己免疫疾患における免疫反応を調節する薬効を有する。ROCK2 が活性化すると STAT3 を活性化し、ROR γ t, IRF4, IL-17, IL-21 を増やすことで炎症が悪化するだけでなく、STAT5 を抑制することで制御性 T 細胞を減らす方向に作用する。さらに、ROCK2 は線維芽細胞のコラーゲン産生および細胞増殖を起こす作用も有する。すなわち、ROCK2 の活性化は慢性 GVHD の病態に深く関わっている。

米国にて治療抵抗性の慢性 GVHD に対して第Ⅱ相試験が行われた¹⁵⁾。132 例の患者が参加し、イブルチニブやルキソリチニブによる治療歴のある患者も多数含まれた。重症例が多いにも関わらず、主要評価項目である最大全奏効割合は 76% であった。臓器ごとの最大奏効割合は関節、消化管、口腔、食道、眼の順で高かった。薬剤投与量や治療抵抗性の程度、前治療数、侵襲臓器数、イブルチニブやルキソリチニブの使用歴によるサブグループに分けても、奏効割合が 6~8 割と安定していた。重篤な有害事象が少なく、継続性に優れた薬剤であった。本邦での治験は 21 例の患者が参加し、うち 12 例は二次治療としてベルモスジルが使用され、最良全奏効割合は 85.7% であった¹⁶⁾。

おわりに

現在も多数の薬剤の開発や承認が進んでおり、これまでステロイド投与が中心であったGVHD治療にパラダイムシフトが起きつつある。海外では複数の新薬を用いた併用療法や初回治療にステロイドを含まない治療法の治験や研究が進んでいる。今後の研究結果によって標準治療が大きく変わること可能性があり、患者の予後やQOL改善につながることが期待される。一方、GVHDは様々な病態機序を有するため、各々の機序を標的にした薬剤がなるべく多く承認されることが望まれる。薬剤の種類が増える一方、現時点では個々の患者に対して最も有効性の高い薬剤を予測するためのデータが乏しく、さらなる基礎・臨床研究が必要である。一方、新規治療法の登場によって、治療強化に伴う免疫不全の悪化、薬剤特有の有害事象の出現、原疾患再発リスクの増加などにも注意する必要がある。

利益相反

(講演料)ノバルティスファーマ、ヤンセンファーマ、

Meiji Seika ファルマ

(受託研究費) Meiji Seika ファルマ

文献

- 1) Filipovich AH, et al : National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant 2005 ; 11 : 945-956.
- 2) Kanda J, et al : Graft-versus-host disease after HLA-matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation : Comparison of North American caucasian and Japanese populations. Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; 22 : 744-751.
- 3) Inamoto Y, et al : Comparison of characteristics and outcomes of late acute and NIH chronic GVHD between Japanese and white patients. Blood Adv 2019 ; 3 : 2764-2777.
- 4) Shlomchik WD, et al : Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. Science 1999 ; 285 : 412-415.
- 5) Teshima T, et al : Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. Nat Med 2002 ; 8 : 575-581.
- 6) Ferrara JL, et al : Graft-versus-host disease. Lancet 2009 ; 373 : 1550-1561.
- 7) Cooke KR, et al : The biology of chronic graft-versus-host disease : A task force report from the national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2017 ; 23 : 211-234.
- 8) Williams KM, et al : National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : I. The 2020 etiology and prevention working group report. Transplant Cell Ther 2021 ; 27 : 452-466.
- 9) Zeiser R, et al : Ruxolitinib for Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 2020 ; 382 : 1800-1810.
- 10) Zeiser R, et al : Ruxolitinib for Glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med 2021 ; 385 : 228-238.
- 11) Flowers ME, et al : A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. Blood 2008 ; 112 : 2667-2674.
- 12) Okamoto S, et al : Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. Int J Hematol 2018 ; 108 : 298-305.
- 13) Miklos D, et al : Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017 ; 130 : 2243-2250.
- 14) Doki N, et al : An open-label, single-arm, multicenter study of Ibrutinib in Japanese patients with steroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease. Transplant Cell Ther 2021 ; 27 : 867. e1-867. e9.
- 15) Cutler C, et al : Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy : the ROCKstar Study. Blood 2021 ; 138 : 2278-2289.
- 16) Inamoto Y, et al : An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD. Am J Hematol 2024 ; 99 : 1917-1926.

臨床トピックス

乳幼児のワクチン接種時における痛み緩和

山田 恭聖*

はじめに：痛みに耐える美德と日本文化

諸外国と比較して日本人が痛みに対して耐性が高い報告が多い^{1,2)}。また日本人は欧米人と比較して、痛みを表す行動(言葉・身体表現)を、性別を問わずあまり許容しないという傾向も報告されている³⁾。すなわち医療者も含め日本人は「痛みを我慢すること」を社会的期待として内面化していると言えるかもしれない。この原因には、「耐えること」への文化的価値観が影響している可能性が指摘されている。

こうした文化的価値観は出産にも表れている。2023年時点で日本の無痛分娩率は11.6%に過ぎず、欧米諸国の70~80%と比べると圧倒的に低い。背景には麻酔科医の不足や費用負担の問題もあるが、「痛みに耐えてこそ母親」といった文化的価値観や、薬を使うことが母子の絆を損なうのではないかという誤解も影響している。さらに、日本では正常分娩でも5~7日の入院が一般的であり、米国や英国の1~2日と比べて著しく長い。この長さは医療制度だけでなく、分娩に伴う痛みや回復過程に対する社会の考え方とも関連している可能性がある。

このように日本社会には、痛みを「乗り越えるもの」とみなし、医療的に和らげることに抵抗を抱く傾向が今なお存在する。その結果、乳幼児

の痛み緩和の実践についても日本は諸外国に比べて大きく遅れを取ってきた。

I. 新生児期・乳児期の痛みと長期的影響

新生児や乳児の痛みは、その場の苦痛にとどまらず将来に影響を及ぼす可能性がある。動物実験では、新生仔ラットに生後2週間採血を模した穿刺を加えると、成獣期のストレス反応そのものには差がみられなかったものの、母親ラットによるグルーミング(毛繕い)時間が有意に増加していた。母親の行動が痛みの累積的影響を和らげていると考えられる⁴⁾。

ヒトでも同様の知見がある。NICUに入院した在胎32週未満の早産児を対象とした研究では、入院中に痛みを伴う処置を多く受けた児ほど、修正18か月時点での抑うつ傾向や自尊心の低下といった内在的問題行動が多く見られた。しかし、母親が子どもの情緒表現に敏感に反応し、共感的に応答することでその影響は改善されていた⁵⁾。

さらに、新生仔ラットを用いた手術モデルでは、モルヒネを使わなかった群は成獣期の痛覚反応が有意に鈍麻していた。興味深いことに、モルヒネのみを投与して手術を行わなかった群でも反応は鈍麻しており、母親からのグルーミングを受けられなかったことが影響している可能性が示唆されている⁶⁾。

ヒトを対象とした研究でも、NICUで多くの痛み刺激を受けた早産児は7歳時に内在的問題行動が多かったとされる。加えて、入院中にモルヒネを使用した児では、むしろ母親との共感的な関わりが減ることで悪影響を受けた可能性が

—Key words—

痛み緩和、ワクチン、乳児、非薬理的緩和法

* Yasumasa Yamada：愛知医科大学病院 周産期母子医療センター 教授

指摘されている⁷⁾。

これらの知見から、新生児期や乳児期の痛み経験は、将来的な発達や心理面に長期的影響を与えることが明らかになってきた。しかし同時に、養育者の応答的な関わりによってその影響を軽減できることも分かっており、家庭や医療現場での支援が重要である。

II. ワクチン接種の痛みに対する親の不安と緩和法

乳児期に繰り返される代表的な痛みはワクチン接種である。日本では1歳までに10回の注射ワクチンが推奨されており、接種のたびに痛みが生じる。米国とカナダで行われた調査では、親の24~40%が「子どもの痛みに不安がある」と回答し、85%が「痛みを緩和してほしい」、95%が「緩和方法を知りたい」と答えている⁸⁾。子どもの痛みを和らげることはもちろん、親の不安を軽減することもワクチン接種の継続性に直結する。

薬理的緩和法として局所麻酔薬は効果的だが、コストや効果発現までの時間が課題であり、健康な子どもにルチーンに使用することは難しい。一方で非薬理的緩和法は副作用も費用も少なく利用しやすい。小児領域では、事前説明による準備(プレパレーション)と注意をそらす方法(ディストラクション)が中心だが、乳児期は言語的な説明が難しいためディストラクションに依存することになる。

III. WHO の推奨 (2015年 Position Paper)

WHOは2015年に、ワクチン接種時の疼痛軽減に関する包括的な推奨を示した⁹⁾(表1)。

1. 一般的な対策

(1)接種を行う医療従事者は、落ち着いて協調的で十分な知識を備えている必要がある。使用的する言葉は中立的であるべきであり(例:「はじめますね」など)、不安を高めたり、不信感を招いたり、根拠のない安心感を与えたり、正直でない表現(例:「ちょっとチクッとする

だけだよ」)は避けなければならない。

- (2)接種を受ける者の体位は年齢に応じて適切に確保されるべきである。乳児や幼児では保護者による抱っこが推奨され、年長児や成人では座位が望ましい。失神の既往がある者では、臥位が好ましい場合がある。
- (3)筋肉内注射の際には吸引を行わないこと。吸引により注射針が組織と長く接触することで疼痛が増す可能性があるためである。
- (4)同じ接種機会に複数のワクチンを連続して投与する場合は、より痛みの少ないものから順に、より痛みの強いものへと投与することが推奨される。

ワクチン接種が行われる環境の影響については、十分なエビデンスは存在しない。しかしプライバシーを確保することにより、失神や集団心因性反応が発生するリスクを軽減できる可能性がある。

2. 乳児・幼児に特化した対策

- (1)接種中および接種後も、保護者が常にそばにいることが望ましい。
- (2)3歳未満の乳児・幼児は接種中、保護者に抱っこされることが推奨される。3歳以上の児は恐怖や不安を和らげるため、できれば保護者の膝の上に座らせることが望ましい。
- (3)文化的に許容される場合、乳児には接種中または直前に母乳授乳を行うことが推奨される。経口ワクチンと注射ワクチンが同時に投与される場合は、まず経口タウイルスワクチン、次に経口ポリオワクチン、その後に注射ワクチンと同時に母乳授乳を行うのが望ましい。
- (4)6歳未満の児では、痛みから注意をそらすために、玩具、ビデオ、音楽、大人との会話などによる気を紛らわせる方法が推奨される。

3. 推奨されない対策

局所麻酔薬は有効であるものの、コストが高く、入手が困難であること、また塗布に追加の時間を要することから、世界的に予防接種プログラムでルチーンの使用は推奨されない。限られた

表1 乳幼児におけるワクチン時の痛み緩和(WHO 2015)

1. 一般的な対策(すべての年齢層を対象に実施することが推奨される)
1)接種を行う医療従事者は、落ち着いて協調的で十分な知識を備えている必要がある 2)接種を受ける者の体位は年齢に応じて適切に確保されるべきである 3)筋肉内注射の際には吸引を行わない 4)連続して投与する場合は、より痛みの少ないものから順に投与することが推奨される
2. 乳児・幼児に特化した対策
1)接種中および接種後も、保護者が常にそばにいることが望ましい 2)3歳未満は保護者の抱っこ、3歳以上は保護者の膝の上に座って接種が望ましい 3)乳児には接種中または直前に母乳授乳を行うことが推奨される(文化的に許容される場合) 4)まず経口ワクチンその後に注射ワクチンの順が望ましい 5)6歳未満では、玩具、ビデオ、音楽、大人との会話などによる気を紛らわせる方法が推奨される
3. 推奨されない対策
1)ワクチンを温めること(例:手のひらでこするなど) 2)注射部位の手動刺激(例:こする、つねるなど) 3)経口鎮痛薬(例:アセトアミノフェン、イブプロフェン)を接種前または接種時に投与すること

製品で得られたデータでは、局所麻酔薬がワクチンの免疫反応に影響を与えないことが示されている。

また、以下の介入は、疼痛軽減効果に関するエビデンスが不足している、またはワクチンの効果に影響を与える可能性があるため、現在推奨されていない。

- (1)ワクチンを温めること(例:手のひらでこするなど)
- (2)注射部位の手動刺激(例:こする、つねるなど)
- (3)経口鎮痛薬(例:アセトアミノフェン、イブプロフェン)を接種前または接種時に投与すること

ただし、接種後数日間に疼痛が生じた場合には、遅発性の反応による痛みや発熱を和らげる目的で経口鎮痛薬を投与することは可能である。

WHOは、疼痛対策は単に接種率を維持するためでなく、質の高い予防接種実践の一環として位置づけられるべきだと強調している。

IV. 最近の研究動向

2017年の研究¹⁰⁾では、家族への教育ビデオ、ショ糖、局所麻酔薬の効果が比較され、局所麻酔薬に明確な効果が認められた。ただし教育ビデオも家

族支援として意義があるとされた(表2)。

2021年のRCTでは、母乳授乳群が最も長い啼泣潜時(泣き始めるまでの時間)と短い啼泣時間を示し、人工乳でも効果が確認された。これによりWHOが推奨する母乳授乳の鎮痛効果が再確認され、母乳が難しい場合には人工乳も代替となることが初めて示された¹¹⁾。

2022年のスコーピングレビューでは22件の研究がまとめられ、母乳授乳が甘味料より優れ、甘味料は水や非栄養性吸啜(きゅうてつ)より優れていたと報告された。著者らは「多様な非薬理的介入を組み合わせることで、より多くの鎮痛選択肢を提供できる。子どもや保護者の希望を考慮すべきである」と結論づけている¹²⁾。

終わりに：文化と「痛いの痛いの飛んでけ」

日本では古くから、子どもが痛がると親が「痛いの痛いの飛んでけ」と声をかけてきた。これは究極のディストラクションであり、頭を撫でて褒める行為はグルーミングにあたる。世界にも同様の文化があり、中国の「吹一吹就不疼了(吹けば痛くない)」、韓国の「호~하면 낫는다(ホーとすれば治る)」、ドイツの「Heile, heile Sege」、スペインの「Sana, sana, colita de rana」などディ

表2 1歳未満のお子さんのワクチンの痛みを緩和するヒント

A. 親自身のストレスを理解しましょう
お子さんをお抱きながら、腹式呼吸を数回行いましょう。お子さんはそのリズミカルな呼吸を感じ取り、落ち着きます。
B. 腹式呼吸の方法
<ul style="list-style-type: none"> ・鼻から3秒かけてゆっくり深く息を吸い、胸ではなくお腹を膨らめます。 ・その後、口から3秒かけて息を吐きます。1回ごとに3秒を数えましょう。 ・これをお子さんを抱きながら3回繰り返します。
C. お子さんを抱きしめて、落ち着いて話しかけましょう
<ul style="list-style-type: none"> ・注射の前、最中、後は常にお子さんをしっかりと抱きましょう。 ・もし注射が腕(または太もも)に行われる場合は、腕(または太もも)をしっかりと、しかし優しく支えて、動かないようにします。 ・注射後は落ち着いてお子さんに話しかけましょう。 ・「そばにいるよ」と伝え、お子さんを抱き寄せ、注射や痛みの話題以外のこと話をします。 ・多くの親御さんは、帰宅後に何をするかを話すのが一番簡単だと思います。 ・赤ちゃんは言葉の意味は理解しなくとも、声のトーンは理解します。
D. お子さんの注意をそらしましょう
<ul style="list-style-type: none"> ・お子さんの注意を痛みからそらします。 ・お子さんがそらす準備ができていないときに注意をそらそうとすると、かえってストレスが増すことがあります。 ・お子さんがまだそらす準備ができていない場合は、少し長めに抱っこして落ち着かせます。 ・注意をそらすのは、お子さんの準備できてからで、通常は注射後20秒～1分の間です。

ストラクション的なものであろう。英語圏の *Kiss it better*, フランス語圏の *Fais un bisou magique*, 韓国語の「엄마 손은 약손이다(お母さんの手は薬の手)」はグルーミング的要素が強い。

このように世界各地で、子どもの痛みに対して親は自然と緩和行動を行ってきた。これは無意識のうちに、痛みの長期的悪影響を防ぐ役割を果たしていたともいえる。現代の医療においても、こうした文化的知恵と科学的根拠を結びつけ、親と医療者が協力して子どもの痛みを和らげることが求められる。

利益相反

本論文に関して著者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Komiyama O, et al : Ethnic differences regarding tactile and pain thresholds in the trigeminal region. J Pain 2007 ; 8 : 363-369.
- 2) Feng Y, et al : An exploration of differences between Japan and two European countries in the self-reporting and valuation of pain and discomfort on

- the EQ-5D. Qual Life Res 2017 ; 26 : 2067-2078.
- 3) Hobara M : Beliefs about appropriate pain behavior: cross-cultural and sex differences between Japanese and Euro-Americans. Eur J Pain 2005 ; 9 : 389-393.
 - 4) Walker CD, et al : Repeated neonatal pain influences maternal behavior, but not stress responsiveness in rat offspring. Brain Res Dev Brain Res 2003 ; 140 : 253-261.
 - 5) Vinall J, et al : Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. Pain 2013 ; 154 : 1831-1839.
 - 6) Sternberg WF, et al : Long-term effects of neonatal surgery on adulthood pain behavior. Pain 2005 ; 113 : 347-353.
 - 7) Ranger M, et al : Internalizing behaviors in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. Eur J Pain 2014 ; 18 : 844-852.
 - 8) Taddio A, et al : Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. Vaccine 2012 ; 30 : 4807-4812.
 - 9) World Health Organization : Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper - September 2015. 2025年9月17日閲覧, <https://www.who.int/publications/item/who-wer9039>

- 10) Taddio A, et al : Relative effectiveness of additive pain interventions during vaccination in infants. CMAJ 2017 ; 189 : E227-E234.
- 11) Viggiano C, et al : Analgesic effects of breast and formula feeding during routine childhood immunizations up to 1 year of age. Pediatr Res 2021 ; 89 : 1179-1184.
- 12) Wu Y, et al : Non-pharmacological management for vaccine-related pain in children in the healthcare setting : A scoping review. J Pain Res 2022 ; 15 : 2773-2782.

臨床トピックス

全身疾患としての多嚢胞性卵巣症候群 —悪性腫瘍リスク、代謝異常・心血管疾患から 血縁男性への影響まで—

大須賀智子*

内容紹介

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS: polycystic ovary syndrome)は、卵巣の多嚢胞所見、排卵障害による月経不順・不妊を呈する疾患である。PCOS患者は肥満やインスリン抵抗性といった代謝障害を呈し、心血管疾患リスクも上昇する。さらに悪性腫瘍や周産期合併症とも関連する(図1)。また、遺伝的背景の影響が指摘されており、血縁男性では2型糖尿病のリスクが高いとされる。産婦人科以外ではなじみの薄いPCOSであるが、女性の10%程度に認められるありふれた疾患であり、日常診療で遭遇している可能性が高い。本稿では、各診療科にまたがる病態を示す本疾患について、ポイントを紹介する。

はじめに

PCOSは多嚢胞性卵巣、月経不順、多毛等の男性化兆候を主症状とする症候群であり、診断は診断基準によって行う。日本人では、男性化兆候以外に下垂体前葉ホルモンである黄体化ホルモン(LH: luteinizing hormone)高値例が多く、診断基

準に組み込まれている。本邦では2024年に改定された日本産科婦人科学会による診断基準が用いられる(表1)¹⁾。また、同学会から2025年には新治療指針も発表されている²⁾。2023年には国際的なガイドライン³⁾が初めて発表され、PCOS診療はホットトピックであるといえる。病態が複雑で婦人科疾患である点がとっつきにくい印象を与えるが、基本から最新情報までわかり易く解説する。

I. PCOSの診断基準

PCOSの診断基準は国際的に様々である。本邦で用いられる日本産科婦人科学会の診断基準を表に示す。(表1)。この基準は2007年に初めて発表され、2024年に改定された。基本的には、月経不順を呈する症例で、多嚢胞性卵巣所見に加えて、アンドロゲン過剰症あるいは高LHを認めた場合に診断に至る。改定版の特筆すべき点は、多嚢胞性卵巣所見の代わりに、血中AMH(anti-Müllerian hormone)値高値が採用された点である。AMHは、卵胞の顆粒膜細胞から分泌されるホルモンであり、卵巣の卵胞数を反映する。従って、多数の卵胞が認められるPCOSでは高値を示す⁴⁾。

II. PCOSの病態

PCOSの根本的な原因はわかっていない。多嚢胞性卵巣、高アンドロゲン、インスリン抵抗性、高

—Key words—

多嚢胞性卵巣症候群、月経不順、糖尿病、女性ヘルスケア

* Satoko Osuka: 愛知医科大学医学部産婦人科学講座 教授



図1 PCOS女性におけるライフステージ毎の問題点・合併症
周閉経期：閉経前後の時期

表1 多嚢胞性卵巣症候群の診断基準(引用文献1より転用)

以下の1～3の全てを満たすものを多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経周期異常
2. 多嚢胞卵巣 または AMH高値
3. アンドロゲン過剰症 または LH高値

注1) 月経周期異常は、無月經、希発月經、無排卵周期症のいずれかとする。

注2) 多嚢胞卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で直径2-9mmの小卵胞が10個以上存在するものとする。

注3) AMH高値を多嚢胞卵巣所見の代わりに用いることができる。AMHの測定期は限定しない。カットオフ値として、アクセスおよびルミパルスによる測定の場合には20-29歳では4.4ng/mL、30-39歳では3.1ng/mL、エクルーシスの場合は20-29歳では4.0ng/mL、30-39歳では2.8ng/mLを用いる。また、AMH高値だけでPCOSを診断することはできない。AMHの測定は診断に必須ではない。

注4) アンドロゲン過剰症は、血中アンドロゲン高値またはアンドロゲン過剰症で判定する。血中アンドロゲンの測定には総テストステロンを用い、測定系の基準範囲上限で判定する。アンドロゲン過剰症は男性型多毛を用い、modified Ferriman-Gallweyスコア≥6を多毛有りとする。

注5) LH高値は、LH基礎値高値かつLH/FSH比高値で判定し(それぞれ正常女性の平均値+1×標準偏差以上)、肥満例(BMI≥25)ではLH/FSH比高値のみでも可とする。

アーキテクトによる測定の場合はLH≥7.1mIU/ml、LH/FSH比≥1.21、エクルーシスの場合はLH≥9.9mIU/ml、LH/FSH比≥1.51をカットオフ値の参考とする。

注6) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬など、ゴナドトロビン分泌に影響を与える薬剤を直近1ヶ月間以上投与していない時に、直徑1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または出血から10日目までの時期はLH高値の検出率が低いことに留意し、必要に応じて再検査を行う。

注7) 思春期症例(初経後8年、概ね18歳未満)では卵巣所見およびAMHを用いず、1と3の2項目を共に満たす場合に「PCOS疑い」、1と3のいずれか1項目のみを満たす場合に「PCOSリスク」とする。1の項目は下記を参考に判定する。初経後1年未満は判定しない。初経後1年以上3年未満：21日未満あるいは45日を超える周期、初経後3年以上：21日未満あるいは38日を超える周期、初経後1年以上で90日以上の周期、初経遅延(15歳以降)、および15歳未満でも乳房発育の開始から3年経過し初経がない場合を、それぞれ異常とする。3の項目は成人の判定基準を用いて判定する。

注8) クッシング症候群、副腎酵素異常など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。思春期症例では中枢性および卵巣性排卵障害の鑑別にも配慮する。

LHなどが相互に複雑に影響しあっている(図2)。高LHの理由として、排卵や月経周期を最上位からコントロールする、生殖内分泌中枢である視床下部キスペプチニューロンの関与も指摘されている^{5, 6)}。

III. PCOSの治療

1. PCOS治療のオーバービュー

PCOSの特効薬はない。理由は、病態が複雑であり、根本的な原因がわからっていないためである。

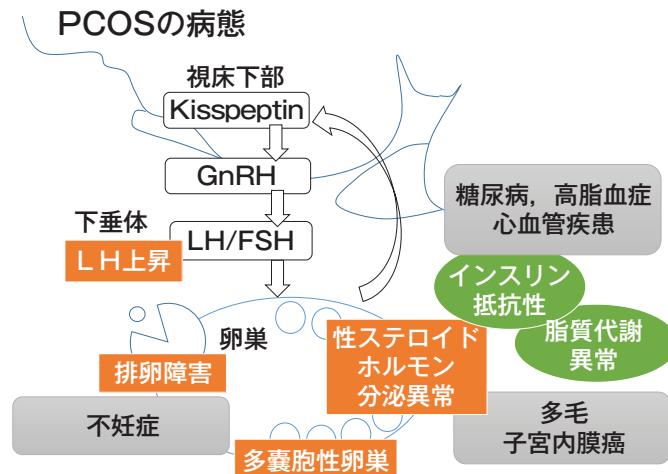


図2 視床下部-下垂体-卵巣軸におけるPCOSの病態

したがって、治療は対症療法となる。治療は現在の妊娠希望の有無でわかれ。肥満があれば、挙児希望の有無にかかわらず、減量が第一選択となる。現在の挙児希望がない場合、月経周期異常の治療として、ホルモン療法を行う。PCOSでは、エストロゲンの分泌はある程度認められるため、排卵後に分泌されるホルモンである黄体ホルモンを投与することで、消退出血(月経)を起こすことができる。子宮内膜がエストロゲンのみに曝露され続けると、子宮内膜癌のリスクが高まる。黄体ホルモン投与は、単に月経を起こすだけではなくこのリスクを低減する役割を担う。コンプライアンスの良さなどから、低用量ピルが選択される場合もある。日本産科婦人科学会が2025年に改定した治療指針に基づき、治療が行われる²⁾。

2. PCOSの不妊治療とリスク

現在の挙児希望があるPCOSでは、排卵誘発を行う。まずは内服の排卵誘発剤を投与する。これらで排卵が得られない場合に、メトホルミンの併用が行われる。メトホルミンは、以前から、耐糖能異常のあるPCOSの治療に用いられてきた。2022年4月から、多囊胞性卵巣症候群における排卵誘発の保険適用が開始された。クロミフェン

やFSH製剤等、他の排卵誘発薬と併用し、単独では用いない。内服の排卵誘発薬で排卵が起きない場合、自己注射可能な遺伝子組み換えFSH製剤(ゴナールエフ[®]等)を用いた排卵誘発が行われる。PCOSでは注射に過剰に反応し、多数の卵胞が発育することが多いため、調整に難渋する。このような例や発育が見られない例では、腹腔鏡下卵巣開孔術や生殖補助医療(A R T: assisted reproductive technology)が検討される。注射による排卵誘発はA R Tでも行われる。その際、過剰に反応した卵巣は、卵巣過剰刺激症候群(OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome)を惹き起す。OHSSでは、多量腹水、血管内脱水を呈し、血栓症などの重篤な副作用に至るケースもある。PCOSではOHSSのリスクが高く、使用する薬剤の量や種類に工夫を要する²⁾。

IV. PCOSの健康リスク

1. PCOS診療の国際的なガイドライン

PCOSの健康リスクとその対応については、2023年に発表された国際的なガイドライン International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (IEBG) 2023³⁾によくまとめられてい

表2 PCOSにおける心血管リスク(文献8, 9を参考に筆者が作成)

	リスク比	95% CI
高血圧	1.75	1.42, 2.15
2型糖尿病	3.00	2.56, 3.51
非致死的冠血管イベント	1.78	0.99, 3.23
非致死的脳血管イベント	1.41	1.02, 1.94

る。このガイドラインは誰でも無料でウェブサイトからダウンロード可能なので、ぜひご参照いただきたい。このガイドラインでは、前半で、PCOSのライフステージごとの診断や治療、とくにpsychological care や lifestyle management に紙面を割いている。ライフステージごとの管理としては、性成熟期のみでなく、思春期の管理も重要視されている。不妊治療に関しては、最終章で述べられており、不妊治療の期間のみでなく、生涯を通じた管理の重要性が見て取れる³⁾。

2. 心血管疾患リスク

以前から、PCOSでは、心血管疾患リスクが高いことが指摘されていた(表2)^{7, 8)}。IEBGガイドラインにおいても、全てのPCOS女性は、心血管疾患のリスクが高いと認識され、リスクファクターを評価すべきと述べられている。具体的には、複合心血管疾患アウトカム (composite CVD) として、メタ解析でオッズ比 1.68 (1.26-2.23) とされる。全てのPCOS女性において、年齢やBMIにかかわらず、脂質代謝や血圧の評価を行うべきと記載されている³⁾。

3. うつ傾向

PCOS女性では、うつや不安症状を呈する頻度や重症度が非PCOS女性より高いとされる。IEBGガイドラインでは、中等度から重度のうつ症状や不安症状・不安障害の有病率が高いため、適切なスクリーニングの実施が強く推奨されている。PCOS女性の80.0%にうつ症状が、76.7%に不安症

状を認めると報告されている³⁾。

4. 悪性疾患

PCOSでは、ある程度のエストラジオール分泌は認めるものの、排卵障害のため、黄体ホルモンは分泌されない。結果、黄体ホルモンの拮抗をうけないエストロジェン分泌(unopposed estrogen)に長期間さらされることになる。このため、子宮内膜増殖症、ひいては、子宮内膜癌のリスクが上昇する。2型糖尿病を併発することも子宮内膜癌のリスクとなる。したがって、減量による代謝異常のは正、黄体ホルモン投与は、月経を起こす目的のみならず、子宮内膜癌リスクの低減にも重要なとなる。PCOS女性の子宮内膜癌のリスクは、メタ解析で OR 7.08 (4.05 – 12.38) と報告されており、非常に高い³⁾。

5. 妊娠時のリスク

PCOS女性は妊娠後の周産期合併症のリスクも高いとされる。IEBGのガイドラインでは、流産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、早産のいずれも非PCOS妊娠に比してリスクが上昇することが述べられている(表3)。特に、耐糖能異常にについて、糖尿病の有無にかかわらず、妊娠時には妊娠初期に加え、妊娠24~28週でのOGTT (75g oral glucose tolerance test) を推奨している³⁾。

6. 血縁男性のリスク

PCOS女性の父親または、男のきょうだいは、

表3 PCOSは周産期合併症リスクも高い(文献3 p133を参照に筆者が作成)
OR: odds ratio, CI: Confidence Interval

	OR	95% CI
流産	1.50	1.20, 1.87
妊娠糖尿病	2.35	1.90, 2.90
妊娠高血圧	2.20	1.82, 2.67
妊娠高血圧腎症	2.28	1.88, 2.77
早産	1.54	1.34, 1.76

メタボリックシンドロームや2型糖尿病、高血圧のリスクが高いとされる。具体的には、オッズ比で、メタボリックシンドローム(OR 1.76, 95%CI [1.33, 2.34]、高血圧(4.19 [1.06 16.56])、糖尿病(14.54 [2.83, 74.71])とされる³⁾。

7. 思春期症例

PCOSの病態は思春期から開始していると考えられている。一方で、思春期では正常でも月経不順や多嚢胞卵巣所見を認めるため、診断は難しい。上述の日本産科婦人科学会の診断基準では、思春期症例(初経後8年、概ね18歳未満)では、多嚢胞卵巣の判断は行わず、残り2項目を満たす場合に、「PCOS疑い」、いずれか1項目のみ満たす場合を「PCOSリスク」とするとしている¹⁾。リスク例の抽出とうつ症状などの合併の評価、ならびにフォローが重要であるといえる。

おわりに

以上のようにPCOSは万病のもとともいえる。PCOS女性本人のみでなく、血縁男性においても代謝疾患に対するリスク意識が重要である。日本人の場合、やせ型のPCOS患者が多いことも注意を要する。PCOSに対し興味の乏しい産婦人科医もいる。全身管理が重要な疾患であり、産婦人科以外の各診療科においても、性成熟期女性の月経不順症例では全身性疾患であるPCOSの存在を念頭に置いて診療いただくことが、現代の社会

を支える性成熟期女性のヘルスケア向上に役立つといえる。

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

- 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会：多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の結果と本邦における新しい診断基準(2024)について。2025年10月12日閲覧、https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf
- 令和5-6年度 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会他：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療指針。2025年10月12日閲覧、https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOSShishin_20250717.pdf
- International PCOS Network : International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. 2025年10月12日閲覧、https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf
- Iwase A, et al : Anti-Müllerian hormone for screening, diagnosis, evaluation, and prediction : A systematic review and expert opinions. J Obstet Gynaecol Res. 2024 ; 50 : 15-39.
- Skorupskaite K, et al : Kisspeptin and neurokinin B interactions in modulating gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2020 ; 35 : 1421-1431.
- Osuka S, et al : Kisspeptin in the hypothalamus of two rat models of polycystic ovary syndrome. Endocrinology. 2017 ; 158 : 367-377.

- 7) Wekker V, et al : Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS : A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 ; 26 : 942–960.
- 8) Moran LJ, et al : Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome : A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 ; 16 : 347–363.

病理の現場から

マントル細胞リンパ腫の経過中にギランバレー症候群様の多発神経障害を来たした剖検例

中野さつき^{*1} 正木彩子^{*2} 堀部慎^{*3} 宇佐美寿彦^{*4}
白神一秀^{*5} 久野壽也^{*6} 稲熊真悟^{*7}

内容紹介

症例は79歳女性。マントル細胞リンパ腫の治療中に顔面神経麻痺、上下肢の筋力低下、膀胱直腸障害、呼吸筋麻痺が出現した。治療介入を行うも症状の改善は乏しく、呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全のため死亡した。病理解剖では、リンパ腫細胞が末梢神経に浸潤する像が確認され、神経リンパ腫症による多発神経障害であったと考えられた。剖検による詳細な検討が病態解明につながった一例であり、文献的考察を交えながら報告する。

はじめに

神経リンパ腫症は、悪性リンパ腫が末梢神経へと浸潤することで生じる稀な病態である。非

ホジキンリンパ腫に生じることが多く、臨床所見からの診断が難しいという課題がある^{1, 2)}。

我々は、神経リンパ腫症による末梢神経障害が顕著であったマントル細胞リンパ腫の剖検例を経験した。本症例は、多発神経障害の原因として免疫介在性ニューロパチーが鑑別に挙がっていたが、病理解剖を行うことで神経リンパ腫症の確定診断に至ることができた。また、生前に認められた神経障害を病理学的に説明することができ、病理解剖による検討の重要性を示す一例であった。

I. 症例

【患者情報】

79歳女性 ADL自立

【既往症】

橋本病、高血圧、子宮筋腫(子宮切除後)

【臨床経過】

数か月前からの頸部リンパ節腫脹、倦怠感を主訴に受診、骨髄および胃の生検からマントル細胞リンパ腫と診断された。腫瘍細胞はリンパ節、脾臓、末梢血中にも認められた。診断後、速やかに化学療法が開始され、末梢血中の腫瘍細胞は消失した。

治療開始後、間もなくして発熱性好中球減少症を発症し、入院加療が開始された。入院第7病日には左顔面神経麻痺が出現した。画像検査で明らかな中枢神経病変は認められず、入院時

—Key words —

病理解剖、リンパ腫、神経障害

*¹ Satsuki Nakano：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 助教

*² Ayako Masaki：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 准教授

*³ Shin Horibe：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学

*⁴ Toshihiko Usami：豊川市民病院 脳神経内科

*⁵ Kazuhide Shiraga：JA 愛知厚生連海南病院 血液内科

*⁶ Toshiya Kuno：豊川市民病院 病理診断科

*⁷ Shingo Inaguma：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 教授

の検査でサイトメガロウイルス(CMV)抗原が陽性であったことからウィルス性顔面神経麻痺が疑われた。その後、右顔面神経麻痺、右下肢挙上困難、左声帯不全麻痺による嗄声、両手先のしびれ、膀胱直腸障害が経時に出現したことから、神経内科的疾患も含めた精査が行われることとなった。症状が増悪する間に造影MRIを含めた複数回の画像検索が行われたが、リンパ腫の中核神経浸潤を疑う所見は認められなかつた。一方で、第12病日に施行された髄液検査では血液系由来と思われる異型細胞が検出された。また、髄液のフローサイトメトリーではマントル細胞リンパ腫の髄腔内浸潤が示唆された。ただし、中枢神経系臓器にはリンパ腫による明らかな腫瘍形成がなかったことから、急性～亜急性の多発神経障害の原因としては、入院時に指摘されたCMV感染を契機とする免疫介在性ニューロパチーも鑑別に挙がつた。

画像検査所見からは中枢神経へのリンパ腫浸潤は指摘できなかつたものの、髄液細胞診とフローサイトメトリーの結果から、髄腔内にはリンパ腫細胞が浸潤していると判断し大量メトトレキサートを含んだ化学療法が行われた。治療開始後、一度は軽度に神経症状が改善したもの、第31病日からは努力呼吸や嚥下障害が出現するなど症状が増悪したため、球麻痹症状を伴つた免疫介在性ニューロパチーに準じて免疫調整療法が導入された。その後も中枢神経系原発性リンパ腫に準じた治療が継続されたが、第50病日に呼吸不全のため死亡に至つた。死後に行われたAutopsy imaging CTでは、中枢神経系臓器にリンパ腫浸潤を疑う腫瘍性病変はなく、腫大リンパ節も確認されなかつた。

【病理解剖所見】

死後9時間で病理解剖が行われた。身長149cm、体重31.9kgとるい瘦を認めるほかに、特筆すべき外表所見はなかつた。表在リンパ節は触知しなかつた。

脳重は1218gと正常であった。脳幹部も含め、肉眼的に脳に明らかな腫瘍は認められなかつた

(図1A)。組織学的には、顔面神経に異型リンパ球が浸潤する像が認められ、免疫組織化学染色の結果からマントル細胞リンパ腫の浸潤と考えられた(図1B, C)。一方で、顔面神経運動核にリンパ腫細胞の浸潤はなかつたことから、脳神経に対する神経リンパ腫症の状態であると考えられた。脊髄にも腫瘍形成は認められなかつたが、馬尾を含む神経根に腫瘍の浸潤が確認された(図1D)。また、横隔神経にもリンパ腫細胞の浸潤が確認された。

全身臓器では、生前に指摘されていた胃、脾臓、リンパ節に加え、甲状腺、両肺、両腎、食道、大腸、大動脈(外膜)、後腹膜脂肪織に腫瘍浸潤が認められた。骨髄中に腫瘍細胞は認められなかつた。

以上の所見より、本症例の直接死因は、マントル細胞リンパ腫による神経リンパ腫症を原因とした、呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全と考えられた。

【病理診断】

〈主病変〉

- ・マントル細胞リンパ腫(治療後腫瘍残存状態 神経リンパ腫症を伴う)

以下の臓器に浸潤が認められたが、脳、脊髄への実質浸潤は認められなかつた

大脳・小脳(血管周囲腔を含む脳脊髄腔)、脳幹部(血管周囲腔、嗅神経、顔面神経)

下垂体、脊髄(馬尾を含む神経根、血管周囲腔)、両側横隔神経、交感神経節

甲状腺、両肺、両腎、食道、胃、大腸、大動脈、脾臓、後腹膜脂肪織、リンパ節

〈副病変〉

1. うつ血性肺水腫(軽度)、急性肺炎(軽度かつ局所的)
2. 肝うつ血(軽度)
3. 舌真菌感染症(局所)
4. 子宮切除後状態

II. 考察

マントル細胞リンパ腫は、リンパ濾胞のマントル層に由来する成熟B細胞腫瘍である。治療

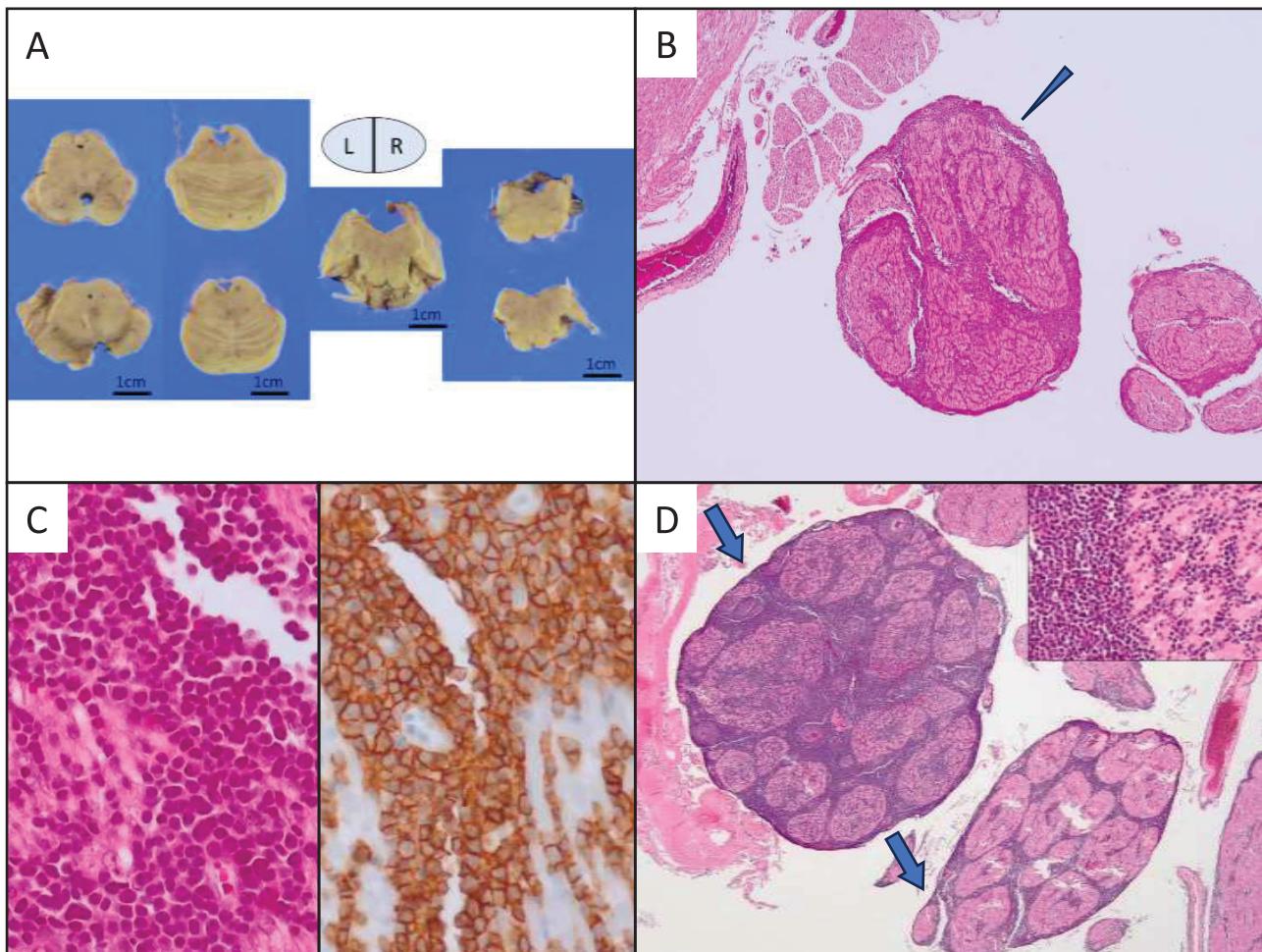


図 1 本症例の病理解剖所見

A : 脳幹部剖面の肉眼像。明らかな腫瘍は認められない。

B : 頤面神経の HE 標本。矢頭で示す顎面神経には小型類円形細胞の浸潤が認められる。

C : 図 1B の拡大像(左 : HE 標本, 右 : CD20 免疫組織染色標本)。顎面神経に浸潤している小型類円形細胞は CD20 陽性を示し、マントル細胞リンパ腫の浸潤と考えられた。

D : 馬尾神経の HE 標本。矢印で示す馬尾神経内に、リンパ腫細胞が密に浸潤する像が確認される(右上 : 拡大 HE 像)。

の進歩により全生存期間は改善傾向にあるものの、中枢神経系臓器への浸潤を生じやすいという特徴がある³⁾。

神経リンパ腫症は、リンパ腫細胞が末梢神経に浸潤することで発症する稀な病態である⁴⁾。主に非ホジキンリンパ腫、特にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で生じることが多く、マントル細胞リンパ腫を含む低悪性度 B 細胞リンパ腫で生じることは稀と言われている⁵⁾。画像診断が難しく、時に神経生検による確定診断が必要なことから、早期に鑑別に挙げることが重要となる。

リンパ腫の治療中に多発神経障害が生じた際には、腫瘍細胞が直接神経へと浸潤すること以外にも、遠隔効果による傍腫瘍性症候群、血管浸潤による神經虚血、感染症、治療の副作用を鑑別する必要がある⁶⁾。本症例では、急性～亜急性に進行する多発神経障害が認められた。髄液検査では異型リンパ球が検出されたものの、複数回の画像検査では中枢神経系臓器への腫瘍浸潤を同定できなかった。髄液検査の結果から、リンパ腫の髄腔内浸潤として治療が行われたが、その効果は限定的であった。

本症例は、病理解剖によって得られた所見により、生前に認められた神経障害の説明が可能であった。初発の神経症状として顔面神経麻痺が認められたが、病理組織学的にも両側の顔面神経にリンパ腫細胞の浸潤が認められた。一方で、顔面神経運動核に腫瘍浸潤は認められなかったことから、顔面神経の障害に由来した顔面神経麻痺と考えられた。また、右下肢拳上困難や両手先のしびれ、膀胱直腸障害は、馬尾を含む脊髄神経根へのリンパ腫浸潤によって説明が可能であった。さらには、両側横隔神経への腫瘍浸潤が認められ、直接死因となった呼吸筋麻痺の原因として矛盾しないと考えられた。また、脳脊髄の実質に腫瘍形成は認められず、これは生前の画像検索の結果と合致していると考えられた。

近年、剖検件数は減少傾向にあり、1985年には全国で年間40,000件以上行われていた病理解剖が2023年では6,600件余りまで落ち込んでいる⁷⁾。その背景には、医療者の多忙や在宅医療の推進に加え、画像診断技術の進歩が挙げられる。しかしながら、画像診断技術の発達にも関わらず、生前の臨床診断と病理解剖学的診断の間には90%の症例で何かしらの齟齬があるとのデータもある⁸⁾。また、在宅医療の推進も剖検率を引き下げる原因となるが、特に愛知県においては愛知県医師会の剖検システムにより在宅で死亡した患者でも剖検を依頼できる体制が整っている⁹⁾。

本症例のように、病理解剖が病態の解明に役立つ例は現代においても少なからず存在している。剖検システムなどの公的システムを利用しながら剖検率を維持し続けることは、正確な死亡統計の作成のみならず、医療の質を向上させ、患者により良い医療を提供できることにつながるを考えている。

おわりに

医療技術の発達により、生前に全く診断がつかず死亡する患者は減少したように思われる。しかしながら、本稿で示した症例のように剖検を行うことで臨床的な疑問点を解決できる症例も存在しており、依然として病理解剖は病態解明の重要なツールであると考えられる。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kaulen LD, et al : Clinical presentation, management, and outcome in neurolymphomatosis: A systematic review. Neurology. 2024 ; 103 : e209698 (1-13).
- 2) Skolka MP, et al : Neurologic clinical, electrophysiologic, and pathologic characteristics of primary vs secondary neurolymphomatosis. Neurology. 2024 ; 103 : e209777 (1-11).
- 3) Klapper W, et al : Mantle cell lymphoma. ed WHO classification of tumours editorial board, n WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11; Haematolymphoid tumours Part B. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France). 2024 ; 446-452.
- 4) Murthy NK, et al : Perineural spread of peripheral neurolymphomatosis to the cauda equina. J. Neurosurg. Spine. 2021 ; 36 : 464-469.
- 5) Porche K, et al : Low-grade B-cell neurolymphomatosis: A case series and diagnostic insight. World Neurosurg. 2025 ; 201 : 124260 (Online ahead of print).
- 6) 須貝 章弘、他：両側舌萎縮で発症した神経リンパ腫症の1例. 臨床神経 2012 ; 52 : 589-591.
- 7) 一般社団法人日本病理学会：病理剖検報告とデータベース. 年度別の剖検数, 2025年8月29日閲覧, <https://pathology.or.jp/kankoubutu/all-hyou.html>
- 8) Pape A, et al : Frequency and types of errors in clinician-composed death certificates for patients with or without autopsy in a hospital population. J Public Health. 2024 ; 46 : 83-86.
- 9) 公益社団法人愛知県医師会：会内組織構成と連絡先. 2025年8月29日閲覧, <https://www.aichi.med.or.jp/rd/about/contactaddress>

グラフ

眼底所見「⑤黄斑部の異常所見」

平野佳男*

はじめに

黄斑は網膜の中心で視機能にとって非常に重要な部位である。そのため、その障害は重篤な視力障害を引き起こす。黄斑の構造は網膜の中でも特殊でその構造と機能を理解しておく必要がある。また黄斑部には様々な異常所見がみられるが、その中で代表的な症例を挙げて解説する。

I. 黄斑とは

網膜はカメラでいうとフィルムに相当し、光を受容し電気信号に変換し脳へと伝達する。網膜の中心には直径5~6mm程度の黄斑部、その中に直径1.5~2mm程度の黄斑がある。黄斑は小さな部分だが、光を受容する視細胞が密に存在しており、視力や色の識別に大きく関与している。黄斑の中心に直径0.35~0.4mm程度の中心窩がある。中心窩では網膜が薄くなりくぼんでいる(中心窓陥凹)。これは網膜内層や網膜血管がなく網膜外層(視細胞層と網膜色素上皮:retinal pigment epithelium:RPE)のみが存在しているためである(図1)。光を効率よく視細胞へと届けるための特殊な構造であるが、そのため過剰な光、特に毒性の強い青色光による傷害を受けやすい。黄斑にはキサントフィルと呼ばれる黄色の黄斑色素(成分はルテインとゼアキサンチン)が存在している。

—Key words—

黄斑、浮腫、出血、変性

* Yoshio Hirano: 名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学准教授

黄斑色素は青色光傷害を抑制する保護効果を持っている。中心窩には網膜血管がないが(中心窓無血管域:foveal avascular zone:FAZ)(図1)、脈絡膜毛細血管から栄養されている。黄斑は視機能にとって非常に重要な部位であり、傷害されるとそれ以外の網膜に異常がなくても著しく視力が低下する。また、変視症の症状も認められる。変視症の確認のためにアムスラーチャートを使用する(図1)。アムスラーチャートは必ず片眼ずつでおこなう。約30cmの距離から片目を閉じて表の中央の黒い点を見つめ、線のゆがみや、黒くなつて見えない所が無いかを確認する。これは患者さんに提供しセルフチェックにも有用である。次項では黄斑部の異常所見について解説する。

II. 黄斑部の異常所見

1. 黄斑変性

(1) 加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)(図2)

AMDは、字のごとく加齢により黄斑部に変性(浮腫、出血など)をきたす疾患である。欧米諸国では成人の失明原因の首位である。我が国においても人口の高齢化と生活の欧米化により近年著しく増加している。変視症、視力低下、中心暗点等の症状を呈する。AMDの分類は「萎縮型AMD」と「新生血管型(neovascular) AMD:nAMD」に分類される¹⁾が、今回はnAMDに関してのみ説明する。nAMDの初期病態として、ドルーゼン、パキコロイド(網膜の下の脈絡膜が肥厚した状態)、RPE異常がある。これらに伴って黄斑部新生血管(macular neovascularization: MNV)を認める

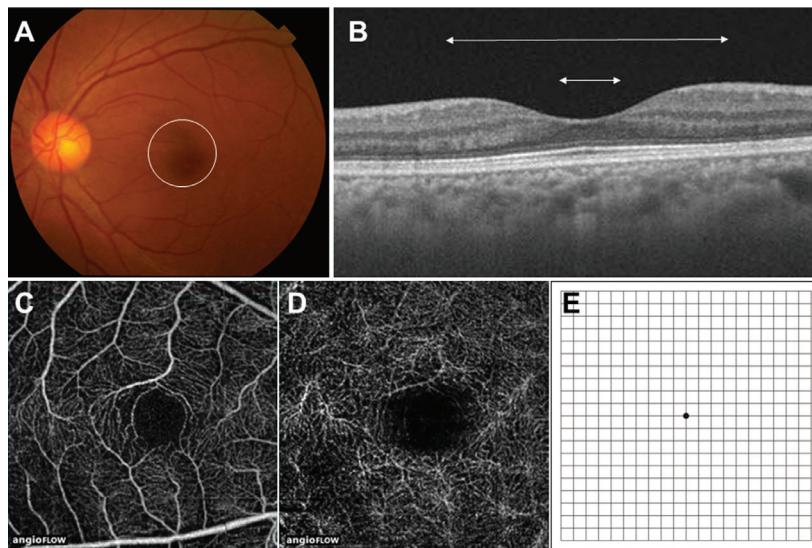


図1 黄斑部

A. 左眼眼底写真。白丸の部分が黄斑。B. 黄斑部の OCT 画像。大両矢印：黄斑。小両矢印：中心窓。C. 右眼の OCTA 画像(網膜表層毛細血管叢)。D. 右眼の OCTA 画像(網膜深層毛細血管叢)。表層・深層とともに中心部には FAZ が認められる。E. アムスラーーチャート。変視症を確認する検査。

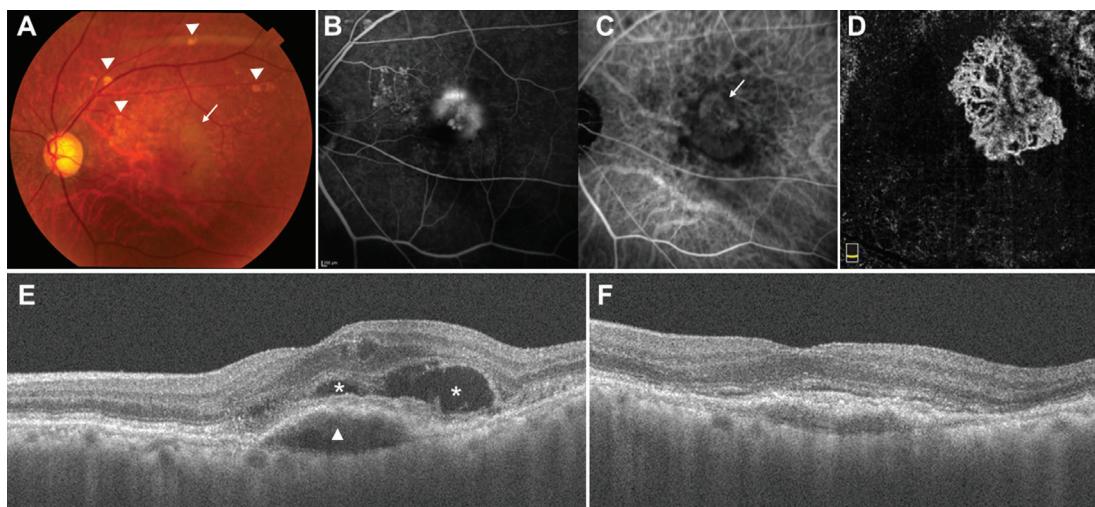


図2 加齢黄斑変性

A. 眼底写真。黄斑に黄白色の病変(矢印)とドルーゼン(黄白色の小円形の沈着物、矢頭)がみられる。B. FA で蛍光滞留が認められる。C. ICGA では MNV を示す過蛍光(矢印)が認められる。D. OCTA の網膜外層の en face 画像(網膜の構造を正面から撮影した画像)で MNV が明瞭に認められる。E. OCT では漿液性網膜剥離(*)と網膜色素上皮剥離(△)がみられる。F. 抗 VEGF 薬硝子体内注射後 1か月。漿液性網膜剥離と網膜色素上皮剥離が改善している。

ものが nAMD である。MNV が活動性を持つと周囲に滲出性変化(浮腫、出血など)が出現し視力が低下する。AMD の診断には眼底検査、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT), 光干渉断層血管撮影(OCT angiography : OCTA),

蛍光眼底造影検査(fluorescein angiography : FA / indocyanine green angiography : ICGA)を用いる。変視症の確認のためアムスラーーチャートを使用する。活動性が認められ視力が低下すれば治療を行う。抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial

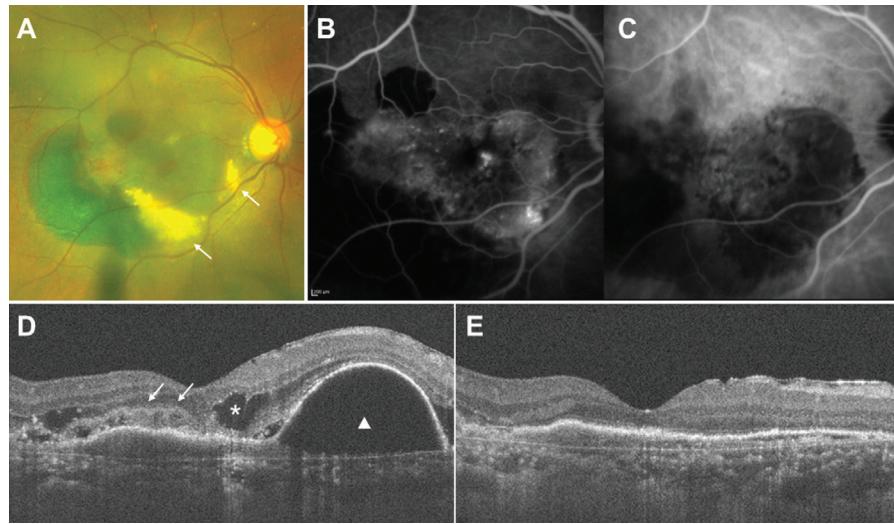


図3 黄斑下血腫

A. 眼底写真。黄斑部には大量の網膜下出血がみられる。硬性白斑も認められる(矢印)。B. FAで血腫の部分は低蛍光。C. ICGAで広範囲に低蛍光部位がみられる。D. OCTでは網膜下に出血と思われる高輝度物質(矢印)と網膜下液(*)、網膜色素上皮剥離(△)がみられる。E. 組織プラスミノーゲン・アクチベーターと膨張性ガスを硝子体内に注射後1か月の所見。血腫と網膜下液は移動し、網膜色素上皮剥離も平坦化している。

growth factor : VEGF)薬硝子体内注射が第一選択で、良好な治療効果が得られるが、抗VEGF薬に抵抗性がある症例に対しては光線力学的療法(photodynamic therapy : PDT)をおこなう。他の治療法としては、中心窓から充分離れたMNVに対してはレーザー光凝固を行うこともある。AMDは両眼に発症する可能性がある。そのため、反対眼の発症予防目的に、禁煙指導(喫煙はAMD発症の危険因子)、食生活の改善(魚、果物、野菜)、サプリメント摂取(ルテイン/ゼアキサンチン、ビタミンC、ビタミンE、酸化亜鉛、酸化銅)をすすめる。両眼ともに罹患し重度の視機能低下をきたす場合にはロービジョンケア(視覚障害のために日常生活に不自由のある方に対して、医療的・教育的・職業的・社会的・福祉的・心理的な支援を行うこと)を行う。

(2) 黄斑下血腫(図3)

nAMDでは大量の黄斑下出血を生じて急激な視力低下をきたすことがある(図3)。黄斑下出血により網膜外層が傷害されると不可逆的な視力障害を生じるので早急に血腫を移動させる必要があ

る。硝子体内にガスを注入するか硝子体手術をおこなう。またこのような出血は網膜細動脈瘤の破裂によっても起こりうるが、同様に対応する。

(3) 近視性黄斑部新生血管(myopic MNV)

AMDによるMNVと比べて小型で活動性が低いことが多いが、活動性が低下した後にMNV周囲に生じる黄斑部萎縮がnAMDよりも重度であることがmyopic MNVの問題である²⁾。黄斑部萎縮に対しての有効な治療法は現段階では存在しない。

2. 黄斑浮腫

(1) 糖尿病黄斑浮腫(diabetic macular edema : DME)(図4)

糖尿病細小血管障害に伴う内血液網膜閥門の破綻により網膜(黄斑部)に浮腫をきたす³⁾。毛細血管瘤などからの局所漏出や毛細血管閉塞・広範囲の血管からの透過性亢進に伴う、びまん性浮腫がある。これは黄斑浮腫をきたす原因疾患の1位で糖尿病網膜症の視力低下の主因である。症状は変視症、視力低下がある。網膜内に浮腫や囊胞を形

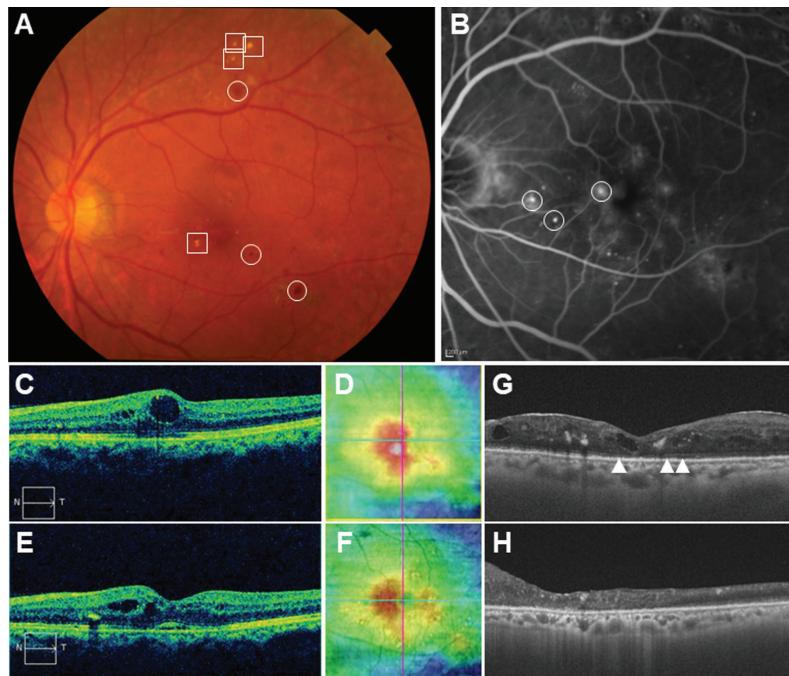


図4 糖尿病黄斑浮腫

A. 眼底写真。網膜出血(○), 硬性白斑(□)がみられる。B. FA 所見。毛細血管瘤と思われる点状の過蛍光が認められる(○)。C. OCT 画像で囊胞用黄斑浮腫が認められる。D. OCT 黄斑マップ。赤-白で表示されている部位は網膜が肥厚している。E. 抗 VEGF 硝子体内注射後 1 か月。囊胞様黄斑浮腫は縮小している。F. E と同時期の OCT 黄斑マップ。赤-白で示された網膜肥厚部位が縮小している。G. 網膜外層が比較的保たれている(矢頭)DME 症例。視力は(0.4)。H. G の反対眼。網膜外層が破綻している。視力は(0.02)。

成し、網膜下に血漿成分が漏出すると滲出性網膜剥離になる。診断には AMD と同様の検査を行う。治療には抗 VEGF 薬、網膜光凝固、ステロイド薬(硝子体内・テノン嚢下注射)、硝子体手術がある。多くの症例は抗 VEGF 薬で黄斑浮腫は改善し視力改善効果が得られるが、網膜外層の機能障害(虚血や構造破綻)のために視力が改善しないこともある(図4)。

(2)網膜静脈閉塞症

黄斑浮腫をきたす疾患で 2 番目に多い。高血圧、糖尿病、脂質異常症などによる動脈硬化が原因し、硬化した動脈が静脈を圧迫し静脈が閉塞する⁴⁾。閉塞静脈の灌流障害により、網膜出血・網膜浮腫をきたす。症状は視野異常、変視症、視力低下がある。診断と治療は DME と同様である。原因となる基礎疾患の治療を行うことも重要である。

3. 黄斑上膜(epiretinal membrane : ERM)

/ 黄斑円孔(macular hole : MH) (図5)

黄斑の網膜表面に膜が形成された状態が ERM である。膜の収縮により網膜に皺が形成されることがある。多くは特発性で、続発性としては、網膜剥離・網膜裂孔やその術後、ぶどう膜炎などに伴って発症する。早期には自覚症状がないことも多く、健診で偶然発見されることも多い。進行し変視症の増悪や視力低下が認められると硝子体手術で膜を除去する。MH は、黄斑部に円孔が形成された状態である。原因は加齢に伴う特発性が多い。続発性としては強度近視、打撲などの外傷、ERM や囊胞様黄斑浮腫に伴うものがある。変視症と視力低下を伴う。無治療では(0.1)以下の視力となることが多い。治療は硝子体手術をおこない、眼内を空気かガスで置換し円孔を閉鎖する(図5)。

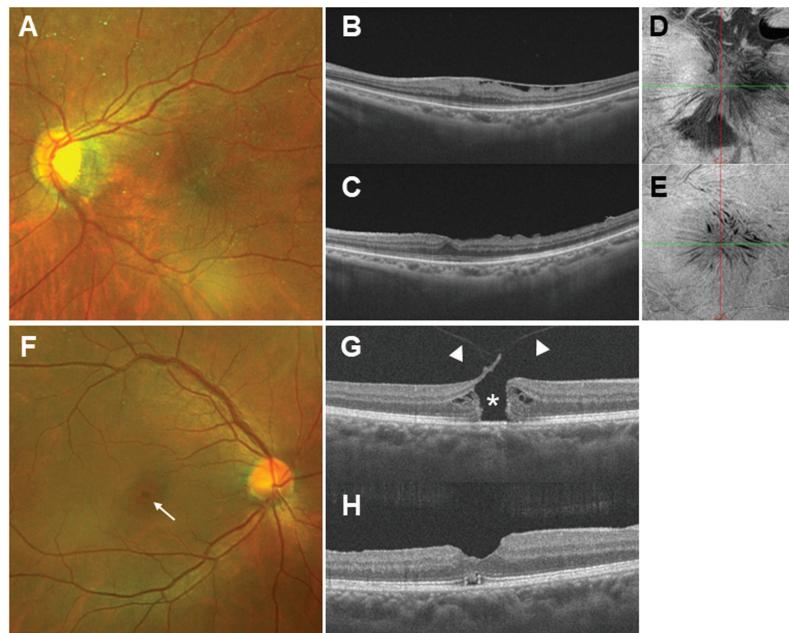


図5 黄斑上膜・黄斑円孔

A. ERM症例の眼底写真。黄斑部網膜に皺が認められる。B. ERM症例のOCT所見(水平断)。網膜表面に膜が形成されている。C. ERM症例の術後OCT所見(水平断)。ERMが除去されている。D. ERM症例のen face OCT所見。網膜表面にERMが張り、網膜に皺がみられる。黒い部分は網膜とERMとの間に間隙があることを示唆する。E. ERM症例の術後en face OCT所見。網膜表面のERMは除去され、網膜の皺が軽減している。F. MH症例の眼底写真。黄斑部に円孔が認められる(矢印)。G. MH症例のOCT所見(水平断)。後部硝子体膜(△)が黄斑部を牽引し網膜全層の円孔(*)が認められる。H. MH症例の術後OCT所見(水平断)。MHは閉鎖している。

おわりに

黄斑部の異常所見をいくつかの代表症例を挙げて解説した。黄斑は視機能にとって非常に重要な部位でその障害は重篤な視力障害をきたす。ただし片眼のみの発症では反対の健眼が補って気づかないこともあるため、普段から片眼ずつ見え方を確認するのが重要である。健診の眼底検査を契機に発見されることもあり、不可逆的な視力障害をきたす前の早期発見・早期治療が重要である。

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

- 日本網膜硝子体学会新生血管型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ：新生血管型加齢黄斑変性の診療ガイドライン. 日眼会誌 2024; 128: 680-698.
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班近視性黄斑部新生血管診療ガイドライン作成ワーキンググループ：近視性黄斑部新生血管の診療ガイドライン. 日眼会誌 2024; 128: 719-729.
- 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会：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.
- Hirano Y, et al: Multimodal imaging of microvascular abnormalities in retinal vein occlusion. J Clin Med 2021; 10: 405.

グラフ 心電図 ECG の読み方(10)

電解質異常と心電図

渡邊英一*

内容紹介

電解質異常(カリウム, カルシウム, マグネシウム)に伴う心電図変化について解説する。日常診療でのスクリーニング, 治療開始の目安, 不整脈リスク評価に役立つ知識を整理し, 近年注目されるAI解析やウェアラブル機器を用いた新しいモニタリングの展望にも触れる。

はじめに

電解質異常は入院患者や救急外来でよく見られる病態である。血清電解質は心筋の静止膜電位や活動電位持続時間に直結し, これらの異常は電気生理的変化をもたらす。その結果, 心電図上に特徴的所見が出現し, 致死性不整脈につながることがあるため, 典型的な心電図所見を理解し, 臨床症状や血液データと照合して診断・治療につなげることは重要である^{1,2)}。

I. 高カリウム(K)血症

高K血症は腎不全患者やレニン・アンジオテンシン系阻害薬, K保持性利尿薬内服患者でしばしば認められる。Kは細胞内外の膜電位を規定する主要因子であり, 血清K濃度の上昇は静止膜電位を脱分極方向に変化させる。その結果, ナトリウムチャネルの不活化が進み, 心筋の伝導速度は

低下する。血清K濃度の上昇に伴い, 心電図には特徴的な変化が認められる。血清K濃度が7 mmol/Lを超えるような場合は先鋭化したT波(テント状T波), PQ延長, QRS幅の延長がみられる(図1(A))。さらに重度の高K血症ではQRS幅の延長が顕著となり, サインカーブのような波形がみられ(図1(B), (C)), 治療を行わないと心停止に陥る。また心室頻拍や心室細動も起これ得る。しかし, 臨床現場では心電図所見だけで高K血症を正確に診断することは難しい。急性心筋梗塞の超急性期にもテント状T波を認めることがあるため, 鏡像変化や心筋逸脱酵素上昇の有無を確認する必要がある(図1(D))³⁾。一般的に, 高K血症では心筋の興奮が過度に抑制されて徐脈性不整脈が起これやすい。

また, 慢性腎不全・透析患者では高K血症の典型的所見が出にくくことが知られている。こうした課題に対し, 近年は人工知能(AI)を用いた心電図解析が注目されている。Chiuらは, 12誘導心電図およびスマートウォッチによる単誘導心電図から血清K値を推定する深層学習モデルを開発し, 重度高K血症(>6.5 mmol/L)を曲線下面積(AUC) 0.80~0.87の精度で検出可能であると報告した⁴⁾。これにより, 腎不全患者が透析間に自宅で非侵襲的かつ連続的にKをモニタリングできる可能性が示された。

II. 低K血症

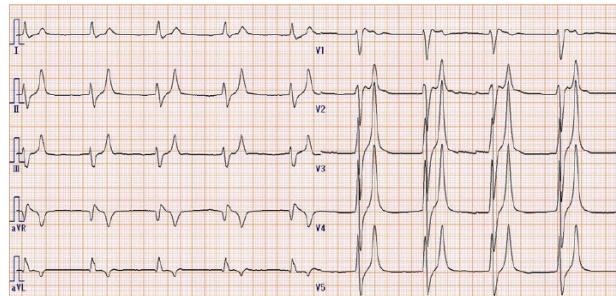
低K血症は心筋の再分極遅延をもたらし, 異常自動能や早期後脱分極による不整脈を誘発する。原因としてはループ利尿薬使用や消化管からの喪

—Key words—

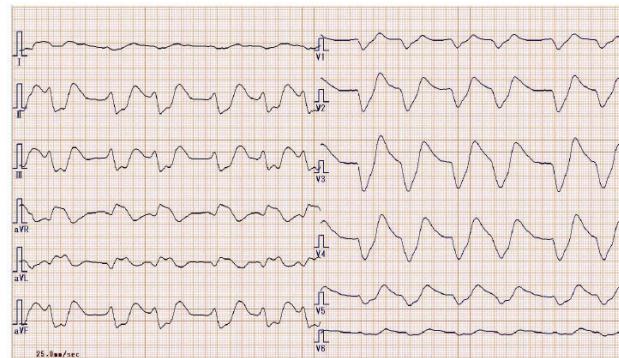
カリウム, カルシウム, 漢方薬, 腎不全

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

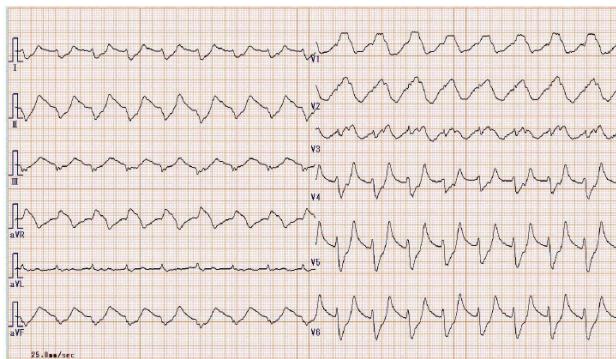
(A)



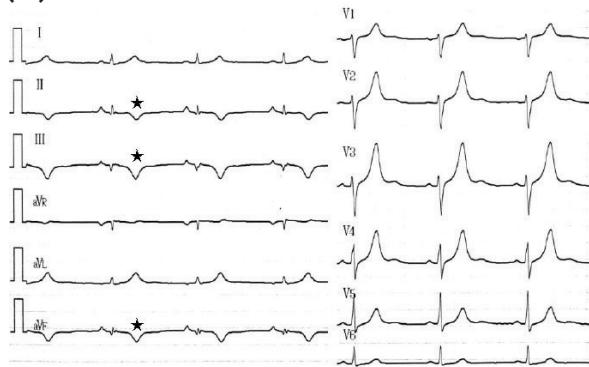
(B)



(C)



(D)

**図 1 高 K 血症**

(A) 糖尿病性腎症による腎不全症例。V2-V5 で先鋭化した T 波(テント状 T 波)を認める。血清 K 7.1 mmol/L。QTc 0.473 秒。
 (B) 前立腺肥大による腎後性腎不全で高 K 血症を認めた(K 10.3 mmol/L)。QRS 幅は著明に延長し、サインカーブ様波形を呈する。意識障害を伴い救急搬送された。
 (C) (B) と同一症例。血液透析開始後の心電図。血清 K 8.9 mmol/L。
 (D) 左回旋枝閉塞による急性冠症候群。テント状 T 波(V2-V4)と、陰性 T 波(II・III・aVF)を認める。血清 K 4.4 mmol/L。

失(嘔吐・下痢)によって発症することが多い。心電図では P-Q 延長、ST 低下、T 波の平低化、U 波の出現、QT 延長などが認められる。代表例として芍薬甘草湯の常用による症例(図2)と、先天性 QT 延長症候群 2 型(LQT2)に低 K 血症を合併した症例を示す(図3)。

III. 高カルシウム(Ca)血症

Ca は活動電位のプラトー相に関与し、心筋収縮に直結する。血清 Ca が上昇すると活動電位持続時間が短縮し、その結果 QT 短縮を呈する^{6,7)}。原因としては悪性腫瘍や骨転移、副甲状腺機能亢進症、サルコイドーシス、腎不全、ビタミン D

中毒などが挙げられる。心電図では QT 短縮が特徴的で、特に ST 部分の短縮が目立つ。J 波様変化も認めることがある⁸⁾(図4 (A))。

IV. 低 Ca 血症

血清 Ca 低下により活動電位のプラトー相が延長し、QT 延長を呈する。原因としては甲状腺全摘後の副甲状腺機能低下やビタミン D 欠乏が挙げられる。心電図では QT 延長が特徴で、主に ST 延長によるものであり、その結果 T 波が遅れて出現する(late appearing T wave)。症状として、テタニーや Chvostek 徴候、Trousseau 徴候が知られているが、抑うつ・不安などの精神症状を認

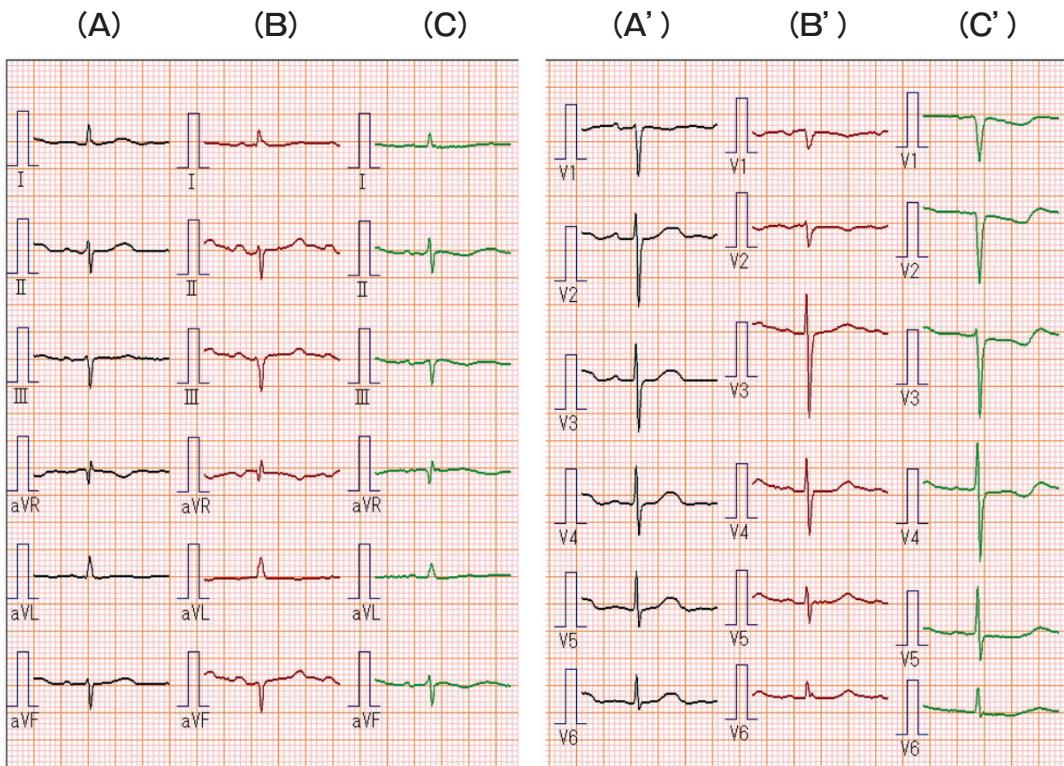


図2 低K血症

こむら返りに対する芍薬甘草湯の常用により、低K血症を呈した。

(A)服用前: K 3.1 mmol/L。QTc 0.449秒。

(B)服用後: K 2.9 mmol/L。QTc 0.454秒。

(C) K 2.0 mmol/L。QTc 0.520秒。胸部誘導でST低下を認める。K低下に比例してQT延長が進行している。

(A') (B') (C')は胸部誘導。

めることもある。重症例では全身痙攣や意識障害をきたす(図4(B))。

V. マグネシウム(Mg)異常

Mgは心筋の電気的安定性に寄与しており、その異常は不整脈の原因となりえる²⁾。低Mg血症は低Ca血症や低K症と同様に、QT延長をもたらし、torsades de pointesの発生に寄与する(図5)。一方、高Mg血症は腎不全やMg含有薬剤(制酸薬、下剤)の過量で生じ、心電図上は徐脈、PQ延長、QRS幅延長、QT延長を呈する。

最後に

電解質異常は「心電図のパターン認識」が診断の第一歩である。「T波が高い」「QT間隔が長い／

短い」といった異常に気づくことが診断につながる。さらに近年では、AIを活用した心電図解析やスマートウォッチなどのウェアラブル機器による非侵襲的モニタリングが研究段階に入っており、従来の心電図読影を補完し、電解質異常の早期発見やリスク管理を可能にする未来技術として期待されている。

利益相反

顧問: フクダ電子

文献

- 1) 飯沼宏之: 電解質異常と不整脈. 井上博編. 新不整脈学. 南江堂, 東京, 2003; 475-478
- 2) Surawicz B, et al: Electrolytes, temperature, central nervous system diseases, and miscellaneous effects.

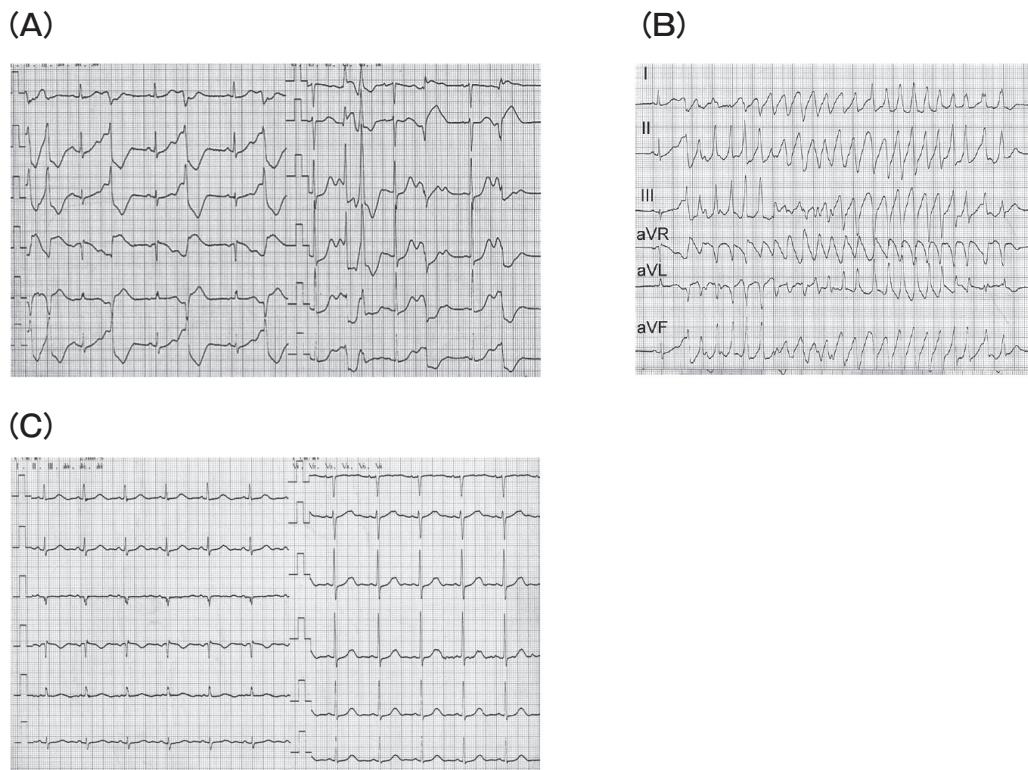


図3 先天性 QT 延長症候群 2 型(LQT2) + 低 K 血症

下痢による低 K 血症と繰り返すめまいを主訴に来院。

(A) QT 延長と心室期外収縮の二段脈を認める。血清 K 2.7 mmol/L。

(B) 入院後 torsades de pointes を発症。

(C) カリウム補正後に QT 延長は改善。血清 K 4.1 mmol/L。低 K 血症が LQT の不整脈リスクを増大させる。

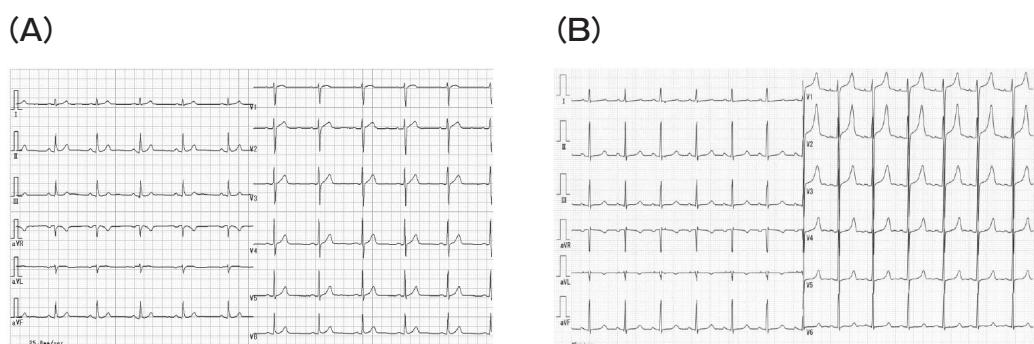


図4 Ca 異常

(A) 高 Ca 血症：進行肺癌による高 Ca 血症(Ca 13.6 mg/dL)。QT 短縮(QTc 0.34 秒), V4-6 で J 波様変化を認める。

(B) 低 Ca 血症：甲状腺全摘後に発症(Ca 6.0 mg/dL)。QTc 0.51 秒。T 波の增高(V1-3)と ST 部分延長による、QT 延長(QTc 間隔 : 0.510s)。文献 9, 10 より許可を得て転載。

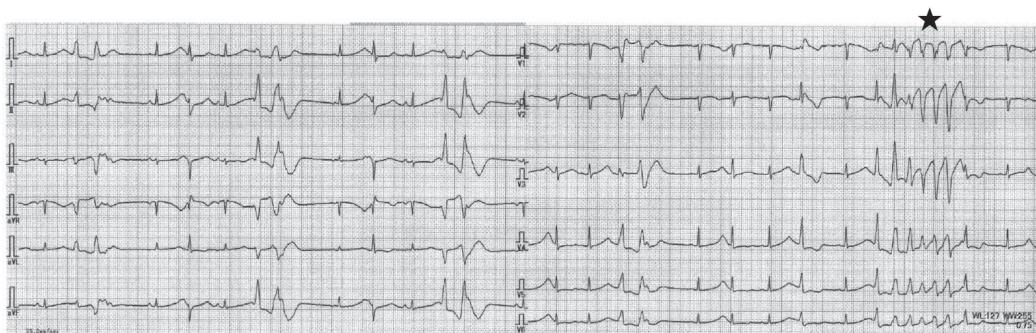


図5 低 Mg 血症に伴う torsades de pointes

アルコール依存症患者。Mg 1.0 mg/dL (基準値 1.8-2.4 mg/dL), Ca 8.1 mg/dL (基準値 8.8-10.4 mg/dL), K 3.3 mmol/L. Torsades de pointes (★)を発症。低 Mg 血症は、しばしば低 K 血症や低 Ca 血症を合併し、これらの併存が torsades de pointes 発症の要因となることが多い。

In: Chou's Electrocardiography in clinical practice.
Philadelphia: W. B. Saunders; 2008: 532-554.

- 3) Zhao Z, et al: Ominous T-wave changes in an older adult with chest pain. JAMA Intern Med. 2022; 183(1): 78-79.
- 4) Chiu IM, et al: Serum potassium monitoring using AI-enabled smartwatch electrocardiograms. JACC Clin Electrophysiol. 2024;10:2644-2654.
- 5) Diercks DB, et al: Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. J Emerg Med. 2004; 27: 153-160.

- 6) Chorin E, et al: Electrocardiographic manifestations of calcium abnormalities. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016; 21: 7-9.
- 7) John TJ, et al: Hypercalcaemia and a short QT interval. QJM. 2020; 113: 55-56.
- 8) Chaplin G, et al: Rare ECG finding in a patient with severe hypercalcaemia. BMJ Case Rep. 2021; 14(6): e242000.
- 9) 渡邊英一他: 電解質異常: 低Ca 血症. In: 小田倉弘典, ed. 治療. 南山堂, 東京, 2019; 320-322.
- 10) 渡邊英一他: 電解質異常: 高Ca 血症. In: 小田倉弘典, ed. 治療. 南山堂, 東京, 2019; 317-319.

オピニオン

医行為としての病理診断：今日までの歩み

稻垣 宏*

アメリカでは、1936年に病理専門医組織が発足し、今まで診療科の一つとして確立されている。しかし我が国の医学において、病理学は長い間基礎医学として位置づけられており、当初より診療面での活動はあまり体系的に行われていなかつた¹⁾。1978年に日本病理学会による認定病理医制度が発足し、その約10年後、病理学にとって画期的な判断が下された。すなわち、“病理診断は医行為”（厚労省での医事課長通達）であることが公に認められ、病理診断は医療施設で行うべきとなった（1989年）。1999年には日本病理学会は社団法人化され、2003年には認定病理医から名称変更となった「病理専門医」という名前で広告可能となった（2025年4月現在、病理専門医数は2,789名）。医師届出票において病理医が従事する診療科名は「その他」の項目の中の一つとして扱われていたが、2006年には診療科名「病理診断科」が追加された。

2008年は病理医にとって特記すべき年となつた。診療報酬点数表において、それまで第3部「検査」に含まれていた“病理診断”が、第13部「病理

診断」として独立し、医療費領収書に「病理診断料」などの項目が明記されるようになった²⁾。

同時に診療標榜科として「病理診断科」が認められ、病院に病理医が勤務していることを知らせることが出来るようになった。それ以後も病理診断に関連する診療報酬の改定が行われ、現在に至っている（表1）。「第3部検査（病理学的検査）」において項目数はわずか10項目であったが、2024年「第13部病理診断」では36項目と増加している。

現在、“病理診断”的文言が診療報酬点数表上に誕生してから18年が経過しているが、残念ながら多くの国民にとって「病理診断科」が診療科の一つであるとの認知度は十分とは言えない。また病理診断が“医行為”であるにも関わらず今日においても「病理検査」という文言が使われている。国民がより高度な医療が受けられることを目指して、病理医には国民、医療関係者、行政関係者からさらなる理解を得る努力が必要である。

—Key words—

病理診断、医行為、診療報酬

* Hiroshi Inagaki：知多厚生病院病理診断科 部長／名古屋市立大学名誉教授

表1 病理診断に関わる診療報酬関連事項などの変遷・改訂

年	診療報酬関連事項など	病理診断診療報酬点数など
1992以前	「病理」は第3部検査に含まれ、「病理診断」や「細胞診断」という文言はなかった。	
1994	病理学的検査が「第3部検査第2節」として分類された。また病理診断料と病理学的判断料が登場した。	病理診断 210点、以後漸増
2008	診療報酬 第13部「病理診断」の新設。「病理診断科」が単独で広告可能な診療科名として認められた。	病理診断 520点
2010	細胞診断料(240点)の新設。	組織診断 500点
2012	病理診断管理加算1(120点), 2(320点)の新設および医療機関間連携による病理診断の創設。	組織診断 400点 + 管理加算
2014	病理診断管理加算1, 2請求できる医師要件が10年以上から7年以上の病理診断経験に改定。	組織診断 400点 + 管理加算
2016	保険医療機関間連携による病理診断の要件緩和。	組織診断 450点 + 管理加算
2018	・セルプロック法の病理標本作製への移動 ・PD-L1タンパク免疫染色 ・悪性腫瘍病理組織標本加算の新規収載	組織診断 450点 + 管理加算
2020	・セルプロック標本作製の適応疾患拡大 ・免疫染色4種抗体加算の適応疾患拡大 ・病理診断管理加算1, 2の医師要件の見直し(7年以上, 10年以上をそれぞれ5年以上, 7年以上)	組織診断 450点 + 管理加算
2022	組織診断料の増点	組織診断 520点 + 管理加算
2024	BRAF V600E変異タンパク免疫染色が新規保険収載	組織診断 520点 + 管理加算

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文献

- 一般社団法人日本病理学会：日本病理学会の歴史。日本病理学会100周年記念誌 最近50年のあゆみ、2025年10月1日閲覧、<https://pathology.or.jp/jigyou/history/pdf/50years.pdf>
- 日本病理学会：国民のためのよりよい病理診断に向けた行動指針2025(日本病理学会)、2025年10月1日閲覧、<https://www.pathology.or.jp/jigyou/guideline2025-20250422.pdf>

オピニオン

十年おおむかし

若林俊彦*

先日、第30回日本脳腫瘍の外科学会会長の河野道宏先生(東京医科大学脳神経外科学主任教授)から、特別講演の御依頼があった。内容としては、10年前の2015年の第20回学会会長を私が務めたので、10年前の脳神経外科手術手技と現在の脳腫瘍の手術技術を比較してその変遷を回顧してほしいとのことであった。受諾した当初は、「十年でそれほど変わったであろうか」と講演内容をやや心配しつつ検討を始めてみたが、それは杞憂に終わった。脳神経外科の手術を支援する医療機器や脳神経系疾患を診断する技術は革新的進歩を遂げ、今では、“No man's land”と言われた脳深部の病変に対しても、果敢な挑戦がなされてきている。

およそ40年前、脳神経外科の手術は苦難の連続であった。画像診断機器として、CTがようやく広まってきた時代であり、当然、MRIはまだ世に出ていなかった。即ち、今ほどの高画質精度で病変が描出されない時代でもあり、そのほとんどが、手術中の術者の判断と技術に頼ることが多い時代でもあった。脳裏には今でも何人の患者の顔を鮮明に思い出す。例えば、橋下部から延髄上部に及ぶ巨大な海綿状血管腫に悩む患者を、何度も顕微鏡下に後頭蓋窓アプローチにて実施し、その都度、全摘出できたと

確信し、術野にも画像上にも残存腫瘍は確認されていなかったにも拘わらず、再発を繰り返し、不幸な転機に至った症例。若い女性の鞍上部の頭蓋咽頭腫を正中開頭にて、肉眼的全摘出を成し遂げたと判断したにも拘わらず、その後、海绵静脈洞内に再発をきたしてきた症例。中年男性の鞍結節部髄膜腫を両側前頭正中開頭にて全摘出した後に、蝶形骨洞から鼻腔内に腫瘍進展してきた症例。松果体部奇形腫に対して後頭開頭経テント下アプローチにて全摘出し、WHO grade IIIのため、放射線化学療法を実施したが、局所再発と脳室髄腔内播種をきたした症例。浸潤性の強い側頭葉の神経膠腫の症例で、sylvian sulcusに沿って、subpialに腫瘍組織と周辺の脳実質を拡大全摘出して、intactな軟膜を確認後、今後さらなる進展はないと確認していたにも拘わらず、その数年後に、sulcusを越えて、前頭葉へ再発をきたした症例。思い起こせば、これらの患者の術中所見や治療経緯の一部始終が事細かに蘇る。それから30年の時が過ぎ、私が会長を務めた学会では、見応えのある数々の発表を目の当たりにし、強い感銘を受けた。あの時代に、この技術があれば、もっといい成績が得られたような気がして、医療技術の飛躍的改善に目を見張った。

しかし、それからわずか10年の間に、自分が経験したほとんどの症例が、手術技術の進化により、あの時のような再燃を見ないで済むと思われるまでに飛躍的な発展をしてきている。鮮明なCT/MRI/PET等の病巣の描出に基づき、

—Key words—

脳神経外科、先端医療

* Toshihiko Wakabayashi：名古屋大学名誉教授
医療法人五一六五ナゴヤガーデンクリニック理事長兼院長

AIを用いての術前3Dシミュレーションによる仮想手術を指南する技術革新。次いで、これらを3D virtual imageを用いての術中画像誘導手術の危険を回避しての精度の高い手術操作。術中CTやMRIによるリアルタイムでの術中画像修正や予測リスクの回避。また、術中病理組織迅速診断の悪性度判定の時代から、術中遺伝子診断に基づく腫瘍の量及び質、更には予後に関する情報の迅速な診断。また、これらの術中支援周辺機器からの情報を統合監視し、術者に最適なアプローチを提案するスマート手術室の構築。これらと呼応して、手術顕微鏡や神経内視鏡に加えて外視鏡の発展と4K/8K画像による巨大な術野映像画面。そしてこれからは、遠隔操作に

よる手術支援や指導技術の進歩など、挙げれば枚挙に暇はない。

とはいえ、一人一人が、それぞれ異なる病気、異なるリスクを抱える脳神経疾患に対する診断及び手術技術革新は、決してまだ十分に満足のいく領域には到達しているとは到底思えない。一層の予後改善には、さらなる技術面の進化が必要である。10年一昔ではなく「おおむかし」と感じられた今回の貴重な経験は、今後は加速度的に5年程で同じような感動に出会えるであろうか。

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。

「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

稻垣宏 佐藤寿一
杉浦一充 関戸好孝

委員

安齋平	藤野	雄耕	一治	曾山	根内	三千一	彦弓信	神高若	谷林俊	英宏彦
藤伸	藤耕	雄治		杉山	浦内	真一	彦弓信	高若	木林俊	英宏彦

担当副会長

大輪芳裕

担当理事

道勇 学 浦田士郎

令和7年12月17日 発行

愛知県名古屋市中区栄四丁目 14-28

(仮事務所) 愛知県名古屋市港区千鳥一丁目 13-22

公益社団法人 愛知県医師会

発行者 柵木充明

東京都千代田区神田神保町2丁目14番地 朝日神保町プラザ

制作 合同会社 クリニコ出版
