

現代醫學

Vol. 66 No. 2

—— 特集：糖尿病 ——

- 1 特集にあたって：中 村 二 郎
3 糖尿病治療と心血管イベント—新たな治療薬と展望も含めて—：石 井 秀 樹
9 糖尿病性神経障害の診断：神 谷 英 紀・中 村 二 郎
15 糖尿病性腎症治療の新展開：稲 熊 大 城
21 糖尿病網膜症の最新治療：草 場 喜一郎
29 高齢者糖尿病の管理：梅 垣 宏 行

—— 臨床トピックス ——

- 33 小児泌尿器科の腹腔鏡手術とロボット支援手術：林 祐太郎ほか
41 口腔ケアにおける効果的な医科歯科連携：松 尾 浩一郎
47 腎疾患診療の現況と展望：伊 藤 恭 彦

—— 病理の現場から ——

- 55 急速な致死性転機をたどり EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍との鑑別が問題となった
MTX 関連 EBV 陽性リンパ増殖異常症の一例：露 木 悠 太ほか

—— グ ラ フ ——

- 61 脳の MRI 画像～この画像をどう読むか？～〔XII〕：奥 田 聡
67 冠動脈スパズムが一つの誘因となり急性冠症候群を繰り返した一例：鷹 津 文 磨

プライマリ・ケアにおける統合ヘルスケアの実践・愛知におけるがん免疫研究の潮流・
ゲノム医療時代のパラダイムシフト

CONTENTS

— SPECIAL FEATURES: DIABETES MELLITUS —

- 1 Introduction : J.Nakamura
3 Diabetes Care and Cardiovascular Events—New Drugs and Their Perspective— : H.Ishii
9 Diagnosis of Diabetic Neuropathy : H.Kamiya, J.Nakamura
15 Current Strategy of Management for Diabetic Nephropathy : D.Inaguma
21 Update on the Treatment of Diabetic Retinopathy : K.Kusaba
29 Management of Older Patients with Diabetes Mellitus : H.Umegaki

— CLINICAL TOPICS —

- 33 Laparoscopic and Robotic-assisted Surgery in the Field of Pediatric Urology : Y.Hayashi et al.
41 Effective Inter-disciplinary Approach in Oral Health Care : K.Matsuo
47 Current Status and Perspectives of Medical Treatment in Renal Diseases : Y.Ito

— FROM PATHOLOGY PRACTICE —

- 55 A Case of MTX-associated EBV Positive B-cell Lymphoproliferative Disorder with Rapidly Lethal Clinical Course, Challenging of Differential Diagnosis from EBV Positive Mucocutaneous Ulcer : Y.Tsuyuki et al.

— GRAPHS —

- 61 Brain MRI Image —How Do You Interpret This Image?— [XIII] : S.Okuda
67 A Case with Repetitive ACS Due to Coronary Artery Spasm : F.Takatsu

特 集 に あ た っ て

中 村 二 郎*

糖尿病を治療する究極の目的は、健常者と変わらないQOLを維持するとともに寿命を全うすることにある。そのためには、様々な糖尿病性合併症の発症・進展を阻止することが重要となる。DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) Study や UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) などの大規模臨床試験の介入研究およびフォローアップ研究により、糖尿病性合併症の発症・進展を阻止するための最も重要なポイントは、可能な限り早期から良好な血糖コントロールを維持することであることが明らかとなっている。

近年の新たな糖尿病治療薬および治療関連機器の進歩により、糖尿病患者の血糖コントロールは改善傾向にある。それに伴って糖尿病性合併症の発症率にも減少傾向が認められ、寿命の確保という最終目標に少しずつではあるものの、近付きつつあると言える。血糖コントロールの改善に加えて、それぞれの糖尿病性合併症の診断および治療法にも進展が認められており、

糖尿病患者のQOLおよび生命予後の改善に貢献していると考えられる。

しかしながら、非糖尿病患者に比して脳血管障害や虚血性心疾患のリスクは糖尿病患者で3～5倍と有意に高く、糖尿病網膜症は失明原因疾患の第3位、糖尿病性腎症は透析導入原因疾患の第1位、糖尿病性神経障害を背景とした足壊疽は非外傷性四肢切断原因の第1位であるという問題が厳然として残っているのも事実であり、さらなる対応が求められている。

さらには、高齢化社会という問題は、当然のことながら糖尿病患者にも当てはまり、我が国の糖尿病患者の過半数が高齢者となっている。近年、高齢糖尿病患者における認知症、転倒と骨折、フレイル、サルコペニアなどの新たな問題点が注目を集めている。

本特集においては、心血管イベント、神経障害、腎症および網膜症の診断あるいは治療に関する最新の知見とともに高齢者糖尿病の管理について、それぞれの分野のエキスパートに概説いただいた。日々の診療の参考にしていただければ幸いです。

糖尿病治療と心血管イベント

—新たな治療薬と展望も含めて—

石井 秀 樹*

はじめに

糖尿病患者では虚血性心疾患，脳梗塞，末梢動脈疾患といった動脈硬化性疾患の発生率が高いことは良く知られている。また糖尿病腎症や，神経障害などは動脈硬化性疾患の悪化因子や早期発見を妨げる要因にもなる。

糖尿病がある患者の治療によって，「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持，健康な人と変わらない寿命の確保」ということが目標となっている¹⁾。そのためには，心血管病イベントの抑制が極めて重要な問題となっている。

ただ，冠動脈疾患を合併する糖尿病患者に PCI を行っても非糖尿病患者と比較して予後は良くなるわけではなく²⁾，糖尿病患者の予後を改善するためには，全身の血管保護を見据えた生活習慣の改善と薬物療法が重要となる。

長年の間，細小血管障害予防と異なり，大血管障害予防である心血管イベント予防に対して，糖尿病管理の重要性が十分に解明されていなかった。更に血糖の強化療法により，むしろ予後を悪化させるのではないかという報告もあった。しかし，心血管イベントを減らすための糖尿病治療という面から，新たなエビデンスが数々発表されてきている。

I. 糖尿病患者での冠動脈プラーク特徴

糖尿病と心筋梗塞既往のあるなしで4群の長期予後をフィンランドで検討した研究³⁾では，18年間の長期の追跡において，糖尿病もなく心筋梗塞の既往がないものでは冠動脈疾患死亡率は約5%しかなかったが，糖尿病あり・心筋梗塞の既往がない群と，糖尿病なし・心筋梗塞の既往がある群では冠動脈疾患死亡率が約5割，また心筋梗塞の既往がある糖尿病患者では冠動脈疾患死亡率が約7割にもなることが明らかとなった（図1）。つまり，冠動脈疾患誌に関して，心筋梗塞の既往のない糖尿病患者は心筋梗塞を発症した非糖尿病症例と予後がほぼ匹敵し，両者があるものでは更に予後不良ということである。

本邦の報告である福岡県久山町研究では，非糖尿病群と比較し，糖尿病群では約2.6倍の冠動脈疾患の発生率を有することが報告された⁴⁾。また，山形県舟形町研究では，糖尿病以前の耐糖能障害の時点から大血管障害発症のリスクが高まることが報告され，食後高血糖の是正の重要性が指摘された⁵⁾。

なぜ糖尿病患者では，心血管イベントが多いのか。一つには，冠動脈プラークにおける糖尿病患者特有の特徴がある⁶⁾（図2）。この特徴は，冠動脈プラークの不安定さと関連しており，発症の要因として冠動脈プラーク破綻が原因となるような急性冠症候群の発症が糖尿病患者で多いことを説明し得る。こういった「危険な冠動脈プラーク」は，メタボリック症候群や高インシュリン血症，慢性腎障害（CKD）でも見られる⁷⁻⁹⁾。

—Key words—

糖尿病，心血管イベント，予後，糖尿病治療薬

*Hideki Ishii：名古屋大学医学部 循環器内科

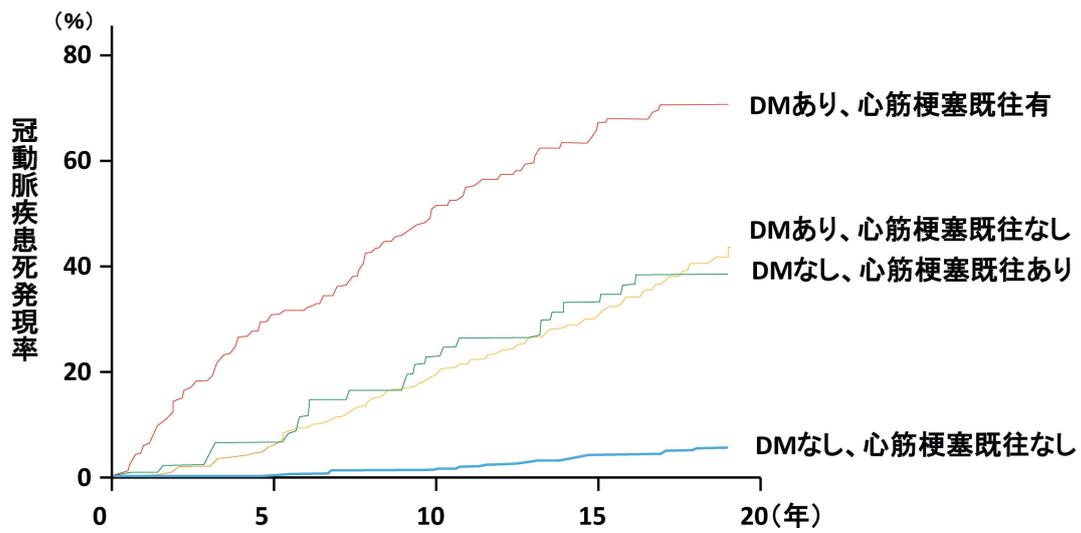


図 1

糖尿病患者 (n=1,059) と非糖尿病患者 (n=1,373) について、心筋梗塞の既往の有無別に18年間追跡した FINNISH 研究. 虚血性心疾患のない糖尿病の予後が心筋梗塞を発症した非糖尿病症例よりも予後が不良であることが示され、両者があると極めて予後不良であることが明らかとなった.

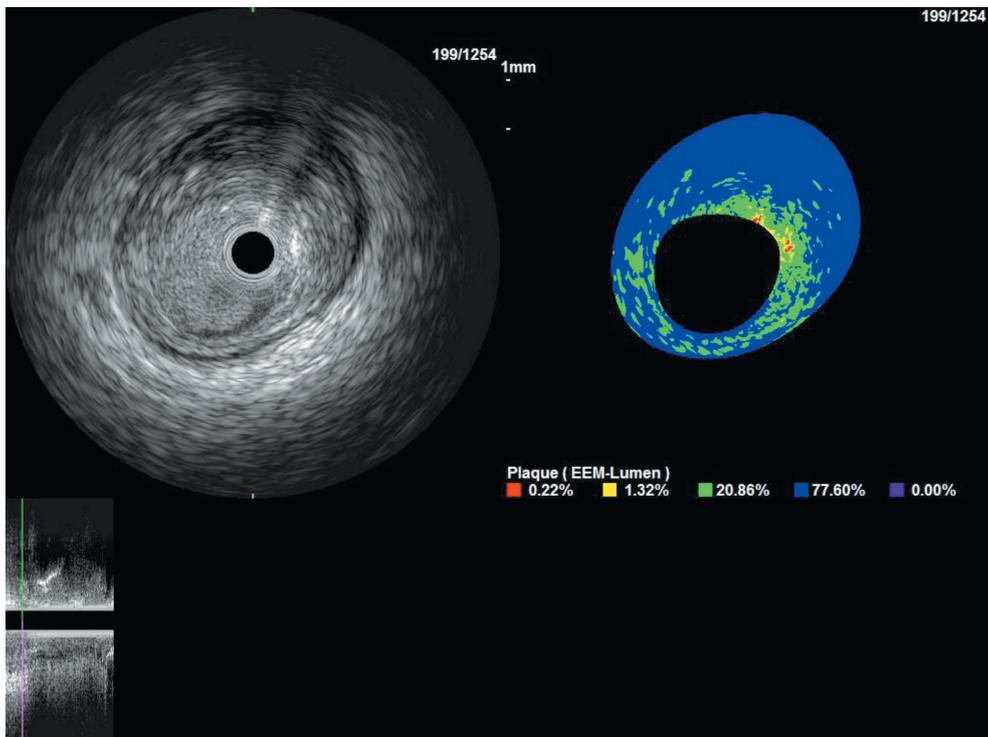


図 2 (a)

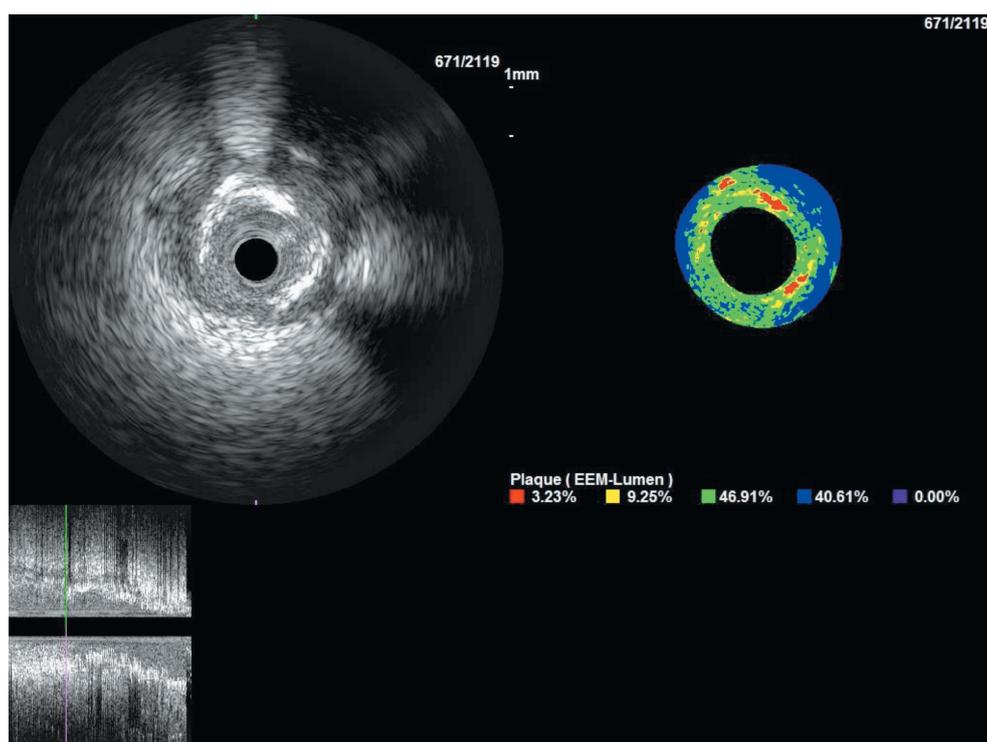


図 2 (b)

血管内超音波により描出される冠動脈のプラーク。糖尿病患者(a)、非糖尿病患者(b)の例。近年汎用される integrated backscatter IVUS により、冠動脈プラーク組成が色付けされ、冠動脈のプラーク組成が明らかとなる。Integrated backscatter IVUS では、lipid や炎症細胞が青色、fibrous が緑色で示される。糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して、青色成分が多く、緑色成分が少ない。これまでの研究で、lipid や炎症細胞が多く、fibrous が少ないプラークを持っている患者はその後の心血管イベントを生じるリスクが高いことが知られている。

II. 心疾患イベント低下を目指した糖尿病治療

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 研究では、短期間では有意差がなかったが、10年間にわたって経過観察した報告¹⁰⁾では、心筋梗塞発症をはじめとした心血管イベント抑制効果が見られた。これらの研究によって、糖尿病患者に対して早期から血糖コントロールを行うことの重要性が再認識された。また、血糖降下強化療法に関する大規模臨床試験では、強化療法群では、通常レベルで血糖管理した群と比較して、全死亡は減らない、或いは増えたものの心血管疾患は減ることが知られている^{11,12)}。全死亡を増やす一因として厳格な血糖コントロールを目指した際に見られる低血糖により、致死的不整脈が誘発された可能性が指摘されており、注意点である。

先に述べた「健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」という糖尿病治療目標を達成するためには、単に血糖値を下げることに重きを置くのではなく、予後を改善

することを考えた生活習慣の改善と薬物療法が重要である。

メトホルミンやピオグリタゾンでは、心血管イベントの抑制効果が報告されている^{13,14)}。しかしながら、現在、日常診療でも汎用されているグリニド系薬や、DPP-4 阻害薬を対象とする研究において、それらの薬剤による治療により心血管イベントが低下するという報告はこれまでのところ、極めて限られている。この要因として、ロシグリタゾンにおける安全性懸念後、糖尿病治療薬における大規模研究では、効果に対する有用性よりも安全性を重視するプロトコールに一因があるとする説がある。

最近注目を集める Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬について、エンパグリフロジンを用いた EMPA-REG OUTCOME 試験¹⁵⁾、カナグリフロジンを用いた CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 試験¹⁶⁾という二つの大規模研究において、2型糖尿病患者の心血管疾患による死亡がコントロール群と比較して有意に減ること

が報告された。これらの試験では、ハイリスク患者も含まれており、カプランマイヤー曲線では、試験開始直後から時間経過とともに、コントロール群と比較して差が広がっており、これまでの糖尿病治療薬とは効果・作用とも異なるのではないかと考えられている。特に心不全、心筋梗塞発症予防などに対して効果が見られることも特徴である。2017年の American College of Cardiology (ACC) 学術集会では、糖尿病治療薬 SGLT 2 阻害剤の大規模リアルワールドエビデンス試験である CVD-REAL¹⁷⁾ (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors) において、SGLT 2 阻害剤での治療は他の糖尿病治療薬と比較し心不全による入院率および死亡率を有意に減少することも報告された。作用機序についてはまだ不明の点も多いが、血糖低下効果のみならず、体重低下効果があること、血圧・脂質パラメーター・尿酸値や腎機能に対しても良い効果があることがあげられる。また、心不全による入院を抑制するという点については、利尿剤同様の効果があるのではないかという機序が考えられる。SGLT 2 阻害薬は、糖尿病治療薬として発売されたが、現在は非糖尿病を対象とした試験も行われており、心血管イベントに対する予後改善薬として期待されている。

Ⅲ. 糖尿病患者における脂質管理の注意

UKPDS 23 において、2 型糖尿病のリスクファクターと冠動脈疾患発症との相関に於いて、HbA1c よりも LDL コレステロール、HDL コレステロールが上位であった¹⁸⁾。つまり、脂質に対する介入が極めて重要と考えられる。

脂質低下療法としては、スタチンの効果は大変有用であることが知られており、冠動脈プラークの減少・退縮効果だけでなくプラークが安定化する効果についても、様々な報告がある。しかしながら、糖尿病患者においては非糖尿病患者と比較して注意を要することが知られている。本邦で行われた血管内超音波を用いた JAPAN-ACS 研究のサブ解析¹⁹⁾ において、糖尿病患者では、スタチンを用いて LDL-C 値を 70mg/dl 以下に低下させても、非糖尿病群と比較して冠動脈プラーク退縮効果が少ないことが明らかとなった。このことは、糖尿病患者では、より積極的に LDL-C を低下させないと、冠動脈プラークの退縮効果が得られない可能性を示したものである。

糖尿病患者では、LDL コレステロールでも‘超悪玉’である、Small dense LDL が多いことも一因として考

えられる²⁰⁾。また、糖尿病症例では小腸のコレステロール吸収・排泄に関与するトランスポーターの異常を持つことが多く、非糖尿病患者に比し吸収の亢進を認めることが報告されている²¹⁾。これらの点を勘案すると、スタチンに上乗せしたエゼチミブ投与の効果が期待される。

スタチン投与により、新規糖尿病の発症が増えることがメタ解析の結果からも明らかにされている²²⁾。心血管イベント現象の点において、糖尿病発症を勘案しても、スタチン投与のメリットがあると考えられてはいるが、HbA1c などの推移には注意するべきであると思われる。

近年 Protein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK-9) 阻害薬により、強力な脂質低下療法が可能となった。糖尿病症例においても、PCSK-9 阻害薬を用いて心血管イベントの低下や冠動脈プラークの減少が見られることが期待されており、様々な研究が行われている。

おわりに

世界における糖尿病発症数は過去30年間に2倍に増えており、世界全体で6億5,000万人の患者が存在するといわれる。本邦でも「糖尿病が強く疑われる者」、「糖尿病の可能性を否定できない者」は人口の約5分の1もいる。これらの患者は心血管イベントを生じやすいことを再認識することが必要である。一方、新たな治療法により、心血管イベントが減ることも報告されてきた。新たな治療戦略に対しても日々研究結果が発表されており、日常診療に生かすことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2016-2017，文光堂，2016，26。
- 2) Kasai T, et al : Influence of diabetes on > 10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2008 ; 23 : 149-154.
- 3) Juutilainen A, et al : Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent" : an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2901-2907.
- 4) Fujishima M, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : The Hisayama Study. *Diabetes* 1996 ; 45 Suppl 3 : S14-S16.
- 5) Tominaga M, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*

- 1999 ; 22 : 920 – 924.
- 6) Nasu K, et al : Plaque characterisation by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008 ; 94 : 429 – 433.
 - 7) Amano T, et al : Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions integrated backscatter intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1149 – 1156.
 - 8) Amano T, et al : Abnormal glucose regulation is associated with lipid-rich coronary plaque : relationship to insulin resistance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008 ; 1 : 39 – 45.
 - 9) Hayano S, et al : Relationship between estimated glomerular filtration rate and composition of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2012 ; 109 : 1131 – 1136.
 - 10) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577 – 1589.
 - 11) Gerstein HC, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545 – 2559.
 - 12) Patel A, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560 – 2572.
 - 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854 – 865.
 - 14) Dormandy J A, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1279 – 1289.
 - 15) Zinman B, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117 – 2128.
 - 16) Neal B, et al : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644 – 657.
 - 17) Birkeland KI, et al : Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic) : a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 709 – 717.
 - 18) Turner RC, et al : Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823 – 828.
 - 19) Hiro T, et al : Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J* 2010 ; 74 : 1165 – 1174.
 - 20) Hirano T, et al : High prevalence of small LDL particles in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Atherosclerosis* 1996 ; 123 : 57 – 72.
 - 21) Lally S, et al : Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes : the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 1008 – 1016.
 - 22) Sattar N, et al : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 735 – 742.

糖尿病性神経障害の診断

神谷 英紀 中村 二郎*

はじめに

糖尿病性神経障害は、網膜症および腎症とともに頻度の高い糖尿病性細小血管障害であり、早期から生じる合併症である。1型糖尿病と2型糖尿病で発症、進行、病態において若干異なるが、高血糖による代謝異常、神経内血流障害に加えて、脂質やその他の代謝障害、加齢、遺伝素因等の多因子により障害が進行するため、早期に進行を促進する病態を診断し、代謝異常の改善および重症化予防をすることが重要となる点では同様である。

糖尿病診断時に既に約5%が神経障害を合併しており、罹病期間10年程度の発症頻度は一般的に30~40%であり、我が国の糖尿病性神経障害患者数は数百万人存在すると推定されている。神経障害の早期には、自覚症状が少なく、両側足趾、足底部の軽度しびれや異常知覚のみであるが、後期には、神経疼痛や感覚鈍麻が生じるとともに転倒リスクや潰瘍形成、壊疽からの下肢切断と重篤な疾患へと発展する。これらの疾患は、再発率が高く、脳梗塞や虚血性心疾患などの合併により生命予後も不良である。

I. 糖尿病性神経障害の疾患概念

糖尿病性神経障害とは、糖尿病に特有の代謝障害と細小血管障害が関与して生じる末梢性神経障害であ

る。それを分類すると、多発性神経障害と局所性神経障害に大別されるが(表1)、一般的に糖尿病性神経障害といえば前者を意味し、さらに遠位対称性神経障害と自律神経障害に分けられる。遠位対称性神経障害は、左右対称性に体幹から最も遠い足裏あるいは足先から生じる感覚障害である。初期には、高血糖に伴う神経細胞の機能異常あるいは、神経線維の脱落に伴う幼弱で未熟な再生神経線維により痛みやしびれが生じる(陽性症状)。一方で、神経障害が進行すると神経線維の脱落が進みそれに伴い感覚鈍麻に至る(陰性症状)。下肢の感覚機能の低下は、将来的な壊疽の予備軍となることを意味し、それを阻止するために早期からの神経障害の診断と早期治療介入が必要となる。また既に神経障害が進行している場合でも、どの程度までその機能が低下しているかを診断し、その状態に対応した治療介入を行っていくことが不可欠といえる。

II. 糖尿病性神経障害の診断の為の検査および評価項目

糖尿病性神経障害の診断において、その評価すべき項目は表2のように挙げられる。その中でも特に重要な項目はベットサイド行うことができる評価項目で、神経症状および神経所見の確認が重要である。神経症状の確認においては、日本糖尿病対策推進会議が提案している足チェックシートの活用を推奨したい。糖尿病性神経障害に伴う症状は、左右対称に進行し、それが足先・足裏から徐々に上行する。典型的には、初期には知覚過敏や痛み・痺れを伴い、進行とともに感覚鈍麻に至るものと理解されている。自律神経障害に伴う症状の確認も重要で、頑固な下痢や便秘などの消化器症状をはじめ発汗障害や性腺機能の低下などもそこ

—Key words—

糖尿病性神経障害, 簡易診断基準

*Hideki Kamiya, Jiro Nakamura :

愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科

表1 糖尿病性神経障害の分類と徴候

多発性神経障害
遠位対称性神経障害…異常知覚, 自発痛, 知覚鈍麻, 脱力, こむらがえり
自律神経障害……………起立性低血圧, 胃無力症, 便秘, 下痢, 排尿障害, 発汗異常, 勃起障害, 無自覚性低血糖, 致死性不整脈
局所性神経障害
単神経障害
脳神経障害……………動眼神経麻痺, 外転神経麻痺, 顔面神経麻痺
体幹……………四肢の神経障害・尺骨神経麻痺, 腓骨神経麻痺
糖尿病性筋萎縮………大腿四頭筋, 腸腰筋, 内転筋群の筋力低下・筋萎縮・筋痛
多巣性神経障害

表2 糖尿病性神経障害の評価項目

臨床症状
しびれ感・異常知覚, 自発痛, 知覚鈍麻, 脱力, こむらがえり, 下痢・便秘・発汗異常
身体所見
アキレス腱反射・振動覚検査, pin-prick test touch test, 起立性低血圧
電気生理学的検査
神経伝導検査, ニューロメーター, CVR-R, ホルター心電図・胃電図・瞳孔反応
病理学的検査
腓腹神経の神経形態学的評価, 皮膚生検, 角膜神経線維密度 (CCM)

に含まれる。神経所見においては、足の検査が重要であることは言うまでもなく、靴下を脱がせる必要があるため実臨床においてはどうしても実施されない傾向にあるのは事実である。モノフィラメントあるいはティッシュペーパーなどを用いた触覚検査も重要であるが、神経障害の診断基準に用いられる両側アキレス腱反射の確認と両側内踝の振動覚の確認が最も大切である。アキレス腱反射に関しては、図1に示すように膝立位あるいは四つ這いの姿勢で、クインスクエア型の大きなハンマーでしっかりアキレス腱を叩くことが重要といえる。このアキレス腱反射と振動覚に加えて、痛覚検査としてのピンプリックテストを行っていただきたい。これは竹串か爪楊枝を用い、まず尖った方で患者さんの足をつつき、次に尖っていない方でつつき、どちらが尖っていたかを聞くだけの検査である。検査部位は、まずは母趾の基節部で行い、もし感覚機能の低下があれば次はアキレス腱部で行い、そこでも低下があれば膝の裏で行っていただく。この検査で、患者さんの痛覚がどの部位まで低下しているか評価することができる。つまり壊疽の予備軍になる陰性症状

を呈する糖尿病患者の抽出に重要な役割を果たす検査といえる。

神経障害に対する生理学的検査としては、表2に挙げたような検査があるが、その中でも神経伝導検査が最も優れた評価法であるといえる。馬場らは腓腹神経感覚電位 (SNAP) 振幅、脛骨誘発運動電位 (M波) 振幅および速度系指標を用いて神経障害の重症度診断を行うことを提唱している¹⁾。神経伝導検査は、運動神経・感覚神経ともに大径有髄神経線維の機能検査であり、小径線維を評価することが難しい。しかしこの検査は、神経障害の発症進展において、かなり早期から軽微な大径神経線維機能異常をとらえることが出来るため、現時点では神経障害の診断として最も優れた検査法といえる。一方で、この神経伝導検査は比較的大きな病院でしか評価ができないことが問題であったが、最近比較的容易に腓腹神経の SNAP 振幅と感覚神経伝導速度を評価できる DPNCheck[®] (図2) が入手可能になった²⁾。このデバイスが神経障害の早期診断の検査法として利用されることに期待したい。

自律神経機能を診断する検査としては、①心血管系

膝立位



より安全に、より確実に



(松岡 孝:糖尿病性神経障害と足病変 月刊糖尿病 3(3):105-113, 2011)

図1 アキレス腱反射

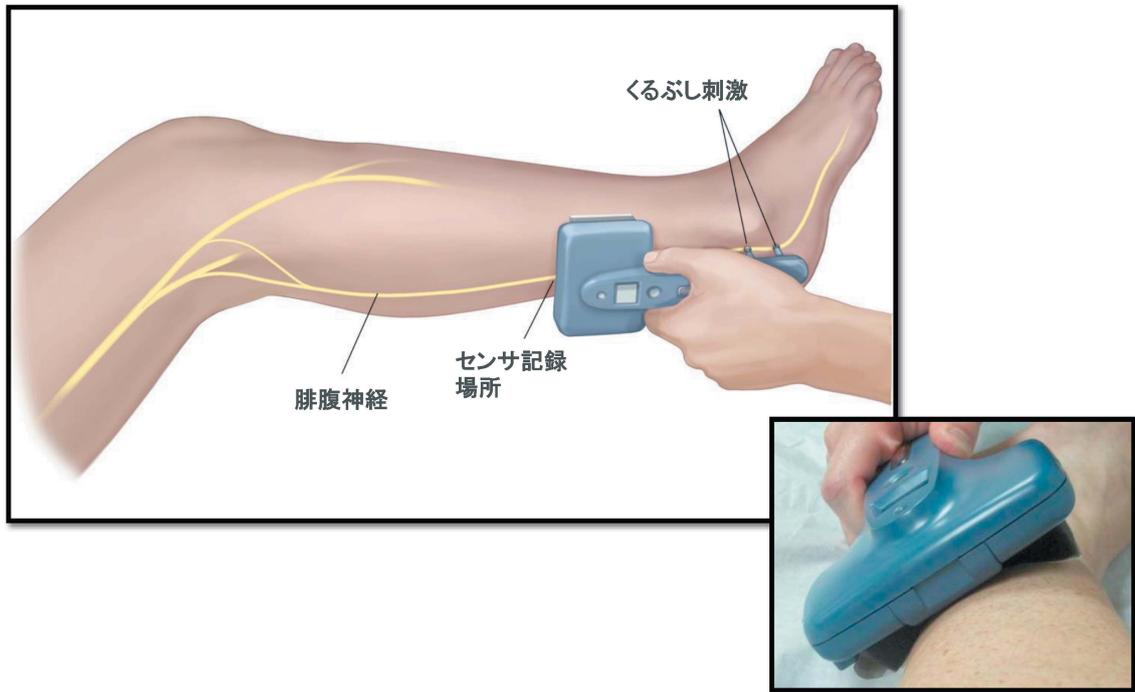


図2 DPN チェックによる腓腹神経伝導検査

に対する心拍変動検査 (心電図 CV_{R-R} 測定: coefficient of variation of R-R interval), 起立性低血圧 (Schellong test), valsalva 負荷試験, 血管内皮反応 (flow mediated dilation: FMD) および¹⁻³⁾ I-MIBG

心筋シンチグラフィ, ②消化管機能試験としての胃排出機能, 腸管通過時間, 胃電図および胆嚢収縮機能, ③膀胱機能検査としての膀胱収縮機能, 残尿測定および尿流動態検査, ④発汗機能試験, ⑤瞳孔機能検査²⁾,

表3 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準

<p>必須項目 (以下の2項目を満たす)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病が存在する 2. 糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる <p>条件項目 (以下の3項目のうち2項目を満たす場合神経障害ありとする)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病性神経障害に基づくと思われる自覚症状 2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失 3. 両側内踝振動覚低下 (C128音叉にて10秒以下) <p>注意事項</p> <p>糖尿病性神経障害に基づくと思われる自覚症状とは</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 両側性 (2) 足趾先および足裏の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」 (3) 上肢のみの症状は取らない <p>参考項目 (以下のいずれかを満たす場合は条件項目を満たさなくても神経障害ありとする)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経伝導で2つ以上の神経でそれぞれ1項目以上の検査項目 (伝導速度, 振幅, 潜時) の異常を認める 2. 臨床的に明らかな糖尿病性自律神経障害がある (自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい)

糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準 (小改訂版). 末梢神経12: 225-227, 2001

⑥勃起機能検査などがあげられる。しかしながら、日常診療において比較的容易に行える検査は、CV_{R-R} (安静時および深呼吸時)、起立性低血圧検査および瞳孔機能の測定ぐらに限られる。

神経障害の診断および重症度の判定に、一部の施設ではあるが病理学的な検討も行われている。その一つは、皮膚生検であり、表皮内神経線維の脱落を病理学的に評価する方法である。この方法は神経障害をより早期からとらえることが出来るが、侵襲性を伴う。もう一つは、角膜共焦点顕微鏡を用いた方法である。この顕微鏡を用いると、非侵襲的にまた比較的簡易に角膜神経線維の評価をすることが可能で、この神経線維の状態が糖尿病性神経障害の重症度と相関するという報告が世界的になされている³⁾。ただ現時点では、この角膜共焦点顕微鏡は研究段階であり、実臨床で用いるにはまだ解決すべき問題を多く抱えている。

Ⅲ. ベットサイドでの糖尿病性神経障害の診断

現在糖尿病神経障害の診断法として、メイヨークリニックのNIS (LL) + 7 tests (Neuropathy Impairment Score of lower limbs: NIS (LL) + 7 tests)、ミシガン糖尿病神経障害スクリーニング法 (Michigan neuropathy screening instrument: MNSI)、ミシガン

糖尿病神経障害スコア (Michigan Diabetic Neuropathy Score) あるいは TCNS (Toronto Clinical Neuropathy Score) などが用いられている。これらの診断基準では、臨床症状に身体所見さらには電気生理学的検査などを加味して糖尿病神経障害を診断している。この中で、国際的には TCNS が一定のコンセンサスを得ている。

我が国においては、その診断において糖尿病性神経障害を考える会が提唱している「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」(表3)を用いることが推奨されている^{4,5)}。この簡易診断基準に基づく、1:糖尿病が存在すること、2:糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる、ことが必須項目として挙げられる。また条件項目として1:糖尿病性神経障害に基づくと思われる自覚症状、2:両側アキレス腱反射の低下あるいは消失、3:両側アキレス腱反射の低下あるいは消失、が挙げられ、この3つの中の2つを満たせば神経障害ありと診断する(表3)。注意点としては、自覚症状は両側で下肢(特に足裏、足先)の症状が重要で、上肢のもの除外する。この診断法は、ベットサイドで比較的容易に行える方法としては、感度68%、特異度74%と優れた診断法といえる⁵⁾。この診断基準を用いて日本の糖尿病患者の評価をすると、神経障害の有病

率は約30-40%であると報告されている。

この簡易診断基準を糖尿病患者の初診時には必ず行い、それ以降は年に1度行っていただくことを推奨する。またこの簡易診断基準に加え、上述したDPNCheck[®]による腓腹神経伝導速度および振幅、そして安静時および深呼吸時 CV_{R-R} を測定し、その定量化された数値を神経障害の重症度判定に用いていたきたい。さらにその数値を前向きに追うことでその患者の神経障害の経過を追うことが可能となる。

おわりに

糖尿病性神経障害の診断について概説させていただいた。神経障害の診断においては、神経症状と神経所見の確認が重要で、その中で簡易診断基準をぜひ実臨床においてご使用いただきたい。

文 献

- 1) 馬場正之, 他: 神経伝導検査による糖尿病性多発神経障害重症度診断. 医学の歩み 2013; 244: 146-150.
- 2) Lee JA, et al: Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. PLoS ONE 9 (1): e86515
- 3) Ishibashi F, et al: Corneal nerve fiber pathology in Japanese type 1 diabetic patients and its correlation with antecedent glycemic control and blood pressure. Journal of Diabetes Investigation 2012; 3: 191-198.
- 4) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害 (disal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準 末梢神経 2001; 12: 225-227.
- 5) Yasuda H, et al: Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 178-183.

糖尿病性腎症治療の新展開

稲熊大城*

内容紹介

本邦の慢性腎臓病患者数は約1,300万人と推定されており、末期腎不全（透析・腎移植）ならびに心血管病の強力なリスク因子である。原疾患として、糖尿病性腎症は最も多く、今後増え続けることが予想される。高度のタンパク尿とそれによる全身浮腫を呈する典型的な糖尿病性腎症に加え、最近では尿所見に乏しいにもかかわらず腎機能の増悪が顕著な症例も多くなった。この非典型的な糖尿病性腎症は、糖尿病を基盤とした大血管障害の病態であるため、典型例と合わせて「糖尿病性腎臓病 Diabetic Kidney Disease: DKD」との概念が確立しつつある。治療に関して、食事療法、運動療法ならびに薬物療法による集約的治療が実施されるが、慢性腎臓病にも使用できる薬剤が増えてきた。

はじめに

全世界で糖尿病は増え続けており、特に日本が含まれる「西太平洋地域」は、世界で最も糖尿病人口が多い地域である。糖尿病性腎症による透析導入も依然増加しており、糖尿病性腎症進展予防に向けた取り組みがますます重要となってきている。

I. 糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病

糖尿病性腎症の臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性タンパク尿（時にネフローゼ症候群）、腎機能低下、

そして末期腎不全となり、透析あるいは腎移植に至るのが典型的である。また、糖尿病性腎症の進行とともに網膜症あるいは神経症が進行する。腎不全まで進行した際の腎臓の画像所見としては、他の腎疾患では萎縮するのに対し、糖尿病性腎症では萎縮がなく、むしろ腫大気味のことがある。しかしながら、時代の変遷により、糖尿病性腎症の臨床像も変化を見せている。上記した典型的な臨床経過ならびに所見を示す症例以外に、顕性タンパク尿を伴わないままに腎機能が低下していく非典型例が増加してきていることが知られてきた¹⁾。これは、高齢者の増加に伴う動脈硬化疾患の増加によることが、大きな原因の一つであると考えられている。したがって、糖尿病性腎症に高血圧性腎硬化症が併存した形のCKDが多くなっている。以上の背景から、最近では「糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD)」という概念が生まれ、今後は定着していくものと思われる。ここで注意が必要なことは、糖尿病を併存している腎疾患がすべてDKDではないと認識すべきということである。たとえば、多発性嚢胞腎によるCKD患者に糖尿病が併存した場合、糖尿病合併CKDとなる。つまり、DKDは、糖尿病による微小血管症の典型である糖尿病性腎症と、大血管症である腎硬化症を包括する概念であることをイメージする必要がある²⁾ (図1)。

II. 糖尿病性腎症の早期診断とバイオマーカー

1. バイオマーカー

糖尿病患者において、良好な血糖管理が腎症発症の抑制になることは、Kumamoto研究³⁾をはじめ、いくつかのランダム化比較試験で明らかとなっている。さらに早期腎症に対する厳格な血糖管理は顕性腎症以降

—Key words—

糖尿病性腎症, 慢性腎臓病, 糖尿病性腎臓病

*Daijo Inaguma : 藤田医科大学 腎臓内科学

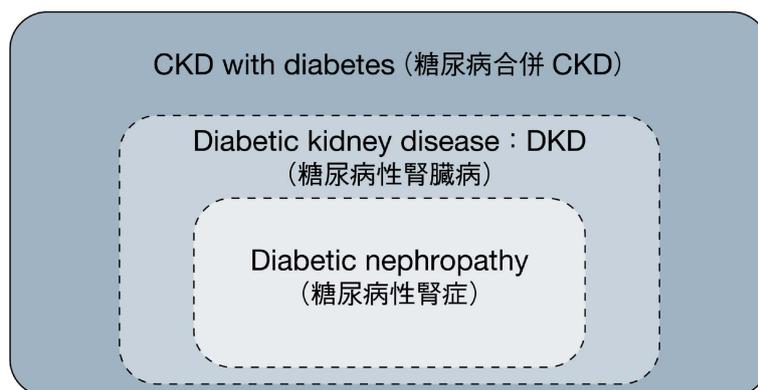


図1 糖尿病性腎臓病の概念図

(エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2018より抜粋)

糖尿病による病態が腎機能の原因ではあるが、尿タンパクを認めないような非典型例を含めた概念である。明らかな他の腎疾患が存在する場合とは分けて考える。

への進行を抑制することも示されている。2014年糖尿病性腎症病期分類と CKD 重症度分類との関係を表1に示す^{3,4)}。いずれの分類においても、微量アルブミン尿の重要性が伺える。微量アルブミン尿は早期腎症の臨床的に優れたバイオマーカーとの位置づけで、頻用されている。バイオマーカーとは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と定義されており、広義には日常診療で用いられるバイタルサインや、生化学検査、血液検査、尿検査、腫瘍マーカーなどの各種臨床検査値や画像診断データなどが含まれる。またゲノム解析やプロテオーム解析が進んできたことによって、DNA や RNA、生体蛋白等に関連したさまざまなバイオマーカーが見出されている。バイオマーカーの役割は①疾患の危険度の評価②早期の非侵襲的なスクリーニングと診断③疾患の層別④予後予測および治療介入に対する反応性評価とされている。糖尿病性腎症を含む CKD は、①末期腎不全の予備軍②心血管病のリスクの問題点がある。したがって、CKD の治療および管理目的は上記2つのエンドポイントに達しないということである。しかしながら、ある程度進行した CKD に関しては、大きく経過を変えることは不可能である。そのため、治療介入によって可逆性である早期の段階での見極めが重要である。早期の段階で予後を見極め、適切な介入によって、疾患を進行させないようにするのが理想的であり、その見極めに有用なバイオマーカーが発見できれば、患者にとって福音となる。

2. 理想的なバイオマーカー

腎疾患の診断は、血清クレアチニン、尿素窒素、一般的な尿検査ならびに画像による形態評価などから、日常診療上は行われているが、正確性の観点からは不十分である。一方、腎生検は、診断に関してはゴールドスタンダードではあるが、侵襲的であり施行可能な症例は限定的である。糖尿病性腎症における理想的なバイオマーカーとは、腎障害が不可逆的な状況に陥る前に、さらにはアルブミン尿が検出される前に、簡便かつ廉価で検出されるものであるが、現時点でこれを完全に満たすものはない。さらに糖尿病は古典的にも心血管病の強い危険因子であり、腎予後のみならず心血管病についてのバイオマーカーとしても利用可能であればより理想的となる。これまでも糖尿病性腎症としてのバイオマーカーは、尿中あるいは血清を含めて、いくつか報告され検証されてきたので、以下に詳細を記す(表2)⁵⁾。示したバイオマーカーの多くは、正常アルブミン尿の病期から出現し、以後のタンパク尿や腎機能低下を予測することに役立つ。しかしながら、現時点でリアルワールドにおける臨床において、活用できるものは極めて少なく、まだまだ研究の段階であることは否めない。今後は、バイオマーカーとして優れたものであることに加え、通常の臨床に浸透しうるマーカーの登場に期待したい。

Ⅲ. 糖尿病性腎症の治療

1. 治療目標

糖尿病性腎症の治療目的は、①心血管系合併症発症伸展の予防ならびに生命予後の改善②腎機能低下の抑

表1 糖尿病性腎症病期分類（改訂）とCKD重症度分類との関係

	A1	A2	A3
	正常アルブミン尿 30未満	微量アルブミン尿 30-299	顕性アルブミン尿 300以上
G1 (≥90)	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
G2 (60-89)			
G3a (45-59)			
G3b (30-44)			
G4 (15-29)	第4期(腎不全期)		
G5 (<15)	透析		
	第5期(透析療法期)		

表2 糖尿病性腎症の発症と進行に関するさまざまなマーカーの特徴の要約（稲熊ら，日腎会誌59，2017改変）

表マーカー	サンプル	特徴	
糸球体障害マーカー			
アルブミン	尿	微量アルブミン尿の病期内の尿中アルブミン値は、末期腎不全の予測になる。ばらつきが大きく糖尿病性腎症の特異度が低い。自然退縮、微量アルブミン尿期内の $\Delta AER \neq \Delta GFR$	
IV型コラーゲン	尿	糖尿病性腎症早期からみられる。組織変化に一致する	
セルロプラスミン	尿	アルブミン尿出現前から尿中排泄が増える	
GFR		腎機能の最良の指標。正常高値内の GFR を推測する正確な方法はまだない。	
尿管障害マーカー			
NGAL	尿	尿中アルブミン排泄が出現する以前から尿中への排泄が増加する。	
$\alpha 1$ -MG	尿	比較的廉価で測定可能。	
KIM-1	尿	糖尿病性腎症早期の病態である糸球体過剰濾過においても尿中排泄が増加する。	
L-FABP	尿	測定が保険収載されており、一般臨床現場でも評価可能。正常アルブミン尿の糖尿病患者で尿中排泄量が増える。	
アンギオテンシノーゲン	尿	正常アルブミン尿の糖尿病患者で尿中排泄量が増える。	
シスタチン C	尿	筋肉量、年齢ならびに性別の影響を受けず、早期腎機能障害のマーカーとして、実臨床で利用される。	
NAG	尿	腎疾患の鑑別に日常臨床においても頻用される。	
炎症性マーカー			
炎症性サイトカイン	IL-6	血液・尿	糖尿病性腎症発症前あるいは早期から、血清レベルならびに尿中排泄が増加する。
	IL-8	血液・尿	
	IL-18	血液・尿	
	IP-10	血液・尿	
	TNF- α	血液・尿	
	TNF- α 受容体	血液	
成長因子	TGF- β	尿	治療により尿中排泄が減少する。
	CTGF	血液・尿	尿中アルブミン排泄ならびに GFR と関連がある。末期腎不全あるいは死亡との関連。
接着分子	ICAM-1	血液	尿中アルブミン排泄あるいは微量アルブミン尿発生と関連している。
	VCAM-1	血液	
Fetuin-A	血液・尿	アルブミン尿と GFR 低下に関連。	
可溶性 CD40 リガンド	血液・尿	糖尿病性腎症発症前に上昇する。	
ヒト $\alpha 1$ 酸性糖蛋白質	尿	糖尿病患者の正常アルブミン尿期から尿中排泄量が増加する。	
酸化ストレスマーカー			
8-OHdG	尿	糖尿病性腎症の進行と関連。	
ペントシジン	血液	微小血管病変と関連。	
尿酸	血液	治療ターゲットになり得る。尿酸値を対象とした腎疾患転帰介入試験が依然必要。	

制（末期腎不全への進行速度抑制）の2点が挙げられ、これはまさにCKDの治療目的とも一致する。糖尿病性腎症に対する集約的治療に関しては、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」に記載されている²⁾。これによると、生活習慣の修正（適切な体重管理、運動、禁煙、塩分制限食など）、血糖管理（HbA1c 7.0%未満）、血圧管理（130～80mmHg未満）、脂質管理（LDLコレステロール120mg/dL未満、HDLコレ

ステロール40mg/dL以上、中性脂肪150mg/dL未満）を推奨するとされている。塩分制限に関しては、従来のように1日6g未満が推奨され、それでも血圧が目標値に達しない場合、降圧剤を使用する。降圧剤の選択に関しては、「高血圧治療ガイドライン2014」などのガイドラインに記載されているように、糖尿病性腎症に関しては、数々のエビデンスのあるレニン・アンギオテンシン（RA）系抑制薬を第一選択に使用する⁶⁾。

糸球体におけるアンジオテンシンⅡ受容体は、主に輸出細動脈に存在する。糖尿病性腎症をはじめとするCKDでは、RA系が全身あるいは腎局所で亢進し、輸出細動脈を収縮させることで、糸球体血圧を上昇させ過剰濾過をまねき、最終的には糸球体硬化を引き起こす。したがって、RA系抑制薬を使用し、糸球体血圧を低下させることで腎保護につながる。RA系抑制薬のみで十分な降圧が得られないこともあり、その場合にはカルシウム拮抗薬あるいは利尿薬を併用する。

2. CKDを有する糖尿病性腎症の血糖管理

先述したように糖尿病性腎症患者における血糖管理はHbA1c 7.0%未満を目標にするが、いくつかの問題点がある。本目標値は早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するエビデンスはあるが、低血糖が起りやすく、はたしてイベント抑制につながるのか、逆に生命予後を悪化させているのかについて不明な点が多い。また、CKDに合併する腎性貧血は、腎から分泌されるエリスロポエチンの相対的な不足により発症するが、尿毒症環境下における赤血球寿命の短縮も一因であり、そのためにHbA1cは過小評価されやすくなり、真の管理を反映しない可能性もある。そのためにグリコヘモグロビンを評価に使用することもある。

3. 薬物治療

経口糖尿病薬には腎障害時に使用できない、あるいは用量調整が必要な薬剤が少なくないので、処方の際には慎重を期する⁷⁾(表3)。DPP4阻害薬は、最も使用頻度の高い薬剤であり、低血糖が少なく安全性の高いことが特徴であるが、腎機能低下時の薬物代謝に関しては、薬剤の種類によって異なるので注意を要する。また最近、使用頻度の高くなった薬剤にSGLT2阻害薬がある。本薬剤は、糸球体で濾過されたグルコースの尿細管での再吸収を阻害することで血糖降下作用を

発揮する。現時点では腎機能の中等度以上低下したCKD患者に対しては使用されないが、いくつかの臨床研究において、糸球体輸入細動脈拡張を抑制し糸球体血圧を低下させることによる腎保護作用が想定されており、今後の研究結果に期待したい。

おわりに

糖尿病性腎臓病という新たな概念が登場し、ますます包括的な管理の重要性が認識されつつある。糖尿病に対し以前と比較して、腎機能障害時でも使用できる薬剤が増え、管理は良くなっているように思われるが、未だに透析導入の第一原因であることに変わりなく、今後も腎領域における最重要病態の一つである。

文 献

- 1) Yokoyama H, et al : Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes : the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1212-1219.
- 2) 東京医学社 : エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 日本腎臓学会, 2018 ; 104-110.
- 3) 糖尿病性腎症合同委員会 : 糖尿病性腎症病期分類2014の策定(糖尿病性腎症病期分類改訂)について, 日腎会誌, 2014 ; 56 : 547-552.
- 4) 東京医学社 : CKD診療ガイド, 日本腎臓学会, 2012 ; 1-4.
- 5) 稲熊大城, 他 : 特集・糖尿病性腎症 バイオマーカーの進歩, 日腎会誌, 2017 ; 59 : 65-73.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2014, 67-72.
- 7) 和田隆志 : 糖尿病性腎臓病の診かた, 考えかた, 中外医学社, 2018 ; 166-167.

表3 経口血糖降下薬と腎機能障害（和田隆志編集 糖尿病性腎臓病の診かた、考えかた・CKD診療ガイド2012・各社添付文書およびインタビューフォームより）

	薬剤名		Ccr (mL/分)			透析
	一般名	製品名	>50	10~50	<10	
スルホニル尿素 (SU) 薬	グリベンクラミド	オイグルコン, ダオニール	1.25~10mg 分1~2	重篤な腎機能障害患者は禁忌 (腎機能が低下すると一定の臨床効果が得られない上、低血糖等の副作用を起こしやすいため)		
	グリクラジド	グリミクロン	20~160mg 分1~2			
	グリメピリド	アマリール	維持量 1~4 mg 最大投与量 6 mg 分1~2			
速効型インスリン 分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス	270~360mg 分3 食直前	減量の必要ないが 慎重投与	禁忌	
	ミチグリニド	グルファスト	15~30mg 分3 食直前	慎重投与であるが、血糖値を モニターしながら投与可能		
	レバグリニド	シュアポスト	0.75~3 mg 分3 食直前	腎機能正常者と同じだが、 重度の腎障害では慎重投与		
α グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	150~300mg 分3	腎機能正常者と同量を慎重投与		
	ボグリボース	ベイスン	0.6~0.9mg 分3			
	ミグリトール	セイブル	150~225mg 分3			
ビグアナイド系薬	メトホルミン	メトグルコ	500~2,250mg 分2~3	Ccr<45mL/分：慎重投与 Ccr<30mL/分：禁忌		
	プロホルミン	ジベトス	100~150mg 分2~3	Ccr70mL/分未満は、血糖値のみならず 乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌		
チアゾリジン薬	ビオグリタゾン	アクトス	15~45mg 分1	慎重投与	我が国では禁忌（海外 では常用量で使用可能）	
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	グラクティブ, ジャヌビア	50~100mg 分1	30≤Ccr<50：25~50mg 分1 Ccr<30：12.5~25mg 分1		
	ビルダグリブチン	エクア	50~100mg 分1~2	腎機能正常者と同じか50mg 分1を慎重投与		
	アログリブチン	ネシーナ	25mg 分1	Ccr≥30：12.5mg 分1 Ccr<30：6.25mg 分1	6.25mg 分1	
	リナグリブチン	トラゼンタ	5 mg 分1	腎機能正常者と同じ		
	テネグリブチン	テネリア	20~40mg 分1	腎機能正常者と同じ		
	アナグリブチン	スイニー	200~400mg 分2	Ccr<30mL/分：100mg 分1		
	サキサグリブチン	オングリザ	2.5~5 mg 分1	Ccr<50mL/分：2.5mg 分1		
	トレラグリブチン	ザファテック	100mg 1週間に1回	30≤Ccr<50：50mg 1週間に1回 Ccr<30：禁忌		
	オマリグリブチン	マリゼブ	25mg 1週間に1回	重度腎機能障害（eGFR<30mL/分/1.73m ² 相当） では 12.5mg 1週間に1回		
SGLT2 阻害薬	イブラグリフロジン	スーグラ	50~100mg 分1	中等度腎機能障害：投与の必要性を慎重に判断 (効果が十分に得られない可能性あり) 高度腎機能障害：使用しない(効果が期待できない)		
	ダバグリフロジン	フォシーガ	5~10mg 分1			
	ルセオグリフロジン	ルセフィ	2.5~5 mg 分1			
	トホグリフロジン	アブルウェイ, デベルザ	20mg 分1			
	カナグリフロジン	カナグル	100mg 分1			
	エンバグルフロジン	ジャティアンス	10~25mg 分1			

糖尿病網膜症の最新治療

草 場 喜 一 郎*

内 容 紹 介

糖尿病網膜症は我が国における後天的失明原因の第3位（1位：緑内障）であり、特に就労年齢における失明や視力低下の主原因であることが問題である。厚生労働省が実施した「2016年国民健康・栄養調査」によると、我が国における糖尿病患者数が1,000万人に上ったことが分かり、調査を開始してから最多となった。糖尿病患者数の増加にともなって糖尿病網膜症を合併する患者数が増加しており、糖尿病患者の約35%が網膜症を合併しているとのメタアナライシスの報告がある¹⁾。また、世界の糖尿病患者は爆発的に増え続けている。国際糖尿病連合（International Diabetes Federation: IDF）によると、糖尿病患者数は2014年の段階で4億2,200万人に達し、1980年の1億800万人から4倍近くに増加した。世界で、約9,300万人の糖尿病網膜症患者がおり、そのうち1,700万人は増殖糖尿病網膜症と推計される¹⁾。増加の一途をたどる糖尿病網膜症による失明、視力障害を抑制することが社会的に求められている。

は じ め に

近年、糖尿病網膜症の診断、治療の進歩により、失明を回避することが可能になりつつあり、治療目標が失明抑制から視力改善へ変化してきている。糖尿病網膜症の病態、診断について述べた上で、最新治療につ

いて、治療の歴史を振り返りながら、わかりやすく解説する。

I. 糖尿病網膜症の病態

長期間累積した高血糖に伴う代謝異常やサイトカインの発現異常により、血管壁構成細胞（内皮細胞、周皮細胞）や血液性状の変化をきたし、網膜微小循環が障害される疾患である。

II. 糖尿病網膜症の病期と診断

糖尿病網膜症の病期は、①単純糖尿病網膜症、②増殖前糖尿病網膜症、③増殖糖尿病網膜症に分類される。

①では毛細血管閉塞や毛細血管拡張をきたし、毛細血管瘤、網膜出血（点状・滲み状）、網膜浮腫、網膜内滲出物（硬性白斑）を認める（図1）。②になると網膜内細動脈の血管閉塞による虚血変化を伴う血管異常（網膜内細小血管異常：intraretinal microvascular abnormalities (IRMA)）と虚血が原因で網膜神経線維層に出現する軟性白斑を認める（図2）。更に虚血が進行し、網膜新生血管が生じると③と診断されるようになる。虚血による血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）などの放出により、網膜上に新生血管が出現し、その新生血管が破綻すると、網膜前出血や硝子体出血を生じる（図3）。また、新生血管同士をつなぐ線維性の膜（線維血管増殖膜 fibrovascular membrane: FVM）が網膜表面に張り、網膜を牽引すると牽引性網膜剥離を起こす（図4）。さらに病態が悪化し、新生血管が眼内の水（房水）の排出路である隅角にも発生すると、眼圧が上昇し、非常に難治な新生血管緑内障を引き起こす（図5）。

一方、いずれの病期でも起こり、主に比較的若い労

—Key words—
網膜光凝固、硝子体手術、抗 VEGF 治療、ステロイド局所投与

* Kiichiro Kusaba : 愛知医科大学医学部 眼科学講座

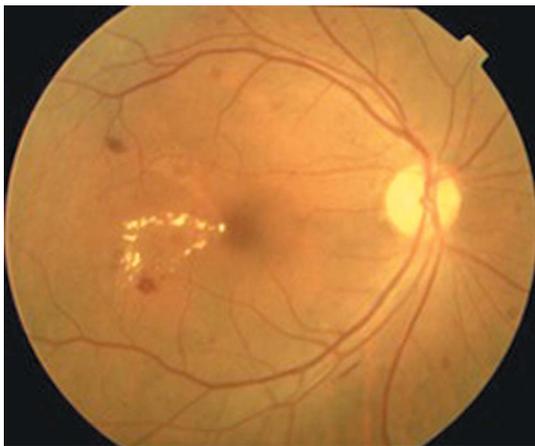


図1 単純糖尿病網膜症



図4 牽引性網膜剥離



図2 増殖前糖尿病網膜症

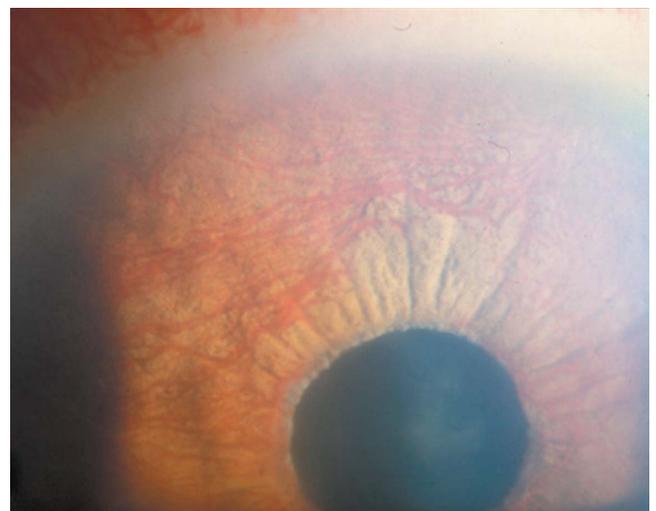


図5 新生血管緑内障



図3 硝子体出血



図6 糖尿病黄斑症

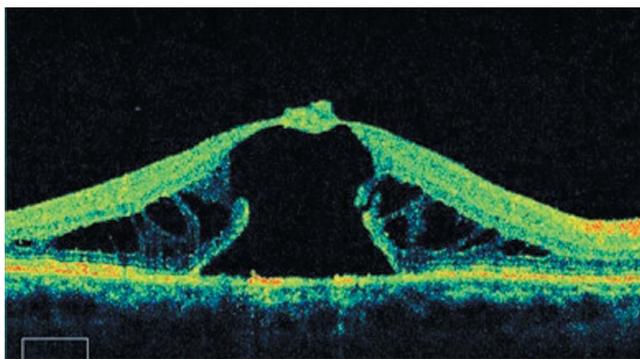


図7 糖尿病黄斑症のOCT画像

働世代の視力障害の原因として近年増加している糖尿病黄斑症が注目を浴びている。糖尿病黄斑症は網膜の中心に存在し、視力を司る重要な部位である黄斑部に、細胞内・細胞外浮腫が起こっていることを指す(図6)。その病態は、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現亢進が主な原因であり、他の炎症性サイトカインとともに血管透過性亢進に深く関与している。糖尿病黄斑症は毛細血管瘤からの漏出による局所性浮腫と網膜毛細血管全体からの漏出+網膜色素上皮細胞による水分吸収障害によるびまん性黄斑浮腫とに分類される。

糖尿病黄斑症の診断は従来、検眼鏡による眼底検査と蛍光眼底造影しかなかったが、1990年代後半に光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)が登場し、飛躍的に進化した。OCTは、1990年に山形大学の丹野らによってその原理が提唱されたことに始まる。1997年にはOCT(time-domain OCT)が臨床的に使用可能になり、黄斑浮腫など眼底疾患の定量評価と言う画期的な変革をもたらした。さらに2006年には深さ分解能がより向上し、スキャン時間が大幅に少なくなったSD-OCT(spectral-domain OCT)が実用化され、より詳細な病態の把握が可能になった(図7)。

Ⅲ. 糖尿病網膜症の治療

糖尿病網膜症の治療の基本は、血糖コントロール、高血圧の加療などの内科的治療を行うことである。それにより単純糖尿病網膜症から増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症への進行を抑制することができる。血糖コントロールが網膜症の発症・進展を抑制することは、 Wisconsin糖尿病疫学研究(WESDR)にて示された²⁾。また、UKPDS(United Kingdom prospective Diabetes Study)³⁾の強化療法群、Kumamoto Study⁴⁾においてHbA1c 6.9%未満の患者、DCCT(Diabetes

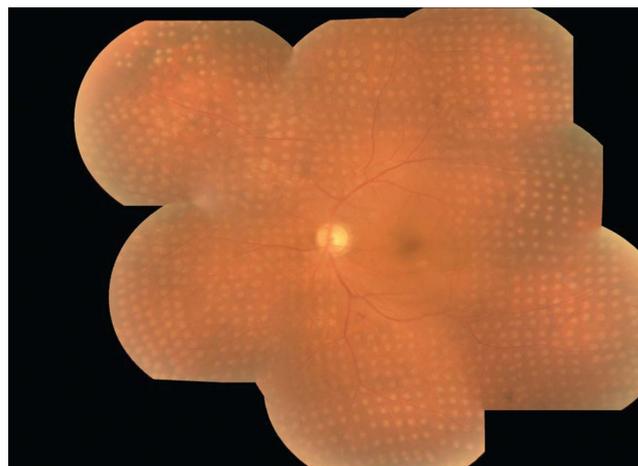


図8 PRP施行された糖尿病網膜症

Control and Complications Trial)⁵⁾にてHbA1c 7.0%未満I型糖尿病患者の糖尿病網膜症進展が有意に抑制されたと報告している。HbA1c 7.0%未満は細小血管合併症を抑制するための目標値となっており、日本糖尿病学会は「熊本宣言2013」としてコントロール目標値として発表した。

増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症に対しては上記の内科的な治療に加えて、眼科での治療が必要になる。眼科的治療には1. 網膜光凝固、2. 硝子体手術、3. 抗VEGF療法、4. ステロイド局所投与が主に行われている。

上記の眼科的治療をその歴史を振り返りながら、現在行われている最新治療を述べる。

1. 網膜光凝固

網膜光凝固術は増殖前糖尿病網膜症、増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症が適応になる。特に増殖糖尿病網膜症は病期の進行抑制、失明予防の観点から汎網膜光凝固(pan retinal photocoagulation: PRP)の適応となる(図8)。

眼科領域では早くからレーザーによる治療が導入され、1960年代にはMeyerらが網膜治療としてのキセノン光凝固の有効性について報告している⁶⁾。1971年にはアルゴンレーザーが登場し、DRS(Diabetic Retinopathy Study)⁷⁾やETDRS(Early Diabetic Retinopathy Study)⁸⁾といった無作為比較試験により糖尿病網膜症の進行抑制におけるPRPの正当性が示された。我が国では1994年に糖尿病網膜症に対する網膜光凝固の適応と実施基準が厚生省から示され⁹⁾、わが国における糖尿病網膜症治療のスタンダードとして広く臨床の場で行われている。



光凝固前
黄斑浮腫と硬性白斑を認める

光凝固後
黄斑浮腫と硬性白斑が消失した

図9 局所性浮腫への光凝固

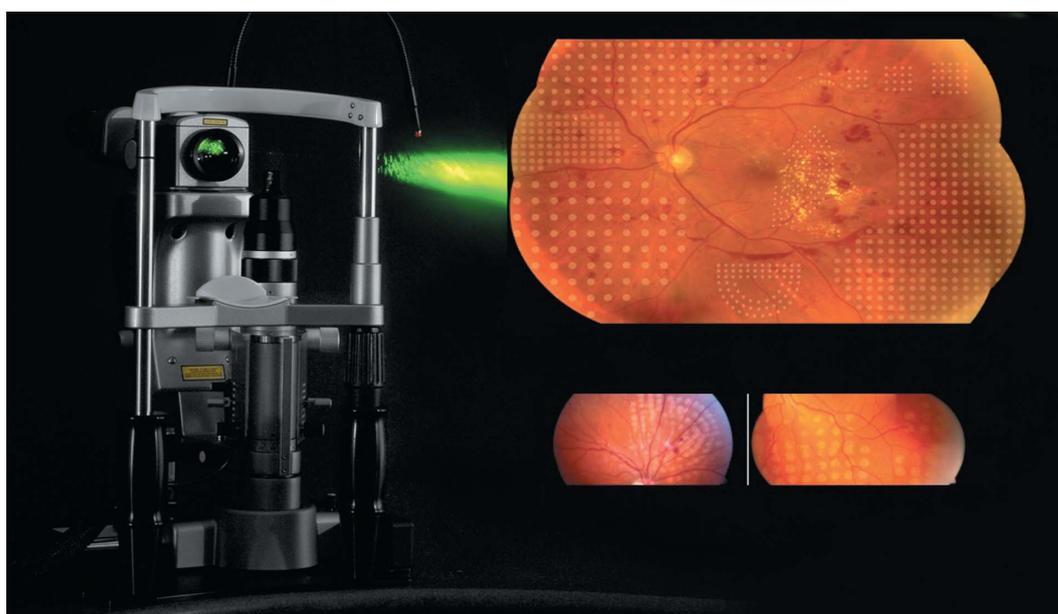


図10 パターンキャンニングレーザー

また、近年増加傾向にある糖尿病黄斑症も治療対象になっており、局所性浮腫に対しては毛細血管瘤への直接凝固が治療適応であり(図9)、びまん性浮腫に対しては黄斑部への閾値下凝固が近年注目されている。

PRPの有効性は上記で述べたが、治療時間の長さや患者の疼痛が問題であった。その問題点を軽減できる新しいタイプのレーザーであるパターンキャンニングレーザーが2006年に登場した。パターンキャンニングレーザーは短時間・高出力照射を特徴としており、1回の照射であらかじめ設定されたパターンを用いて網膜光凝固を行うことができる光凝固装置である(図10)。ショー

トパルスを用い連続照射のすることの最大の利点は、一度の操作で複数のスポットを得られることであり、結果として手術時間が大幅に短縮される。また、脈絡膜への熱放散が抑えられることにより、照射時の患者疼痛が軽減される^{10,11)}。

このように、糖尿病網膜症に対する網膜光凝固はさまざまなエビデンスがあり、日常的に行われている治療法であり、現在も進歩をみせている治療といえる。

2. 硝子体手術

硝子体手術は網膜光凝固の時期を逸したり、施行しても病態の進行が抑制できないときは唯一の治療法と

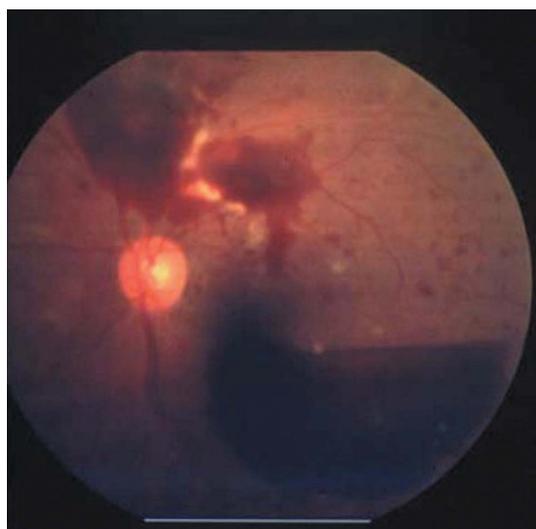


図11 網膜前出血

なる。以下に手術適応の病態と概略を述べる。

(1) 出血

増殖糖尿病網膜症における硝子体出血（図3）や黄斑部網膜前出血（図11）で吸収不良の場合、適応となる。

(2) 牽引性網膜剥離

牽引性網膜剥離が黄斑部に及ぶ場合（図4）は、可及的速やかに硝子体手術を施行することが望ましい。網膜裂孔を併発した牽引性網膜剥離は急速に網膜剥離が進行するため、早期に硝子体手術を施行する必要がある。

(3) 新生血管緑内障

治療の基本はまず可能な限り汎網膜光凝固を行うことである。眼底に出血や網膜剥離を認め、光凝固が施行できない場合は硝子体手術を行う。

(4) 糖尿病黄斑症

糖尿病黄斑症の治療は現在、抗 VEGF 薬眼内投与が第一選択となっているが、十分な治療効果が得られない症例で、黄斑上膜の存在、硝子体皮質の存在ならびに牽引がある場合には硝子体手術が適応になる。

i) 硝子体手術の進化

硝子体手術の歴史は、1971年に米国のマイアミ大学のロバート・マカマー教授が硝子体手術装置を世界に先駆けて開発し、臨床応用に成功したことに始まりまる。当時は17G (1.3mm) のポートシステムによるもので、その後まもなく、灌流・吸引・照明を3つに分けた20G (0.89mm) の3ポートシステムが完成して、約30年間変わらない硝子体手術が行われてきた。2002年に DeDuan らが25G (0.5mm) システムを開発し¹²⁾,



図12 20G 23G 25G 27G 硝子体カッター

さらに2005年 Eckardt らによる23G (0.63mm) システム¹³⁾、2010年 Oshima らによる27G (0.4mm) システム¹⁴⁾が開発され、現在の経結膜的アプローチによる小切開硝子体手術が普及し、低侵襲化が進んできている（図12,13）。

さらに、硝子体切除に使用する硝子体カッターの高速化と切除効率の向上や術中眼内圧制御システムの開発など硝子体手術装置の進化、術中の広角眼底観察システムの登場、キセノン光源の開発やシャンデリア照明など眼内照明の進化により、術野全体をより良く観察することで、安全かつ効率的な手術が可能になっている。

ii) 硝子体手術の適応の変化

上記のような硝子体手術の進化に伴い、手術適応に変化をもたらした。手術侵襲が軽減し、合併症も予防できるようになったため、適応が前倒しになって、重症化するまでに手術を行うことができるようになってきた。また、1990年代初頭には硝子体手術における牽引性網膜剥離の症例の割合が多かったが、その割合は減少し、糖尿病黄斑症の症例が増加してきている（表1）。その理由としては、内科と眼科の病診連携が強化され、早期のうちに眼科受診する率が増えたこと、レーザー光凝固装置が一般開業医にまで普及したことなどが考えられる。

3. 抗血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）療法

VEGF は二量体からなる糖蛋白で、血管内皮細胞に特異的に作用する。VEGF は血管新生作用と血管透過性亢進作用があり、増殖糖尿病網膜症のみならず糖尿病黄斑症でも眼内の VEGF が増加していることが明らかになっている^{15,16)}。

2014年にわが国でも抗 VEGF 薬が糖尿病黄斑症の

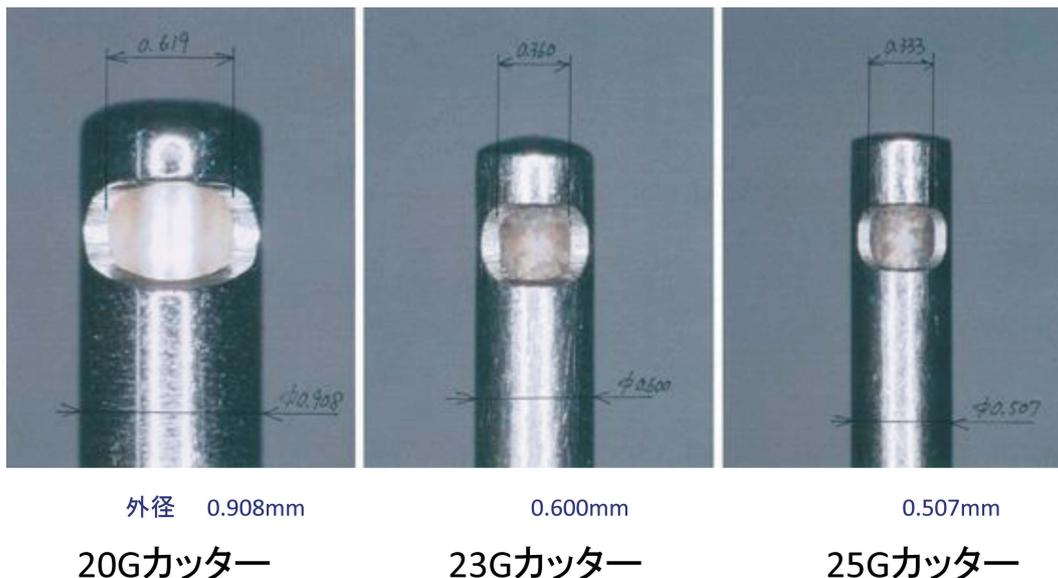
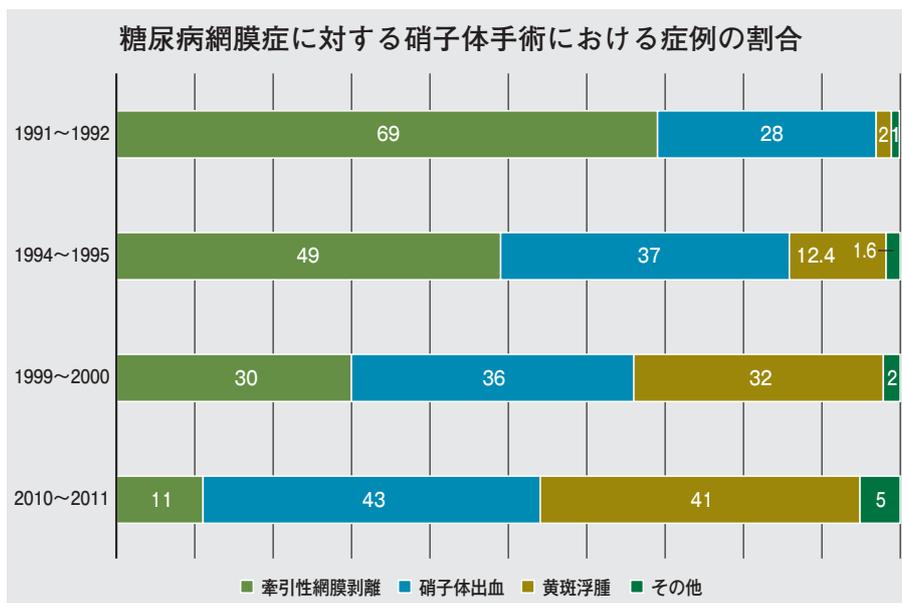


図13 硝子体カッターの口径の比較

表1 糖尿病網膜症の術式の変遷



適応になり、糖尿病黄斑症の治療の主流となっている。2017年3月現在、わが国で使用が認可されている抗VEGF薬は、ラニビズマブ（ルセンチス®）とアフリベルセプト（アイリーア®）の2剤で、適応外使用としてベバシズマブ（アバスタチン®）を使用している施設もある。

ラニビズマブはリガンドである VEGF に対する抗体の一部（Fab）であり（ベバシズマブは全長抗体）、

VEGF-A の全アイソフォームを阻害するように設計されているのに対し、アフリベルセプトは VEGF レセプターの一部ドメインを模した合成たんぱく質で、VEGF-A 以外に PlGF や VEGF-B とも結合能があり、親和性も100倍以上高いため、糖尿病黄斑症の治療における有意性が期待されてきた。

近年報告された糖尿病黄斑症患者におけるベマシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトの硝子体内投

与での他施設共同無作為比較試験の結果では、1年経過時に視力改善度はアフリベルセプトが有意差をもって良好であった¹⁷⁾。しかし、同研究の2年後の視力改善度は有意性がなくなっていた¹⁸⁾。同研究から薬剤間の違いは臨床的にはそれほど違いはないという解釈ができ、今後、糖尿病黄斑症の治療は抗 VEGF 薬の違いを検討するより、他の治療のオプションとの併用を検討すべきかもしれない。さらに、抗 VEGF 薬は薬価が高額であり、治療には継続投与が必要なことから経済的な問題も懸念される。

4. ステロイド局所投与

現在のステロイド局所投与の対象は糖尿病黄斑症である。ステロイドの一種であるトリアムシノロン眼局所投与は2002年に Martidis らが硝子体内注射により黄斑浮腫が改善を報告して以来¹⁹⁾、一般的に行われるようになった。投与方法として硝子体内注射の他に、わが国ではトリアムシノロン Tenon 嚢下注射が多く行われている。2017年にマキユエイド®のテノン嚢下注射が保険適用として許可されて、浮腫の軽減および視力改善に有効である。効果が一時的であること、白内障や眼圧上昇の副作用を生じるリスク（眼内注射>テノン嚢下注射）があることがデメリットである。抗 VEGF 薬が無効であった症例で有効であったという報告もあり、抗 VEGF 薬に対する反応が乏しい症例には積極的に考慮されてよい治療法と考える。

おわりに

以上、糖尿病網膜症の病態、糖尿病網膜症の病期と診断、糖尿病網膜症の治療の進化と最新治療について述べた。近年、糖尿病網膜症の病態の研究結果と、それをもとにした新しい治療法の開発が著しい。今後さらに新治療法が開発されることが望まれる。

文 献

- 1) Yau JW, et al : Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; **35** : 556-564.
- 2) Ronald Klein, et al : Relationship of Hyperglycemia to the Long-term Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1994 ; **154** : 2169-2178.
- 3) UKPDS Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; **52** : 837-853.
- 4) Ohkubo Y, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; **28** : 103-117.
- 5) Skyler JS : Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 ; **25** : 243-254.
- 6) Meyer-Schwickerath RE, et al : Diabetic Retinopathy and Photocoagulation. *Am J ophthalmol* 1968 ; **66** : 597-603.
- 7) Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy : Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987 ; **27** : 239-253.
- 8) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; **98** : 766-785.
- 9) 清水弘一 : 分担研究報告書 : 汎網膜光凝固治療による脈絡膜循環の変化と糖尿病血管新生緑内障のレーザー治療ならびに糖尿病網膜症の光凝固適用及び実施基準. 平成6年度糖尿病調査研究報告書 厚生省 1995 ; 346-349.
- 10) Al-Hussainy S, et al : Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye (Lond)* 2008 ; **22** : 96-99.
- 11) Muqit MM, et al : Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol* 2010 ; **94** : 1493-1498.
- 12) Fujii GY, et al : A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2002 ; **109** : 1807-1812.
- 13) Eckart C : Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Reina* 2005 ; **25** : 208-211.
- 14) Oshima Y, et al : A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2010 ; **117** : 93-102.
- 15) Funatsu H, et al : Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005 ; **112** : 806-816.
- 16) Funatsu H, et al : Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; **116** : 73-79.
- 17) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, et al : Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; **26** : 1193-1203.
- 18) Wells JA, et al : Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema : Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016 ; **123** : 1351-1359.

- 19) Martidis A, et al : Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 920 - 927 .

高齢者糖尿病の管理

梅 垣 宏 行*

内 容 紹 介

人口の高齢化とともに、高齢者糖尿病患者が増加しており、高齢期の糖尿病の診療の機会も増えている。高齢期の糖尿病患者には、高血糖や網膜症・腎症・神経障害などのいわゆる糖尿病性合併症だけでなく、認知機能低下やサルコペニア・フレイルなどの高齢期特有の病態が合併しやすいことに留意する必要がある。また、高齢者では、若・壮年者よりも、病態や機能の個人差が大きくなり、周囲の環境の影響を受けやすくなる。したがって、高齢者に対して quality of life (QOL) の維持・向上につながるような有効な治療を実施するためには、こうした患者の個別の背景を十分に理解することが必須である。

は じ め に

高齢者糖尿病では、インスリン抵抗性やインスリンの追加分泌の低下などにより、食後血糖の上昇が顕著になることが多くなる。また、高齢期の糖尿病患者には、網膜症・腎症・神経障害などの細小血管障害や虚血性心疾患・脳血管障害などの大血管症などだけでなく、認知機能低下・うつやサルコペニア・フレイルなどの高齢期特有の病態が合併しやすいことに留意する必要がある。糖尿病患者に限らず、高齢者においては、身体機能・認知機能・生活機能に個人差が大きくなる

ことが特徴である。また、家族背景・家族関係・経済状況などを含む個人を取り巻く状況にも個人差が大きく、それぞれの事情に応じた個別の対応が求められる。

I. サルコペニア・フレイルの評価

加齢によって、骨格筋が萎縮し、筋力が低下することをサルコペニアとよぶ。サルコペニアでは、身体機能が低下しやすくなり、転倒も増える。また、Quality of life も低下し、死亡率も上昇することが知られている¹⁾。高齢の糖尿病患者では、サルコペニアを合併しやすく、その進行も早い可能性が示唆される。インスリン抵抗性、炎症性サイトカイン、ミトコンドリア機能低下などを介して、サルコペニアと糖尿病は相互に関連している可能性が指摘されている²⁾。インスリンは、蛋白合成を刺激する作用もあり、インスリンの分泌不全やインスリン抵抗性のある糖尿病では、骨格筋の合成も低下しやすい。また、ミトコンドリアの機能低下もサルコペニアに関連している可能性が指摘されている。サルコペニアを基盤として、生理的予備能が低下し、脆弱な状態になって、転倒、ADLの低下、入院、死亡のハイリスク状態になることをフレイルとよぶが、高齢糖尿病患者では、フレイルな状態のものも多くなる。

したがって、高齢糖尿病患者の診察においては、サルコペニア・フレイルの合併にも留意する必要がある。サルコペニアの診断基準を図に示す。サルコペニアの診断には、最終的には筋肉量の測定も必要であるが、歩行速度や筋力などによって、スクリーニングできる。Asian Working Group for Sarcopenia のコンセンサスレポートでは、アジア人の場合、歩行速度0.8m/分、握力は男性26kg、女性18kg をカットオフとすること

—Key words—

認知機能低下, うつ, サルコペニア, フレイル

*Hiroyuki Umegaki :

名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学

が推奨されている⁸⁾。近く改訂版が発表される予定である。

II. 血糖管理目標

高齢の糖尿病患者では、腎機能低下を伴うことが多く、また、糖尿病薬以外にも多くの薬剤を併用した多剤併用（ポリファーマシー）の状態の患者が多い。腎機能低下とポリファーマシーは低血糖のリスクであり、糖尿病の薬物治療の実施にあたっては、特に注意を要する。

また、糖尿病は、認知機能障害のリスクであることもしられているが、認知機能障害がある場合には、服薬のアドヒアランスが不良となりやすく、服薬忘れや過剰服薬のリスクが高く、また、低血糖時の対応も十分にできないことも多いことを認識したうえで、処方を検討する必要があるであろう。

このたび、日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会によって、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が作成された³⁾。この目標では、高齢糖尿病患者を認知機能と身体機能によって3つのカテゴリーに分け、さらに重症低血糖が危惧される薬剤の使用の有無によって2つにわけ、計6つのカテゴリーに分類して、目標を設定した。身体機能・認知機能が正常で重症低血糖が危惧される薬剤も使用されていない場合には、従来通り HbA1c 7.0%未満が血糖コントロール目標となるが、中等度以上の認知症、基本的 ADL の低下、多くの並存疾患・機能障害がある患者で、SU薬、インスリンなどの重症低血糖が危惧される薬剤が使用されている場合には、8.5%未満に緩められる。また、この目標においては、重症低血糖が危惧される薬剤が使用されている場合には、治療目標の下限値も設定されている。

III. 食事療法

高齢者では、普段の食事の内容に個人差が大きく、低栄養の場合と栄養過剰の場合の両方があり得る。したがって、まずは、食事内容の把握が重要である。高齢者では、食べるのが生きがいになっていることも多く、食事指導の際に、一律に一方的な食事摂取制限にならないような配慮も必要とされるであろう。また、エネルギー制限にあまりこだわりすぎず、栄養素をバランスよく摂取できるような指導が有効な場合もある。

高齢糖尿病患者では、認知機能の低下がある場合も多いために、あまり複雑になりすぎずわかりやすい指

導を心掛けるべきである。高齢者では、糖質（菓子、果物）の過剰摂取が比較的多い傾向にあるため、おやつ・間食の減量の指導をするだけでも、効果的なことも経験する。

我が国で実施された高齢者糖尿病の研究である JEDIT study の解析では、野菜を摂取が多いことと HbA1c の有意な低下との間に関連を認めている⁴⁾。従って、例えば、1食あたり生野菜なら両手に一杯、もしくは2皿の野菜料理を摂取するように指導するとよい。

サルコペニア予防のためには、タンパク質の摂取不足にならないような配慮も必要であろう。European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) の推奨によれば、健康な高齢者では、少なくとも 1.0-1.2g protein/kg body weight/day のタンパク質の摂取が必要とされており⁵⁾、極端なダイエットによってタンパク質の摂取の不足にならないように注意が必要である。ただし、腎症を合併した高齢糖尿病患者のタンパク質摂取量については、個々人の状況に応じて個別に判断されるべきであろう⁵⁾。

IV. 運動療法

高齢糖尿病患者における運動療法の意義は、もちろん血糖のコントロールが大きな目的ではあるが、それだけにとどまらず、健康づくり・低力づくりによって QOL の維持・向上をはかり、また場合によっては、運動を通じて社会参加を促し、生きがい形成にもつながるような指導が望まれる。さらに、運動はサルコペニア、フレイルの予防にも重要であり、高齢期の重要な問題の一つである転倒の予防にもつながる。特に病歴の長い高齢糖尿病患者では、下肢筋力の低下が著しいことが報告されており⁶⁾下肢筋力の維持を意識した適切な運動療法が重要となろう。

V. 薬物療法

1) 経口糖尿病薬

高齢の糖尿病患者では、腎機能低下を伴うことが多く、また、糖尿病薬以外にも多くの薬剤を併用した多剤併用（ポリファーマシー）の状態の患者が多い。腎機能低下とポリファーマシーは低血糖のリスクであり、糖尿病の薬物治療の実施にあたっては、特に注意を要する。

また、糖尿病は、認知機能障害のリスクであることもしられているが、認知機能障害がある場合には、服薬のアドヒアランスが不良となりやすく、服薬忘れや

過剰服薬のリスクが高く、また、低血糖時の対応も充分にできないことも多いことを認識したうえで、処方を検討する必要があるであろう。

2) インスリン療法

特に病歴の長い糖尿病患者では、インスリン分泌が低下しているものも多く、経口薬だけでは、血糖のコントロールが困難であったり、さらに、腎機能の低下のために使用可能な経口薬剤に限られるケースもまれではなく、インスリンによる治療の必要が生じることも多い。

高齢者では、腎機能低下、activities of daily living (ADL) 低下、認知機能低下、うつなどの低血糖のリスクを複数もつ患者も多く、特にインスリン治療を行う際には、その適応や持続の方法について慎重に検討し、準備を進める必要がある。

おわりに

高齢期の糖尿病患者については、認知機能低下やサルコペニア・フレイルなどの高齢期に特有な合併症があることを念頭におき、時期にあわせて適切に評価がなされるべきである。また、高齢期の糖尿病患者では、身体・精神心理的な機能や社会的背景の個人差が大きくなるため、その診療においては、それぞれの患者の病態・状態にあった適切な糖尿病の治療の提供がなされるべきである。

文 献

- 1) Takahashi K, et al : Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus : the Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 ; 12 Suppl 1 : 50 – 58.
- 2) Deutz NE, et al : Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging : recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014 ; 33 (6) : 929 – 936.
- 3) 日本糖尿病学会 HP
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=66>
- 4) Yoshimura Y, et al : Relations of nutritional intake to age, sex and body mass index in Japanese elderly patients with type 2 diabetes : the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 ; 12 Suppl 1 : 29 – 40.
- 5) Bauer J, et al : Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 ; 14 (8) : 542 – 559.
- 6) Kalyani RR, et al : Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus : results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Am Geriatr Soc.* 2013 ; 61 (5) : 769 – 775.

臨床トピックス

小児泌尿器科の腹腔鏡手術とロボット支援手術

林 祐太郎* 水野 健太郎* 西尾 英紀*

内容紹介

小児泌尿器科は泌尿器科疾患を患う新生児、幼小児から学童に至るまでの診断から治療を担当している。とくに尿路・生殖器の先天性の疾患の形成術や再建術を中心に行っている。かつては開放手術が中心であったが、21世紀になって内視鏡を用いた低侵襲の手術が普及し、様々な小児泌尿器科疾患が腹腔鏡手術で対応できるようになった。さらに最近では手術支援ロボットの導入により、先天性水腎症や膀胱尿管逆流に対してロボット支援術に着手する施設が登場した。その特徴を示すとともに今後の方向性について概説する。

はじめに

小児泌尿器科では腎・尿路・生殖器の先天異常に対する診断と治療が行われる。尿が膀胱までうまく流れずに腎で滞留し腎機能障害に陥る“先天性水腎症”¹⁾、尿が腎に逆戻りして感染を引き起こす“膀胱尿管逆流”²⁾、精巣が陰囊まで下がらないため不妊症になる“停留精巣”³⁾、尿道と陰茎が未完成のため排尿・性活動に支障を来す“尿道下裂”⁴⁾が代表的な四疾患である。これらの疾患は先天性疾患であるため多くは小児期に診断されるが、疾患や症例によっては小児期には無症状で経過し診断に至らず思春期・成人期になって

発見される場合も少なくない。

これらの小児泌尿器科の主要四疾患の治療方法は手術である。小児泌尿器科手術は20世紀にはどの疾患も開放手術が中心であったが、20世紀終盤に停留精巣の中で触診でも画像診断でも局在を明らかにすることができない非触知精巣に対して、腹腔鏡視が行われて以降、今世紀に入って先天性水腎症や膀胱尿管逆流に対して腹腔鏡手術が普及し、現在では腹腔鏡手術が行われない小児泌尿器科主要疾患は尿道下裂のみになっている。

名古屋市立大学小児泌尿器科チームでは、本邦でも早い時期から侵襲の少ない腹腔鏡手術に積極的に取り組み、厚生労働省が定める“先進医療A”の膀胱尿管逆流防止術を東海地区で初めて導入した。さらに小児に対するロボット支援手術を本邦で初めて成功させた。以降、術後腎機能・排尿機能の回復への影響を開腹手術との比較で評価し、患児に優しい手術として世界に向けて発信し続けている。成人の様々な癌に対するロボット支援手術（ダヴィンチ[®] サージカルシステム使用）が普及する中で、小児医療にロボット手術がどのように貢献できるのかを概説する。

I. 小児泌尿器科領域での腹腔鏡手術

1. 小児泌尿器科腹腔鏡手術の歴史

内視鏡外科領域で胆嚢摘除術などに導入された腹腔鏡手術は、その他の多くの臓器にも普及した。泌尿器科臓器では副腎腫瘍や腎がん、前立腺がんを導入された。成人における腹腔鏡の経験は、これまで開放手術で対応されていた小児泌尿器科領域の先天性疾患に応用されるに及んだ。成人の開放手術においては皮膚切開の長さはその後には殆ど変化することはないが、幼

—Key words—

小児泌尿器科, 腹腔鏡手術, ロボット支援手術, 先天性水腎症, 膀胱尿管逆流

*Yutaro Hayashi, Kentaro Mizuno, Hidenori Nishio :
名古屋市立大学大学院医学研究科 小児泌尿器科学分野

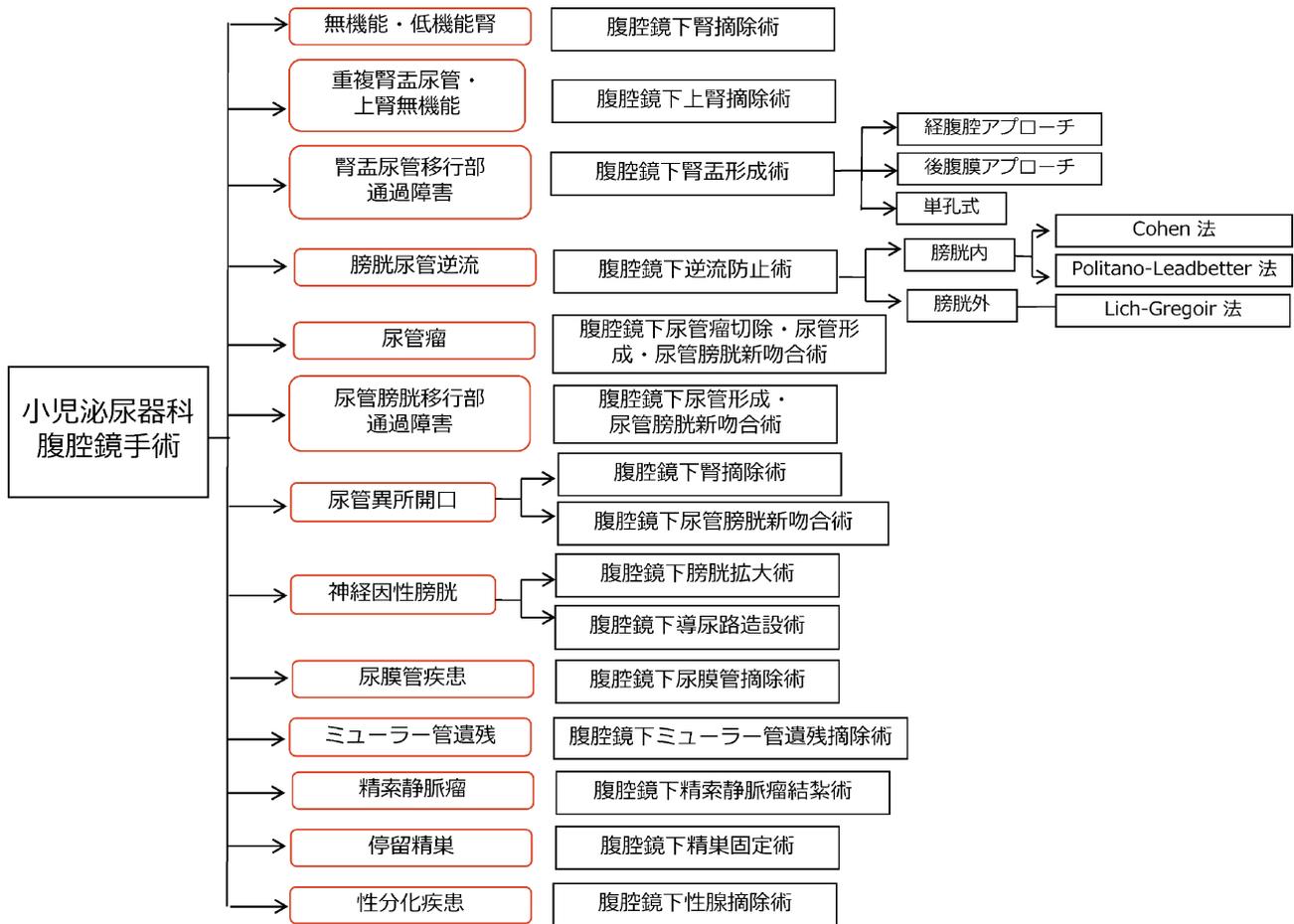


図1 小児泌尿器科領域の腹腔鏡手術

小児では5 cmの皮膚切開創は思春期・成人後には躯幹の成長につれて倍の10cmほどの長さになる。その意味で、孔としての創で手術が完了する腹腔鏡手術は、将来の創の長さの増大が最小限ですむため、幼小児にとっては願ってもない治療手段であった。さらに小児泌尿器科領域では手術治療の対象疾患の殆どが先天性疾患で、これらの手術は体内の局所病変の再建手術・形成術であるため、臓器摘出のために創部を延長切開する必要がない。このように小児泌尿器科領域において腹腔鏡手術は打って付けのものになるはずであった。

しかし腹腔鏡技術の習得にはラーニングカーブがあり相応の修練期間が必要なことに加え、従来から小児泌尿器科医の努力により最小限の皮膚切開で開放手術が達成されていたために、わが国では小児泌尿器科領域の腹腔鏡手術は欧米のように普及しなかった。ところが2012年に先天性水腎症（腎盂尿管移行部通過障害）に対する腹腔鏡下腎盂形成術が保険収載されるに至り、現在までに急速に普及してきた。

2. 小児泌尿器科腹腔鏡手術の現況

小児泌尿器科領域の腹腔鏡手術は腎尿路系、生殖器系それぞれで広く普及している（図1）。

(1) 腹腔鏡下腎摘除術

成人の腎細胞がんに対して腹腔鏡下腎摘除術は既に標準手術となっているが、小児の腎腫瘍の代表である腎芽腫（ウイルス腫瘍）は、診断時にはサイズが腹腔のかなりの部分を占めるほどまで増大していることが多いため、残念ながら腹腔鏡手術の恩恵にあずかることは稀である。腎盂尿管移行部通過障害による水腎症で無機能腎に陥った症例や尿管異所開口で異形成腎の場合に小児に腹腔鏡下腎摘除術は非常に有用である^{5,6)}。腹腔鏡の普及の項でも触れたが、異形成腎は小さいし、水腎症でも無機能に陥った場合は萎縮しているので創部を延長することなくカメラポートなどからそのまま摘出できるからである。

(2) 腹腔鏡下の上腎摘除術・下腎摘除術

重複腎盂尿管の上腎や下腎が無機能に陥っている場合には、無機能のユニットを腹腔鏡下に摘除する。重

複腎盂尿管の上腎所属の尿管が異所開口や尿管瘤の場合でも所属腎の機能が良好な場合には温存し尿管膀胱新吻合術を行う（姉妹尿管は共通鞘のまま新吻合することが多い⁷⁾。

(3) 腹腔鏡下腎盂形成術

腎・尿路の先天性疾患のなかで最も腹腔鏡手術が普及しているのが腎盂尿管移行部通過障害による先天性水腎症である。移行部を切除して腎盂と尿管の連続性を絶ち、お互いの内腔面を広くして端々吻合する dismembered 法と、連続性を維持して移行部の内腔を大きくする non-dismembered 法があり、この操作は開放手術と違いはない⁸⁾。この操作を腹腔内で行う場合と後腹膜腔で行う場合があるが、成功率や合併症率に違いはない。操作孔一つで行う単孔式も採用されている。

(4) 腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術

膀胱尿管逆流に対する腹腔鏡手術には様々な術式があるが、キーポイントの手技は開放手術と共通である。膀胱内操作で粘膜下トンネルを作成する Cohen 法と Politano-Leadbetter 法は厳密な意味では腹腔鏡手術ではなく気膀胱手術である。腹腔手術としては膀胱外で膀胱筋層内に尿管を埋め込む Lich-Gregoir 法が行われる⁹⁾。

(5) 腹腔鏡下尿管形成術

尿管膀胱移行部通過障害による巨大尿管に対しては、気膀胱下で尿管をくりぬき、膀胱内に引き出しそのまま尿管縫縮により尿管形成術を行う。膀胱外（腹腔内）で尿管縫縮を行うことも可能である。尿管瘤の場合はその上蓋を切り取ってから尿管縫縮する。

(6) 腹腔鏡下尿管膀胱新吻合術

尿管異所開口で所属腎の機能が温存に値する場合にはその尿管を開口部より頭側で離断して尿管膀胱新吻合術を行う。尿管膀胱移行部通過障害や尿管瘤は、必要な場合には尿管形成術（尿管縫縮）を行った後に尿管膀胱新吻合術を行う。その術式は前述した腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術と同じである。

(7) 腹腔鏡下膀胱拡大術

神経因性膀胱のため膀胱容量が少なく高圧膀胱の場合、回腸などを利用した膀胱拡大術が腹腔鏡下で行われる。

(8) 腹腔鏡下導尿路造設術

神経因性膀胱で CIC（清潔間欠自己導尿）を行っている患児に対して、虫垂や回腸を利用した導尿路を腹腔鏡下に造設する。臍部あるいは下腹部に導尿チャンネルを作成すれば限られたスペースでも導尿できるた

め患児の QOL が向上する。

(9) 腹腔鏡下尿膜管摘除術

尿膜管疾患（嚢胞や憩室など）を腹腔鏡下に摘除するものである⁴⁾。尿膜管の摘除範囲を可及的下方とするか膀胱頂部までとするかは議論があるが、腹腔鏡下であれば観察範囲が広いのでいずれでも対応可能である¹⁰⁾。

(10) 腹腔鏡下ミューラー管遺残摘除術

前立腺小室などのミューラー管の遺残物を開放手術で摘除する場合、病変が深部にあるため、経腹腔的、経膀胱的、経会陰的のいずれのアプローチであっても到達が容易ではない。腹腔鏡下であれば、前立腺がんの腹腔鏡手術と同じ術野になるため、そのトレーニングを積んだ医師にとっては親しみ深い手術となる。

(11) 腹腔鏡下精索静脈瘤結紮術

精索静脈瘤の根治術には様々なアプローチがある。最近では顕微鏡下の陰嚢部切開による精索静脈瘤結紮術が行われることが多いが、腹腔鏡下精索静脈瘤結紮術も選択肢の一つである。

(12) 腹腔鏡下精巣固定術

停留精巣の中でも非触知精巣に対する最終診断の手段として腹腔鏡は有用である。腹腔鏡で腹腔内に精巣が同定できれば、操作ポートを2本追加することで腹腔鏡下に精巣を陰嚢内に下降・収納・固定することができる^{11,12)}。

(13) 腹腔鏡下性腺摘除術

性分化疾患の性腺の生検を腹腔鏡で行い、性決定に適合しない性腺や機能しない性腺（索状性腺）を摘除するのに、腹腔内の性腺のみならず子宮など内性器の観察が可能な腹腔鏡は非常に有用である^{13,14)}。

II. 小児泌尿器科領域でのロボット手術

1. 小児泌尿器科領域のロボット手術の歴史

米国の海軍における遠隔医療の目的で開発されたロボット手術はまたたく間に欧米に普及した。わが国でも様々な臓器の悪性腫瘍の治療にロボット手術が導入された。とくに生活の欧米化に伴い急増している前立腺がんに対するロボット手術が保険収載されると泌尿器科領域での発展と普及はめざましいものがあつた。膀胱尿管逆流に対する Lich-Gregoir 法による腹腔鏡手術の術野はロボット支援下の前立腺がん全摘除術のそれと共通する部分が多いため、前立腺がんのロボット手術の経験のある術者が着手するのは困難なものではなかった。また腎盂尿管移行部通過障害に対する腹腔鏡下腎盂形成術と体位・術野を同じにするロボット

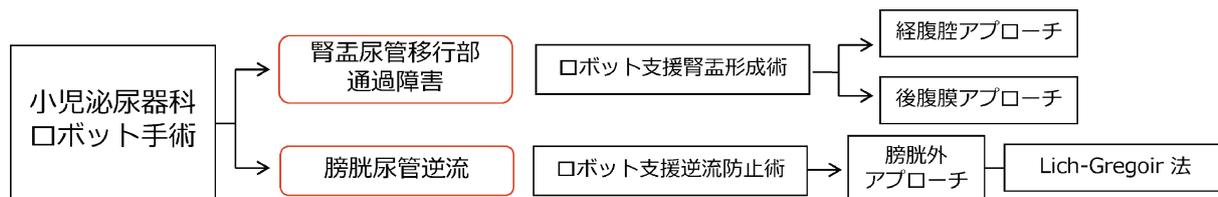


図2 小児泌尿器科領域のロボット手術

支援下腎盂形成術も導入に障害となるものは少なかった。2018年に胃がん、子宮がん、肺がんなどに対するロボット手術が保険収載されたように、小児領域のロボット手術が承認される日が待たれる。

2. 小児泌尿器科領域のロボット手術の現況

小児泌尿器科領域のロボット支援下腹腔鏡手術は、腎尿路系の先天性疾患である腎盂尿管移行部通過障害と膀胱尿管逆流に行われている（図2）。

(1) ロボット支援腎盂形成術

腎盂尿管移行部通過障害による先天性水腎症に対するロボット支援腎盂形成術は、欧米では成人のみならず小児にも普及しているが、わが国では一部で行われている状態にすぎない。腹腔鏡下腎盂形成術と比べて腎盂側と尿管側の端々吻合の時間が有意に短縮されるという利点がある。後腹膜アプローチも可能であるが、操作腔の広さから経腹膜アプローチが中心である¹⁵⁾。

(2) ロボット支援逆流防止術

膀胱尿管逆流に対するロボット支援逆流防止術は気膀胱手術により着手されたが、気膀胱状態の維持が困難なため普及しなかった。しかしLich-Gregoir法は腹腔内操作で行われるためロボット支援逆流防止術の良い適応である¹⁶⁾。

Ⅲ. 名古屋市立大学病院での小児泌尿器科疾患に対する腹腔鏡手術・ロボット手術

1. 名古屋市立大学病院での小児腹腔鏡手術の方法と結果

(1) 名古屋市立大学病院での腹腔鏡下腎盂形成術

先天性水腎症に対する腹腔鏡下腎盂形成術は、Petersらによって1995年にはじめて報告された¹⁷⁾。私たちは2000年から成人に、2005年から小児に対する腹腔鏡下腎盂形成術を開始し現在までに62例に施行しており、導入初期から成功率95.5%と欧米諸国からの成績と遜色ない治療成績を報告してきた¹⁸⁾。

本術式は保険収載されており、施設によって経腹膜



図3 腹腔鏡下腎盂形成術（患側を上にした半側臥位）

アプローチあるいは後腹膜アプローチで行われる。私たちは操作腔が広く、腎盂尿管の切開デザインのしやすさ、および縫合操作の行いやすさ、等の利点がある経腹膜アプローチで行っている。

体位は患側を上にした半側臥位とし、トロカカーは3本（5mm）、気腹圧は8～10mmHgで行っている（図3）。鉗子類との干渉を避けるためにも5mmフレキシブルカメラを使用しており、繊細な操作の際には3mmの剪刀と持針器を使用している。原則として、右側症例では上行結腸の外側腹膜を切開して後腹膜腔へ到達する後結腸アプローチで、左側は腸間膜を切開して後腹膜腔へ到達する経腸間膜アプローチで行っている。

腎盂尿管移行部を露出したら、腹壁から刺入した2-0吸収糸で拡張した腎盂に支持糸をかけ、切開デザインを行う。交差血管（crossing vessel）がある場合や、尿管ポリープ、内因性など、通過障害の原因は多岐にわたるため、症例ごとに適切な切開・縫合デザインを行うことが重要である¹⁹⁾。

腎盂と尿管との縫合は6-0モノフィラメント吸収糸を用いた連続縫合で行っている。また、縫合終了前に、

尿管内に尿管ステントを順行性に留置している。留置したステントカテーテルは3～6週間後に内視鏡下に抜去している。

(2) 名古屋市立大学病院での腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術

膀胱尿管逆流 (VUR) に対する手術治療の gold-standard として開放手術が行われてきたが、近年、創部が小さく、体内組織を外気にさらさない腹腔鏡手術が VUR の低侵襲治療として発展してきている。開放手術に準じて、膀胱内到達法 (Cohen 法や Politano-Leadbetter 法)、膀胱外到達法 (Lich-Gregoir 法) が報告されているが、私たちは2009年から膀胱外到達法による腹腔鏡手術を行っている。本術式には術後の血尿や膀胱刺激症状が少なく、尿道カテーテル留置期間も短い利点があり、導入初期の治療成績は85～100%と良好であった²⁰⁾。現在のところ、膀胱外到達法による腹腔鏡下逆流防止術は保険未収載であるが、厚生労働省の先進医療として私たちは国内2番目の施設に承認され、十分な説明と同意のもとに施行している。

腹腔鏡手術に先立ち、膀胱鏡を用いて患側の尿管内にカテーテルを留置しているが、術中に尿管を同定しやすくなり、術後の尿路閉塞の予防にも役立つ。手術体位は、乳幼児では背臥位、年長児では碎石位で行っている。臍とその左右に5mm トロカーを配置し、気腹圧は8～10mmHg、腹腔鏡用鉗子、剪刀、L字フック電極付き吸引管を用いる (図4)。

腹腔内から膀胱背側へ到達し、腹膜を切開し尿管を同定する。尿管周囲には骨盤神経叢から分枝した排尿筋を支配する神経が走行しており、術後の排尿障害を回避するために愛護的な剥離操作を心がけている。尿管周囲を十分に剥離した後、膀胱漿膜・筋層の切開を行い、この切開部に尿管を埋め込むようにして膀胱筋層を左右から縫合する。十分な長さの尿管を筋層でバックアップすること (detrussorhapy) が逆流の消失に必須の条件と考えられる。留置した尿管カテーテルおよび尿道カテーテルは術後1～数日で抜去し、排尿を確認している。私たちは術後3か月で排尿時膀胱尿道造影を行い、逆流の消失を画像検査で確認している。

2. 名古屋市立大学病院での小児ロボット手術の方法と結果

(1) 名古屋市立大学病院でのロボット支援腎盂形成術
手術支援ロボット (da Vinci[®] サージカルシステム) の進歩に伴い、腎盂尿管移行部通過障害に対して2002年にはじめてロボット支援腎盂形成術が報告された。



図4 腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術
(乳幼児では背臥位、年長児では碎石位)

わが国では2012年に第1症例が行われ、以後、継続的に行われている。私たちは現在までに34例に施行し、うち小児例は15例であった。ロボット支援腎盂形成術の手術適応は開放手術や腹腔鏡手術と同等である。ただ体重10kg未満の小児では腹腔内が狭く、臓器損傷などの有害事象が発生しやすくなる可能性があるため、手術支援ロボットの使用に注意が必要である。また本術式は保険収載されていない術式であることから、医師主導の臨床試験として医学系研究倫理審査委員会の承認のもと施行している。

手術の方法は腹腔鏡手術と同様であり、ロボットアームの干渉を避けるためにも、私たちは経腹膜アプローチで行っている。トロカーはロボット用に3本 (8mm, 12mm)、助手用の1本 (5mm) の計4本で施行している。気腹圧は8～10mmHgで行い、ロボット本体とドッキング後、腎盂尿管移行部を露出し、切開・縫合デザインを行うのは腹腔鏡手術と同様である (図5)。

腎盂尿管縫合には6-0モノフィラメント吸収糸を使用しているが、ロボット支援手術の特徴である3D画像による拡大視野、自由度の高い鉗子、モーションスケール機能を用いた繊細な運針操作が可能となる (図6)。ロボット支援手術でも尿管ステントは順行性に留置しており、3～6週間後に抜去している。

私たちの施設で施行した、腹腔鏡およびロボット支援腎盂形成術の手術成績を表1に示す。いずれも重篤な合併症は認めず、他の報告と比較しても良好な成績と考えられた²¹⁾。私たちのデータでは、ロボット支援手術の治療成績は腹腔鏡手術と同等であり、かつ腎盂



図5 ロボット支援腎盂形成術

(右が術者が操作するコンソール, 左が操作に従って患者の手術を支援するロボット本体)



図6 ロボット支援腎盂形成術のモニター画面

(ダヴィンチが腎盂と尿管とを6-0吸収糸で吻合しているところ)

尿管の縫合時間や気腹時間が有意に短縮していた。海外における複数の比較対照研究によると、ロボット支援手術は従来の手術と同等以上の治療成績であり、入院期間の短縮や合併症の低減に寄与することが示唆されている²²⁾。腎盂形成術は、術中の適切な腎盂・尿管の切離や確実な縫合操作が求められる術式であり、手術支援ロボットの利点を十分に生かすことができる方法と考えられる。

(2) 名古屋市立大学病院でのロボット支援膀胱尿管逆流防止術

膀胱尿管逆流に対するロボット支援手術は、2005年に初めて報告された²³⁾。当初は膀胱内到達法による報告であったが、その後膀胱容量の小さな小児患者では膀胱内に気腹ガスを保つことが困難で、操作腔が制



図7 ロボット支援膀胱尿管逆流防止術のモニター画面
(腹腔内から膀胱筋層を開きその中に尿管を埋めて膀胱筋層を閉鎖しているところ)

限されることが判明した。そのため腹腔という大きなスペースを利用できる膀胱外到達法によるロボット支援手術が広く行われるようになり(図7)、私たちの施設でも2013年から本術式を行っている²⁴⁾。腎盂形成術と同じく本術式は保険収載されていないため医師主導の臨床試験として施行している。

腹腔鏡下膀胱尿管逆流防止術と同様に、手術に先立ち膀胱鏡下で尿管カテーテルを留置しており、臍にカメラ用(12mm)、左右にロボット操作用(8mm)、さらに助手用トロカー(5mm)の4本で手術を行っている。手術方法そのものは腹腔鏡手術と同様であるが、3D拡大画像により、尿管周囲の血管や神経線維を視認しやすくなるため術後の排尿障害の発生率を低減できる可能性がある。同時期に施行した腹腔鏡手術とロボット支援手術の成績を表2に示す。有意差は認めないものの腹腔鏡手術に比べロボット支援手術では手術時間が短縮した。これはロボット支援手術では、膀胱筋層の縫合がより容易となったことが要因と考えられる。手術成績は両術式で同等であり、重篤な合併症なく安全に施行することが可能であった²⁵⁾。

開放手術とロボット支援手術の比較研究はこれまでに4報が報告されており、ロボット支援手術では総手術時間が長い一方、術後疼痛が少なく入院期間が短縮することが報告されている²²⁾。高コストや保険未収載などの課題があるものの、米国では膀胱尿管逆流に対する手術治療のうちロボット支援手術の割合が増加しており、デバイスの進歩に伴い今後さらに普及するものと予測される。

おわりに

現時点では小児先天異常の中でロボット支援手術が

表 1 名古屋市立大学病院における腹腔鏡・ロボット支援腎盂形成術の手術成績

	腹腔鏡手術 (n=30)	ロボット手術 (n=15)	p value
手術時年齢	1 - 13歳	2 - 14歳	—
性別 (男:女)	22 : 8	10 : 5	—
患側 (右:左)	4 : 26	3 : 12	—
再手術症例	0	2 (男 1、女 1)	—
総手術時間 (分)	214.5 ± 34.3	216.9 ± 74.4	N.S
気腹 / コンソール時間 (分)	192.4 ± 34.1	137.7 ± 35.0	p < 0.001
腎盂尿管の 縫合時間 (分)	87.0 ± 14.7	49.7 ± 16.5	p < 0.001
合併症	G1	G1	N.S
成功率 (%)	25 / 26 (96.1)	13 / 14 (92.9)	N.S
2次治療	ロボット手術を行い 治療に成功 (1)	腹痛が改善せず、 尿管ステント留置 (1)	—

表 2 名古屋市立大学病院における腹腔鏡・ロボット支援逆流防止術の手術成績

	腹腔鏡手術 (n=9)	ロボット手術 (n=9)	p value
手術時年齢	1 - 15歳	2 - 25歳	—
性別 (男:女)	6 : 3	4 : 5	0.3428
患側 (片側:両側)	6 : 3	5 : 4	0.6287
VUR grade (尿管)			
I	0 / 13	1 / 15	
II	0 / 13	2 / 15	
III	4 / 13	7 / 15	0.3012
IV	5 / 13	3 / 15	
V	4 / 13	2 / 15	
手術時間 (片側) (分)	192.5 ± 40.5	144.0 ± 40.8	0.1003
(両側) (分)	227.0 ± 39.3	211.5 ± 87.4	0.7237
縫合に要した時間 (分)	46.8 ± 11.1	40.3 ± 12.9	0.2020
出血量 (mL)	4.2 ± 3.7	15.2 ± 31.9	0.2179
成功率 (%)	12 / 13 (92.3)	14 / 15 (93.3)	0.9163

保険収載されている疾患はないため、わが国では残念ながら小児に対するロボット支援手術が普及してはしていない。しかしわが国における最初の小児患者に対するロボット支援手術は腎盂尿管移行部通過障害による小児先天性水腎症に対する腎盂形成術²²⁾と膀胱尿管逆流に対する逆流防止術²⁴⁾であり、泌尿器科疾患に対してであった。現在、開放手術は腹腔鏡手術に推移し

ているが、近い将来に保険収載が得られれば、小児泌尿器科疾患とくに腎・尿路先天異常に対しての手術はロボット支援手術が主流になるだろうと推測される。それまでに私たち小児泌尿器科医としては小児に対して安全で確実なロボット支援手術のシステムが確立できるよう専心したい。

文 献

- 1) 日本小児泌尿器科学会学術委員会編. 小児先天性水腎症 (腎盂尿管移行部通過障害) 診療手引き2016. 日小泌尿会誌. 2016; 25: 1-46.
- 2) 日本小児泌尿器科学会学術委員会編. 小児膀胱尿管逆流 (VUR) 診療手引き2016. 日小泌尿会誌. 2016; 25: 47-94.
- 3) 日本小児泌尿器科学会学術委員会編. 停留精巣診療ガイドライン. 日本小児泌尿器科学会雑誌. 2005; 14: 117-152.
- 4) Hayashi Y, et al: Current concepts in hypospadias surgery. *Int J Urol* 2008; 15: 651-664.
- 5) Nishio H, et al: Laparoscopic nephrectomy for pelvic multicystic dysplastic kidney. *Urology* 2011; 78: 434-436.
- 6) Kojima Y, et al: Laparoscopic nephrectomy for a girl with giant hydronephrosis of a horseshoe kidney. *Int J Urol* 2007; 14: 647-649.
- 7) Iwatsuki S, et al: Detection of ectopic ureteral insertion to vagina with hypoplastic ectopic kidney by three-dimensional computed tomography. *Urology* 2009; 73: 505-506.
- 8) Kojima Y, et al: Laparoscopic dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. *Int J Urol* 2009; 16: 472-476.
- 9) 黒川寛史, 他: 特集 膀胱尿管逆流に対する腹腔鏡下逆流防止術 (膀胱外アプローチ). *臨泌*, 2015; 69: 156-160.
- 10) Kojima Y, et al: Laparoscopic management of urachal cyst in a 9-year-old boy. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 771-774.
- 11) Kojima Y, et al: Laparoscopic orchietomy and subsequent internal ring closure for extra-abdominal testicular nubbin in children. *Urology* 2009; 73: 515-520.
- 12) Kojima Y, et al: Laparoscopic management of nonpalpable testis: new treatment strategy. *J Endourol* 2011; 25: 635-640.
- 13) Mizuno K, et al: Laparoscopic diagnosis and treatment of a phenotypic girl with a mosaic 45, XO/46, X, idic (Y) mixed gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1-3.
- 14) Mizuno K, et al: Transumbilical laparoendoscopic single-site gonadectomy for Turner's syndrome with Y-chromosome mosaicism. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 39-42.
- 15) 水野健太郎, 他: 小児に対するロボット支援手術. *臨泌*, 2015; 69: 192-199.
- 16) 水野健太郎, 他: 膀胱尿管逆流に対するロボット支援逆流防止術; 術式と手術成績. *臨泌*, 2015; 69: 944-949.
- 17) Peters CA, et al: Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 1995; 153: 1962-1965.
- 18) Kojima Y, et al: Comparison of laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in adults and children: lessons learned. *J Urol* 2011; 185: 1461-1467.
- 19) Iwatsuki S, et al: Laparoscopic management for fibroepithelial polyp causing ureteropelvic junction obstruction in a child. *Urology* 2010; 76: 146-148.
- 20) Kojima Y, et al: Ureteral Advancement in Patients Undergoing Laparoscopic Extravesical Ureteral Reimplantation for Treatment of Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2012; 188: 582-587.
- 21) Mizuno K, et al: Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: comparison between pediatric and adult patients-Japanese series. *J Robotic Surg.* 2017; 11: 151-157.
- 22) Mizuno K, et al: Robotic surgery in pediatric urology: Current status. *Asian J Endosc Surg.* 2018; 11: 308-317.
- 23) Peters CA, et al: Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation. *J Endourol* 2005; 19: 618-621.
- 24) Hayashi Y, et al: Extravesical robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: initial experiences in Japan with the ureteral advancement technique. *Int J Urol* 2014; 21: 1016-1021.
- 25) 水野健太郎, 他: 泌尿器内視鏡手術のすべて 尿管・膀胱の手術 ロボット支援逆流防止術. *臨泌*, 2018; 72: 147-152.

臨床トピックス

口腔ケアにおける効果的な医科歯科連携

松 尾 浩 一 郎*

内 容 紹 介

口腔ケアは、感染対策の1つとして認識されるようになってきた。日常臨床において、口腔ケアを行う主体者は、看護師や介護者である。一方、歯科医師や歯科衛生士は口腔のプロフェッショナルであるため、歯科医療者が行う口腔ケアで、ケアの質が高まることは間違いない。そこで、看護師が行う日常的な口腔ケアと歯科衛生士が行う専門的な口腔ケアとの役割分担を明確にし、職種間の連携を強くすることで、口腔ケアの質と効率を高めることが可能となる。そこで、ここでは、口腔アセスメントツール（Oral Health Assessment Tool, OHAT）を用いた効果的な職種間連携について概説する。

は じ め に

口腔病原菌由来の全身感染症への予防策として、口腔ケアの有用性が広く知られるようになってきた¹⁾。実際、口腔ケアによって口腔衛生状態を改善することで、人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎や医療介護関連肺炎の感染リスクが低下することが示されている²⁻⁴⁾。日常臨床において、口腔ケアを行う主体者は、看護師や介護者である。一方、歯科医師や歯科衛生士は口腔のプロフェッショナルであるため、歯科医療者が行う口腔ケアで、ケアの質が高まることは間違いな

いだろう。実際、歯科衛生士による Professional Oral care の感染対策効果についても報告されている^{5,6)}。そのため、歯科衛生士が病院や施設で口腔ケアを行う機会が増えているが、歯科衛生士がすべての患者に対して口腔ケアを行うことは不可能である。そこで、看護師が行う日常的な口腔ケアと歯科衛生士が行う専門的な口腔ケアとの役割分担を明確にし、職種間の連携を強化することで、口腔ケアの質と効率を高めることが可能となる。実際、看護師が口腔ケアを標準化し、感染予防効果を示している報告でも、介入前の口腔ケアプロトコルの開発や実技指導に、歯科医師や歯科衛生士が関わっていることが多い^{4,7,8)}。口腔ケアの職種間連携は、急性期病院と老人保健施設では、関わる職種も異なるかも知れないが、口腔ケアを効率的かつ効果的に実施するためには、どの施設においても職種間連携が不可欠である。そこで、ここでは、口腔ケアにおける職種間連携について、当院での取り組みも含めて説明していく。

I. 口腔のアセスメント（Oral Health Assessment Tool, OHAT）

1. アセスメントの目的

多職種連携による口腔ケアのポイントは、「均てん化」と「個別化」である。看護師による日常的なケア手技の標準化と技術向上を図ることで、口腔ケアの均てん化を目指し、口腔ケアが困難な症例に対して、個別の対応として歯科衛生士が専門的な口腔ケアを実施する。この均てん化と個別化により、効率的かつ効果的に口腔衛生状態を改善することが可能となる。

口腔ケアの均てん化は、口腔内の汚染や乾燥の程度を評価（口腔アセスメント）することから始まる。口

—Key words—

口腔ケア, 医科歯科連携, Oral Health Assessment Tool (OHAT)

* Koichiro Matsuo : 藤田医科大学医学部 歯科・口腔外科学講座



図1 口腔ケアのアセスメントと連携の流れの概要

口腔ケアの頻度や内容は、口腔内の汚染状況や ADL の自立度などによって変化する。そこで、口腔アセスメントにより定量的に口腔内の状況を評価し、口腔の汚染度にあわせてケアプロトコルを作成することで、介助者間での口腔ケアの手技や介入回数の統一を図ることができる(図1)。また、汚染状況がひどい、口腔乾燥が強い、開口拒否が強いなど口腔ケアの実施が困難、または時間がかかってしまうような場合には、歯科衛生士による専門的な口腔ケアが必要となる。アセスメントにより汚染状況を定量化し、ある点数以上の汚染状況の場合には歯科衛生士に依頼できるようなパスが出来上がると、歯科への依頼がしやすくなる。汚染がひどい場合などに、歯科衛生士が個別化の対応を取り、専門的な口腔ケアを実施するとともに、看護師による標準化されたケアを実施することで、効率的に口腔ケアの質を高めることができる(図1)。その後、再評価を実施し、口腔衛生状態が改善を認めれば、看護師による口腔ケアに戻すことが可能となる。さらに、アセスメントにより、義歯の不適合なども把握することができれば、それに対する歯科への依頼を行うことで、歯科医師による義歯の修理や新製が行え、口腔衛生管理だけでなく、口腔機能の回復も図れる(図1)。

2. Oral Health Assessment Tool 日本語版 (OHAT)

口腔ケアのアセスメントシートは幾つか報告されているが、ここでは、要介護高齢者の口腔アセスメント用に Chalmers らによって作成された Oral Health Assessment Tool の日本語版 (OHAT) を紹介する^{9,10)}。OHAT は、自分で口腔内の問題を表出できないような要介護高齢者の口腔問題を見つけて対応するために開発された。著者らの承諾を得て、私が日本語版を作成し、折り返し翻訳 (back translation) による翻訳の確認も済ませた。当科のホームページからダウンロードして使用できるようにしてあるので (<http://dentistryfujita-hu.jp/index.html>),

ご興味のある方は一覧されたい(図2)。

OHAT では、口腔内の評価8項目(口唇、舌、歯肉・粘膜、唾液、残存歯、義歯、口腔清掃、歯痛)を健全から病的までの3段階で評価する(図2)。OHAT の特徴は、衛生状態の評価だけでなく、義歯の使用状況や破折の有無、う蝕の本数など咀嚼に関連する項目が含まれていることである。介助者が OHAT を用いて口腔スクリーニングを行い、必要があれば歯科依頼を行うという連携ツールとして使用できる。OHAT は、看護師、介護士の評価における再現性や妥当性も示されている^{9,10)}。アセスメントは一見すると手間が増えると思われるが、評価時間は慣れれば1分もかからず、口腔アセスメントとともに口腔ケアプランを設定することで、病棟全体での手技の標準化を図ることができる。

II. 多職種による口腔機能管理の実際

ここでは、OHAT を用いた当院での取り組みを紹介する。職種間連携による口腔管理のはじまりは、介助者によるアセスメントと手技の習得からである。口腔ケアの主体となる病棟看護師の口腔内を観察する目を鍛えて、口腔ケアの手技を向上させることは重要である。当院では、病棟ごとに、口腔アセスメントの注意点や口腔ケアの手技が異なるため、病棟ごとのポイントを押さえた勉強会を開催する。勉強会を開催することで、歯科衛生士が看護師と顔見知りの関係になり、日常臨床でのコミュニケーションの向上にもつながる。

ケアプロトコルの一例として当院神経内科の看護部のものを紹介する¹¹⁾。対象患者の担当看護師が、入院時の全身フィジカルアセスメントとともに OHAT を用いて口腔アセスメントを実施する。口腔ケアの回数

ORAL HEALTH ASSESSMENT TOOL 日本語版(OHAT-J)

(Chalmers JM et al., 2005 を日本語訳)

ID:	氏名:		評価日: / /		スコア	
項目	0=健全	1=やや不良	2=病的			
口唇	正常, 湿潤, ピンク	乾燥, ひび割れ, 口角の発赤	腫脹や腫瘍, 赤色斑, 白色斑, 潰瘍性出血, 口角からの出血, 潰瘍			
舌	正常, 湿潤, ピンク	不整, 亀裂, 発赤, 舌苔付着	赤色斑, 白色斑, 潰瘍, 腫脹			
歯肉・粘膜	正常, 湿潤, ピンク	乾燥, 光沢, 粗造, 発赤 部分的な(1-6歯分)腫脹 義歯下の一部潰瘍	腫脹, 出血(7歯分以上) 歯の動揺, 潰瘍 白色斑, 発赤, 圧痛			
唾液	湿潤 漿液性	乾燥, べたつく粘膜, 少量の唾液 口渇感若干あり	赤く干からびた状態 唾液はほぼなし, 粘性の高い唾液 口渇感あり			
残存歯 □有 □無	歯・歯根の う蝕または破折なし	3本以下の う蝕, 歯の破折, 残根, 咬耗	4本以上のう蝕, 歯の破折, 残根, 非常に強い咬耗 義歯使用無しで3本以下の残存歯			
義歯 □有 □無	正常 義歯, 人工歯の破折なし 普通に装着できる状態	一部位の義歯, 人工歯の破折 毎日1-2時間の装着のみ可能	二部位以上の義歯, 人工歯の破折 義歯紛失, 義歯不適のため未装着 義歯接着剤が必要			
口腔清掃	口腔清掃状態良好 食渣, 歯石, プラークなし	1-2部位に 食渣, 歯石, プラークあり 若干口臭あり	多くの部位に 食渣, 歯石, プラークあり 強い口臭あり			
歯痛	疼痛を示す言動的, 身体的な 兆候なし	疼痛を示す言動的な兆候あり: 顔を引きたらせる, 口唇を噛む 食事しない, 攻撃的になる	疼痛を示す身体的な兆候あり: 頬, 歯肉の腫脹, 歯の破折, 潰瘍, 歯肉下膿瘍. 言動的な兆候もあり			
					合計	
歯科受診 (要 ・ 不要)						
再評価予定日 ____ / ____ / ____						

図2 日本語版 Oral Health Assessment Tool.

藤田保健衛生大学医学部歯科ホームページ上で公開している. (<http://dentistryfujita-hu.jp/research/project.html>)

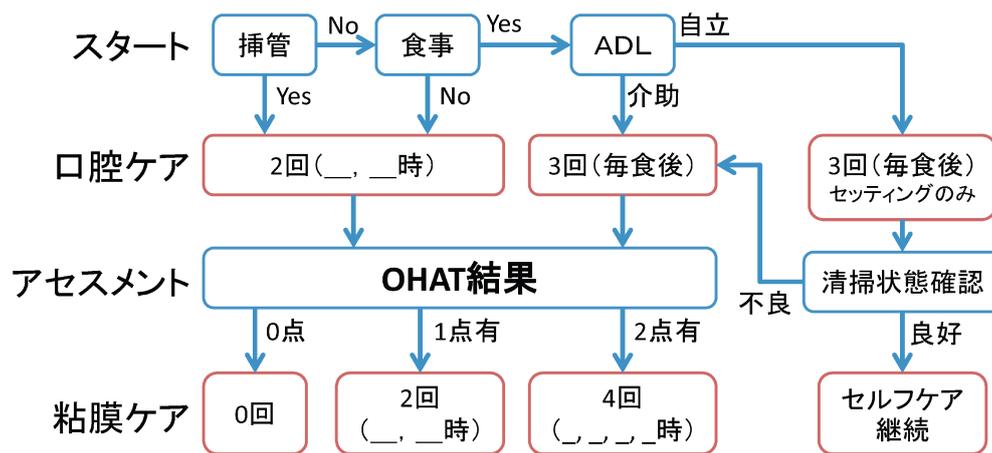


図3 OHAT スコアなどによる口腔ケアプラン作成表.

経口挿管の有無, 経口摂取の有無, セルフケアのレベルによって口腔ケアの回数を決定する. また, OHAT 評価によって, 粘膜ケアの回数を決定する.

は, 経口挿管の有無, 経口摂取の有無, セルフケアのレベルによって決定する. また, OHAT 評価によって, 粘膜ケアの回数を決定する (図4). OHAT スコ

アに準じた口腔ケアプランが設定され, 患者ごとにケアが実施される. ベッドサイドには, 設定されたプランが貼られ, 口腔ケアを実施した看護師が, ケア後に

	経口摂取	非経口摂取
口腔ケア	8時・12時・18時	6時・14時・22時
粘膜ケア	0時・3時・6時・10時 16時・20時・22時	0時・3時・8時 10時・12時・16時 18時・20時

図4 ベッドサイドに貼られているケアプラン

ケアチェック表にサインすることで、コンプライアンスを高める。また、看護師が、歯科依頼が必要と判断した場合、もしくは、OHATにて残存歯、義歯、歯痛の項目のスコアが2点の場合には、歯科依頼が検討される。急性期病院である当院では、1週間ごとにOHATの再評価が行われ、点数の変化によりプロトコルを変更していく。結果として、OHATスコアは、2週間後の再評価時には初回と比べて、全体の項目が低下傾向を示し、特に、粘膜の指標である口唇や舌、乾燥状態を示す唾液や歯面を中心とした清掃状態の項目で有意な改善を認めていた(図5)。また、歯科への依頼も、対象患者35名中12名(34%)であった。

Ⅲ. 義歯について

1. 義歯の衛生管理

せっかくなので、義歯の管理の重要性についてもお話ししたい。入院患者の多くは、高齢者ということもあり、看護職が義歯を扱うことも多いかと思う。義歯は、その性質上不衛生になりやすく、また入院中の口腔環境の悪化で、不適合にもなりやすい。義歯の表面は、粗造性や疎水性の性質を有しているため、バイオフィルムを形成しやすい。義歯や隣接歯の清掃不良からデンチャープラークやカンジダのコロニーが蓄積していく(図6)。デンチャープラークは、局所の義歯性口内炎のリスク因子になるだけでなく、誤嚥性肺炎との関連性も近年報告されている。デンチャープラークには、肺炎起因菌が多く存在する^{12,13)}。夜間は嚥下反射が鈍くなるため、唾液の不顕性誤嚥が増加する。そのため、睡眠中に義歯を装着していると、肺炎発症リ

スクが2倍になるとの報告もある¹⁴⁾。咬合接触歯が少ない症例では、残存歯の咬合性外傷の予防のために夜間の義歯装着が推奨されることもあるが¹⁵⁾、誤嚥リスクの高い摂食嚥下障害者では、肺炎リスクが高まる可能性があるため、適切な義歯の清掃と睡眠時の取り外しがのぞましい。また、義歯の清掃には、ブラシによる物理的清掃が必須であるが、それだけでなく、義歯洗浄剤の使用も必要である。

2. 栄養摂取に関する義歯の役割

病院や施設入所の高齢者にとって、適切な義歯の使用は、栄養サポートの一面を有する。要介護高齢者には、咀嚼の必要性のないペースト食などが提供されることが多い。しかし、一旦低下した摂食嚥下機能も、適切なりハビリテーションによって、徐々に回復していく。ただ、嚥下機能が回復しても、義歯が、不適合や破折などで使用できないと、食事形態は結局軟らかい食事形態のままでは止まってしまう。ペースト食などは、患者によっては、嗜好があわないために摂取量が増えないということもよくある。義歯を使えて噛めるようになると、食事の形態も上げやすくなるし、摂取量も伸びやすい。義歯は、口腔機能の回復や栄養摂取の促進のカギにもなる。

おわりに

口腔ケアの職種間連携を図ることで、口腔ケアの効率と効果の向上につながる。口腔アセスメントにより、口腔スクリーニングを行うことで、口腔内の状況を把握し、ケアプランを決定でき、また、歯科への速やかな依頼も可能となる。また、義歯の不適合なども見つけられることができ、歯科医師による義歯修理が行えれば、口腔衛生状態の改善だけでなく、入院中の口腔機能の回復にもつながる。口腔機能の回復は、食事を噛んで食べるというQOLの向上へとつながっていく。

文 献

- 1) 成人肺炎診療ガイドライン。第1版ed. 日本呼吸器学会、東京都、2017。
- 2) Yoneyama T, et al: Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 430-433.
- 3) Robertson T, Carter D: Oral intensity: reducing non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia in care-dependent, neurologically impaired patients. Can J Neurosci Nurs 2013; 35: 10-17.
- 4) Ames NJ, et al: Effects of systematic oral care in

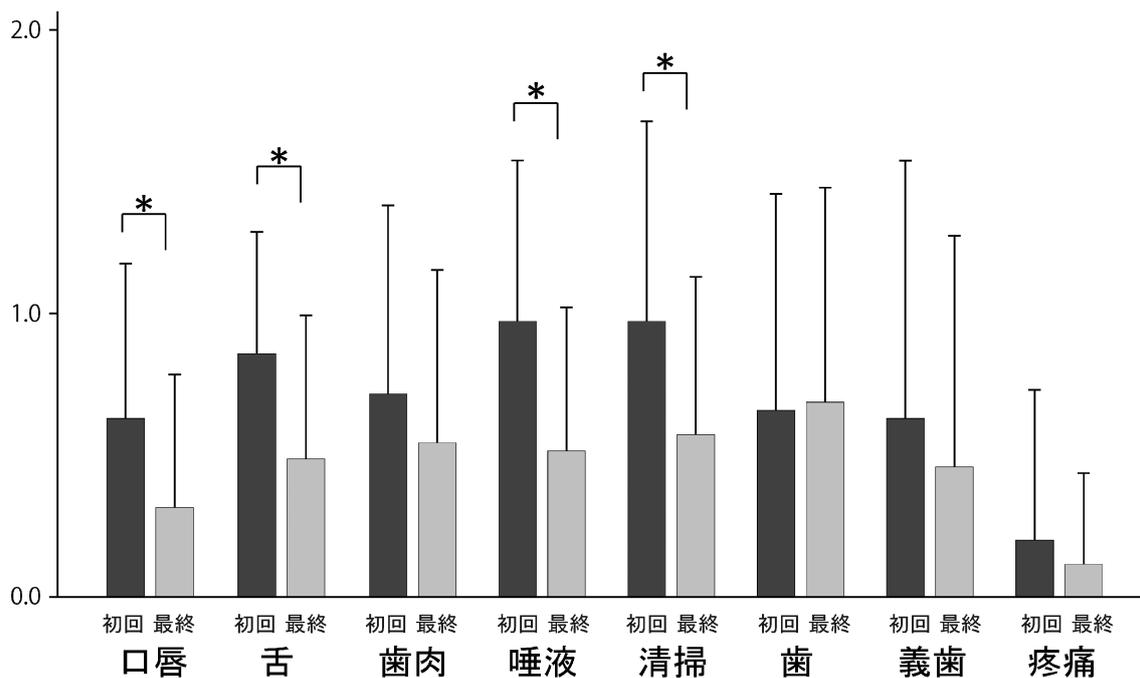


図5 初回、最終評価時における平均±SDのOHATの各項目のスコア。
口唇、舌、唾液、清掃状態の4項目で最終評価時に有意な低下を示した。* : p<0.05



図6 デンチャーブランク。
義歯の表面は細菌の温床になりやすい。

critically ill patients: a multicenter study. Am J Crit Care 2011 ; 20 : 103-114.

5) Adachi M, et al : Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly

persons requiring nursing care. Int J Dent Hyg 2007 ; 5 : 69-74.

6) Abe S, et al : Professional oral care reduces influenza infection in elderly. Arch Gerontol Geriatr 2006 ; 43 : 157

- 164.
- 7) Ikeda M, et al : Effective elimination of contaminants after oral care in elderly institutionalized individuals. *Geriatr Nurs* 2014 ; **35** : 295 - 299.
 - 8) Prendergast V, et al : The Bedside Oral Exam and the Barrow Oral Care Protocol : translating evidence-based oral care into practice. *Intensive Crit Care Nurs* 2013 ; **29** : 282 - 290.
 - 9) 松尾浩一郎, 他 : 口腔アセスメントシート Oral Health Assessment Tool 日本語版 (OHAT-J) の作成と信頼性, 妥当性の検討. *障害者歯科* 2016 ; **37** : 1 - 7.
 - 10) Chalmers JM, et al : The oral health assessment tool-validity and reliability. *Aust Dent J* 2005 ; **50** : 191 - 199.
 - 11) 稲垣鮎美, 他 : 口腔アセスメント Oral Health Assessment Tool (OHAT) と口腔ケアプロトコルによる口腔衛生状態の改善. *日摂食嚥下リハ会誌* 2017 ; **21** : 145 - 155.
 - 12) Sumi Y, et al : Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Gerodontology* 2002 ; **19** : 25 - 29.
 - 13) O'Donnell LE, et al : Dentures are a Reservoir for Respiratory Pathogens. *J Prosthodont* 2016 ; **25** : 99 - 104.
 - 14) Iinuma T, et al : Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly. *J Dent Res* 2015 ; **94** : 28S - 36S.
 - 15) 歯の欠損の補綴歯科診療ガイドライン2008. 日本補綴歯科学会, 2008.

臨床トピックス

腎疾患診療の現況と展望

伊藤 恭彦*

内容紹介

慢性腎臓病 (CKD) 対策は新たな時代を迎えている。2002年に米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン (K/DOQI ガイドライン) によって示された慢性腎臓病の概念は、わが国でも広く浸透しその対策が進んだ。本邦では次のステップとして、2017年日本腎臓病協会が日本腎臓学会との強い連携のもと設立された。その活動の柱の1つにCKD対策・普及・啓発を取り上げ、2025年までに透析導入数10%減少の目標を掲げている。連携体制と新たに設立された腎臓病指導療養士制度によってより広くCKD対策を展開する計画である。CKD stage 5の腎代替療法も患者層・現病の変遷に合わせた対応が進んでいる。透析導入の第1位は糖尿病性腎臓病であるが、動脈硬化性疾患の腎硬化症の割合が年々上昇している。血液透析は、家庭透析、オーバーナイト透析を含めた長時間透析、頻回透析が注目され、腹膜透析では、訪問看護師とともに在宅で行う腹膜透析 (assisted PD) が進められている。腎移植は、免疫抑制剤の進歩によって適応が拡大し、夫婦間移植は生体腎移植の40%を超えている。また、透析療法を経験しない先行的腎移植が伸びている。高齢社会の中、腎臓病対策も時代にマッチした対応が重要となっている。

はじめに

本邦における慢性維持透析患者数は現在33万人を超え世界有数の透析大国となり、使われている医療費は1兆7千億円ともいわれている。一方、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の概念が提唱されてから約15年が過ぎようとしている。この間、様々な対策がなされてきたが依然透析導入患者の増加が続いている。しかしながら、その基礎疾患、年齢層の変化は著しい。それに伴い、CKD対策も対応が求められている。本稿では、我が国における慢性腎臓病対策と腎代替療法の現況と展望について概説する。

本邦における慢性腎臓病対策と腎代替療法の現況と課題について概説する。

I. 慢性腎臓病の考え方と医療連携

2002年に K/DOQI ガイドライン (米国腎臓財団提唱の腎臓病予後改善対策のガイドライン) によって示された慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の概念は、早期腎臓病をとらえる観点から、また末期腎不全および心血管系のリスク因子を把握するとして広く受け入れられるようになった。改定が重ねられ2018年には、『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018』が新たに出版された¹⁾。慢性腎臓病は、簡単にいえば0.15g/gCr以上のタンパク尿か糸球体濾過量 (GFR) が60ml/min/1.73m²以下が3か月以上持続する病態である。その原疾患は多彩でタンパク尿が多く出る慢性腎炎、糖尿病性腎症からほとんどでない腎硬化症、間質性腎炎までである。色分けで視覚的にもリスクを認識しやすくなっているヒートマップ(図1)

—Key words—

慢性腎臓病, eGFR, 腎代替療法, 腹膜透析, 腎移植

* Yasuhiko Ito : 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

CKDの重症度分類(CKD診療ガイド2012) ^a				②蛋白尿		
原疾患	蛋白尿区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)			30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
①eGFR	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15			

国際的にはアルブミン尿

図1 慢性腎臓病重症度の評価¹⁾

腎臓の4つのコンポーネント(血管, 糸球体, 尿細管, 間質)それぞれの障害でGFRは低下するので, それを縦軸で評価する。糸球体障害をみるのがA1~A3の蛋白尿である。

は, どの腎疾患にも当てはまるように作成されている点で優れている。

腎臓は, 複雑な構造を呈するといわれるが, その基本構築は4コンポーネント, すなわち, 血管, 糸球体, 尿細管, 間質の4つである(図2)。糸球体性疾患では, 糸球体障害に伴い尿を濾し出す糸球体毛細血管が減少, 即ち濾過面積の低下から腎機能は低下する。正常糸球体(図3A, B)と比べ進行したIgA腎症(図3C), 糖尿病性腎症(図3D)では濾過面積が明らかに減少しGFRは低下する。糸球体障害では, 毛細血管壁(係蹄壁と呼ぶ)の障害からタンパク尿, 血尿がみられる。糸球体障害の程度を見るのがヒートマップ上段のA1~A3のタンパク尿にあたり, タンパク尿が多いほど糸球体障害・腎障害が高度であることを示している。一方, 血管, 尿細管, 間質の病気はタンパク尿が出ないことが特徴である。血流が低下すれば還流圧が下がりGFRは低下する。尿細管・間質障害で尿細管が破壊・障害されれば, 当然尿は流れずGFRは低下することになる。このような蛋白尿がでない疾患を含めて, 腎機能低下の程度を縦軸のeGFRで把握することができる(図1)。GFRは200万個の糸球体から1分間にどれだけ尿(原尿)が濾過されてくるかをみたものであるが, このヒートマップでは90ml/min/1.73m²以上(G1)を正常とし, 60~89ml/

min/1.73m²(G2)と定義している。30歳くらいからのGFRの生理的低下が0.4~0.5ml/min/年でおこるとされており, G3(60ml/min/1.73m²以下)から慢性腎臓病となる。その後の調査で, より腎機能の低下が激しいものがeGFR45ml/min/1.73m²以下ということが明らかになり, G3a, G3bと分類し, G3bからは専門医との連携が強く勧められている。腎機能の低下とともに, 形態学的にも異常をきたすようになる。50歳から腎容積, 特に皮質容積の低下がみられ, 30歳以下では1個程度の嚢胞が60歳代になると10個程度まで見られることがあり, 年間のネフロン消失は, 6800/year per kidneyといわれている²⁾。今日, タンパク尿はほとんどないがeGFRが低下している中高年の方が増えている。この方々の多くは, 腎硬化症で糸球体に入る前の血管障害がその本体であると考えられている。簡単に言ってしまうと, 糸球体への血流が落ちることによる濾過障害がみられ, 蛋白尿がでないがGFRが低下する病態となっている。進行すると残存糸球体への負荷, 即ち過剰濾過からタンパク尿を呈してくることもある。このような方は, タンパク尿がなくてもeGFRをみて腎機能の障害が進んでいることを考え, リスク因子を軽減させることが重要と考える。

さて, 日本腎臓病協会が日本腎臓学会との強い連携のもと2017年に設立された³⁾。その活動の柱の1つに

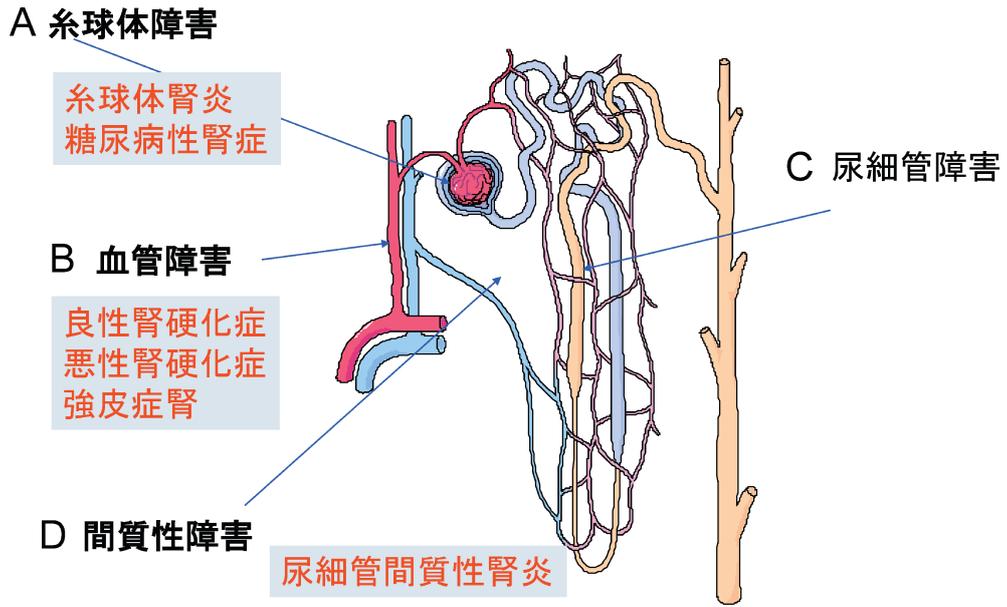


図2 腎臓の構造と慢性腎臓病の種類
腎臓は血管，糸球体，尿細管，間質の4つのコンポーネントで成り立ち，それぞれの障害でGFRは低下する。

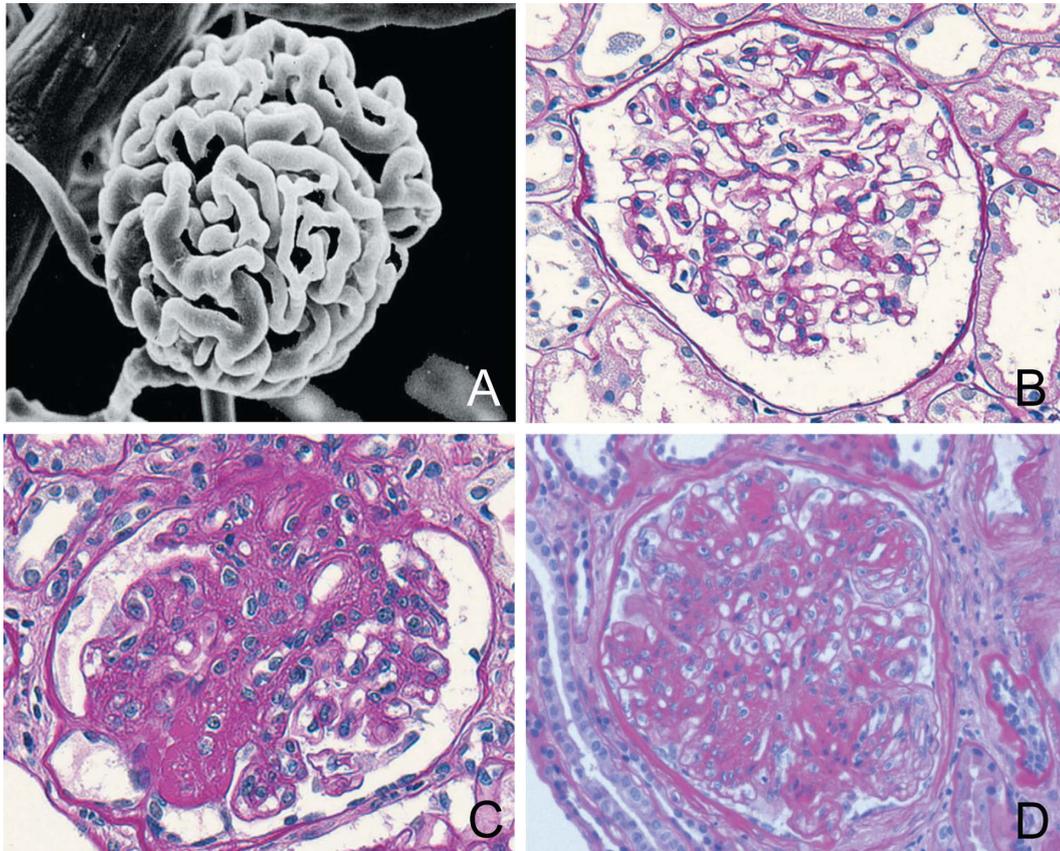
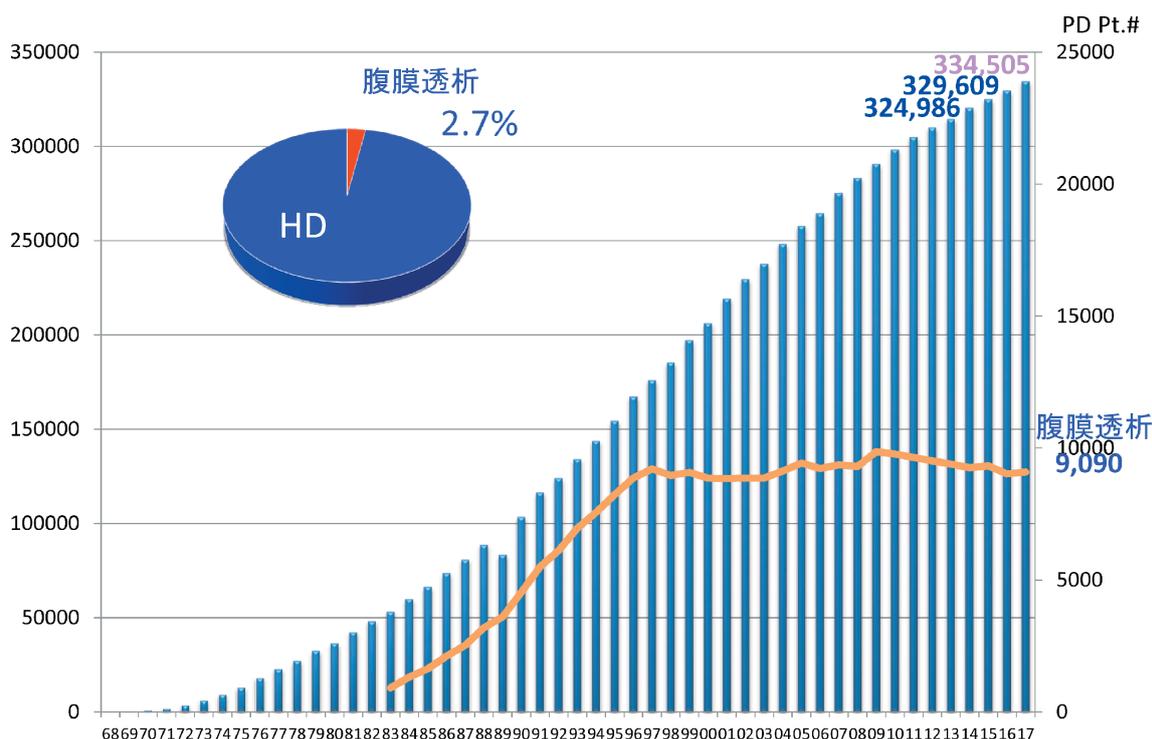


図3 糸球体疾患のGFR低下は濾過面積の低下による。
A, B: 正常糸球体, C: IgA腎症, D: 糖尿病性腎症

図4 慢性透析患者数の推移⁴⁾

CKD 対策・普及・啓発を取り上げ、2025年に透析導入患者10%減少を目標としている。診療体制の拡充を、かかりつけ医、腎臓専門医、協力医、行政との連携体制をとることで構築することが提案されている。今後よりかかりつけ医と専門医との連携が積極的に行われる体制を地域ごとにつくる必要がある。腎臓病指導療養士制度が設立され、看護師、管理栄養士、薬剤師の3分野の方々に参画していただき指導體制の充実を図る戦略も進んでいる。愛知県下で腎臓病指導療養士を取得した方、今後取得しようとしている方に集まっただき講習会行っていく予定としている。

2005年を境に始まったCKD対策がまさに第2ステージに入ってきているといっても過言ではない。今後、実地医家の諸先生にも広く参画していただき、当地区でも透析導入患者減へと進めたいと考えている。

II. 腎代替療法の現況と課題

本邦における慢性維持透析患者数は現在33万人を超え、世界有数の透析大国となっている。日本透析医学会『わが国の慢性透析療法の現状』によると、2017年12月31日現在の慢性維持透析患者総数は334,505人であり、その内訳は血液透析(HD)が97.2%、腹膜透析(PD)が2.8%である⁴⁾。1年間の透析導入患者総数

は40,959人であり、慢性維持透析患者総数は4,896人増加しており、緩やかとなってきているが依然年々増加の一途を辿っている(図4)。近年における透析導入患者の特徴は高齢者(導入平均年齢:69.7歳)、糖尿病(導入割合:42.5%)の増加とそれに伴う合併症の増加が特徴的であり、今後もこの傾向が続くことが予想される(図5,6)。健康寿命は、平成28年の報告では男性72.14歳、女性74.79歳となっており、導入時点ですでに半数の人は腎移植の適応から外れ、多くの人が健康寿命を終えていることがわかる。導入患者の原疾患は、1998年に慢性糸球体腎炎に代わって、糖尿病性腎症が第1位になって以来一貫して増加していたが、近年ほぼ横ばいで推移している。慢性糸球体腎炎の割合は直線的に低下している。一方で、高血圧をはじめとする動脈硬化性の腎硬化症の割合は年々上昇している(図6)。これらを見てわかるように、国民の高齢化とともに急速に腎不全患者の高齢化が進み、疾患の様相も変化していることが理解できる。

A. 腎臓移植

腎移植は、移植腎臓提供者(ドナー)により生体腎移植と献腎移植があり、献腎移植には提供時のドナーの状態により心停止下腎移植と脳死下腎移植にわかれる。わが国では献腎移植が少ないために生体腎移植の

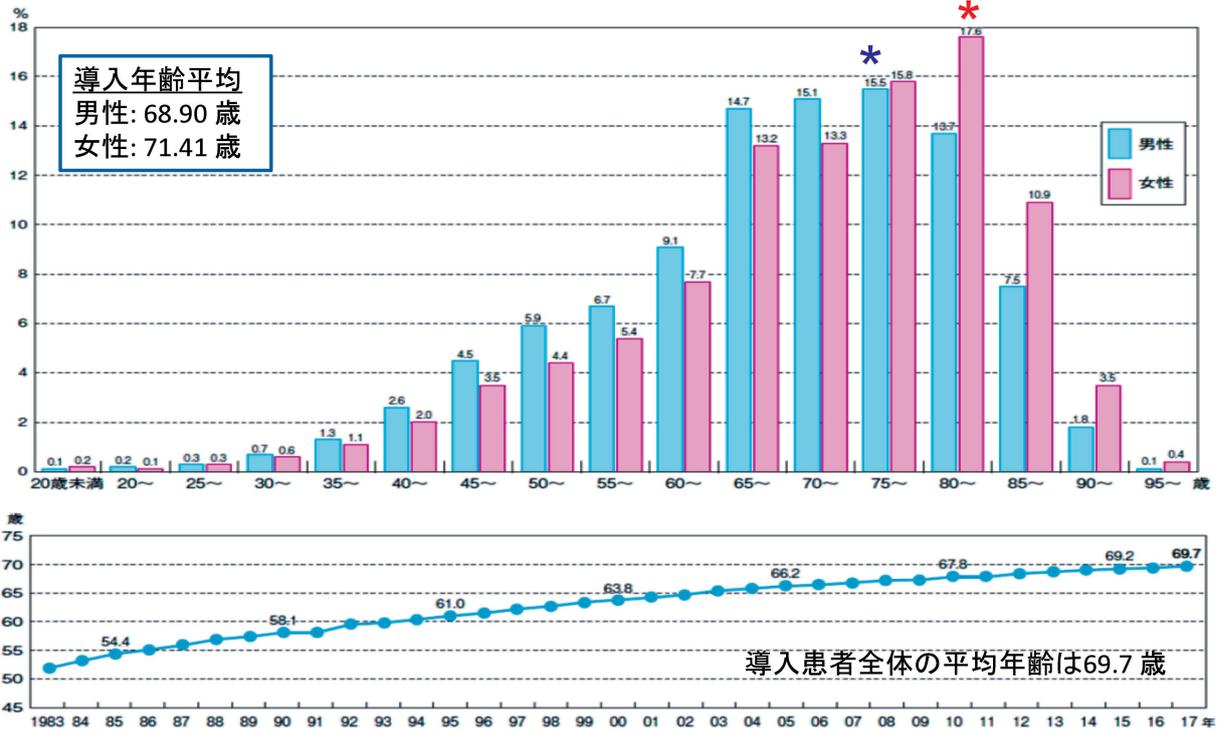


図5 透析患者の導入年齢⁴⁾

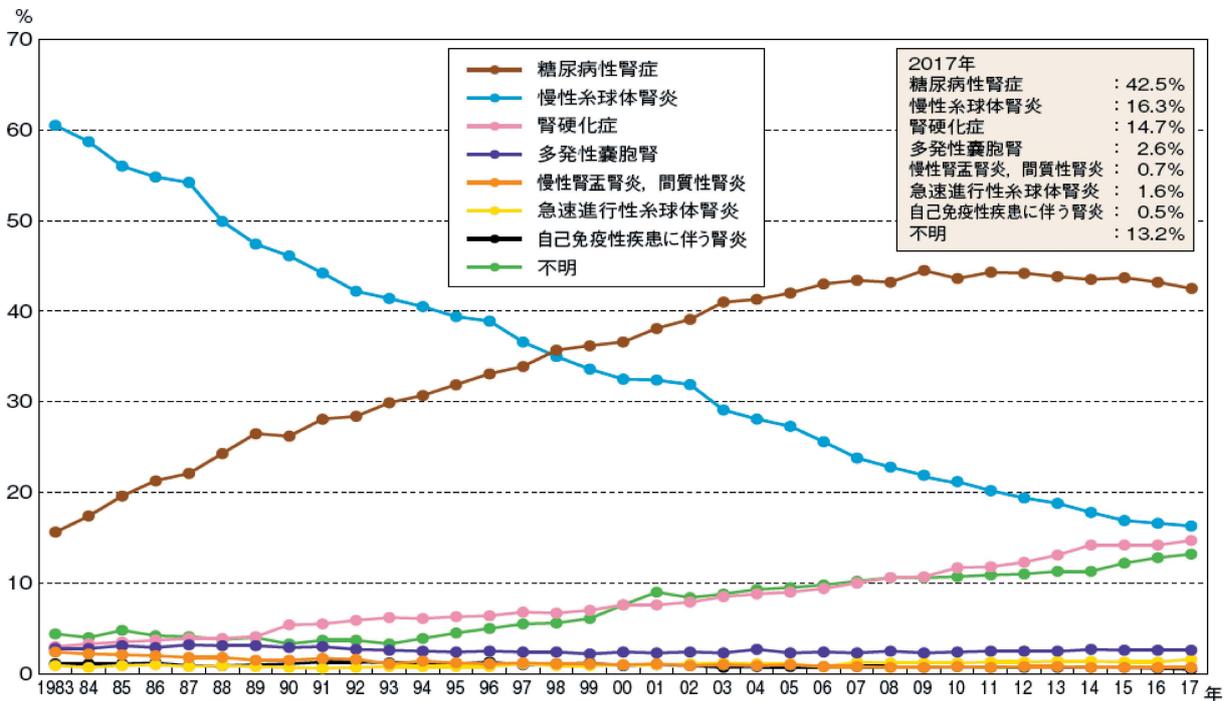


図6 導入患者の主要原疾患の割合推移⁴⁾

1998年以降、糖尿病性腎症が現疾患第1位になって以来、一貫して増加していたが、近年は横ばいで推移。腎硬化症と慢性腎炎に近い将来逆転すると思われる。

占める割合が多い。本邦での生体腎移植は1964年に第1例が施行されている。1983年にシクロスポリン導入後急速に増加し、その後リツキシマブ等の免疫抑制剤の進歩に伴い着実に移植件数は増加してきた。2017年の国内での腎移植件数は、生体腎移植1,544例、献腎移植198例(心停止下65例、脳死下133例)、合計1,742例となっている⁵⁾。1997年10月に臓器移植法が施行されて脳死移植が増えることが期待されたが、なかなかその様にはならなかった。2010年の臓器移植法の改正により、意思表示カードのない脳死患者からも家族の同意で臓器提供が可能となり脳死下提供が増加した。生体腎移植の増加は、夫婦間など非血縁間の移植、血液型不適合移植の増加によるところが大きい。現在、夫婦間移植は生体腎移植の40%を超えている。近年では、透析療法を経験しないで最初の腎代替え療法が腎移植である先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation: PEKT/PKT) が、透析導入後に開始される腎移植より成績が良いとの海外からの報告によって伸びている。また、この先行的腎移植の登録も2012年より開始となった。5年生着率も90%を超えており、免疫抑制剤の進歩によって良好な成績となっている。しかしながら、現在の腎移植待機者12,449人となっており、ピークは50~59歳の4,335人と報告されておりドナー不足は依然深刻な問題である⁵⁾。

B. 血液透析 (hemodialysis: HD)

HDは、1967年に保険収載されてからその技術進歩も著しく、治療成績は国際的に見ても最高のレベルにあり、2017年末の最長透析歴は49年4か月となっている⁴⁾。1980年代、勤労者のために増えた夜間透析は、30%近くまで増えていた。1990年を境として透析人口全体に占める夜間透析の割合は次第に減少し、2017年末には9.8%まで低下した。このことは、透析患者の高齢化に伴い夜間透析のニーズが著しく減少し、透析患者層が大きく変化していることを示している。新しい血液透析の治療形態として在宅血液透析が導入され、2017年末で、684名(0.2%)と多くはないが増加している。在宅血液透析によって短時間連日透析が実施可能になった。海外からは、従来の週3回のHDに比較して、血圧変動・低下が少ない、リンを含めたミネラル代謝のコントロールが良好、心肥大抑制が可能になると報告されている^{6~10)}。しかしながら、普及に関してはいくつかの問題・条件が存在する。対象者に合併症がないこと、自己管理ができること、装置の設置場所の確保、材料保管が可能など等の条件が必要であり、また初期投資費用がかかる点、教育の時間が

必要である点、介助者が必要となる等があげられる。現時点では、自己管理が可能な腎不全患者で長期合併症予防が目的となり、即ち腎移植が実施できない若い透析患者がよい適応になると考える。また、一部重複するが長時間透析(420分以上)も近年注目され、報告では921人(0.3%)となっており、QOL、生存率、心血管合併症の改善が期待されている。この中には、オーバーナイト透析が含まれ、夜間の睡眠時間を利用した長時間のゆるやかな血液透析として注目されている。より多くの尿毒素や過剰水分を除去できるという点が最大のメリットであり、在宅透析同様に長期透析にみられる合併症の軽減が期待されている。

C. 腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD)

腹膜透析には治療形態による違いから分類されるが、通常“連続携行式腹膜透析 (CAPD)”と“自動腹膜灌流装置”を用いたAPDとに分けられている。CAPDは基本的に透析液の交換は毎日1日3~4回程度行われる。夜間就寝中に自動的に透析液の交換が実施できるAPD療法の普及が進み、現在、全PD患者の約40%となっている。PDは基本的に透析液の貯留は常時されており、ほぼ1日かけた緩徐な透析が行われ、循環器系への影響が少ない穏やかな透析である点が最大の特徴である。しかしながら、食事の塩分管理をおろそかにすると体液過剰状態に陥ることがみられるので、その教育が重要といえる。

患者のQOL、医療経済の観点から、在宅透析療法としての腹膜透析は今後活用する価値があると考えられる。しかしながら腹膜透析における問題点も体液過剰以外にもいくつかあげられる。我々が実施した名古屋大学関連施設レジストリー¹¹⁾、最近のPeritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)¹²⁾でも腹膜炎が離脱の大きな理由になっている点、また施設間でその発生率が大きく異なりレベルの施設間差がある点が明らかになっている。幸いなことに愛知県下の施設ではスタッフ教育が進みこのような問題点は克服されようとしている。

D. 高齢社会における腎不全治療の問題点とその課題

上述のように、2017年透析導入患者の平均年齢は、69.7歳で、最も割合が高い年齢層は男性では75~80歳、女性は80~85歳でありその高齢化は顕著である(図4)。ここで重要な点は、先に述べた移植の適応となる70歳以下の患者群と適応にならない高齢者の2群があり、それぞれ異なる腎代替え療法を考える必要があることである。1980年代の勤労者透析シフトである夜間HD患者数は増加していた。それから約40年たちHD

患者の平均年齢は20歳増となった。現在の人口ピラミッド図をみると、この傾向が元に戻ることはないと考えられる。この40年間、腎代替療法として通院HDが行われてきたが、今日多くのHDセンターで通院HDが困難になってくる患者さんが増え、透析のため長期入院を余儀なくされる場合も少なくない¹³⁾。

高齢者にとってのPD療法のメリットは何かというと、身体的には、循環器系への負担が少なく体に優しい透析という点である。また、残腎機能が保持され、少ない透析量で可能、尿が長い間であるので水分制限が少なく、カリウム制限が緩やかで果物、野菜を食べることができる等があげられる。精神的には、生きることの尊厳が保たれ、自立能力を活かせる。在宅医療であり、治療を受容しやすい点もある。独居の高齢者も多く、PDの在宅治療としての継続については訪問看護ステーションやヘルパーなどによる患者支援連携が必須と考える。名古屋大学・藤田医科大学・愛知医科大学および関連施設ではPD対応可能な訪問看護ステーションを育成するための教育の実施しPDサポートが可能な訪問看護ステーションの体制作り、在宅療養支援所との連携、介護施設（デイケア）における新たなPD通院実施施設等の新たな環境づくりを推進してきた。海外においても、イギリス、フランス、デンマーク等ヨーロッパ諸国では、訪問看護師を入れたassisted PDが発展し、高齢者腎不全患者を在宅で治療しようとする方向で進められている^{14~17)}。

腎代替療法を説明する資料として、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会の合同事業として腎不全の治療選択の冊子やDVDが配布されている¹⁸⁾。2017年からは、より適切な腎代替療法といった観点からもShared Decision Making (SDM)といった取り組みが進み、平成30年度の診療報酬では、腹膜透析、腎移植の推進に関わる実績評価として導入期加算、腎代替療法実績加算が設けられた¹⁹⁾。このように進む中、やはり若い腎不全患者には腎移植の可能性を追求し、不可能な際には家庭透析、オーバーナイト透析を含めた長時間頻回透析の検討をする。高齢者、特に後期高齢者には、在宅で治療を受ける可能性を模索することがこの超高齢社会においての1つの方向性ではないかと考える。

おわりに

慢性腎臓病対策の現況と腎代替療法の現況、課題について概説した。高齢社会の中、腎臓病対策も時代にマッチした対応が重要となっている点を強調したい。

文 献

- 1) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018 東京医学社, 2018
- 2) Hommos MS, et al : Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017 ; 28 : 2838 - 2844.
- 3) NPO 法人日本腎臓病協会 : かけがえない日々を生きるために.
<https://j-ka.or.jp/>
- 4) 日本透析医学会 : 図説 わが国の慢性透析医療の現況. 2017年末の慢性透析患者に関する基礎集計,
<https://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 5) 日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告 (2017) 移植 2018 ; 52 : 113 - 132.
- 6) FHN Trial Group, et al : In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2287 - 2300.
- 7) Nesrallah GE, et al : Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 696 - 705.
- 8) Culeton BF, et al : Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life : a randomized controlled trial. *JAMA* 2017 ; 298 : 1291 - 1299.
- 9) Kjellstrand CM, et al : Short daily haemodialysis : survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3283 - 3289.
- 10) Pauly RP, et al : Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2915 - 2919.
- 11) Mizuno M, et al : Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 727 - 737.
- 12) Boudville N, et al : Regional variation in the treatment and prevention of peritoneal dialysis-related infections in the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jul 23. doi : 10.1093/ndt/gfy204
- 13) 太田圭洋, 他 : 通院困難な透析患者への対応, および長期入院透析患者の実態調査, *日本透析医会雑誌* 2007 ; 22 : 342 - 357.
- 14) Lobbedez T, et al : Is assisted peritoneal dialysis associated with technique survival when competing events are considered? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; 7 : 612 - 618.
- 15) Castrale C, et al : Peritoneal dialysis in elderly patients : report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; 25 : 255 - 262.
- 16) Nina Brown, et al : Developing an assisted automated

- peritoneal dialysis (aAPD) service—a single-centre experience NDT 2011 ; **Plus4 (suppl3)** : iii16 – iii18.
- 17) Brown EA, Dratwa M, Povlsen JV Assisted peritoneal dialysis—an evolving dialysis modality. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; **22** : 3091 – 3092.
- 18) 日本腎臓学会：腎不全治療選択とその実際, 日本腎臓学会, 2014.
<http://www.jsn.or.jp/academicinfo/sbook.php>
- 19) 腎臓病SDM推進協会：
<http://www.ckdsdm.jp/>

病理の現場から

急速な致死転機をたどり EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍との鑑別が問題となった MTX 関連 EBV 陽性リンパ増殖異常症の一例

露木悠太* 小澤享弘* 河野 奨*
高野 桂* 下山芳江* 中村 栄男*

内容紹介

本症例は生検時に EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍 (Epstein-Barr positive mucocutaneous ulcer, EBVMCU) の可能性が示唆された患者の剖検例である。当初は口腔内粘膜に限局した潰瘍性病変として発症したが、生検後に急速な致死転機をたどり病理解剖により EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (EBV 陽性 DLBCL) と診断された。本症例では関節リウマチに対してメトトレキセート (MTX) の内服治療を行っており、このような免疫抑制状態の患者では EBVMCU の鑑別が予後予測や治療法選択において重要となる。貴重な症例を経験したので報告する。

はじめに

免疫抑制患者に発症する EBV 関連リンパ増殖性異常症 (EBVLPD) の病理像は多彩である。その中で、粘膜・皮膚に限局した潰瘍性病変を形成する特異的疾患として EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍 (EBVMCU) が知られており、多くの症例で免疫抑制剤中止による病変消退が見込める。今回、メトトレキセート (MTX) 内服患者に発生した、EBVMCU との鑑別が問題となった MTX 関連リンパ増殖異常症の一例を経験したので報

告する。

症例

患者：70代、女性

主訴：歯肉腫脹

既往歴：関節リウマチ

臨床経過 1：6年前より関節リウマチに対して MTX による治療を開始した。入院1か月前より歯肉腫脹が出現したため来院。歯肉に潰瘍性病変を認め、生検が行われた。

[病理所見と診断]

肉眼的には下顎歯肉に29×25mmの潰瘍性病変を認めた。組織学的には、間質において中～大型異型リンパ球が反応性要素を伴って増殖する像を認めた。免疫染色の結果、異型リンパ球は CD20(+), BCL2(+), MUM1(+), EBER(+), CD3(-), CD10(-), BCL6(-)であった。以上の所見より、EBV 陽性 DLBCL, polymorphous type と診断された。臨床経過と発生部位を加味し、MTX 関連リンパ増殖異常症、とりわけ EBVMCU である可能性が示唆された。また PD-L1 が腫瘍細胞に陰性、マクロファージに陽性であった。

—Key words—

EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍, MTX 関連リンパ増殖異常症,
EBV 陽性 DLBCL, PD-L1

*Yuta Tsuyuki, Yukihiro Ozawa, Tasuku Kawano, Kei Kohno,
Yosie Shimoyama, Shigeo Nakamura :
名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学



図1 口腔粘膜
下顎歯肉に潰瘍性病変を認める。

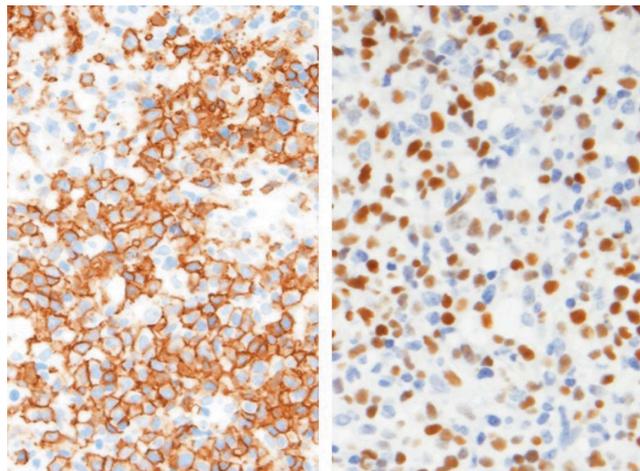


図4 生検標本
異型細胞では CD20 (左), EBER (右) が陽性である。

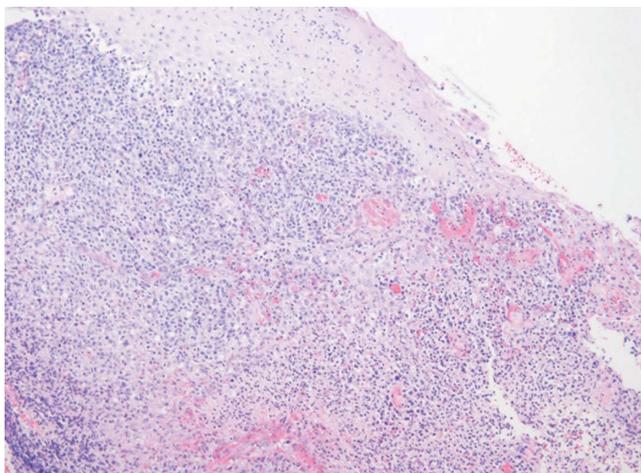


図2 生検標本
潰瘍部の弱拡大像。

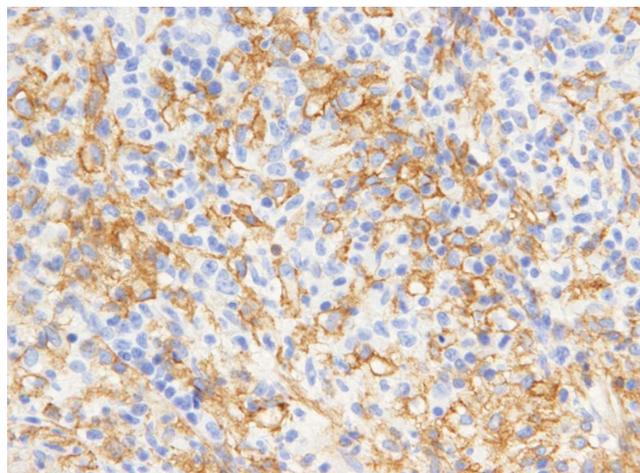


図5 生検標本
PD-L1 は異型細胞に陰性, マクロファージに陽性である。

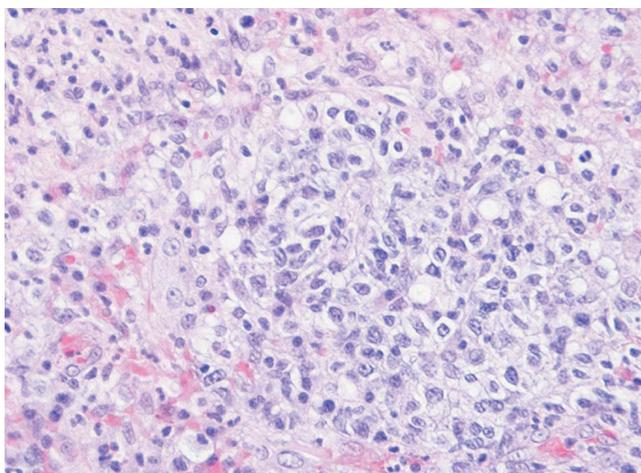


図3 生検標本
強拡大像。中～大型異型リンパ球が反応性要素を伴って増殖している。

臨床経過 2 : その後, 白血球減少・腎機能悪化を認めため入院となった。入院時に行った CT 検査の結果, 両側肺に肺炎を疑う所見を認めた。また全身リンパ節に軽度腫大を認めた。入院後に発熱・呼吸不全を来し, 全身状態が悪化した。入院 6 日目に死亡し, 病理解剖が行われた。

入院時採血データ : 白血球 $0.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 赤血球 $3.54 \times 10^6 / \mu\text{L}$ ヘモグロビン 10.2g/dL
 ヘマトクリット 31.8% 血小板 $122 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 総蛋白 5.5g/dL アルブミン 2.8g/dL
 グルコース 132mg/dL BUN 84.9mg/dL
 クレアチニン 2.28mg/dL AST 96U/L
 ALT 56U/L LDH 363U/L ALP 42.7U/L
 γ -GTP 140U/L アミラーゼ 98U/L

剖検所見

身長141cm, 体重43.5kgの女性. 体表では四肢の皮下出血が目立ち, 口腔内では頬粘膜から歯肉にかけて長径40mmの潰瘍形成を認めた.

頸部及び気管周囲・腸間膜・膝臓周囲のリンパ節腫大を認めた. 組織学的には, 中～大型の異型リンパ球が monomorphous pattern を呈して増殖する像を認めた. 免疫染色では CD20(+), BCL2(+), MUM1(+), EBER(+), CD3(-), CD30(-), BCL6(-)であった. また, 口腔粘膜・リンパ節以外に肺, 肝臓, 骨髄, 腎臓, 心臓, 副腎, 脾臓, 膀胱, 子宮, 卵巣, 甲状腺, 胃, 食道, 小腸, 大腸に EBER 陽性の異型リンパ球の浸潤を認めた. 特にリンパ節では異型細胞の増殖は monomorphous pattern を呈しており, その他の部位では polymorphous pattern を呈していた. 以上より, EBV 陽性 DLBCL (MTX 関連 EBVLPD, nodal monomorphous subtype) と診断された. 口腔粘膜病変, リンパ節病変より同一の IgH 再構成のクローンが検出され, 同一の起源を持つ病変と考えられた.

主要臓器を中心に各臓器の所見を以下に記載する.

肺: 左670g・右790g. 左右とも重量の増加を認め, 肉眼的にうっ血様・実質臓器様であった. 組織ではうっ血が目立ち, また高度の異型リンパ球の浸潤を認めた. また肺胞壁では硝子膜の形成が見られ, びまん性肺胞傷害の組織像であった.

心臓: 310g. 断面では肉眼的に小白色斑が見られた. 組織学的には, 心筋の脱落及び線維芽細胞の増生が見られた. 陳旧性心筋梗塞の組織像であった. また, 血管周囲では異型細胞の浸潤を認めた.

胃: 胃体部に潰瘍瘢痕を認めた. 同部位では組織学的に悪性所見は見られず, 陳旧性の胃潰瘍の所見であった. また, 別の部位では血管周囲に異型細胞の浸潤を認めた.

肝臓: 800g. 色調は褐色調で, 表面には肋骨圧痕が見られた. 組織学的には, グリーソン鞘を中心に異型細胞の浸潤を認めた.

腎臓: 左88g 右82g. 左右とも表面不整で, 小嚢胞の形成を多数認めた. 組織学的には嚢胞は異型のとばしい単層の扁平上皮で覆われており, 単純性嚢胞の所見であった. また間質では異型細胞の浸潤を認めた.

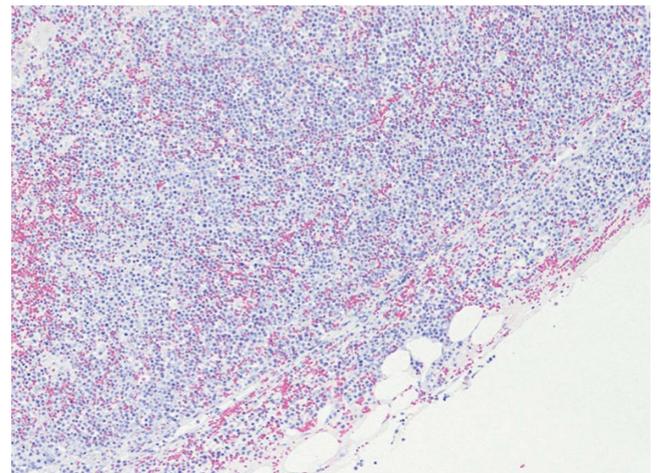


図6 剖検標本
頸部リンパ節の弱拡大像.

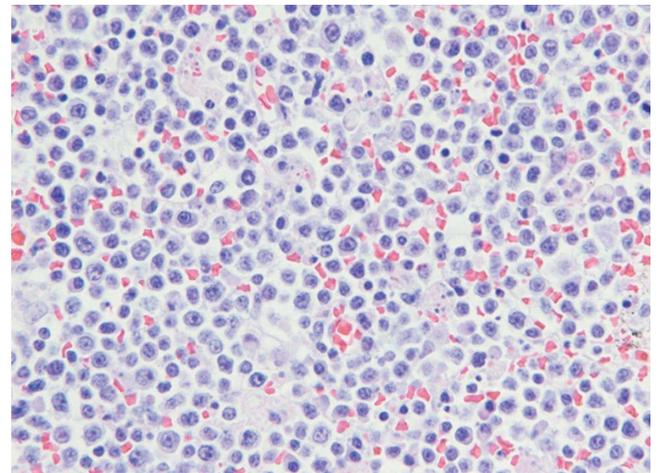


図7 剖検標本
強拡大像. 中～大型異型リンパ球のびまん性増殖を認める.

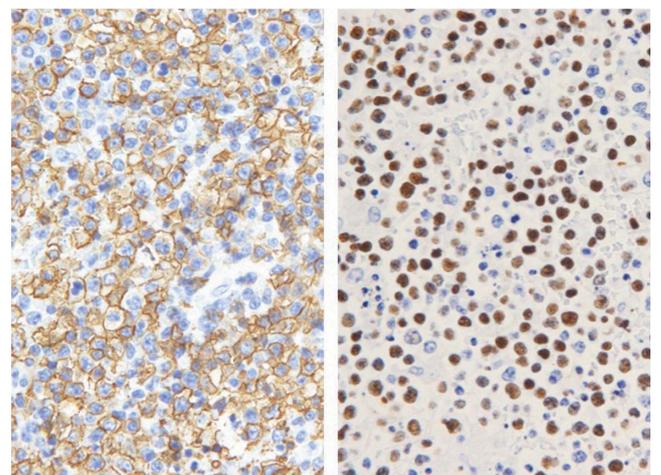


図8 剖検標本
異型細胞では CD20 (左), EBER (右) が陽性である.

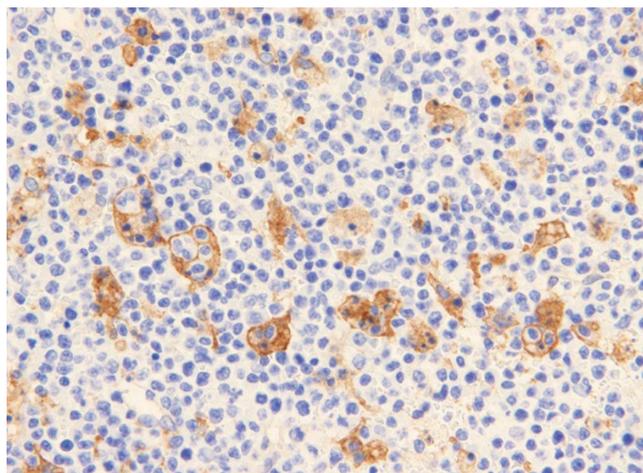


図9 剖検標本

異型細胞及びマクロファージではPD-L1が陰性であるが、ホルマリン固定による偽陰性の可能性を除外し得ないと判断される。

剖検診断

【主病変】

1. EBV陽性DLBCL (MTX関連EBVLPD, nodal monomorphous subtype)

【副病変】

1. びまん性肺胞傷害
2. 陳旧性心筋梗塞
3. 陳旧性胃潰瘍
4. 単純性腎嚢胞

考察

EBV陽性皮膚粘膜潰瘍 (EBVMCU) は2010年に Dojvinov らにより初めて定義されたリンパ異常症の一型であり、医原性または加齢による免疫低下患者において皮膚・粘膜に局限した潰瘍性病変として発症する¹⁾。WHO分類第4版 (2017年) に初めて掲載された²⁾。

免疫低下の原因としてMTX等の免疫抑制薬の使用や加齢による免疫能低下¹⁾、臓器移植³⁾、造血幹細胞移植⁴⁾、HIV感染⁵⁾等が報告されている。他のEBV関連リンパ増殖異常症と比較して予後良好であり、ほとんどの症例で免疫抑制薬の減量・使用中止により消失、または自然消退する^{1,3~5)}。

組織学的特徴として大型異型細胞の増殖に加えて多様な細胞の浸潤が見られ、HRS (Hodgikin/Leed-Stanburg) 様細胞の出現も認められる。異型細胞・HRS細胞ではCD20・CD30等のB細胞マーカーが様々

な割合で陽性となる。EBER (EBV encoding RNA) はB細胞マーカー陽性細胞をはじめ多様な細胞で陽性となる。これらの所見から、EBV陽性DLBCLや古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) との鑑別が問題となる。診断確定のためにはCT・PET等による全身の評価が必要であり、複数の部位に及ぶ病変や腫瘍性病変の存在は全身性のリンパ増殖異常症の可能性を示唆する。本症例では発症時に認識された病変は歯肉潰瘍のみであったが、剖検時にはリンパ節で異型細胞のびまん性増殖が認められ、また全身の臓器への浸潤を認めた。急激な致死的経過をたどったため生前には全身検索が及ばなかったが、臨床経過及び病理解剖所見より、EBV陽性DLBCLが口腔粘膜浸潤を来した例と考えられた。

様々な腫瘍においてPD-L1 (Programmed cell death ligand type 1) の発現が腫瘍の進行と予後に影響を与えることが報告されている。古典的ホジキンリンパ腫 (CHL)・EBV陽性移植後リンパ増殖異常症 (PTLD)・EBV陽性DLBCLでは腫瘍細胞やマクロファージにPD-L1が高率に陽性になることが報告されている⁶⁾。13例のEBVMCUに対する検討では、マクロファージにはPD-L1の発現がみられたものの、いずれの症例でも腫瘍細胞には発現が認められなかった⁷⁾。本症例ではPD-L1は腫瘍細胞に陰性、マクロファージに陽性であった。EBVMCUにおけるPD-L1の発現に関しては今後更に研究が必要である。

おわりに

EBV陽性皮膚粘膜潰瘍は比較的予後の良いEBV関連リンパ増殖異常症の一型である。皮膚粘膜に局限した病変を見た時は本疾患を念頭に置くことが必要であり、DLBCL等の全身性リンパ増殖異常症との鑑別が重要となる。リンパ増殖異常症におけるPD-L1の発現に関して今後更なる解析が期待される。

文 献

- 1) Dojcinov SD, et al: EBV positive mucocutaneous ulcer: a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010; **34**: 405-417.
- 2) Swerdlow SH, et al: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, Lyon, France, IARC Press, 2017.
- 3) Hart M, et al: EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent post-transplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg*

- Pathol 2014 ; 38 : 1522 – 1529.
- 4) Satou A, et al : Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer arising in a post-hematopoietic cell transplant patient followed by polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder and cytomegalovirus colitis. Hum Pathol 2017 ; 59 : 147 – 151.
 - 5) Bunn B, et al : EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015 ; 120 : 725 – 732.
 - 6) Chen BJ, et al : PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. Clin Cancer Res 2013 ; 19 : 3462 – 3473.
 - 7) Daroontum T, et al : Comparison of Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer associated with treated lymphoma or methotrexate in Japan. Histopathology 2018 ; 72 : 1115 – 1127.

グラフ

脳 の M R I 画 像

—この画像をどう読むか？—その13

奥 田 聡*

症 例：26歳，男性

既往歴：気管支喘息，アレルギー性鼻炎，かかりつけ医で面皰（ニキビ）の治療中。

生活歴：喫煙 10～20本／日，アルコール 機会飲酒。

家族歴：母親がてんかんで他院にて治療中。

現病歴：16歳頃からてんかん発作あり。他院にてバルプロ酸を処方されていたが，1年に1回程度，全身痙攣発作があった。脳波では100～120 μ Vの徐波および2 Hzの spike & wave を両側前頭葉に認めた。発作間欠期には神経学的異常なし。19歳時より抗てんかん薬をカルバマゼピンに変更してからは発作がおこらなくなった。

26歳時に当院で撮像した頭部 MRI 画像（図1）および頭部 CT（図2）を示す。

これらの画像からどのような疾患を考えるべきか？

—Key words—

FLAIR 画像での高信号域，CT 画像での石灰化

*Satoshi Okuda：国立病院機構 名古屋医療センター 神経内科

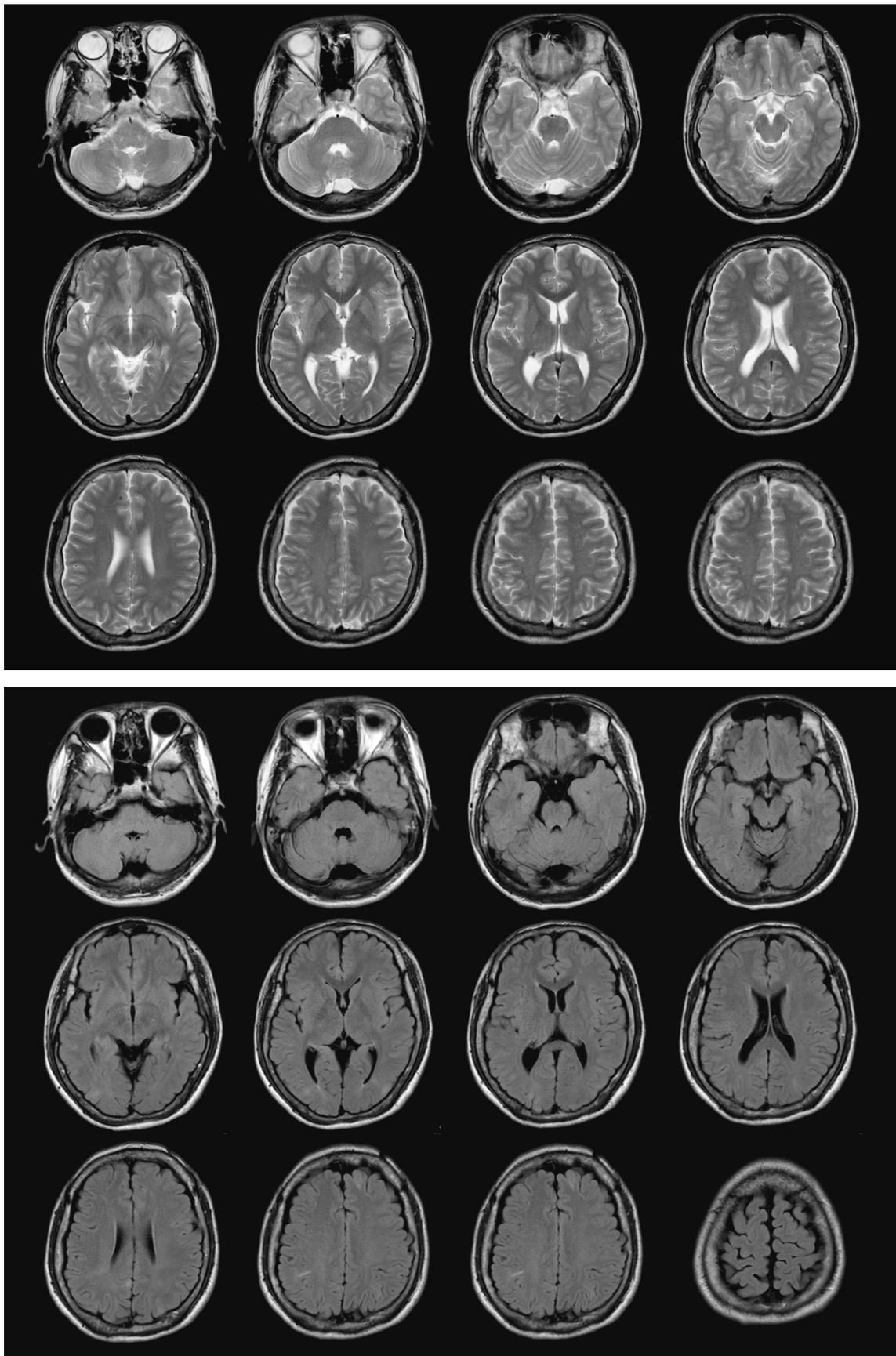


図1 頭部MRI (上段 T2強調画像, 下段 FLAIR画像)

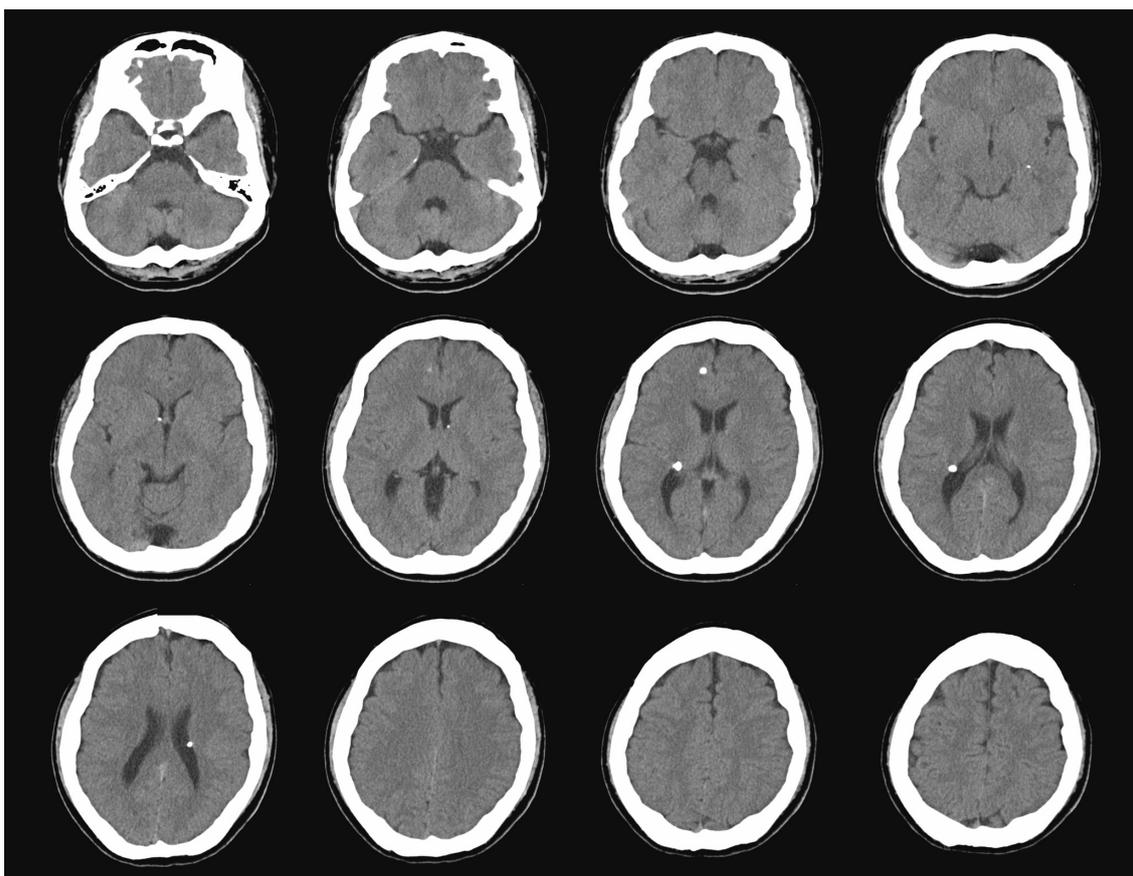


図2 頭部 CT 画像

解説

頭部 MRI には目立った異常はみられず，特に T2 強調画像（図 1 上段）では異常の指摘は困難である．しかし，FLAIR 画像（図 1 下段）を詳細に観察すると大脳皮質および皮質下に淡く小さな高信号域が散在していることがわかる（図 3 に再掲）．

さらに特徴的な異常は頭部 CT で認められ（図 2），大脳皮質および脳室壁に高吸収域の散在を認める．この CT 上の高吸収域と MRI 上の高信号域は全く異なる部位にある．

また，本患者には顔面にニキビ様の皮疹があり（図 4），かかりつけの皮膚科で治療中である．

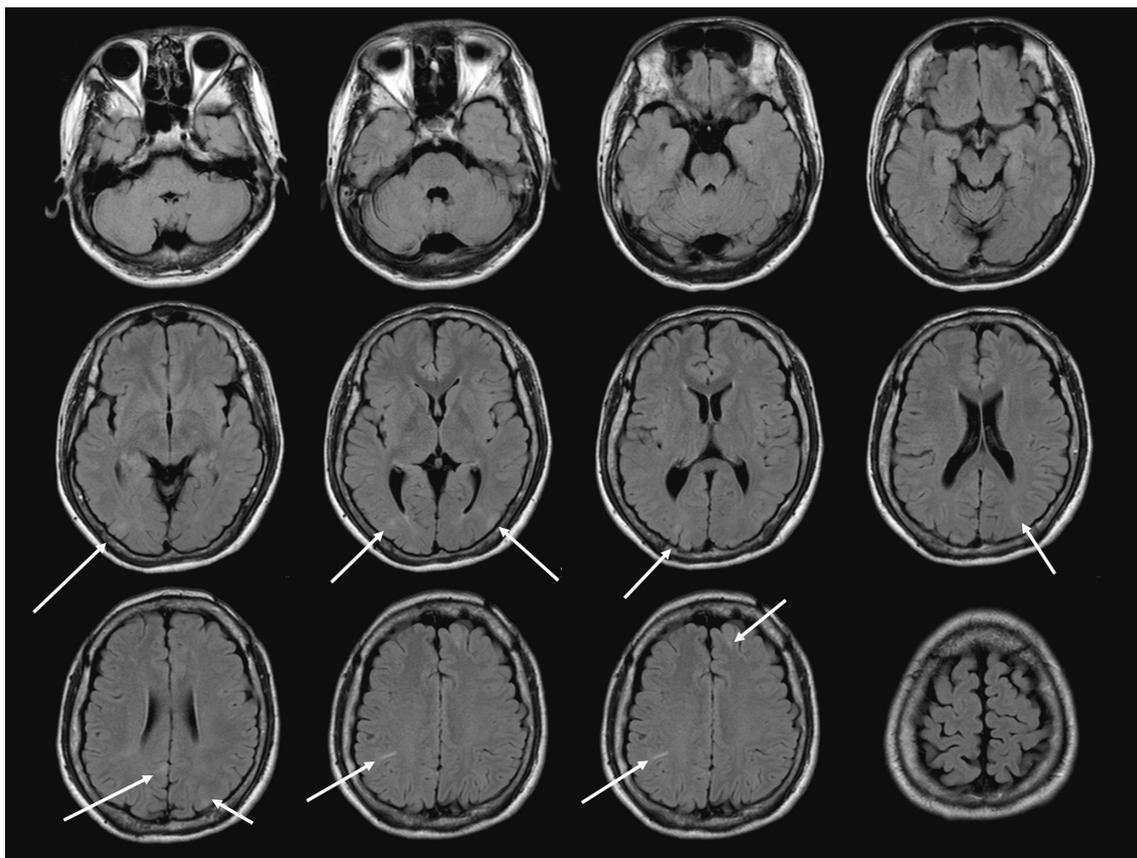


図3 頭部MRI FLAIR画像(再掲, 病変を矢印で示す)



図4 本患者に見られた顔面のニキビ様の皮疹

本患者は家族歴のあるてんかんを有し, 年齢にそぐわない顔面のニキビ様皮疹, 検査上, 特徴ある頭部CTの石灰化, さらには頭部MRIの皮質, 皮質下病変などから結節性硬化症が疑われる。

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis, あるいは Tuberous Sclerosis complex, TSC) は稀な疾患で, 多臓器に及ぶ遺伝子疾患であり, 第9染色体上の TSC1 あるいは第16染色体上の TSC2 の欠損または変異によって生じる。TSC1 はヘマルチン, TSC2 はチュベリンというタンパクを産生するが, これらのタンパクは mTOR と呼ばれるキナーゼの活性を阻害することで組織の成長を抑制する仕組みの一つとして働くと考えられている。本疾患はおおよそ出産6,000人~10,000人に1人の割合で発生するとされ, 家族例では常染色体遺伝形式をとるが, 結節性硬化症を遺伝した子供は親と同じ症状を呈するとは限らず, より軽症のことも重症のこともありうる。また, 偶発的変異による孤発例も多い。

mTOR のコントロールが失われるため, 組織の成長の制御に障害が生じ, 組織障害や腫瘍が発生する。腫瘍は脳および腎, 心, 眼, 肺, 皮膚などに生じやすく, 代表的なものとしては脳の上皮下巨細胞性星細胞腫 (SEGA), 腎血管筋脂肪腫, 胎生期から乳児期に出現する心臓横紋筋腫, 成人女性に生じる肺のリンパ脈管筋腫症 (lymphan-



図5 A トネリコ斑, B シャグリーン・パッチ, C 爪周囲線維腫 (Koenen tumor), D 顔面血管線維腫
(写真は参考文献3より引用)

gi leiomyomatosis : LAM), 顔面血管線維腫などがある。腫瘍の多くは良性であるが、まれに腎臓等に悪性腫瘍が生じることがある。腫瘍以外にはてんかん, 精神発達遅滞, 行動異常, 皮膚異常がよくみられ, 「神経皮膚症候群」の代表的疾患でもある。

結節性硬化症の脳病変としては上衣下結節 (subependymal nodule), 皮質結節 (cortical tuber), 大脳白質病変, 上衣下巨細胞星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma) がある。上衣下結節は側脳室壁に沿った上衣下組織の過誤腫で, 結節性硬化症の90~100%に見られる。多発する小結節で石灰化をきたすことが多いため, MRIよりCTで見つかりやすい。皮質結節は皮質の腫瘍性病変で, 上衣下結節と同じ細胞から成るが上衣下結節より大きくやはり結節性硬化症の90~100%に見られる。白質病変の頻度はそれより低く, 40~93%とされ, 上衣下巨細胞星細胞腫はさらに頻度が低く15~20%とされる。本例の頭部MRI, CTでは上衣下結節, 皮質結節大脳白質病変を認めている。

結節性硬化症は様々な皮膚の異常が生じうる。皮膚のどこにでも生じうる木の葉型をした白斑 (トネリコ斑), 前頭部に見られる前頭斑 (forehead plaque), シャグリン・パッチ (shagreen patch, 粒起革様皮) と呼ばれる厚手の革のようなザラザラした皮膚などともに, 本患者でも見られた顔面血管線維腫 (facial angiofibroma) と呼ばれる赤みがあった斑点あるいは隆起が鼻から両頬に広がって認められることがある。本例のように面皰に類似することも多いが, 組織学的には血管および線維組織からなる。その他, 爪周囲または爪下線維腫と呼ばれる小さな腫瘍が手指や足指の爪の周囲および爪の下に見られることがある (図5)。

本例は皮膚科で顔面皮疹の生検が行われ, 血管線維腫が証明された。また, 皮膚科での診察で, 腰部にシャグリンパッチが認められ, TSCの臨床診断基準の大症状を2つ以上満たすことから (顔面血管線維腫, シャグリンパッチ, 脳室上衣下結節, 大脳皮質結節, 大脳白質病変), definite TSCと診断された (表1 TSCの臨床診断基準)。

表1 (文献5より抜粋)

● TSC の臨床的診断基準

A. 大症状	B. 小症状
1. 脱色素斑 (長径 5 mm 以上の白斑 3 つ以上) 2. 顔面血管線維腫 (3 つ以上) または前額線維性局面 3. 爪線維腫 (2 つ以上) 4. ジャグリンパッチ (粒起革様皮) 5. 多発性網膜過誤腫 6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線* ¹ 7. 上衣下結節 8. 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 9. 心横紋筋腫 10. リンパ管脈平滑筋腫症 (LAM)* ² 11. 血管筋脂肪腫 (AML) (2 つ以上)* ²	1. 金平糖様白斑 2. 歯エナメル小窩 (3 つ以上) 3. 口腔内線維腫 (2 つ以上) 4. 網膜無色素斑 5. 多発性腎嚢胞 6. 腎以外の過誤腫

*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。

*2 肺 LAM と腎 AML の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

〈診断のカテゴリー〉

Definite : 臨床的診断基準のうち大症状 2 つ, または大症状 1 つと 2 つ以上の小症状のいずれかを満たす

Probable : 大症状 1 つ, または小症状 2 つ以上のいずれかが認められる

小症状 1 つだけの場合は, 遺伝学的診断基準を満たすこと。

結節性硬化症は本例のような比較的軽症例から小児の難治性てんかんや知的障害をきたす重症例, あるいは自閉症を呈する例など幅広い臨床型が存在し, また, 個々の患者においても病変は多臓器に渡る可能性がある。現在は結節性硬化症に伴う腎細胞癌, 神経内分泌腫瘍, 手術不能な乳癌, 腎血管筋脂肪腫, 上衣下巨細胞星細胞腫などに適応を有する mTOR 阻害剤エベロリムス (アフィニトール[®]), 結節性硬化症の皮膚病変に適応のあるシロリムスゲル (ラパリムスゲル 0.2%[®]) が使用可能である。また, 結節性硬化症にリンパ管脈平滑筋腫症 (LAM) を合併した場合には LAM に対する薬剤としてシロリムス (ラパリムス錠[®]) が使用される。

こうした治療可能な疾患を見逃さないためにも本疾患に対する認識を持ち, 診療科を超えた連携が必要であり, 様々な地域で結節性硬化症に関する診療連携が進められている。

謝 辞

(本例の生検をしていただいた名古屋医療センター皮膚科 清水 真医長に深謝する。なお, 本稿執筆にあたり, 患者さんから顔面の画像掲載の許可をいただいています。)

文 献

- 1) Tuberous Sclerosis Fact Sheet : National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NIH Publication No. 07-1846. (2018年7月6日閲覧)
<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Tuberous-Sclerosis-Fact-Sheet/>
- 2) Portocarrero LKL, et al. : Tuberous sclerosis complex review based on new diagnostic criteria et al. An Bras Dermatol. 2018 ; 93 (3) : 323-331.
- 3) 石橋直也, 他 : 画像診断シリーズ188 結節性硬化症. 日大医誌. 2012 ; 71 (3) : 165-168.
- 4) 難病情報センター 結節性硬化症 (指定難病158)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4385> (2018年7月6日閲覧)
- 5) Northrup H, Krueger DA, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group ; Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update : Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013 ; 49 : 243-254

グラフ

冠動脈スパズムが一つの誘因となり急性冠症候群を繰り返した一例

鷹 津 文 磨*

症 例：1942年生まれ男性. 180cm. 1991年には80kg. 現在72kg.
2001年まで煙草20本毎日, 機会飲酒

既往歴：20歳頃に十二指腸潰瘍.

家族歴：狭心症や心筋梗塞はない.

現病歴:1991年1月後半から夕食の1～3時間後に冷や汗を伴う胸部と背部の痛みを自覚. 2～3分で自然に消失. ほぼ毎日. 運動時には症状なし. 2月末安城更生病院を初診. 切迫心筋梗塞としてただちに入院. 入院時心筋逸脱酵素の上昇なし. 入院後発作なし. この時の心電図では異常Q波なく, V4-6にT波の陰転を認めた. 敢えて負荷心電図は施行せず(切迫心筋梗塞の時に負荷心電図が急性心筋梗塞を惹起することがあるのは周知の事実である¹⁾. 眼瞼黄色腫なし, アキレス腱肥厚なし. 聴診上心雑音なし. 心尖部にS4を聴取. 腹部所見特になし(雑音なし), 足背動脈に左右差なし. 胸部X線写真異常なし. 当時の臨床検査でHbA1c 5.9%, 空腹時血糖143mg/dL, 総コレステロール177mg/dL, HDLコレステロール43mg/dL, LDLコレステロール90mg/dL, 尿酸4.1mg/dL. 入院第3病日に冠動脈造影を施行. 左主幹部正常, 前下行枝近位部に20%狭窄, 細い2本の対角枝に70%狭窄, 回旋枝近位部に20%狭窄, 右冠動脈は壁不整程度. 左室は心尖部に軽い収縮異常. この時点で症状と心電図所見(対角枝の病変では心電図変化は説明できない)から冠攣縮を疑いエルゴノビン負荷. 前下行枝全体と回旋枝近位部が“spastic”-前下行枝近位部は70%に. 前胸部誘導でST低下と胸痛:亜硝酸剤の冠動脈注入で心電図は正常に. 胸痛も直ちに消失. 造影診断としては攣縮の証明にはならなかった(一般的な定義としては完全閉塞または造影遅延を伴う90~99%の攣縮が一見正常であるか50%以下の狭窄のみの冠動脈に起きた場合としている)が症状から異型狭心症に間違いのないとして塩酸ジルチアゼム200mg/日と aspirin100mg/日の投与で(無論舌下の亜硝酸剤も常時携帯するように指導)暫く症状消失. 1998年6月8日夕, 飲酒中に激しい胸痛. 亜硝酸剤舌下で軽快せず来院. 心電図の下壁誘導でST上昇を認め, 緊急冠動脈造影(発症約3時間後). 右冠動脈近位部の閉塞(左冠動脈から側副血行あり)を認め, 経皮的冠動脈形成術(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty:以下PTCA)へ. 3mmのバルーンで拡張に成功. 最大CPK3479:心不全や不整脈などの合併症なく4日で退院(註:この時点では急性冠症候群でのステントの使用は議論があるところで一般的ではなかった). 2週間後の造影で右冠動脈にスパズムを証明(マレイン酸エルゴノビンにてPTCA施行部のやや近位部が完全閉塞, 前下行枝も瀰漫性に80~90%の攣縮).

—Key words—

異型狭心症, 急性冠症候群, 心不全

*Fumimaro Takatsu: 鷹津内科循環器科

2001年12月に労作時、安静時の胸痛頻回となり冠動脈造影。前下行枝の以前の20%狭窄部が偏心性の80%狭窄へ進行しており造影の場でステント (Bare Metal Stent: BME) に成功。2002年2月、突然の激しい胸痛。来院時心電図にて再び下壁誘導でのST上昇。緊急冠動脈造影にて右冠動脈に1998年のPTCA施行部とはほぼ同じ部位での閉塞を認め直ちにBMEステント (所謂 direct stent)。翌日のCPK650 (註: 1998年6月にも下壁梗塞: この時の緊急PTCAの成功と側副血行の存在が心筋の保護に少なくとも部分的には有効であったことを示す)。ことに合併症なく経過。同年9月の冠動脈造影では右冠動脈、前下行枝のステント内狭窄は15%程度。回旋枝は鈍縁枝に40%程度の狭窄。左室は下壁に僅かな収縮異常。

2003年夏、右の间歇性跛行出現。右総腸骨動脈へのステントに成功。以後间歇性跛行なし。2007年12月26日夕、飲酒の約90分後に繰り返す胸痛あり、亜硝酸剤舌下が一旦は有効であったが夜半に持続的となり緊急外来へ。心電図上V6にST上昇を認め緊急冠動脈造影: 今度は回旋枝近位部が閉塞。まずPTCAで閉塞を解除した後、薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent: DES) で治療: この時第二対角枝の90%狭窄への進行を認めた。CPK最大2653 (MB分画345)。翌年8月の造影では回旋枝へのステント内狭窄は40%、他には変化なし (第二対角枝はステントには細く、この時点では積極的には治療しなかった)。2010年10月26日夜間にニトログリセリン舌下錠有効の安静時胸痛を繰り返し、27日早朝に胸痛激しくなり、舌下錠無効のため救急外来受診。血圧低下と前胸部誘導でのST上昇を認め、緊急冠動脈造影: 前下行枝の2001年のステント部位よりも近位部に血栓を思わせる透亮像と心尖部での閉塞 (後者の閉塞は近位部の血栓からの塞栓像である可能性もある) を伴う90%狭窄を認め (右冠動脈、回旋枝からの側副血行なし)、大動脈内バルーンポンプ (intra-aortic balloon pump: IABP) 下にDESによる“direct stent”に成功、ステント後心尖部の閉塞も消失: CPK2534。

この入院にて甲状腺機能低下を認めチラジンの投与開始。この頃から繰り返す梗塞のため左心機能の低下を起こした: 退院前の心エコーで左室駆出率32%。2014年9月、大腿骨骨折の入院中に胸痛。心電図でV2-6, I, aVL誘導にてST上昇。緊急冠動脈造影では第二対角枝の閉塞を認め、PTCA (細いためステントは無理) に成功。血清CPK500程度で合併症なし (2010年のステント部は再狭窄なし)。この入院中にPVCを認め、メキシレチンを開始。(Holter ECGは施行してないが意識消失はない)。2017年3月8日深夜に激しい胸痛と呼吸困難。緊急冠動脈造影にて左主幹部に90%狭窄、同部から前下行枝と回旋枝起始部 (90%狭窄あり) に及ぶ造影上の透亮像: 血栓と思われる。左冠動脈主幹部には粥種の破裂を思わせる潰瘍像。直ちにIABPを使用し、血栓吸引に続き緊急バイパス (前下行枝に内胸動脈を、回旋枝には大伏在静脈の吻合)。

以後塩酸ジルチアゼム、徐放性亜硝酸剤経口及び貼付、トルバプタンを含む利尿剤などで今日に至る。2019年1月、造影にてバイパス2本の開存を証明。この時点で左主幹部は60%狭窄、血栓を思わせる透亮像は消失。第二対角枝は70~80%の再狭窄。右冠動脈は入口部40~50%狭窄と全体に20~30%狭窄。第二対角枝の再狭窄病変は2014年に梗塞を起こしていること、この領域の心筋が生き残ったかどうか正確に調べる手段がないこと、現時点で明瞭な胸痛がないことからインターベンションは考えていない。尚、本症例は心室性期外収縮の散発があり、ジギタリスの使用が却ってこれを悪化させる可能性を考慮し使用していない。左室駆出率は30%前後。胸部X線では心胸比60%: 一時胸水を認めるトルバプタンと利尿剤により消失。以後上記処方胸痛も失神発作もない (1~10/分、単発の心室性期外収縮のみ。アミオダロンは間質性肺炎その他の副作用を考慮して使用していない; さらに本症例では甲状腺疾患の合併があり、アミオダロンは甲状腺にも影響するため、現在メキシレチン (通常使用される抗不整脈剤で心機能抑制作用が少ないものの一つ) を使用している。心室粗動や細動: VT, VFをおこせば別である。この場合には植え込み型除細動器 (Implantable Cardioverter-Defibrillator) を考えるべきかも知れない。

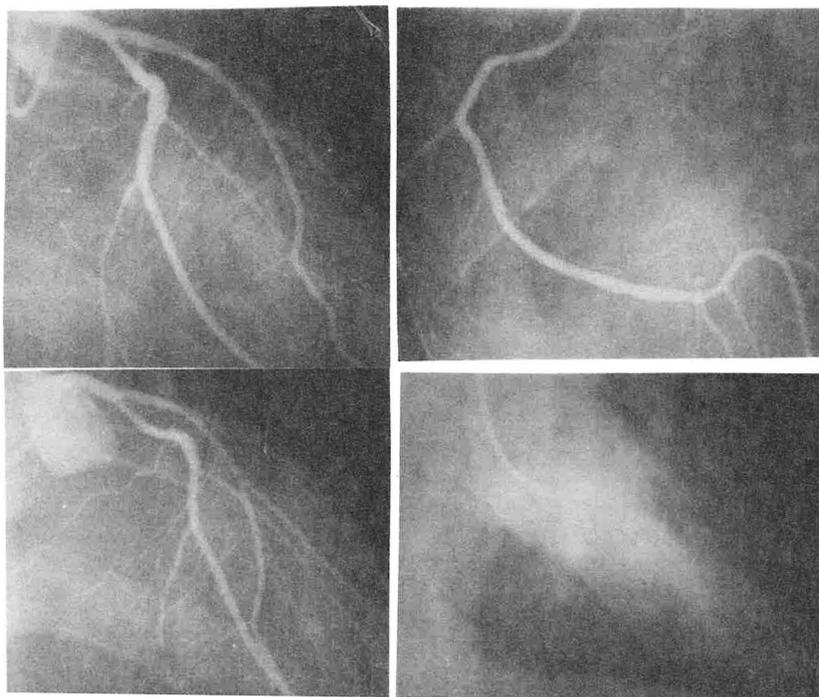


図1 1991年 診断的冠動脈造影

- 左上：左冠動脈第一斜位：前下行枝近位部に10~20%程度の狭窄のみ。細い第一対角枝に75%程度の狭窄（プリントではコントラスト比が悪く第二斜位ではわかるが図が多く割愛）：比較的細い血管であり，インターベンションの適応でない判断した。
- 右上：右冠動脈第二斜位：カテーテルの刺激によるものと思われる30%程度の攣縮乃至狭窄。
- 左下：左冠動脈第一斜位 マレイン酸エルゴノビン負荷時。全体に“spastic”：90%以上の攣縮は見られず。近位部に70%程度の攣縮を認めるが“99~100%”ではない。
- 右下：左室造影第一斜位：心尖部に軽い収縮以上。前下行枝攣縮発作時の名残。

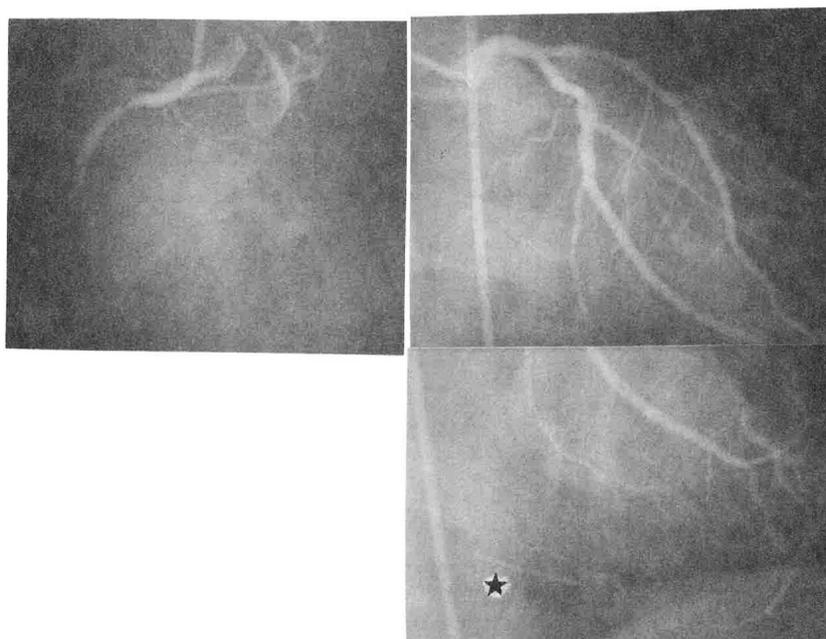


図2 1998年6月急性下壁梗塞時

- 左上：右冠動脈第二斜位：近位部で閉塞。
- 右上：左冠動脈第一斜位：1991年とほぼ同じ。右下の遅延相で右冠動脈に“Rentrop2度”の側副血行（星印）

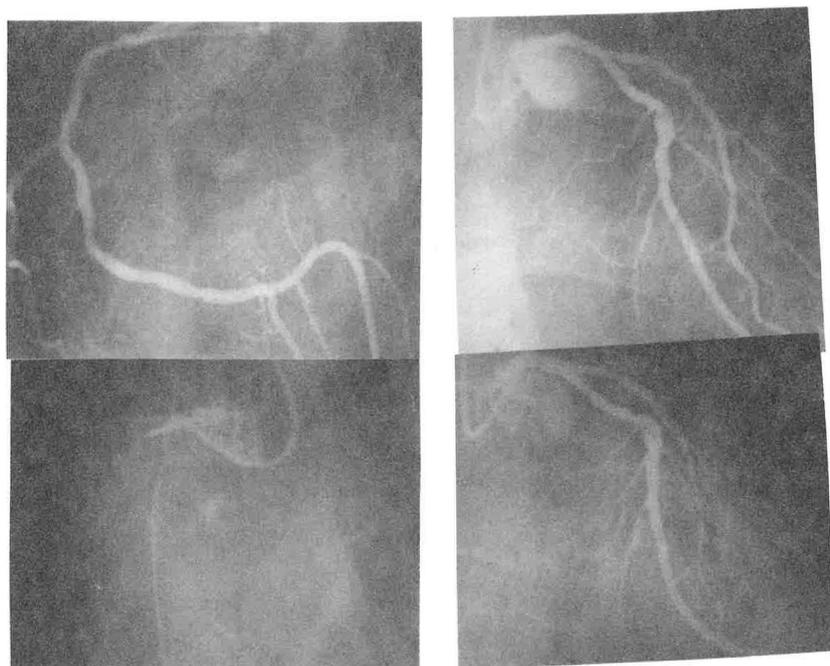


図3 下壁梗塞の約2週間後の造影

- 左上：右冠動脈第二斜位：バルーンで拡大した部分は壁不整のみ（図2にはバルーン形成術後を示してないがこの図に同じ）。
- 左下：右冠動脈第二斜位：マレイン酸エルゴノピン0.2mgの静脈内投与で右冠動脈はバルーン部位よりやや近位部で閉塞。胸痛とモニター心電図での下壁誘導のST上昇。亜硝酸剤の冠動脈内投与で直ちに消失。
- 右上：左冠動脈第一斜位：狭窄病変は以前に比べてさほど変化なし。
- 右下：マレイン酸エルゴノピン投与時。前下行枝全体に80~90%の攣縮：1991年より明瞭。

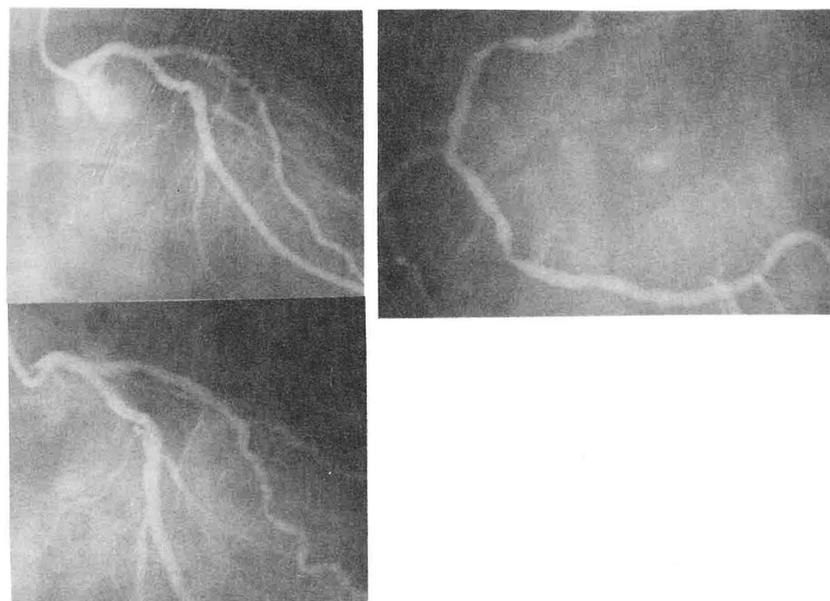


図4 2001年12月 労作時の胸痛増悪時：冠動脈造影と治療

- 左上：左冠動脈第一斜位：前下行枝近位部に偏心性の70~80%狭窄：1991年には病変がなかった第二対角枝起始部に70%程度の狭窄（正常部は径2mm弱。以前の第一対角枝の狭窄はやや進行。回旋枝の鈍縁枝（細い）起始部に80%狭窄。
- 右上：右冠動脈第二斜位：中節部の狭窄は50%前後に見えるーやや進行。
- 左下：左冠動脈第一斜位ステント後：ほぼ完全に成功。

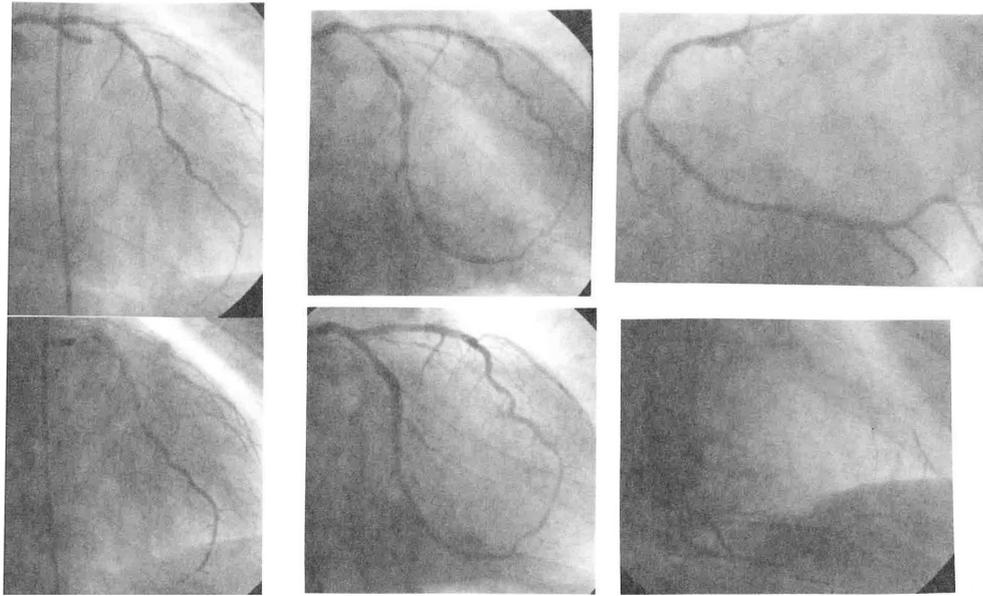


図5 2007年12月急性後壁心筋梗塞

- 左上：左冠動脈第一斜位：回旋枝は近位部にて閉塞。左下の遅延相で前下行枝から側副血行。
 右上：右冠動脈第二斜位：近位部は壁不整。2001年の病変はむしろ軽快。
 右下：右冠動脈第一斜位遅延相：末梢から回旋枝に側副血行。
 中上：左冠動脈第一斜位：バルーン形成術後。閉塞部の遠位部に75%狭窄。
 中下：DES 後：ややサイズが過大であるようにも見える。図4での鈍縁枝起始部の狭窄は梗塞部位でありまたステント部位でもありとくに治療はせず。

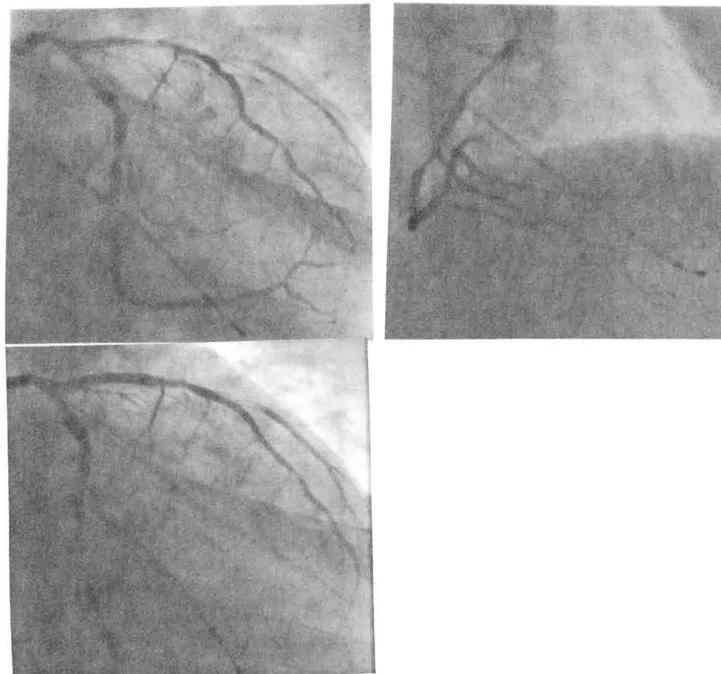


図6 2010年10月 急性前壁梗塞

- 左上：左冠動脈第一斜位：前下行枝近位部（2001年のステントよりも近位部）に血栓らしき透亮像と90%以上の狭窄。対角枝病変も進行。前下行枝心尖部は造影されない：造影遅延でなく近位部の血栓からの塞栓を起こした像とも解釈できる。
 右上：右冠動脈第一斜位：2007年とほぼ同様。側副血行は見られない。
 左下：バルーンポンプ下での緊急ステント後：前下行枝はほぼ完全に拡張された。心尖部の閉塞も消失。対角枝はこの時点ではインターベンションの対象とはしなかった。

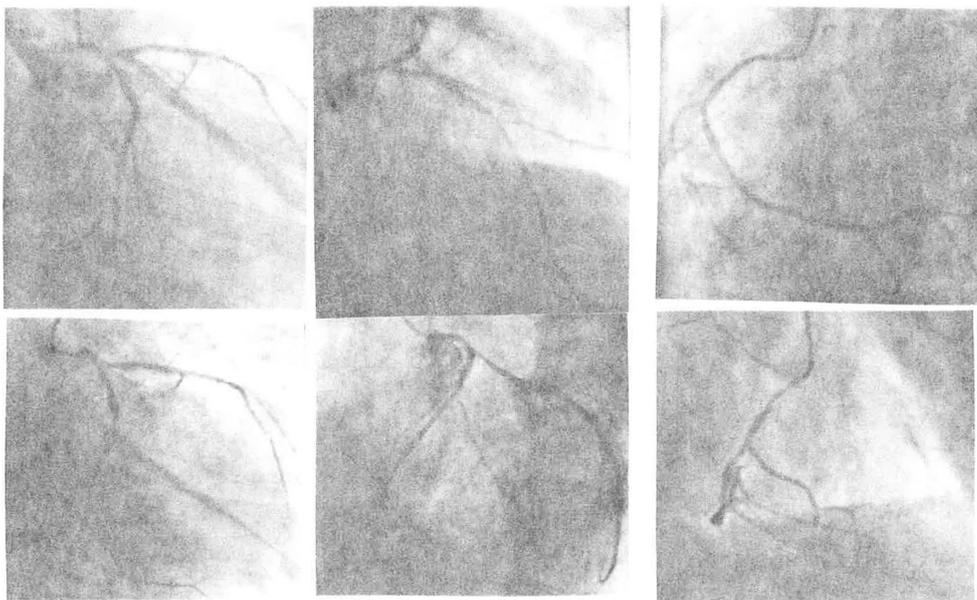


図7 2017年3月 急性前壁梗塞と心原性ショック：発症約2時間後の緊急冠動脈造影.

(心不全合併のため撮影条件が悪い：透視と撮影時のX線では心不全時には肺野の透過性低下によるX線散乱増加と露出時間が10msec近くなり、写真上の“ブレ”がひどくならざるを得ない：良い冠動脈造影を得るには5 msec 以内が望ましい).

左上：左冠動脈第一斜位：左主幹部遠位部から前下行枝起始部と回旋枝起始部に透亮像.

第二斜位（中下）では左主幹部に潰瘍像. 回旋枝起始部に90%狭窄.

左下：血栓吸引中の左冠動脈第一斜位. 主幹部と回旋枝の透亮像は消失.

中上：“cranial” RAO：頭側からの第一斜位左冠動脈）：左主幹部の狭窄が明瞭.

右上：右冠動脈第二斜位, 右下：第一斜位：前回と所見は同じ. 左冠動脈への側副血行はない.

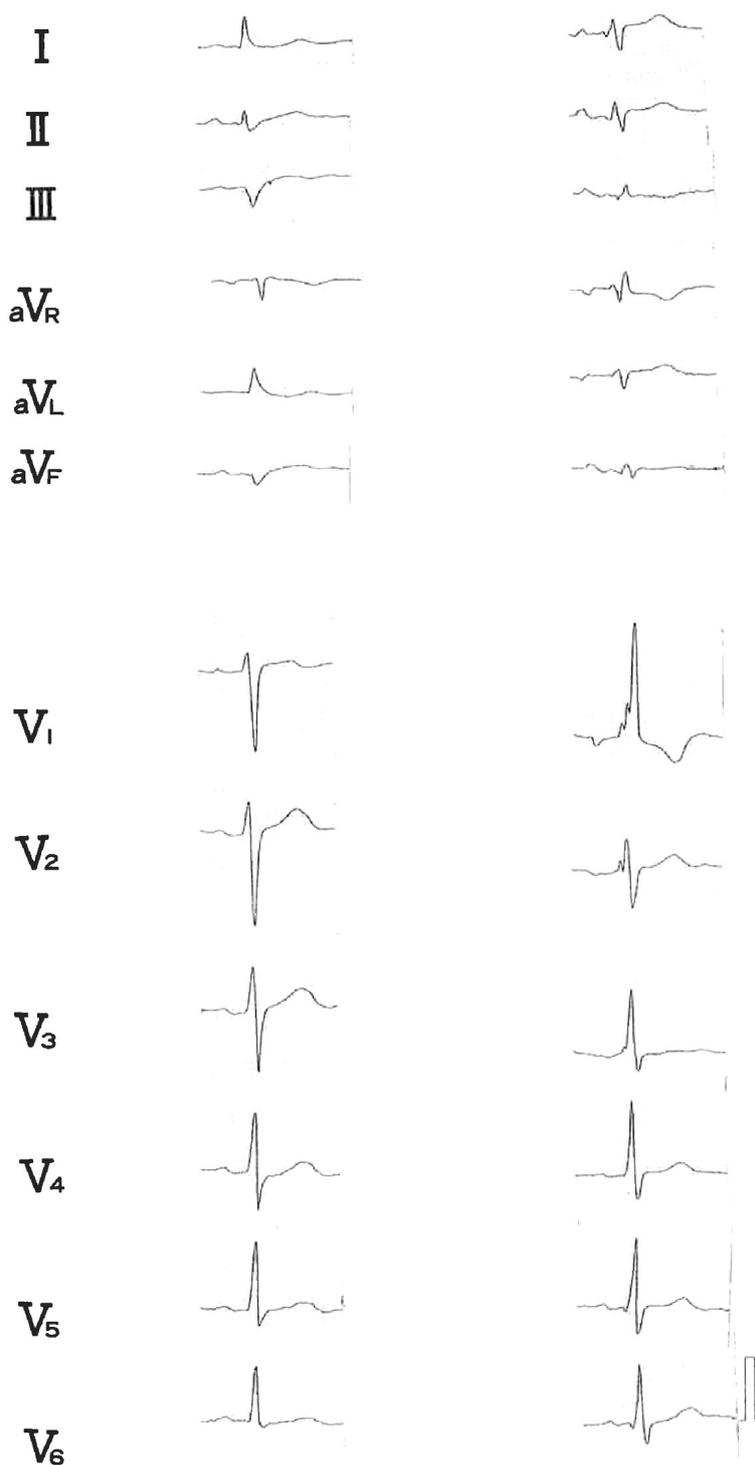


図8 心電図

左：2013年の心電図：下壁誘導Ⅲ aVFのQSパターンのみ これでは1998年と2002年に起こした陳旧性下壁梗塞としか読めない。2007年の後壁梗塞はかなり大きいものであったが2007年の前壁梗塞により電気的な問題（反対側の梗塞は心電図上で異常が打ち消し合うため多発した心筋梗塞の心電図を読影する上での大きな問題）：心エコーの普及により心電図診断での問題は臨床、殆どなくなった。

右：2018年—現在の心電図 右脚ブロックのV1, 2のnotchが2017年の前壁梗塞を示す。I, aVL, Ⅲ, aVFの小さいQ波は右冠動脈と回旋枝の梗塞による。

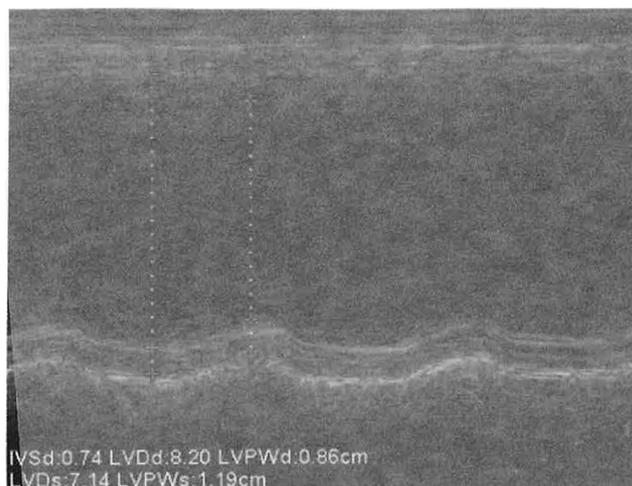


図9 現在の心エコー

後壁に線維化を伴う無収縮 中隔は高度の低収縮 左室拡張期短径8.2cm
駆出率27%：心尖部が全く無収縮であるので真の駆出率はこれ以下。

解説

(スパズムと冠動脈狭窄の進行)

冠動脈攣縮が冠動脈狭窄を進行させる原因であるか否かは議論のあるところであり、本症例は糖尿病、高脂血症も関与するところが大きいと考えられるが当初の安静時の胸痛のみから約25年の間に6度もの急性心筋梗塞や不安定狭心症を起こす症例はそんなに多くはない。1991年の造影所見にて細い対角枝以外には大した病変はなかったが我々が論文発表した如く²⁾、全く正常な冠動脈の症例よりは軽度であっても狭窄のある冠攣縮患者の予後が良くないのは判明しているがそれにしても、という症例である。

筆者もそうであるが冠攣縮の研究者の多くが経験上はスパズムが冠動脈硬化の進展の大きな原因であることを確実と考えるが証明に困難を感じている；原因の一つに冠攣縮というものが証明はできても否定が困難で“冠攣縮群”と“非攣縮群”の定義をどうするかで両群の比較に際してなかなか議論を進めることができないでいる。エルゴノビン、アセチルコリン、寒冷誘発などの負荷で陰性であっても胸痛時の心電図で証明される場合や本症例のごとく2度目、3度目の造影時に攣縮が証明されることも稀ではない。冠動脈造影時のあらゆる負荷で陰性であっても冠攣縮のある症例は胸部痛で冠動脈を受ける患者全体の5～10%に存在すると言われており、症状の詳細な聞き取りと造影所見をよく検討することが大切になる。また、この稿で以前にも触れたように切迫心筋梗塞と冠攣縮の鑑別は容易ではなく、また双方が同時に起きていることもあり、安静時や夜間、早朝の軽労作で胸痛が起きる場合には狭窄部の治療だけでよしとしてはならない³⁾。

(冠動脈攣縮発作の“引き金”)

飲酒：本症例の2007年12月の飲酒後の発作は - 造影上閉塞でありスパズムとの関係は明瞭ではないが飲酒後に冠攣縮の発作が起きやすいことも事実で⁴⁾スパズムのある、或いは疑われる患者には飲酒前に亜硝酸剤の貼附を行うようにするのが安全であろう。

寒冷曝射：冠動脈スパズムのカテーテル中の誘発は現在主に薬剤負荷であるが片手を冷水にひたす寒冷誘発試験(cold suppressor test)がある如く、急激な寒冷被曝も発作を起こす誘因の一つ。

(心不全を伴う場合の治療)

カルシウム拮抗薬：本症例の如くに著しい心機能低下をきたしている症例には或いは心機能を悪化させる可能性を考慮すると望ましくないかも知れない。代わる薬品としてニコランジルがあるが作用時間が短いのが欠点である。通常心不全にはベータ遮断剤が有効と言われるがこれもまたスパズムを悪化させる(ことにプロプラノロール)ことがあり、使用を控えている^{5~6)}。

デノパミンはこういった症例での冠攣縮予防と心不全の改善に有効とされ、2017年のバイパス以後30mg/日を投与している。

また、この症例では軽症ではあるが糖尿病があり、ナトリウム グルコース共輸送体2 (SGLT-2) 阻害薬も有効であることがここ数年、臨床研究が多く発表され、本症例には利尿作用を目的に使用している⁷⁾。

本症例は虚血性心不全に心室性期外収縮を合併し、QRS 幅がやや大きい(右脚ブロック)ため除細動器付きの心臓再同期療法も適応の可能性もあるが心室中隔の動きは奇異性でなくあまり効果的でないと考えている：日常生活ができない程の心不全を起こせばその時に考慮し、可能な限り薬物で対処してゆく予定である。

文 献

- 1) 鷹津文磨：不用意な運動負荷により急性心筋梗塞となった切迫心筋梗塞の1例。現代医学 2003；51：167-170。
- 2) Takatsu F, et al：Mild stenosis makes prognosis of vasospastic angina worse. Coronary Artery Disease 2011；22：1-5。
- 3) 鷹津文磨：虚血性心疾患へのアプローチ (LXVII) 興味ある症例(43)：異型狭心症と切迫心筋梗塞：鑑別の難しかった症例。現代医学 2017；65：105-109。
- 4) Takizawa A, et al：Variant angina by alcohol ingestion. Am Heart J 1984；107：25-27。
- 5) Tilmant PY, et al：Detrimental Effect of Propranolol in Patients With Coronary Arterial Spasm Counteracted by Combination With Diltiazem. Amer J Cardiol 1983；52：230-236。
- 6) Montalescot G, et al：2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease：the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013；34：2949-3003。
- 7) Arbel R, et al：Usefulness of Empagliflozin versus Liraglutide for Prevention of Cardiovascular Mortality. Am J Cardiol 2018；122：981-984。

オピニオン

プライマリ・ケアにおける統合ヘルスケアの実践

佐藤 寿一*

内容紹介

我が国においては、患者は自分が抱える健康問題に対して、様々な補完代替療法を利用している。近代西洋医学に加えて、補完代替療法を、医療のみならずヘルスケア全体に組み込むという考え方が統合ヘルスケアである。プライマリ・ケアにおいて、補完代替療法を取り入れた統合的アプローチはより有効性が高く、患者に高い満足感をもたらすという報告がある。本稿では、プライマリ・ケアにおける統合的アプローチの実践モデルとして、医師が地域の様々な補完代替療法の療法家との密接なネットワークを作って活動する統合ヘルスケアチームについて紹介する。

はじめに

患者が抱える様々な健康問題に対して、近代西洋医学のみならず、補完代替療法（表1）を組み合わせた医療を統合医療という。一方、プライマリ・ケアが持つ地域住民の健康を維持・増進するという役割を考えると、予防から医療、介護・福祉までを含めたヘルスケアという概念（図1）が重要となる。そして、補完代替療法を、医療のみならずヘルスケア全体に組み込むという考え方が統合ヘルスケアである。

I. 我が国における補完代替療法の現状

我が国においては、患者は自分が抱える健康問題に対して、保険診療のみならず様々な補完代替療法を利用している。しかし、補完代替療法を利用している患者の半数以上はそのことを医師に告げないという報告がある¹⁾。補完代替療法に否定的な立場を取る医療者も少なくはない現状において、補完代替療法を利用していることを医師に知られることで患者医師関係を損なうことを患者が危惧しているためであろう。したがって、どの補完代替療法を利用するか、そしてどの療法家を訪ねるかを、患者は自分で情報を収集し自分で判断しているのである。

II. プライマリ・ケアにおける統合ヘルスケアのあり方

プライマリ・ケアにおいて、補完代替療法を取り入れた統合的アプローチはより有効性が高く²⁾、患者に高い満足感をもたらす³⁾という報告がある。確かに、近代西洋医学のみならず何らかの補完代替療法のスキルを身につけて診療にあたることで、患者が抱える健康問題への対応の幅が広がる可能性は高い。しかし、患者が抱える健康問題は実に多彩で、あらゆる健康問題に対応するスキルを一人の医療人が習得するのは不可能であろう。一方で、我が国には様々な補完代替療法の療法家がいり、各々が得意とする領域がある。

III. 統合的アプローチの実践モデルとしての統合ヘルスケアチーム

プライマリ・ケアの理念の一つに協調性（Coordination）がある。そこには、専門医との密接な関係、チームメンバーとの協調、社会的医療資源の活用と

—Key words—

統合医療、統合ヘルスケア、統合的アプローチ、補完代替療法

*Juichi Sato : 名古屋大学大学院医学系研究科 総合診療医学分野

表1 我が国で利用されている補完代替療法

療法の分類	療法の例	
	国家資格等、国の制度に組み込まれているもの	その他
食や経口摂取に関するもの	食事療法・サプリメントの一部(特別用途食品(特定保健用食品含む)、栄養機能食品)	左記以外の食事療法・サプリメント、断食療法、ホメオパシー
身体への物理的刺激を伴うもの	はり師による鍼、きゅう師による灸	温熱療法、磁気療法
手技的行為を伴うもの	あん摩マッサージ指圧師による按摩、マッサージ、指圧、柔道整復師による骨つぎ、接骨	左記以外のマッサージ、整体、カイロプラクティック
感覚を通じて行うもの		アロマセラピー、音楽療法
環境を利用するもの		温泉療法、森林セラピー
身体の動作を伴うもの		ヨガ、気功
動物や植物との関わりを利用するもの		アニマルセラピー、園芸療法
伝統医学、民族療法	漢方医学の一部(薬事承認されている漢方薬)	左記以外の漢方医学、中国伝統医学、アーユルベータ

厚生労働省：「統合医療」のあり方に関する検討会 資料 (2013/2/22) より引用

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_127369.html



図1 プライマリ・ケアにおける包括的ケア

といったキーワードが含まれる。筆者らは、プライマリ・ケアにおける統合的アプローチの実践方法として、地域の医療資源とも言える様々な補完代替療法の療法家と密接なネットワークを作り、統合ヘルスケアのチームとして活動するシステムを構築した(図2)。

チームメンバーの構成については、国家資格があること(医師、保健師、看護師、管理栄養士、鍼灸師など)、あるいは学術的活動を行う任意資格団体により認定されていること(臨床心理士、健康運動指導士、アロマ療法士、ヨガ療法士など)を条件とした。そして、チームメンバーが集まり、患者が抱える健康問題の評価(解釈)やその解決方法について各々の療法

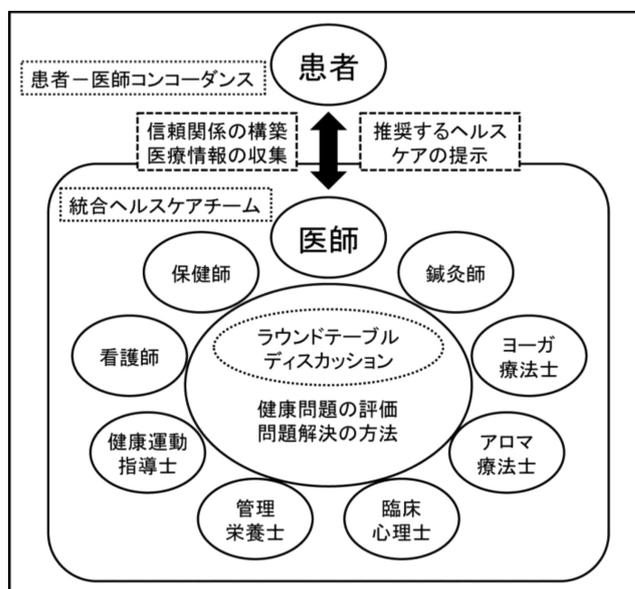


図2 統合ヘルスケアチームによるアプローチ

のプレゼンテーションを行い、お互いのアプローチ法について学び合った。とくに各療法が得意とする領域の把握に重点をおいた。

また、このシステムでは、患者と医師がパートナー

シップの基盤に立ち、患者のもつ病気や治療についての経験や信念を重視し、一緒になって治療に関する意思決定を行うという患者-医師コンコルダンス⁴⁾を重視している。主治医が患者に関する医療情報を収集し、それをチームメンバーに提示し、患者が抱える健康問題の評価と解決方法についてラウンドテーブルディスカッション（以下RTD）を行い、患者に推奨するヘルスケアの具体的なプラン（内容、期間、費用）を作成する。主治医はRTDの結果を患者にフィードバックし、患者が希望すればそのヘルスケアを実施する。ヘルスケアを担当した療法家は、RTDの場で経過を報告し、その後のアプローチについて再度チームとしての方針を定める。

IV. 統合ヘルスケアチームの活動とその評価

活動の実践は、まず大学病院総合診療科を受診した患者に対して行った。大学病院総合診療科には、いくつかの医療機関にかかっても解決が困難であった健康問題を抱えた患者が多く訪れるが、その中で統合ヘルスケアチームによるアプローチを受けることを希望される方を対象とした。現在までに二十余名の患者に対して統合ヘルスケアチームアプローチを行ってきたが、多くの患者に対して問題の解決に繋がりがつ患者満足度の高いヘルスケアを提供できている。また、各療法家からは、お互いの療法について学ぶことが、自

分自身の療法のさらなるスキルアップに繋がったというフィードバックが得られている。

おわりに

補完代替療法をヘルスケアに組み込むことは、患者さんにとっても、我が国の医療経済にとっても大きなメリットとなる。統合ヘルスケアチームは近代西洋医学と補完代替療法の融合の一つの実践モデルであり、統合ヘルスケアチームの活動を地域のプライマリ・ケアの場で展開していくことが重要と考えている。

文 献

- 1) Hori S, et al : Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. BMC Complement Altern Med 2008 ; 8 : 14-22.
- 2) Gaboury I, et al : Practitioners' validation of framework of team-oriented practice models in integrative health care : a mixed methods study. BMC Health Serv Res 2010 ; 10 : 289-298.
- 3) Maizes V, et al : Integrative medicine and patient-centered care. Explore (NY) 2009 ; 5 : 277-289.
- 4) Fejzic J, et al : Towards concordance in healthcare : perspectives of general practitioners, complementary and alternative medicine practitioners and pharmacists in Australia. J Clin Pharm Ther 2010 ; 35 : 309-321.

愛知におけるがん免疫研究の潮流 ～故 高橋利忠先生を偲んで～

平成30年11月2日、元愛知県がんセンター総長・研究所長の高橋利忠先生がご逝去された。享年77歳であった。高橋利忠先生は名古屋大学医学部を昭和40年に卒業され、第一内科3研（日比野進教授）入局後、米国ニューヨーク・メモリアルスローンケタリング研究所に留学された。スローンケタリングではLloyd J Old博士の絶大な信頼を得て、2度にわたる米国留学を経験されることとなった。計8年間に渡った留学からの帰国後は、愛知県がんセンター研究所の第二病理学部、生物学部、免疫学部にて在籍され、がん免疫研究に長年従事された。高橋先生がライフワークとされた研究は、がん免疫療法の基礎と応用に関する研究であった。特に、ヒトメラノーマ等の腫瘍細胞に発現する表面抗原の血清学的研究や、ヒト造血器腫瘍等に対するモノクローナル抗体の作成、動物実験モデルを用いたがん抗体療法とワクチン療法の研究などが主たる研究テーマであった。1980年代後半からは、分子生物学的な研究も推進され、ヒト造血器腫瘍、特に悪性リンパ腫、そして肺がんにおける、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の同定と機能解析研究を指導された。

その間、優れた同僚とともに数々の業績をあげられ、多くの弟子を育てられた。その研究の人脈は国内に広く及ぶ。珠玖洋（三重大、以下敬称略）、上田龍三（愛知医大）、小寺良尚（愛知医大）、川島康平（元愛知三の丸病院）、渡邊正（元愛知病院）、吉田純（元名大）らとスローンケタリングではたくさんの日本人留学生とともに研究が進められた。愛知県がんセンターでは、谷本光音（元岡山大）、坂口志文（阪大）、小幡裕一（理化学研究所）、高橋隆（愛知がん）、瀬戸加大（久留米大）、石田靖雅（奈良先端大）、そして私、関戸などが指導を受けた。他にも、高橋利忠先生の薫陶を受け、現在名古屋地区でがん研究に励んでいる現役の研究者・臨床家には高橋雅英、中村栄男、赤塚美樹（以上、名大）、飯田真介、小松弘和、森田明理（名市大）、笠井謙治、細川好孝、吉川和宏（愛知医大）、恵美宣彦、塚本徹哉、近藤征史（藤田医大）、樋田豊明、堀尾芳嗣、山本一仁、谷田部恭、葛島清隆（愛知がん）らがいる。これらの研究者がさらに多くの弟子を育ててきたので、高橋利忠先生が影響を与えた医学研究者・臨床家は多数であり、人脈はとてつもなく広い。

高橋利忠先生の指導・薫陶を受けた研究者はその後、世界の医学・医療を変える大きな発見をしていく。代表的な例を挙げれば、上田龍三らによるヒト化CCR4抗体（モガリズマブ：ポテリジオ）の開発、坂口志文による制御性T細胞（Treg）の発見、そして石田靖雅らによるPD1の同定である。PD1の発見は抗PD1抗体であるニボルマブ（オプジーボ）の開発につながり、がん免疫療法では現在、もっとも注目されている治療法であることは周知の通りである。

高橋利忠先生は、日本癌学会や日本がん免疫学会（旧・基盤的癌免疫研究会）で活躍され、2006年には中日文化賞、2007年には日本癌学会吉田富三賞、2013年には瑞宝小綬章を受賞されている。

高橋利忠先生のご冥福をお祈りしたい。

（関戸 好孝）

ゲノム医療時代のパラダイムシフト

がんゲノムの医療実装が始まっている。欧米に大きく遅れをとっている我が国でのゲノム医療であるが、保険診療の中に位置付けられるのは大きな意味があると思われる。がんを遺伝子レベルで分類し、その遺伝学的性格に基づき治療戦略を定めることががんゲノム診療の概略であるが、医療に実装されたのは、治療法に直結するからである。分子標的療法の開発により、特定の遺伝子の変異と薬とが対応することになった。そのため、あらかじめ効果があるかどうかの判定が必要となる。従来の抗がん剤でも、真に効果があるかどうかは使ってみなければわからなかった。しかし、分子標的療法はあらかじめ効果予想が精密に可能である。しかも、このような分子標的薬が次々に開発されている。そして、これらの薬剤はおしなべて極めて高額であり、簡単に使うことはできない。その意味で、がんゲノムパネル解析は医療経済的にも保険診療として認められる理由が存在する。

一方、本来の精密医療 (Precision medicine) はがんではなく、生殖細胞系のゲノム解析が対象である。ゲノム解析の結果を基に一般的な疾患を精密に分類し、適切な薬剤選択を定める。そして、時系列的に適切な医療介入を、予防的な面も含めて行うことが志向される。この場合のゲノム解析は全ゲノム解析が意識され特定の遺伝子ではなく、関係がありうる全てのゲノム情報が用いられる。目標は糖尿病、肥満、高血圧のようなコモンディゼーズであり、アウトカムは脳血管障害や心筋梗塞を防ぎ、健康寿命の延伸となる。がんゲノム解析により、予想より遥かに多い生殖細胞系のがん抑制遺伝子変異が見つかってきており、がんも対象となるだろう。そうなると、死亡原因のほぼすべてとなる。なので、対象は全ての国民へと広がる。

全ゲノム解析の値段が10万円となり、生涯で一回の解析だけで良い (ゲノムの不変性) ことを考えると、コストは全く問題とならない。問題は得られた情報の解析の質になる。そして、この知識は急速に拡大している。AIの実用化がさらにこのスピードを加速することは論を待たない。すなわち、ゲノム医療とは、起こった疾患を診断し治療するこれまでの医療から、情報を基に発症を予防し起こる前に介入する医療へのパラダイムシフトなのである。新しい医療ではデータサイエンティストやバイオインフォマティシャンが重要な役割を果たす。これらの職種は今の病院には存在していない。なので、これまでの医療を担ってきた私たちには想像することが難しい。デジタルネイティブの若い力が主体となるのであろう。

かつて百貨店は消費者の憧れの存在であった。今日ネットとキャッシュレスの中で、その存在意義は薄れつつある。国民皆保険で守られる保守的な医療の世界で生きてきた私たちには新しい時代への備えはできているだろうか。

(齋藤 伸治)

現代医学編集委員会

委員長兼編集責任者

直江知樹(新任)

顧問

中川喬市 伊東重光

副委員長兼編集者

関戸好孝 佐藤寿一 杉浦一充
中村二郎 稲垣宏

委員

稲福繁 白井正一郎 杉村公也 豊嶋英明
仁田正和 菱田仁士 山内一信 齋藤伸治
若林俊彦 安藤雄一(新任)

担当副会長

市川朝洋

担当理事

湯澤由紀夫 大輪芳裕

令和元年12月30日発行

名古屋市中区栄四丁目14番28号

公益社団法人愛知県医師会

発行者 柵木充明

名古屋市熱田区波寄町16番13号

印刷者 長苗克彦

名古屋市熱田区波寄町16番13号

印刷所 長苗印刷株式会社
