

現代醫學

Vol. 71 No. 1

—座談会—

- 1 自閉スペクトラム症およびその併存症である発達性協調運動症について：永井 幸代^{ほか}

—特集：排尿障害—

- 14 序文 下部尿路機能障害(排尿障害)：安井 孝周
16 男性下部尿路症状・前立腺肥大症の診療：濱川 隆^{ほか}
20 過活動膀胱：窪田 泰江
25 腹圧性尿失禁の診断と治療：多職種による包括的介入の時代へ：吉川 羊子
29 神経因性膀胱：馬嶋 剛
34 骨盤臓器脱：佐々木 ひと美^{ほか}
39 間質性膀胱炎：松川 宜久
46 フレイルと排尿障害：野宮 正範^{ほか}
51 医薬品使用時に生じる排尿障害：堀田 祐志^{ほか}

—特集：下部消化管疾患のトピックス—

- 56 序文 下部消化管疾患のトピックス：春日 井邦夫
59 腸内細菌と炎症性腸疾患：長坂 光夫
63 慢性便秘症：小笠原 尚高
69 炎症性腸疾患の最新の治療：尾関 啓司^{ほか}
75 AIを用いた大腸内視鏡診断の進歩：中村 正直^{ほか}
79 大腸癌全身薬物療法の変遷と進歩：室 圭

—臨床トピックス—

- 85 角膜の再生医療：榛村 重人
89 パルス高周波法の進歩と痛覚変調性疼痛へのチャレンジ：福井 聖^{ほか}
94 ウイルス性肝炎の撲滅に向けて：伊藤 清顕
100 妄想の認知神経メカニズムの研究とその展望：宮田 淳

—病理の現場から—

- 104 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存術後の放射線照射は省略できるか？：市原 周^{ほか}

—グラフ—

- 110 プライマリ・ケア漢方のすすめ(2)：佐藤 寿一
115 眼底所見「②高血圧の眼底」：谷川 篤宏
119 皮疹の見方：水疱を呈する疾患：榊原 代幸
124 ECGの読み方(7)：見逃した心電図—急性冠症候群の診断における課題と改善策—：渡邊 英一

—オピニオン—

- 130 医師の時間外労働と偏在：稲福 繁
132 止まらない少子化の中での持続可能な小児医療とは？：齋藤 伸治

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 71 No. 1

June 2024

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

- 1 Autism Spectrum Disorder and Developmental Coordination Disorder : From the Perspective of Their Frequent Coexistence : Y. Nagai, et al.

—SPECIAL FEATURES : Urinary Disorder—

- 14 Introduction : T. Yasui
 16 Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptom and Benign Prostatic Hyperplasia : T. Hamakawa , et al.
 20 Overactive Bladder : Y. Kubota
 25 Diagnosis and Treatment of Stress Urinary Incontinence: Towards an Era of Comprehensive Interventions : Y.Yoshikawa
 29 Neurogenic Bladder : T. Majima.
 34 Pelvic Organ Prolapse : H. Sasaki , et al.
 39 Interstitial Cystitis : Y. Matsukawa
 46 Relationship between Frailty and Lower Urinary Tract Symptoms : M. Nomiya , et al.
 51 Lower Urinary Tract Symptom Caused by the Medicines : Y. Hotta , et al.

—SPECIAL FEATURES : Topic of Lower Gastrointestinal Tract Disease—

- 56 Introduction : K. Kasugai
 59 Intestinal Microflora and Inflammatory Bowel Disease (IBD) : M. Nagasaka
 63 Chronic Constipation : N. Ogasawara
 69 Latest Treatments for Inflammatory Bowel Disease : K. Ozeki , et al.
 75 Advances in Colonoscopy-Diagnosis Using Artificial Intelligence : M. Nakamura , et al.
 79 Changes and Advances in Systemic Pharmacotherapy for Metastatic Colorectal Cancer : K. Muro

—CLINICAL TOPICS—

- 85 Regenerative Therapy of the Cornea : S. Shimmura
 89 Advances in Pulsed Radiofrequency Therapy and Challenge to Nociceptive Pain : S. Fukui , et al.
 94 Toward the Elimination of Viral Hepatitis : K. Ito
 100 Research on Neurocognitive Mechanisms of Delusion and Future Direction : J. Miyata

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

- 104 Can Complete Shaved Margin Assessment Identify a Subset of DCIS that Can Be Safely Treated by Breast Conservative Surgery Alone? : S. Ichihara , et al.

—GRAPHS—

- 110 Recommendation of Primary Care Kampo (2) : J. Sato
 115 Fundus Examination: ② Hypertensive Retinopathy : A. Tanikawa
 119 Diseases that Present Blisters : N. Sakakibara
 124 Missed Electrocardiograms: Challenges and Improvement Strategies in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome : E. Watanabe

—OPINION—

- 130 Overtime Work and Uneven Distribution : S. Inafuku
 132 What is the Sustainable Pediatrics in the Era of Declining Birthrate ? : S. Saitoh

座談会 (2024年5月開催)

自閉スペクトラム症およびその併存症である 発達性協調運動症について

【座長】永井幸代^{*1}【出席者】山田敦朗^{*2}伊藤亜木[#]宮地泰士^{**}直江知樹^{##}近藤久美^{***}

(発言順)

はじめに

永井 近年、発達障害の有病率が増加し、併存障害、二次障害にも焦点が当てられています。

障害が生じると、心理環境的な要因による二次障害、生物学的な要因による併存障害とすることが多いのですが、区別がつけにくく、重なった意味で使われることもあるため、併存障害または併存症という言葉で統一して使おうと思います。

まず、臨床で見ることが一番多い、自閉スペクトラム症(ASD)を中心に併存症を考えたいと思いますので、自閉スペクトラム症(ASD)を中心とした神経発達症の概要について山田先生、お話しいただけますか。

I. 神経発達症の概要

山田 神経発達症は、発達期に発症する一連の疾患を指します。発達早期に明らかとなり、大人になってもしばしば問題が起こることが知られてい



永井幸代氏

ます。この神経発達症は、知的発達症、コミュニケーション症、自閉スペクトラム症(ASD)、注意欠如・多動症(ADHD)、限局性学習症(LD/SLD)、運動症の6つに分類されます。

これらは全く別々の疾患かという、そうではなく、しばしば併存するのです。そのため他の精神疾患とは異なる診断の難しさがあります。それは、例えばうつ病と統合失調症が併存する場合は、それぞれの診断基準を満たせば診断されますが、神経発達症では、自閉スペクトラム症(ASD)の特徴があるだけでなく、知的発達症もある、また注意欠如・多動症(ADHD)では限局性学習症(LD/SLD)の問題と運動症の特性を抱えている、というように、境界が曖昧で一つにしぼりにくく、正常との境界が不明確です(図1)。幼児期から持続的に症状が認められるため、診断は以前の正常な自分と比較して問題があるという診断法ではない、というのが大きな特徴です。

^{*1}Yukio Nagai：名古屋市立大学大学院医学研究科こころの発達医学(寄附講座)教授

^{*2}Atsurou Yamada：名古屋市立大学大学院医学研究科こころの発達医学(寄附講座)教授

^{**}Taishi Miyachi：名古屋市西部地域療育センター 所長

^{***}Hisami Kondo：北部地域療育センターよつば 作業療法士

[#]Aki Ito：名古屋市中央区療育センターみどり学園 園長 理学療法士

^{##}Tomoki Naoe：愛知県医師会雑誌「現代医学」編集委員長

発達障害は重なり合う

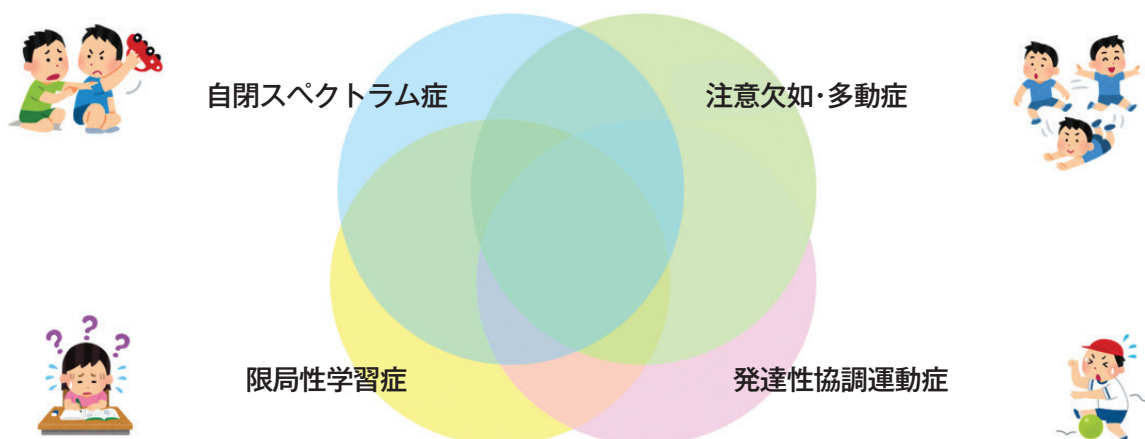


図1 神経発達症の併存状態

例えばうつ病や統合失調症は、元気で正常だった自分があり、発症したために、「以前だったらこれだけうまくできたのに今はこんなふうになってしまった」とわかりやすいが、神経発達症は幼い頃に発症するため、自身で比較しても気づかず、他人との比較で診断するという特徴があります。神経発達症の診断の際に、ディメンジョン (dimension: 面) という考えが必要です。診断をするとき、自閉スペクトラム症 (ASD) の特徴や注意欠如・多動症 (ADHD) の特徴が強いというように、一つ一つの疾患特性の程度がどの程度あるのかという評価です。診断がつくか否かではなく、どの程度特性があるのかないのか、という量的な判断が求められます。

神経発達症は以前は知られておらず、自閉症もその名が言われたのは1950年代ですが、その頃は非常に稀な疾患だと考えられていました。ところが最近、神経発達症の割合が増加しています。これは、問題を抱えている人の数が増えているというだけでなく、診断基準の変化、そのことに目が向けられてきたことが大きな要因だと思います。

令和4年に文部科学省が通常学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする発達障害の可能性のある児童生徒に関する調査を行っています。これは、特別支援学級や特別支援学校に在籍しておら

ず、通常の学級に在籍しているが、実際には支援を必要とする児童を調べたものです。学習面、行動面のどちらかで著しい困難を示す人が8.8%程度となっています。これは現在の30人学級において2~3人はいるという、ありふれた疾患となっています。この神経発達症は先ほど挙げた疾患以外の精神疾患の併存が多いことも知られています。特に9~13%にうつ病が併存し、3~6%の人が双極性障害を併存する。17~20%には不安症、10~30%は統合失調症の併存もあります。

自閉スペクトラム症 (ASD) の人が大人になると、二次障害と呼ばれる併存症が問題になります。これは、本人が持っている特性のために周囲の環境に適応できないことを指します。例えばうまくこなせないために叱責を受け、失敗を重ねるうちにうつ病的になったり、孤独になって被害妄想を抱いたり、といった症状です。



山田 敦朗氏



宮地 泰士氏

こうした併存症があると、大人になっても不幸な状況に陥るため、そうならないように、小さい時から支援し、発達を助けることが精神科医小児科医の使命と考えています。

自閉スペクトラム症(ASD)はDSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 精神疾患の診断・統計マニュアル)の診断基準によると、自閉症状の重症度、発達段階、コミュニケーションによって障害の兆候が大きく変化する。と書かれています。

昔は自閉症は特性だから治らないと言われていましたが、実は治療介入したり、支援を受けることによって変わるし、適応できるようになったり、関わりによっては良くも悪くもなるということが知られています。

II. 自閉スペクトラム症(ASD)の併存症

永井 それでは、私から自閉スペクトラム症(ASD)の併存症の説明をします。自閉スペクトラム症(ASD)の併存症は多く、1つ以上の併存症を持つ有病率は74%程度と高率です。その中でも有病率の高い併存症は、注意欠如・多動症(ADHD)やチック症、発達性協調運動症(DCD)などの運動面、神経発達症以外で睡眠障害など、多岐にわたる疾患が報告されてきています。2020年の日本の弘前大学の5,016名の5歳児検診のデータをみると、自閉スペクトラム症(ASD)そのものの調整有病率が3.2%、その中の88.5%が少なくとも1つの神経発達症の併存があり、50%程度に注意欠如・多動症(ADHD)、60.3%に発達性協調運動症(DCD)、36.8%に知的発達症が併存していたという報告がされています。メタアナリ

スの論文でも自閉スペクトラム症(ASD)の8~9割に発達性協調運動症(DCD)があるとされています。発達性協調運動症(DCD)とは簡単に言えば不器用ということになります。大人になると主訴としての訴えは少ないのですが、幼児期から学童期には不器用さを併存して学校や幼稚園で困る子どもたちがみられるため、不器用さを主訴に来院されることも稀ではありません。

ここからは注意欠如・多動症(ADHD)の併存値が高い発達性協調運動症(DCD)についてさらにお話しを進めていきたいと思えます。

1. 発達性協調運動症の概要とそれによる小児期の症状

宮地 米国精神医学会による国際的診断基準DSM-5におけるDCD(発達性協調運動症：Developmental Coordination Disorder)の診断基準には大切な項目が4つあります。

1つ目の項目は、協調運動機能の獲得や遂行がその人の生活年齢や技能の学習、及び使用の機会に応じて期待されるものよりも明らかに劣っていることです。協調運動とは、運動や作業をするときに身体各部を調整して全体の調和を保った状態を整える運動機能です。それが思うように獲得できないことがDCDの問題です。これは、不器用、運動の技能が身につかなかったり、うまくいかなかったりすることで明らかになると言われています。

さらに、そのような不器用さ、運動作業の困難さが、生活に困難をきたしていることが2番目の項目です。その年齢に相応しい日常生活を著明及び持続的に妨げているということです。具体例として、つまり学校の勉強、友達との遊び、成人期の人の場合は仕事等が上手くいかない。あるいは余暇活動や、生活の場の不器用さ日常生活動作において、運動技能の遂行の困難さが確認されることが大事なポイントです。

そして、小児期早期からその症状が認められていることが3つ目の項目です。最後に、このような顕著な不器用や、運動作業の技能習得の困難さが、全体的な発達の遅れを伴う知的能力障害や、

視力障害のような感覚機能の問題,あるいは脳性麻痺のような神経筋肉疾患によるものではないということが補足事項として付け加えられています。

先ほど3つめのCの項目として,この症状の始まりは発達段階早期である,つまり,小児期から症状が認められていることが大切であると言いましたが,幼児期だと,個人差が大きい年代であるし,経験と練習の不足など,さまざまな要因の影響があります。そのため,幼児期のお子さんに確定診断を下すことは難しいといわれています。

具体的には,発達性協調運動症(DCD)の確定診断は,5歳6歳以上にならないと難しいと言われています。

発達性協調運動症(DCD)の主な症状は,不器用,動作がぎこちない,転んだりつまずきやすい,姿勢が悪い,バランスが悪い,力の強弱の調整が苦手である,これは強すぎる場合も弱すぎる場合があります。それからリズムやタイミングが悪いなどがあります。このような主症状のために,運動作業の困難さが起きています。

例えば,小学生の学校生活において影響を受けるのは,体育の授業,運動会,ドッジボールやサッカーなどのスポーツ,鬼ごっこなど身体を動かす友達との遊びなどが苦手です。そして,それらがうまくいかず,遊ぶことに自信が持てなくなると,遊ぶことを拒否したり放棄したりして友達付き合いにも影響を及ぼすことがあります。

また,学校生活では字を書くことが増えますが,字を書くのに困難さを伴うので板書の写しができなかったり書字の練習が苦痛になったりして,学習困難や勉強が嫌いになってしまうことがあります。また,連絡帳に連絡内容物を書くのが難しいと忘れ物が多くなるといったことが考えられます。そのほか,図画工作はもちろん,算数の授業では定規やコンパスを使いますし,音楽の授業では楽器演奏をするので,こういったところにも不器用さが症状として現れることもあります。

日常生活では,食事の際にスプーンや箸が上手く使えなくてこぼしやすい,トイレでの動作が困難であったり,着替えや身だしなみなどが難しい,ボタンがはめられない,紐を結べないなどの問題



近藤 久美 氏

が生じます。また,咀嚼嚥下がうまくいかない場合は,それがもとで食べられない食材があって偏食の原因になったり,舌などの動きが不器用だと発音不明瞭さの原因になるという影響が出ることもあります。姿勢が悪く,道具の扱いが苦手であったり,物を落としやすく壊しやすい,といったこともあります。力の強弱の調整が苦手な子の場合は,お友達を呼ぶとき,肩を叩くときに力が強すぎて相手の子から嫌がられたりしますし,身のこなしが悪いとすぐ人にぶつかったりしてしまうことがあります。

発達性協調運動症(DCD)の症状は,50%~70%が成人期になってもこういった問題が続くといわれています。このような状態が続くと,本人自身も運動することが嫌になり,友達付き合いに自信が持てず,勉強もやる気がなくなり,それにとまなう精神的な二次障害が発生したり,引きこもりや生活習慣病に発展したりする可能性もあります。また,指導している先生や親との関係が悪くなる可能性もあって,被虐待リスクが上がります。

2. 発達性協調運動症(DCD)の評価尺度

宮地 DCDの評価尺度として,検査には国際的にはMovement-ABC 2がよく使われており,もう一つは,DCDQ (Developmental Coordination Disorder Questionnaire)という質問紙による評価尺度がよく使われています。ただ,日本では正式に翻訳し,標準化されたものではありません。

Ⅲ. 発達性協調運動症を持つ子どもたちへの作業療法の実践

近藤 名古屋市には5つの療育センターがあり,



伊藤 亜木氏

北部地域療育センターは西区、北部東区を担当しています。北部地域療育センターは子どもの人口が少なく西部エリアの8割程です。平成27年までの5歳児が3,000人程度とすると、その年の年長さんは325人で、そのうちIQ75を超えるお子さんが243人、IQ75以下は82人でした。325人中82人が私のOT(作業療法)を受けたということになると、区域内の2~3%程度を診たことになります。IQが高くても不器用を中心に治療する人は55人もおり、IQ75以下のお子さんも21人います。不器用を併存している自閉スペクトラム症(ASD)が一番多かったです。ASDの中には手先はそれほど不器用ではなく、コミュニケーションの苦手さから、教わるのが下手で、または理解できず作業がうまくできないというお子さんもいます。OTをオーダーされた診断名は注意欠如・多動症(ADHD)が10人、ASDとADHD両方ありと診断を付けたお子さんが4名です(図2)。両方併存するお子さんは、もっと多いのではないかという印象があります。加えて、精神遅滞(MR: Mental Retardation)は8人です。

1回のセラピーは40分間を1単位としており、4回以上OTに通ったのは46名で、支援期間は平均9.7ヶ月(3ヶ月~1年11ヶ月)でした。回数は月に2回受けた人が10人、働く両親が多い時代になり、月に1回程度の宿題を出しながら行う形での支援が31人と最も多かったです。

初回OTでは、トイレ、着替えなどの日常生活を観察し、加えて積み木構成課題をやってもらいます。これは言葉のコミュニケーションが苦手な子でも意外とできて、喜んで取り組んでくれるお子さんが多いようです。

表1小児科からの指示でOTをオーダーされたお子さんの主な診断名

ASD	34
ADHD	10
ASD, ADHD	4
MR	8
言語発達遅滞	4
DCD	2
その他	2
合計	64

表2 OTに対する希望(保護者・本人)

OTに対する要望は、お箸、鉛筆(書字)、姿勢保持などが多い。

お箸	7
鉛筆操作・書字	28
お箸・鉛筆操作・書字	13
姿勢保持	7
不器用の改善	4
その他	9

重複あり

日本ではJMAP(日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査)という検査が標準化されているので、これで協調運動の苦手をチェックすることが多いのですが、JMAPで正常でも感覚情報処理が苦手で、道具操作に問題が出るタイプの子もいます。「感覚プロファイル」も日本で標準化されたものがあり、自閉症の子はこれにも問題を示す場合もあるので、この検査も追加するようにしています。

就学前に板書の写しもできるかを確認して、眼球運動が苦手なお子さんのチェックも行います。

プログラムの前半はお箸や運筆の練習をします。お箸の練習道具はチェーンやスポンジを使い、右端がつみ木と木の棒で、昔なら豆にあたるんでしょうか、これがつまめるなら、食事でお箸が使えます。スポンジがつまめるくらいでは、食事で



図2 写真カード

(右側の持ち方練習のカード)実物よりも、写真を見せた方が二次元だからわかりやすい。空間だとどこを注目していいかわからない、写真だとスパッとわかる場合があります。持ち方練習にも写真を使っています。

お箸を使えないのです。図2右側下にあるのが平均のお箸で110円なのです。こういったものを紹介して練習してもらいます。

プログラムの後半は、感覚統合訓練の大型遊具で遊びながら姿勢を良くするトレーニングやおもちゃ(ブロックなど)遊びをします。不器用さに合わせてブロックの大きさを選びます。

実施している配慮として、自閉スペクトラム症(ASD)のお子さんには、メニューをパターン化し、効率的に取り組めるよう、写真カードで示しています。これで見通しを持たせるだけで、課題への食いつきが違います。感覚過敏や感覚探求などへの理解と配慮も必要です。好きすぎるものがあると課題に集中できないこともあるため、隠しておくなどの配慮も必要になります。

パターンと、すぐスイッチが入るので、パターンを決めて効率的に道具操作が練習できて遊べるということを実施しています。切り替えが苦手なことへの配慮も必要で、楽しいことをやって帰れなくなってしまう子もいるのですが、丁寧な終わり方もして、保護者の方にも参考にしてもらっています。

(図2)左側がおもちゃを提示するときの写真カードです。言葉だけでは伝わらないのですが、写真カードから選んでもらうと、間違いなくお子

さんの希望に応じてあげられるので重宝していません(図4)。

注意欠如・多動症(ADHD)の子にも配慮は必要です。大抵の場合、自閉症にADHDをかぶっていますから、今何をする時間なのかわかりやすく提示するために写真カードを使い、気が散らないようにおもちゃを隠したりします。

IV. 発達性協調運動症を持つ子どもたちへの理学療法の実践

伊藤 令和元年から3年間、名古屋市の名古屋市西部地域療育センターで、理学療法士として処方を出された77名のお子さんに、運動療法で関わってきました。ここでの運動療法はルールを決め、全5回行いました。

5回のうち初回にお子さんの評価を行い、評価から得られた苦手なところ、課題点について、例えば「筋力が弱くて苦手だね」といったことを話し、それに対する療法を、残りの4回にわたり行っていました。この4回は、実際に理学療法士に来院してもらい、お子さんに対して運動の指導を行い、帰宅時に御家族にその日の経緯を話したり、宿題としてお家で練習すべきことをアドバイスする、ということがルーティンで、それを全5回の1セッション行っていました。

中には5回実施して一旦終了しながら、自宅で実施して気になることがあれば、医師に相談してくださいとお伝えし、再度処方ができるというお子さんもいました。

毎回5回実施し、知的な遅れが低くなく、理解の良いほうが、達成という結果となることが多かったな、といった感覚でした。ですから、医師の処方をお願いするときにも、できるだけ年長のお子さんで知的に低いお子さんを出していただけると効果があるということをお話しして処方を出していただいたという現状がありました。

いくつかの姿勢や運動をお子さんに姿勢動作分析で行っていました。理学療法士は、大人なら脳梗塞などの脳疾患によって、持っていた元の機能を失った人が何ができなくなっていて、どうやって訓練すると回復するのかを分析して補助するのが役割であり、お子さんが運動をしているところを見て、この子の動作がぎこちないのは何故なのか、何故これができないのか、と、筋肉の運動を主点に考えて、原因の種がどこにあるのかを考えながら、評価をおこなっていました。動作をじーっと見て、目の前のお子さんの足が伸ばせないのはどこが原因なんだろうと。

発達性協調運動症(DCD)のお子さんは経験値が低いためにできない人が多く、できないからやらないというオフのループになっているところもあります。運動を積み重ねることによって少しずつできるようになる。ということをサポートしていました。

経験するだけで全員が進展するわけではなく、先天的な筋肉長の低さやボディーイメージの低さも感じています。それも経験による積み重ねによって、改善するところもあります。それを意識しながら、苦手なところを使って運動や遊びを一緒に行いながら運動療法を行います。

苦手意識があるお子さんが多く、運動療法に来て、これだったらできるかな、という。スモールステップは大事です。

こちらが設定した遊びをお子さんが喜んでやってくれて、それを繰り返していくと、この先生のところに来ると楽しい遊びができる、と運動を続けてく

れる、といったことが楽しさにつながることに意味があります。

この運動をすつとここの筋肉を使うから力がついてきてできるようになるという根拠、エビデンスの上での運動をアドバイスし、お母さんにもここが苦手だから、ここを使う運動をすつといいですよ、というアドバイスを心掛けました。

具体的にはお子さんの苦手な点に応じて、苦手なもの好きなものを考えます。

おもちゃに対する対応ひとつとっても気が散るお子さん、モチベーションがあがるお子さんがいます。私のところにきたお子さんはポケモンが大好きなので、生徒のポケモンの指人形がたくさんあったのですが、それをうまく使って、あちこちに指人形を運びます。そのときに移動させるだけでなく、付帯するストーリーを作つてあげると、喜んで遊んでくれるということがありました。

道具をうまく使うことも大事だと考えており、トランポリンをうまく使って、さまざまな動きをさせることを常に頭を使って、次はこういう動きをしてみたらここが上手に使うようになるかなと考えながら、理学療法を行いました。

子ども理学療法の期間では、子どもと一緒に楽しむ遊びを行つてもらつて、それが家庭、保育園、学校、といったときに、こういう遊びをたくさんすると上手になれるという。お母さんの中にもそれを持って帰つてもらいたいし、子どもの中にもそういう意識、考え、思い出が残つてもらえると、この先に楽しくつないでいけるのではないかと思います。

V. 発達性強調運動症の発見のきっかけ

直江 小児の話が中心でしたが、どのようなきっかけで発見されるのでしょうか？イメージがわからないのですが、検診ですか。

宮地 実際には小児科でも、不器用だとか、運動が苦手だという主訴で受診する方は少なく、子どもでも大人でも、生活や精神発達に関する問題で受診し方に対応しているうちに、その根底に不器用の問題があることに気がつくことが多いと思います。私の勤務するセンターでも以前は他の理由

で受診したお子さんの様子を見ていて、不器用であることが発見される、といった流れが多かったと思います。しかし、いろいろなお子さんに発見された不器用さについて、保育園の先生や親御さんに説明していると、だんだんと先生たちもそういった目で子ども達の様子を見てくれるようになってきました。最近では、保育園の先生から、「この子は箸がうまく使えないので、ひよっとするとDCDかも」と受診につながるケースが徐々に増えています。まず発達性協調運動症(DCD)の存在を知ってもらうことが大事で、そういった目で子供の様子を見てもらうことが必要だと思います。

V. 大人の発達性協調運動症の現状

直江 2つ目の質問は、今日大人の話は出ていませんが、大人は、併存症でたまたま治療に行くのか、それとも子どもの頃からの診療をずっと受けている方が多いのか。その人はどういうきっかけで受診するのでしょうか。

山田 もともとは自閉スペクトラム症で、小さいときから小児科などにかかっていた方が大きくなって、勉強についていけず、普通学級では難しいという方や、大きくなって普通の人と同じように仕事ができない方は長くフォローしています。中には小さい時は周りには馴染めなかったけど、普通学級に就学して大丈夫と考えていたら、大学生になって一人でやらないといけなくなってできなくなったり、学生の頃はできていても就職したら仕事はできなかった、そのあと引きこもりになったといった経過で、受診する人も増えています。それらが実は背景に神経発達症、例えば自閉スペクトラム症があってこういう状況になった、というように大人になってつまづいて初めて分かる人も増えているのです。

直江 そういった人はなかなか医療機関に行かないのではないのでしょうか、グレーゾーンもあるのでしょうか、そのような点からみると、二つ問題があります。一つ目に、介入する場合にどこから介入するのかということ、二つ目は他の器質的な疾患で医療機関にかかることが多いので、自閉症を専門としない医療機関に受診した場合に、ぜひ



直江 知樹氏

医師の立場として知っておいてほしいこと、注意してほしいこと、どんなことがあるのか、ということの説明をいただけたら、と思います。

山田 実際に受診しないお子さんも多く、受診する人は、何かしら困っているという問題意識を持って来るので、どう対処しましょうとか、話しやすいのですが、例えば学校で先生が困っているにもかかわらず、保護者があまり困り感をもっていないため、受診しないという人も多いと思います。

病院だけには見えない問題があり、病院に関わりの無いお子さんがたくさんいるので、私たちはこういった医療をこころの発達診療研究センターとして実施していく際に、学校の現場に出て行って、先生と話をしたり、状況を見ながら先生の困り感に寄り添いながら間接的に支援することも必要だと思っています。

一般に小児科や内科に受診する人には、全く気がつかず、言われて相談してみようと思う人もいれば、逆に、言われたとしても絶対に行かない、という人もいてさまざまです。

調べたいとか受診したいという方はぜひ紹介していただければいいのですが、中にはそう思わなくて調べてほしくはないとか、相談はしたいが、そこまで診断をつけてもらいたいと思っていない方に関しては、何が困っているかを丁寧に聞いてあげて、何をすればよいかを上手にアドバイスしながら長く関わってもらうことがよく、当事者から、もっと知りたいという希望があれば、タイミングを見てご紹介いただけることが重要だと思っています。

永井 症状と本人の困り感はパラレルでは無く、症状は軽いが、本人は困っている場合もあるので、

長くかかっている内科のかかりつけ医には相談しやすく、症状は目立たないが、こういうことに困っていると相談されたときに早期介入していただけたらと思います。指摘されることに傷つく面もあるが、苦しみや困難感の理由が早くわかり、努力不足だけではないことを知り、自尊心がポロポロになる前に介入することは重要だと思います。SOSを察知したら、それをうまく拾い、対策と一緒に考えていただいたり、専門医に繋いでいただきたいと思います。

直江 専門でない先生が診ることもあると思いますが、器質的な疾患が起こったときに何か注意するとか、ここは知ってもらいたいということはありませんか？例えばCTで暗いところに入るのは気を付けたほうがいいとか、ありますか？

山田 あきらかに神経発達症と分かっている方はこちらも気をつけられると思いますが、新規に受診される神経発達症の人の特性は千差万別で、例えば重症の人の場合、ご家族が把握しているお子さんの苦手なことに配慮して、「気をつけた方がいいことは教えてください」と聞いてあげることが必要であると思います。

思い込みでやっても実際には違っていて、むしろ好きな子もいたり、全く逆の特徴もあるので、決めつけず、ということでしょう。

精神科だと神経発達症の方ではなく性別不合同かも人によって困り感は全く違っていて、こちらがいいと思った配慮が全く逆効果だったこともありますので、本人に聞くのが一番いいと思います。

永井 過剰に過敏になったり、狭いところが落ち着く人もいれば、その逆に、狭くて暗いところに行くことが嫌というケースもあります。また感覚の過敏さのみでなく鈍麻がある方もいます。患者さんにどうしてほしいかを聞きつつ、視覚・聴覚どちらを重視すると伝わりやすいのか、言語をどの程度簡潔に伝えるかなど、患者さんに寄り添いご配慮いただくと一般的な医療がスムーズに行く可能性が高いと思います。

宮地 神経発達症の子への対応という点全体では、まず思い込みを捨てるのが大切だと思います。（このぐらいできて当然だ。）などと思ってしまう

と、それができない子を見たときにわざと答えようとしないのではないかとか、本人にやる気がないんじゃないかと誤解した対応をとってしまい、関係が悪くなることがあります。神経発達症は見た目からはわかりづらいことも多いので、誤解が生じやすく注意が必要です。その子の反応や、答え方をまずはそのまま素直に受け止めてみる、というところが大事だと思います。

また、神経発達症の子にはわからないことが多くて、それが不安の原因になって行動が悪化するパターンが多いと思います。例えば、病院ではよくある聴診器を当てるときも、こちらは当然と思って、さっと聴診器を当てようとするので、神経発達症の方の中にはびっくりして抵抗されたり、怖がられたりしてしまう、ということがあります。はっきりとゆっくりわかりやすく、今から何をするのか、何をしたいのかということ伝えてから行えば、不安による拒絶反応が減ります。視覚的な手がかりも工夫の一つですが、いずれにしてもわかることが増えれば不安も減り、神経発達症の子も治療を受けやすくなると思います。

注意欠如・多動症の人は、注意が散漫で気が散りやすいという特徴があるので、そういった方にはできるだけ余分な刺激はない状態にして、集中しやすく取り組みやすい状況を作ることが大切であると思います。

永井 大人の発達性協調運動症は目立たなくなっただけで持ち越してるのですが、子ども時代よりは分かっていくようになって、大人時代に何か気づいてあげるヒントがあるか、また自閉スペクトラム症について、内科の先生たちが診るときに視点となる部分もありますか。

近藤 お母様の子育てを見ていると、実はお母さん不器用だなんて思うことがよくあって、

きっとお母様もお困りだっただろうな・・またはお父様がお困りだっただろうな・・・と思う事は実はよくあります。「お子さんにスプーンを持たせてみて」と言っても、保護者が子どもにスプーンを持たせられない自分が教えられない。大人の中にもきっと不器用な人がいるのだらうなと思います。

普通に暮らしていても普通の人より不器用で、ストレスを抱えて病院にかからなきゃいけない適応障害的なことを起こすこともあるのではないのでしょうか。発達性協調運動症(DCD)は精神科での診断が最初という側面もあると思います。(適応障害の根っこに実は発達性協調運動症(DCD)がある場合の事)

トレーニングしてもその苦手さは直らない。しかし得意な面もある。そのまま丸ごと見てさし上げなければならないと思います。

これからご紹介するDさんがまさに大人になったらDCDになりそうで、育てにくい子供だった。不器用だったがゆえに診断は自閉スペクトラム症(ASD)になるのです。

Dさん(IQ98 自閉スペクトラム症(ASD)の女の子)を紹介します。

私のところに来たとき、家ではできるのに預けた先でできないとひどく責められ、厳しく育てなさいと2歳3歳の頃に言われて、お母さんはずいぶん悩まれたようです。IQ98だから知的な問題はありません。食事のときに落ち着いて座ることが難しい。スプーン操作が苦手です。スプーンが傾いていても気がつかない。お絵かきでひどく服が汚れる。隣の子も汚す、自分も汚してしまう。ハサミを使うと危険で周囲の子に怖がられる。ハサミを振り回してしまう。本人はそんな気はないのです。真面目にハサミで切ろうとしているが、怖がられてしまう。他の子にぶつかって跳ね飛ばしてしまう。食事中、椅子を前後に揺らす。すぐ寝転がる。体育座りができない。しかし、年長の4月時点でひらがなは全部読めて氏名も書けた。というお子さんです。お母さんも苦労されました。

DさんのJMAPという検査についてご紹介します。協調運動の指標は47パーセントと18パーセントとそれほど悪くはありません。特に言語指標は標準レベルです。ただ、非言語指標(視覚認知)は13パーセントと少し苦手。眼球運動が不器用なのでしょう。追視が苦手、視覚情報の記憶や探索は苦手だから探すことが苦手です。指示理解はやや苦手です。指示理解は物を視覚で捉えて運動もしなきゃいけないので、指示

理解がやや苦手という特徴があり、診断は自閉スペクトラム症(ASD)になるのです。JMAPで分かったのは前庭感覚情報処理に苦手があるという事です。斜めが分からないから、お盆に何かを載せて運ぶことも難しくなる。試しにやってみたのですが、ふざけているのかと思うぐらい物が落ちます。就学しましたが、普通学級での勉強は大丈夫だと思いますが、集団生活上の困難が多すぎていじめられます。エピソードの中にも他の子にいじめられたという記述がたくさんあります。例えば持ち物の管理も難しいのです。整理整頓できず無くしてしまう。ランドセルを持って帰ってきても入れるのを忘れるといった、注意欠如・多動症(ADHD)のような行動もあり、最終的にはお母さんも理解され、情緒の支援学級に進学しています。体育の授業ではしゃがめない。しゃがむのは難しいですね。お尻を地面につけてはいけません。お尻を床から浮かせてしゃがんでもらいましたが、お尻が床に落ちてしまう。しゃがめるように運動機能を高めればいいのですが、それは難しいと思いますね。

私のアドバイスは、椅子を置いてそれにつかまってしゃがんだらどうかなってアドバイスしたのです。それを試したのですが、それも30秒しか持ちませんでした。

道具を使ってできればなと思いましたが、それも難しい。最後には「Dさんはしゃがまず立っていけば良いものとしてください。」とお話ししました。これは「配慮」です。しゃがめなくても、DさんはDさんなので字も書け、お話もでき、きっと仕事もして自分の得意なことで仕事をして生きていけるような人になると思うのです。苦手なことは、気にせず生きていってほしいと思ったのです。

永井 これまでのお話を総合すると発達性協調運動症(DCD)は早期に介入しても一般の方と同じようにできるようにはならないことが多いと思います。自分をどう把握して周りにこれは支援してもらって、これは自分で少し頑張ったらできるといった体験をすることが、将来大人になった時の社会での適応も良くするのではないかと、思いま

した。

伊藤 早期で見つけてもらうのはとても大事であると思います。小さい頃苦手だったことを少しずつできるようにすることで、できるようにはならないが苦手さが少し減ることになると思います。成長して小学校中学校となると、いろんなことを考えてしまうと思います。自分はこれができないとかというように、不安に思うところが多いのに、子どものうちは、その不安が少ないときに、課題を楽しい設定にしてやると、そこで達成感を得られるというポジティブな積み重ねができることができるのであろう、と考えています。

こういった理学療法だけでなく、保育園や学校で先生たちがそのお子さんがどうしてそれができないのかを理解し、その子ができたという経験を求めるためには何ができるのか、といったことを考えられるような環境がたくさんできていくといいのではないかと考えています。

宮地 発達性協調運動症(DCD)の問題は、確定診断が低年齢では難しいと言いつつ、年齢が上ればDCDそのものの症状が分かりづらくなるということだと思っております。

発達性協調運動症(DCD)の子達は、年齢が上がるにつれ、苦手な活動はやらないという選択をしたり、自分なりの工夫をして本当はすごく不便であったり苦労したりしているのになんとかこなして目立たないようにしていることもあり、不器用の問題が年齢とともに表面上目立たず潜伏していくことがあります。

しかし、発達性協調運動症(DCD)に伴う生活や仕事などでの困難さは残り続けているので、場合によっては自己肯定感の低下や、意欲低下、孤立感や周囲の人たちとの関係不調和などが生じ、精神的な問題や、行動の問題に発展してはじめて受診することがあります。成人期の人で不器用さが明らかに目立つ方や自覚があって訴えてくれる方はDCDの存在に気づきやすいのですが、そうでないと診察する側が意識していないと見過ごされてしまうことがあります。生活や仕事上の困難さや不器用がないかどうかを意識して、お話を聞いていただいたり、診察を進めたりしていただく

と発達性協調運動症(DCD)の発見や支援背景につながるのかな、と思います。

ただ大人になると、今さら協調運動を鍛えましょうといっても、トレーニングを受ける時間がなかったり、本人も「もういいです。」とそれを望まなかったりすることもあると思います。つまり協調運動機能を高めるような根本的な支援やトレーニングをは大人になってから行うのは難しい側面もあります。そのような場合は、必要な場面にその人ができる工夫をどのようにとり入れていくかという対症療法のような考え方に切り替えざるを得ないこともあります。

また、先ほどご提示いただいたように一筋縄ではいかない難治な例もあります。そのような場合は、やみくもに練習を続けるよりも障害特性を周りの方に理解してもらい、それに見合ったやり方を承認してもらうようにしていくことが大事だと思いますが、その際には発達性協調運動症(DCD)という診断が必要になります。そのような意味でも我々医療者が発達性協調運動症(DCD)を知っていること自体が大切になると思います。

永井 自閉スペクトラム症(ASD)と発達性協調運動症(DCD)はオーバーラップするため、どちらの視点も常に持ちながら診療していただくとかサポートとか支援とかしやすくなるのかな、ということでしょうか。

大人になった時はどちらも薄くなっている可能性はあるのですが、困難感はずっと抱えている方がいて、両方の視点を持ちながら患者さんの話に耳を傾けてもらえると支援がしやすくなると思います。

大人の人たちへの支援に関してさらに、何かあれば付け加えていただけますか？

山田 対人関係でも自閉スペクトラム症(ASD)の人が対人関係が苦手だから引っ込むとなるとますます予後が悪くなるし、学習症にしても苦手だからできないということで、辞めてしまうということになってしまいます。

そう考えると、神経発達症は、発達性協調運動症(DCD)であっても不器用だけど楽しんでやっていると、できるようになってくるということが

あるかと思うのです。

大人になると絶対しなければいけない仕事だったらそうでなくて、日常生活の運動なら不器用でも楽しんでやっていると、できるようになったり、気分が改善することをするのが一番大切です。

永井 意欲的な感情をいかに小さい時に失わないようにしていただくか、というのが基本なのかもしれないですね。

宮地 最近、精神疾患、特にうつ病の改善にと運動が有効であるという話を聞くのですが、運動が精神状態に与える影響についてはいかがでしょうか。

山田 まだはっきりとエビデンスあるというまではいかないのですが、運動がいい効果をもたらすのではないかといろいろ言われているようです。

近藤 不器用な子たちって体を動かすのは好きですよ。

だからそこをけなさずに好きな運動を楽しくしてもらおうといいなと。

飛び込める勇気を持っているって考えればすごいことじゃないですか。

そういう得意なところに結びつけて好きなところを活かして運動が続けられれば、土台の運動機能も自然に上がっている可能性もありますよね。

宮地 発達性協調運動症(DCD)の支援で注意しないといけないところは、運動を上達させることばかりに支援の目を向けられがちになることだと思います。

障害であるとか苦手であるという、周囲の者としてはその克服ばかりに目が向きがちになりますが、当事者からすると、自分がうまくいかないことをより強く自覚し意識することになってしまうこともあり、かえって自己肯定感が下がったり不本意にも訓練を受け続けたりしなければならないということもあります。もちろん本人が克服や上達を望み意欲がある時や、生活や仕事に支障が出ている不器用さには訓練をして上達を目指すのですが、DCDの人それぞれに望むことや到達したい目標は違うと思います。だから、発達性協調運動症(DCD)の支援では当事者本人の意向を大切に、場合によっては運動が上手になるこ

とよりも、不器用であっても運動が好きと思うと支援する我々も、全てを克服していくことばかり考えず、不器用でも運動が好きでいられるようにしていくことの方が一番大事になるだと思います。

そういう意味では、発達性協調運動症(DCD)の子の訓練をする際に、親御さんはなんとかできるようにさせたいという思いが強すぎて、つい子どもに対してスパルタ的になってしまうことがあるかと思っています。訓練をされたり家庭での宿題を出されたりしている先生方は、このようなことを防ぐためにどのようなことに気をつけていますか？

近藤 私はたくさんのお子さんを見てきて、この子はここまでいけるなっていうイメージができてきました。今できていなくてもこれからきっとできるよっていうのは自信を持って言える。例えば字を書きたいし読めるけど、今は書けないんだよねって。

「でも大丈夫、書けるようになるから」と、その目標を達成してあげることができる。

それが作業療法の醍醐味でもあるのです。

お母さんは欲張るから、「それ以外はいつも通りにしといてね。」というのが私のコツです。

親は欲張るから「これはやらなくていいから、お母さんに持たせてもらって持てたら丸だからね。」って、それぐらいの宿題を出します。

伊藤 スモールステップは大事だと思っています。困難な課題は絶対に出しません。

永井 私も OT さんに時々作業療法をお願いしているのですが、リハビリ前診察で様子を見てみると OT 訓練に行く方がうれしそう、学校では運動は苦手でも、個別の OT 訓練でほめて楽しく運動することで、運動を好きになり楽しめる可能性を持っているのだと痛感します。

大人になったら外出や運動を嫌い、引き込みがちになるので、本当は動くことが楽しいと思えるようなチャンスを与えてくださっているのが理学療法士や作業療法士さんかなってつくづく思いました。

本日はありがとうございました。

特集

まえがき

下部尿路機能障害(排尿障害)

安井孝周*

下部尿路機能は蓄尿機能と排尿機能からなる。それらの障害を下部尿路機能障害(Lower urinary tract dysfunction : LUTD)と呼び、蓄尿や排尿に関する様々な下部尿路症状(tract)を引き起こす。下部尿路機能障害は、排便とともに、排泄障害であり、食事、移動、睡眠などと同様に、日常生活に密接に関連し、看護・介護においても重要な障害である。急速に超高齢社会を迎えたわが国においては、下部尿路症状を有する患者が増加し、泌尿器科診療では最も患者数の多い領域である。多くの医師が症状から原疾患の診断、薬物治療にあたりながらも、複雑な病態や、手術治療など専門医への紹介が必要なこともある。即座に生死に関わることはまれであるが、QOL (Quality of life)のみならず、健康寿命にも大きな影響を及ぼすことが知られるようになった。

以前から排尿に関連する病態を総称して、慣習的に「排尿障害」という言葉が使用されてきた。「排尿(機能)障害」という用語は、狭義では、「尿排出(機能)障害」のみを指す一方、広義では、「蓄尿(機能)障害」を含んだ「下部尿路機能障害」を指している。本特集名は、広義で排尿に関連する疾患・病態を紹介させていただくため、「下部尿路機能障害」とし、理解いただきやすいよう「排尿

障害」を付した。日本排尿機能学会標準用語集では、尿排出を意味する際には、「排尿[時]症状(尿排出[時]症状)」、「尿排出機能(排尿機能)」、「尿排出機能障害(排尿機能障害)」と併記されている。

下部尿路症状は、蓄尿症状(頻尿や尿意切迫感、尿失禁など)、排尿症状(尿勢低下や尿線途絶など)、排出後症状(残尿感や排尿後滴下など)に分けられる。下部尿路機能障害は、いわゆる健常者でも加齢とともに出現するが、原因あるいは関連のある病態も多い。下部尿路症状の原疾患は多岐にわたり、その疾患により治療法が異なるためその鑑別は重要である。

下部尿路機能障害における診断・治療については、多くのガイドラインが作成されている。「過活動膀胱診療ガイドライン(2022年改訂)」、「夜間頻尿診療ガイドライン(2020年改訂)」、「女性下部尿路症状診療ガイドライン(2019年改訂)」、「脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン(2023年アップデート)」、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン(2021年アップデート)」、「二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン(2020年補足)」、「男性下部尿路症状・前立腺診療ガイドライン(2023年アップデート)」などと、社会的ニーズが高いことが理解いただけるであろう。

原因疾患としては、過活動膀胱、前立腺肥大症に加え、神経因性膀胱、低活動膀胱、骨盤臓器脱、間質性膀胱炎、尿道狭窄、膀胱憩室、膀胱結石、尿路感染症と多岐にわたる。診療では、

— Key words —

下部尿路機能障害

* Takahiro Yasui : 名古屋市立大学大学院 医学研究科 腎・泌尿器科学分野 教授

排尿に関連する症状のほか、関連する疾患、病状の注意深い問診に加え、病態に併せて検査を実施し、診断、治療にあたることになる。下部尿路機能・症状の評価法には、質問票、排尿記録、尿検査、超音波検査、血液検査、パッドテスト、尿流動体検査などがあり、泌尿器科の専門医以外でも、行えることも多い。

それぞれの疾患、病態については各項に譲るが、その一部を紹介する。男性では、前立腺肥大症が代表的疾患である。薬物治療に加えて、手術治療が行われるが、近年、低侵襲な手術治療が国内に導入され、泌尿器科診療においても大きな変革が起こっている。過活動膀胱という用語は定着し、薬物治療も以前から使用されてきた抗コリン薬に加えて、 β_3 作動薬も広く使用されている。さらに近年では、これらの薬物治療に難治性の過活動膀胱に対しての治療が保険収載された。

腹圧性尿失禁では、保存的療法として骨盤底筋訓練が行われてきたが、手術治療も進化している。骨盤臓器脱は、腹腔鏡手術、ロボット手術も保険適用となった。病態が複雑である神経因性膀胱は、脳神経疾患や脊髄損傷などが関連し、排尿筋低活動による低活動膀胱をきたすこともある。間質性膀胱炎は、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」であり、重症例は指定難病となっている。高齢社会とともに注目されているフレイルと排尿の関連、薬剤による排尿障害についても取り上げた。

本特集では、下部尿路機能障害に関わる疾患と病態について、エキスパートに解説いただいた。診療に携わる皆様方にお役だていただきたい。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

特集

男性下部尿路症状・前立腺肥大症の診療

濱川 隆* 窪田 泰江** 安井 孝周***

はじめに

下部尿路症状(lower urinary tract symptom: LUTS)は、蓄尿と排尿に関する症状をあらわす用語である。国際禁制学会の用語基準により、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状に分類される¹⁾。男性下部尿路症状(male LUTS: MLUTS)は男性に生じる LUTS の総称であるが、男性には前立腺が存在するため、蓄尿症状に加えて、前立腺肥大症(benign prostate hyperplasia: BPH)による膀胱出口部閉塞に起因する排尿症状、排尿後症状が生じることが多い。2017年に『男性下部尿路症状・前立腺肥大症ガイドライン』が発刊され、一般医、泌尿器科専門医に対して適切な診療の指針が提示されている。発刊後から、新たな薬剤や新たな手術治療が保険適用となり、それに合わせてガイドラインも2020年、2023年にアップデートされている。本稿ではガイドラインを踏まえ、前立腺肥大症を中心とした男性下部尿路症状の診療について概説する。

I. 男性下部尿路症状(MLUTS)の病態

LUTSとは蓄尿と排尿に関する症状を網羅する用語であるが、そのうち男性に生じる LUTS を

MLUTSと呼ぶ。蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状からなり、主な原因はBPHを中心とした前立腺・下部尿路の疾患であるが、それ以外にも神経系疾患や睡眠障害、薬剤、飲水量なども原因となる。

MLUTSの主な原因であるBPHは、加齢に伴い発症する進行性の疾患で、前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患と定義される。一般的には前立腺腫大と膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う¹⁾。前立腺は解剖学的に辺縁領域、中心領域、移行領域、および前部線維筋性間質の4つの部位からなり、移行領域の間質で形成された結節状腺腫が腺の増生を誘導し、肥大結節となり前立腺腫大を形成する。BPHの発症には様々な要因が関与しており、加齢に伴う性ホルモン環境の変化、交感神経系の関与、慢性炎症、免疫系の賦活化、上皮間葉転換などが報告されている^{2,3)}。

BPHがMLUTSを引き起こす病態として膀胱出口部閉塞がある。前立腺により膀胱出口部閉塞が生じる機序は、前立腺腫大に起因する機械的閉塞と、平滑筋の収縮による機能的閉塞がある。膀胱出口部閉塞によって尿流が抵抗を受けることで、尿勢低下や排尿遅延などの排尿症状が出現する。また、膀胱出口部閉塞は膀胱内圧を上昇させ、膀胱の進展、虚血、炎症、酸化ストレスなどをもたらし、尿路上皮、神経、排尿筋の変化を引き起こすことで蓄尿症状が生じると考えられている。

— Key words —

男性下部尿路症状, 前立腺肥大症, 診療ガイドライン

* Takashi Hamakawa: 江南厚生病院 泌尿器科 第一泌尿器科 部長

** Yasue Kubota: 名古屋市立大学大学院看護研究科 教授

*** Takahiro Yasui: 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 教授

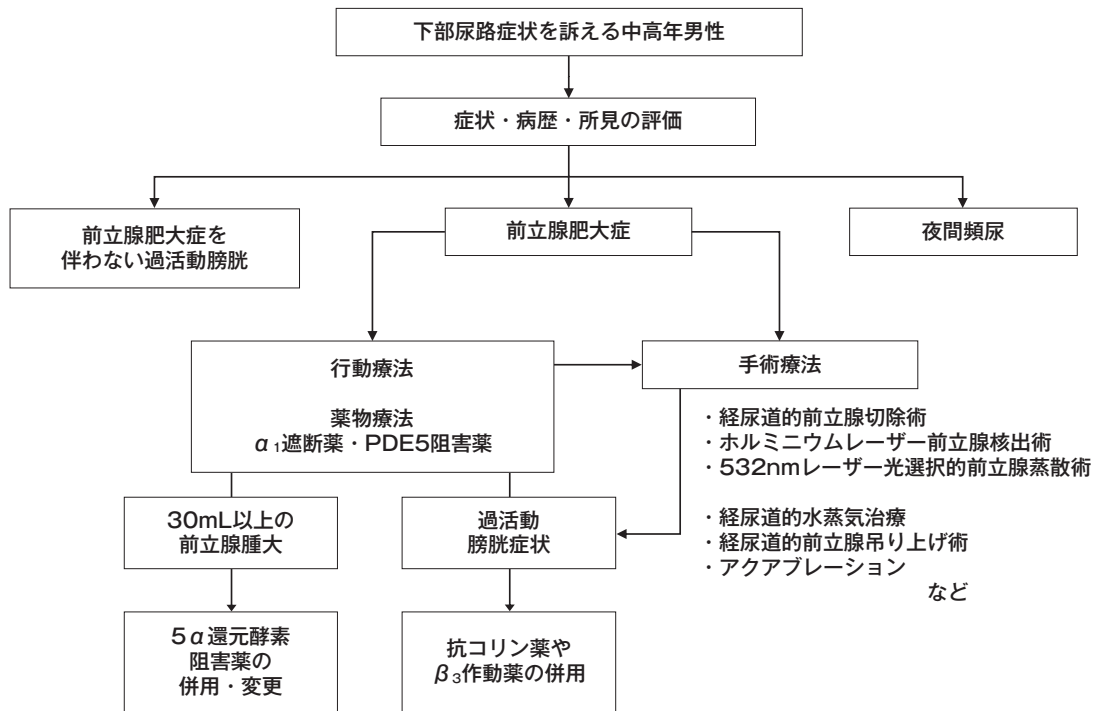


図1 男性下部尿路症状に対する診療

II. MLUTS の疫学

2023年に本邦でLUTSに関する疫学調査が20年ぶりに行われた。この疫学調査によると、20代以上の77.9%に、40代以上の82.5%にLUTSが認められた。そのうち、男性は20代以上の79.4%、40代以上の85.0%にLUTSが存在した⁴⁾。この疫学調査で得られたBPH、MLUTSに関するデータでは、BPHで現在治療を受けている男性の割合は50～60代では5～6%だったが、70代では16.1%、80～90代では約25%と加齢と共に増加していた⁵⁾。また、MLUTSのうち、最もQOLに影響を与えた項目は夜間頻尿で35.7%、次いで昼間頻尿が18.9%、尿意切迫感が18.5%であり、排尿症状よりも蓄尿症状のほうがQOLに影響を与えることが示された⁵⁾。

III. MLUTS の診療の実際

MLUTSには様々な原因があり、それぞれの病態に合わせて治療を選択することが望ましい。ま

ず、MLUTSの病態を診断するために基本的評価を行う。基本的評価としては、症状と病歴の聴取や、国際前立腺症状スコアや過活動膀胱症状スコアなどの質問票を用いた自覚症状の評価、尿検査、PSA測定、尿流測定、残尿測定、超音波検査による前立腺体積の測定がある。これらの評価を行った上で、それぞれの症例に対し必要に応じて排尿記録や尿流動態検査、内視鏡検査、放射線検査などの選択評価が追加される。

この評価によって、MLUTSの病態をBPH、BPHを伴わない過活動膀胱、夜間頻尿に分類し、それぞれの病態に合わせて治療を選択していく(図1)。本段ではBPHに焦点を当て治療の詳細を述べる。

1. BPH に対する薬物療法

a. 単剤による治療

BPHに対する第一選択薬として α_1 遮断薬と、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(phosphodiesterase 5 inhibitor: PDE5I)が用いられる。

α_1 遮断薬は BPH 治療薬として最も頻用されている薬剤である。前立腺部尿道や膀胱頸部に存在する α_1 アドレナリン受容体を遮断し、平滑筋の収縮を抑制し尿道抵抗を低下させ LUTS を改善する。サブタイプ選択性 α_1 遮断薬であるタムスロシン、ナフトピジル、シロドシンが多く用いられる。これらの薬剤間での有効性の差は明らかではなく、国際前立腺症状スコアの改善は同程度とされている⁶⁾。

PDE5I は、平滑筋細胞に存在する PDE5 を阻害することで、局所の cGMP の分解を阻害し一酸化窒素の作用を増強させることで平滑筋を弛緩させる。前立腺部尿道の平滑筋の収縮抑制以外にも、酸化ストレスの軽減、血流改善、平滑筋増殖抑制などの様々な作用機序で、LUTS の改善に関与するとされている⁷⁾。

b. 併用療法

診療アルゴリズムでは、前立腺腫大がある場合や、過活動膀胱症状が存在する場合に、それぞれの病態に応じた併用療法を選択することが示されている。

30mL 以上の前立腺腫大を認める場合に、5 α 還元酵素阻害薬への変更や併用が考慮される。本邦では前立腺肥大症に適応のある 5 α 還元酵素阻害薬はデュタステリドのみとなっている。前立腺組織においてテストステロンは、5 α 還元酵素によりジヒドロテストステロン(DHT)に変換される。DHT は BPH の進行に関与しており、5 α 還元酵素阻害薬による DHT の低下は前立腺を縮小させ、BPH による LUTS を改善させる。デュタステリドとタムスロシンの併用療法は、各単剤よりも自覚症状を有意に改善させ、さらに急性尿閉の発生や手術療法への移行の減少が示されている⁸⁾。

過活動膀胱症状を有する BPH については、過活動膀胱治療薬である抗コリン薬・ β_3 作動薬との併用が検討される。BPH による蓄尿症状に対する抗コリン薬・ β_3 作動薬の単独投与は、尿閉や排尿困難のリスクがあるため、BPH に対する第一選択薬である α_1 遮断薬や PDE5I を投与し

た後にも蓄尿症状が残存する場合に、追加投与が推奨される¹⁾。しかし、併用療法においても、前立腺腫大の程度が大きい場合や、排尿症状が強い場合などには、単独投与と同様に尿閉や排尿症状の増悪に注意が必要である。

2. BPH に対する手術療法

BPH に対する手術療法の適応として、①薬物療法の効果が不十分、②中等度から重度の症状、③尿閉・尿路感染・血尿・膀胱結石・腎機能低下などの合併症があることがあげられる¹⁾。組織の切除や蒸散により膀胱出口部閉塞を解除することで LUTS の改善がもたらされるが、膀胱機能障害がすでに生じている場合には症状の改善が見られない可能性がある。経尿道的前立腺切除術を標準術式とし、ホルミニウムレーザー前立腺核出術、レーザー光選択的前立腺蒸散術などの術式が広く普及している。これらの治療の有効性は確立しており、薬物療法と同様に排尿症状、蓄尿症状を改善する。最近では経尿道の水蒸気治療、経尿道的前立腺吊り上げ術、アクアブレーションなどの低侵襲手術治療(MIST)が保険適用となり、高齢者や合併症リスクが高く手術を施行することが困難であった症例に対しても手術療法が選択肢となってきている。

おわりに

MLUTS・BPH の診療について概説した。BPH は中高年男性の MLUTS の中心的な病態であり、日常診療で遭遇する機会が多い疾患である。薬物療法、手術療法の適応を理解し、適切な治療選択を行っていくことで、多くの患者の QOL の改善が期待できる。

利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべき COI 状態はない。

文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：男性下部尿路症状・前立腺肥大症ガイドライン．リッチヒルメディカル，東京，2017.
- 2) Kramer G, et al : Is benign prostatic hyperplasia (BPH)

- an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007;51(5) : 1202-1216.
- 3) Alonso-Magdalena P, et al : A role for epithelial-mesenchymal transition in the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106(8) : 2859-2863.
 - 4) Mitsui T, et al : Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan : Results of the 2023 japan community health survey (JaCS 2023). *Int J Urol* 2024 ; Advance online publication. doi : 10.1111/iju.15454.
 - 5) 三井貴彦 : 2023 年疫学調査から見る男性下部尿路症状・前立腺肥大症. *泌尿器外科* 2024 ; 37(2) : 124-129.
 - 6) Yokoyama T, et al : Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011 ; 18(3) : 225-230.
 - 7) Gacci M, et al : Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2016 ; 70(1) : 124-133.
 - 8) Roehrborn CG, et al : The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia : 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 ; 57(1) : 123-131.

特集

過活動膀胱

窪田 泰江*

はじめに

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) とは尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではないと定義される。従って OAB には、尿失禁を伴う場合 (OAB-wet) と尿失禁を伴わない場合 (OAB-dry) がある。その診断のためには、同様の症状を呈する他疾患を除外する必要がある。発症要因により、明らかに神経疾患に起因すると考えられる神経因性とそれ以外の非神経因性 (特発性) に大別される。本邦における最新の疫学調査では 40 歳以上の 13.8% が OAB の症状を有しており、性別では男性の方が多い傾向であった (図 1)¹⁾。本疾患は患者の社会活動や QOL を著しく損なうため、その病態解明に関する研究や治療法の開発が活発に行われてきた。治療の根幹となるのは薬物療法である。本稿では OAB の病態、診断、治療法について解説する。

I. 病態

OAB の病因として、神経学的異常 (脳血管障害、脊髄損傷など) に起因する神経因性 OAB と、明らかな原因を特定できない非神経因性 (特発性) OAB に大別できるが、最も多いのは原因不明の特発性 OAB である。

正常では膀胱からの求心路は脳幹部の橋排尿

中枢である pontine micturition center (PMC) へ伝達され、PMC からは遠心路として仙髄副交感神経を刺激しアセチルコリン M₃ 受容体を介して膀胱を収縮させる。一方、胸腰髄の中間外側核から出た交感神経線維は、膀胱平滑筋の β_3 受容体を介して排尿筋を弛緩させ、蓄尿の維持に作用している。大脳皮質や基底核など、脳幹より上位の中枢は PMC を抑制的に制御していることが知られており、脳幹より上位の障害では蓄尿障害を生じることが多い。

明らかな神経疾患が同定されない非神経因性過活動膀胱の発生メカニズムとして、生活習慣の乱れや関連する異常 (高血圧、代謝異常) に伴う酸化ストレスが、血管内皮機能障害、自律神経系の亢進、全身・局所の炎症を引き起こし、膀胱の血流障害や知覚神経の亢進に関与している可能性が指摘されている。

II. 診断

OAB は自覚症状に基づいて診断される疾患概念であるため、以下の基本評価を行い、OAB と鑑別すべき疾患の除外診断を行うことが大切である。

一般医家を対象とした OAB に対する診療アルゴリズムが、過活動膀胱診療ガイドライン (第 3 版) から出ているので、一部改変して提示する (図 2)²⁾。

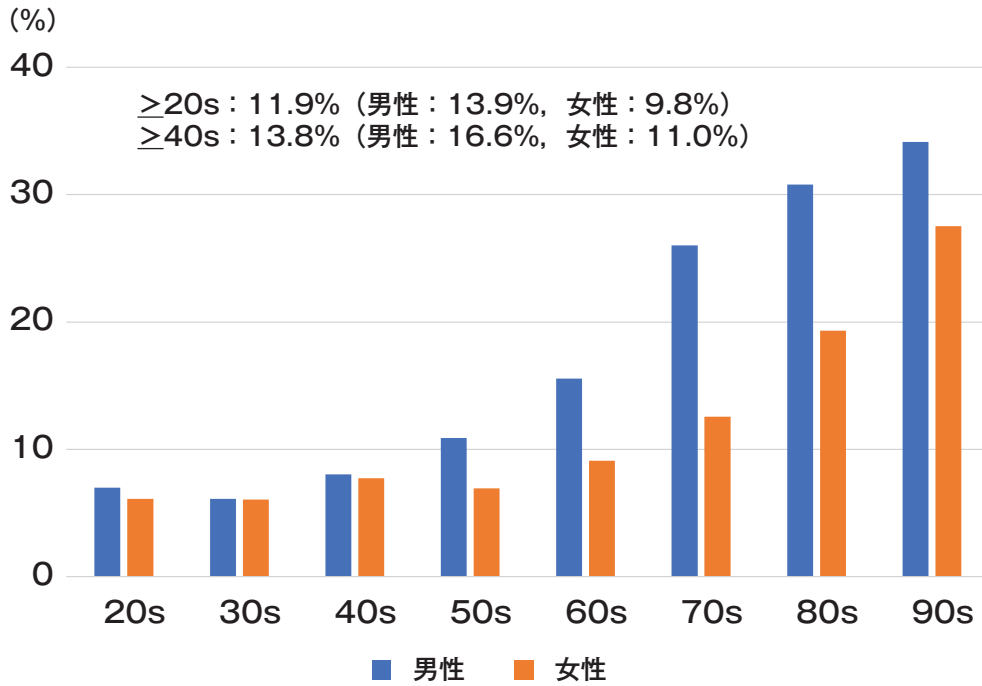


図1 過活動膀胱の年齢別・性別有病率

一般医家向けアルゴリズム

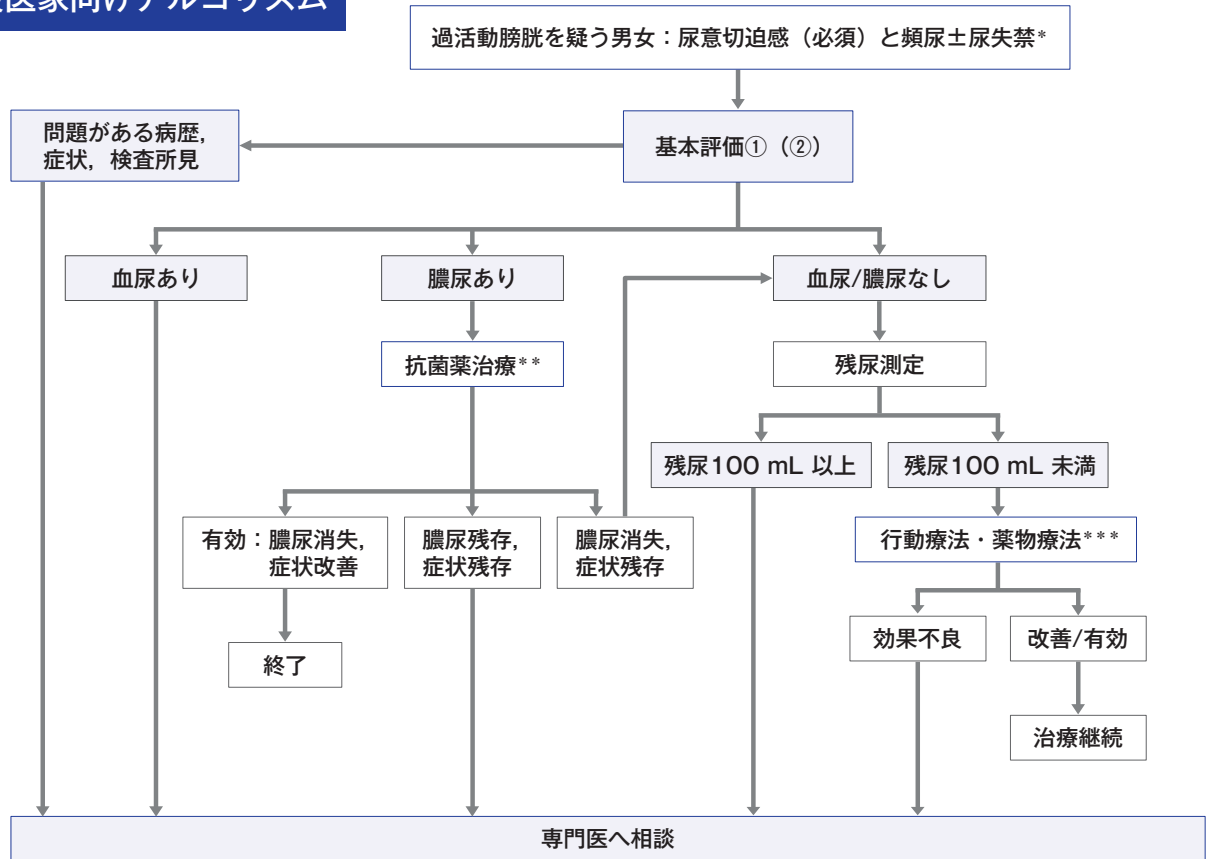


図2 一般医家を対象とした過活動膀胱診療アルゴリズム 2022 (過活動膀胱診療ガイドライン[第3版]より引用改変)

表 1 過活動膀胱の治療薬

一般名	用法・用量	推奨グレード
β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 受容体作動薬)		
ミラベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
ビベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
抗コリン薬		
オキシブチニン	1 回 2~3 mg を 1 日 3 回経口服用	B
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤 1 枚(オキシブチニン 73.5 mg/ 枚含有)を 1 日 1 回, 1 枚を下腹部, 腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピベリン	20 mg を 1 日 1 回経口服用。20 mg を 1 日 2 回まで増量可	A
トルテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用	A
ソリフェナシン	5 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 10mg まで増量可	A
イミダフェナシン	1 回 0.1 mg を 1 日 2 回, 朝食後および夕食後に経口服用 1 回 0.2 mg, 1 日 2 回まで増量可	A
フェソテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 8 mg まで増量可	A
プロバンテリン	成人は 1 回 1 錠(15 mg) を 1 日 3~4 回経口服用	C1
フラボキサート	1 回 200 mg を 1 日 3 回経口服用	C1
三環系抗うつ薬(イミプラミンなど)	小児夜尿症に適用	C1
漢方薬(牛車腎気丸)	1 日 7.5 g 2~3 回分割投与	C1
エストロゲン	局所投与(腔剤)	C1 (ExpertOpinion)
ボツリヌス毒素	ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	A
	保険適用：特発性難治性過活動膀胱	
	神経因性膀胱による難治性切迫性尿失禁	

※過活動膀胱診療ガイドライン[第3版]より抜粋改変
 フラボキサート, 三環系抗うつ薬, 漢方薬, エストロゲンは OAB に対する健康保険適用はない。

診断においては, 以下の項目が必須である。

基本評価①(必須) :

自覚症状の問診, 過活動膀胱症状スコア (OABSS), 病歴の聴取, 身体所見・神経学的所見, 尿検査, 残尿測定

基本評価②(症例により選択) :

その他の症状質問票, 排尿日誌, 超音波検査, 血清クレアチニン, 血清前立腺特異抗原 (PSA) (男性), 台上診(女性)など

問診では, 蓄尿症状を問う過活動膀胱症状スコア (OABSS) だけではなく, 排尿症状, 排尿後症状についても確認することが必要であり, 女性においては骨盤臓器脱に関連する症状についても問診を行う。尿検査は, 尿路感染症, 膀胱癌, 尿路結石などの疾患を鑑別するために重要なスクリーニング検査である。血尿や膿尿の有無について, テストテープ検査もしくは尿沈渣により評価を行う。残尿測定は, その後の治療方針

を決めるのに重要である。排尿直後に経腹的に超音波を用いて非侵襲的に検査を行うことで、男性の場合には同時に前立腺も観察可能である。最近では残尿測定専用の簡易超音波機器も販売されており、携帯型のタイプもある。残尿がある場合には神経因性膀胱や前立腺肥大症(BPH)の合併などを考える。

(超音波検査による残尿測定：残尿量(ml) = 長径(cm) × 短径(cm) × 前後径(cm) × 1/2)

また、排尿日誌は患者自身(あるいは介護者)が排尿の時刻と排尿量を排尿のたびに記録するもので、24時間記録してもらうことで1日排尿量、昼間・夜間の排尿回数、1回排尿量(機能的膀胱容量)、最大排尿量などを知ることができ、膀胱機能の推測に非常に有用である。患者が可能な範囲で記録してもらうだけでも良いので、無理強いせずに昼間だけでも情報が得られると診断に役立つ。

Ⅲ. 治療

OABにおける治療には、行動療法、薬物療法、神経変調療法があるが、主となるのは薬物療法である。難治性OABに対しては、2020年からボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法が保険適用となっている。

・行動療法：生活指導、膀胱訓練、理学療法(骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練)など

・薬物療法：

薬物療法：行動療法を行った上で、過活動膀胱の症状が続く女性患者や排尿症状のない(前立腺肥大がない)男性患者に対しては、抗コリン薬または β_3 アドレナリン受容体作動薬などの過活動膀胱治療薬を用いるのが一般的である(表1)。

前立腺肥大症の関与が疑われる男性の患者の場合、通常は前立腺肥大症の治療薬を先行して処方し、それでも症状の改善が見られない場合に、残尿など排尿状態を確認した上で過活動膀胱の治療薬を併用することもある³⁾。

投薬により症状改善の効果が認められ、なおかつ大きな副作用が見られなければ、その薬

による治療を継続する。しかし、患者から「薬を一生服用することに抵抗がある」「薬を服用してから調子がよくなったので一度薬を中断してみたい」などの相談があれば、休薬を検討することも可能である。休薬して再び過活動膀胱の症状が強くなってきた場合は、薬物療法を再開する場合は下記薬剤を用いる(表1)²⁾。

・神経変調療法：

神経変調療法とは、膀胱や尿道を支配する末梢神経を種々の方法で刺激し、神経機能変調により膀胱・尿道機能の調整を図る治療法である。

①電気刺激療法(干渉低周波療法：ウロマスター)

②磁気刺激療法：難治性女性OABに対して保険適用

③仙骨神経電気刺激療法(SNM)：2017年に難治性OABに対して保険適用

④経皮的脛骨神経刺激療法(PTNS)：本邦未承認

おわりに

OABによる尿意切迫感や切迫性尿失禁で悩んでいる患者は多いが、年のせいと考えたり、羞恥心でかかりつけ医に相談できていない場合も多い。医療者側から、排尿のことで困っていることはないか、尿が漏れたりしないか、と聞いてみることで患者が症状を伝えられることもあるため、積極的に問いかけることをお願いしたい。OABの初期治療は一般医家で可能であり、症状が改善しない場合には専門医に紹介するのが良い。OABの診断を進める際には、似たような症状を呈する他の疾患を除外することが重要で、特に悪性腫瘍(膀胱癌・前立腺癌)を見逃さないように気を付けたい。OABは治療が奏功すると、患者のQOLがかなり改善するため、残尿量や排尿状態に気を付けながら積極的に治療に関わって頂ければ幸いである。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Mitsui T, et al : Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan : Results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). Int J Urol 2024 ; doi : 10.1111/iju.15454.
- 2) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 (編) : 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2022.
- 3) 日本泌尿器科学会 (編) : 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 2017.

特集

腹圧性尿失禁の診断と治療： 多職種による包括的介入の時代へ

吉川 羊子*

はじめに

腹圧性尿失禁は腹圧が上昇するような動作時に尿が漏れる症状である¹⁾。従来は、解剖学的に漏れやすい下部尿路構造を有し、妊娠・出産などのイベントが重なることから女性に特徴的な蓄尿症状として認識されることが多かった。しかしながら、近年においては前立腺癌に対する前立腺全摘術に代表されるような前立腺疾患の治療に関連した男性の腹圧性尿失禁も注視されるようになった。本稿においては腹圧性尿失禁の病態、診断、治療について概説する。

1. 女性の腹圧性尿失禁

女性では、その下部尿路の解剖学的特性により、特段の基礎疾患がない場合でも腹圧性尿失禁に罹患する確率が高くなる。また、妊娠・出産を経た比較的若い年代においても症状を有している者が少なくない。一般社団法人日本排尿機能学会は下部尿路症状に関する疫学調査を20年ぶりに行い²⁾、2024年4月には結果のプレスリリースを発表した³⁾。今回の調査においては20歳以上を対象としたが、女性では30歳台から約25%と4人に1人は腹圧性尿失禁を経験し、加齢とともに有病率が増加する(図)³⁾。30~60歳台の

いわゆる働き盛りにも腹圧性尿失禁を有する女性がみられるが、例えば看護職、介護職などに従事する方が「尿失禁の患者、利用者の排泄介助をする際に力を入れると、自分が尿漏れして大変に困る」という訴えで受診されることも少なくない。腹圧性尿失禁はQOLの低下とともに、生産性の低下を来し得る疾患でもある。

1. 診断のポイント

腹圧性尿失禁は咳、くしゃみ、重いものをもつ、運動をするなどの腹圧が上昇する動作に伴って漏れるという訴えで比較的把握がしやすい症状であるが、合併する他の疾患の鑑別を十分に行うことが重要である。頻尿、尿意切迫感を伴うか、排尿困難を伴うかなどに注意を払う必要があり、正確な診断を行うために、排尿記録の記載と、残尿測定は必須である。特に外科的治療を検討するような症例においては、切迫性尿失禁(過活動膀胱)の合併や尿排出障害の合併の有無を客観的に確認すべきである。特に高齢者において排尿筋の収縮力低下を伴う症例では、尿失禁防止術を施行した後に排尿困難が増悪するリスクが高くなる。

腹圧性尿失禁の代表的な検査として尿失禁定量テストが最も一般的に行われている⁴⁾。筆者の施設では、本テストの終了後に患者に排尿を我慢したまま碎石位をとってもらい、咳や努責の指示を行って外陰部の状態や尿漏出の有無を確認している。

— Key words —
腹圧性尿失禁、包括的介入

* Yoko Yoshikawa：小牧市民病院泌尿器科 排尿ケアセンター 部長

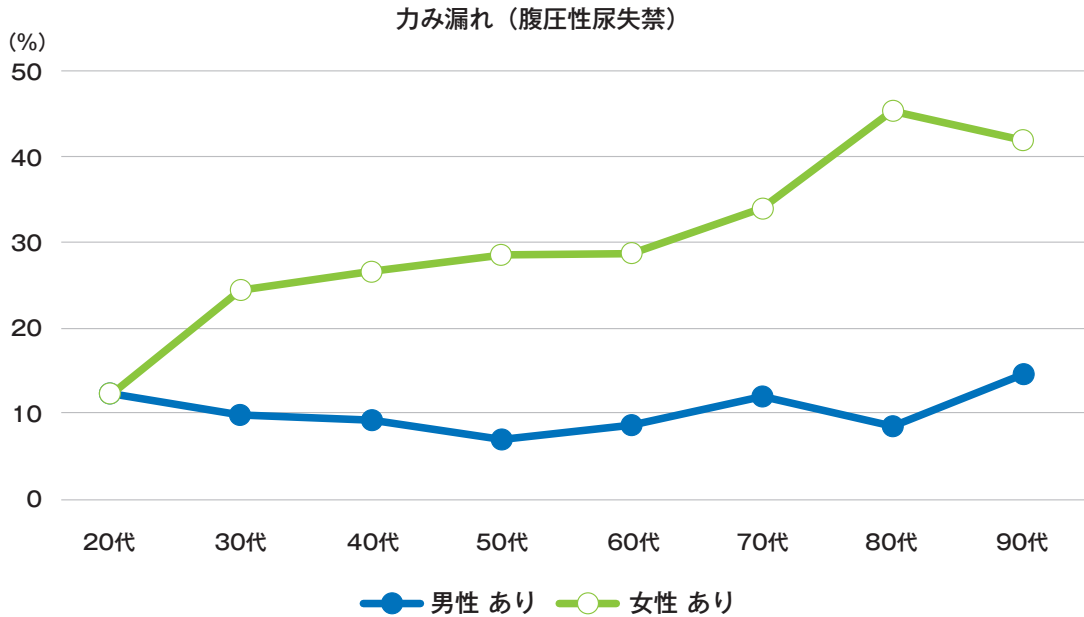


図 腹圧性尿失禁の年代別有病率

一般社団法人日本排尿機能学会：【プレスリリース】³⁾より転載(一部改訂)

手術療法を検討する症例に対しては、さらに尿流動態検査を行うことが望ましい。

2. 治療の戦略

腹圧性尿失禁の治療には保存的治療と手術的治療の選択肢があり、一般的に軽症から中等症の症例には保存的治療、重症例には手術的治療が行われる。ただし、重症例においても患者の希望や合併基礎疾患の状況、下部尿路機能を総合的に評価して手術的治療は望ましくないと判断した場合には保存的治療を行うことも必要となるケースがある。

腹圧性尿失禁の保存的治療においては、薬物療法に高い推奨グレードが定められたものがない。ガイドライン上推奨グレードBのものは β 2アドレナリン受容体作動薬であるクレムテロールのみである。軽症には一定の効果がみられるが、内服により症状が完全に治癒に至る例は少なく、手指振戦や頻脈などの副作用により減量、中止となる症例にもしばしば遭遇する。

一方、骨盤底筋トレーニング (pelvic floor

muscle training: PFMT)に代表される理学療法や、体重減少のような生活指導に高い推奨グレードが定められている⁴⁾。PFMTに関するRCT⁵⁾やレビュー⁶⁾の報告など、いずれも専門職が正しいPFMTの指導を行えば尿失禁症状の有意な改善が得られることを示しており、本邦のガイドラインにおいても女性の腹圧性尿失禁を含む下部尿路症状へのPFMTは推奨グレードAと定められている。ただし、本邦では専門職によるPFMT指導に対する診療報酬がまだ整備されていない状況があり、必ずしも適切な指導が行われなかった。しかしながら、2016年に新設された排尿自立指導料(2020年に排尿自立支援加算、外来排尿自立指導料に改訂)が算定されるようになってから、この制度のもとにコ・メディカルがPFMT指導を行う機会も増え、また適切な指導を学ぶための研修も関連学会などで開催されている⁷⁾。

手術的治療としては本邦ではtension-free vaginal tape (TVT)手術とtrans-obturator tape (TOT)手術、そして筋膜スリング手術がガイドライン上

推奨されているが、実際に施行されているのはTVT, TOT手術が多い。TVT手術は本邦で認可されてすでに20年以上の実績がある。TVT, TOT手術はポリプロピレンテープにより中部尿道を支持する術式で、TVTはテープが尿道後面と恥骨上にU字に挿入され、TOTでは閉鎖口から尿道後面にテープを挿入する。いずれも短期で80~90%、5年以上の長期でも80%の安定した成績をもつ術式である。筋膜スリング手術は何らかの理由で異物の留置を避ける必要のある症例に行われるが、自己の腹直筋筋膜を採取する必要があり侵襲は大きくなる。

II. 男性の腹圧性尿失禁

男性の腹圧性尿失禁は、ほとんどが前立腺疾患に対する手術後の発症である。特に前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術に伴って発生する。近年では、ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術(robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: RARP)が多くの施設で実施されるようになり、術後早期の尿失禁の発症頻度が減少し、改善までの期間が短縮されてきた印象があるが、術後1年を過ぎても尿禁制が獲得されない症例は一定数みられる。また、前述の疫学調査によれば、20~30歳代の男性においても腹圧性尿失禁が約10%にみられていることは注目すべきであろう。

1. 診断のポイント

男性においても尿失禁の発症状況や既往の手術歴などで腹圧性尿失禁の症状の把握は容易だが、排尿記録による尿失禁の頻度、程度の確認と残尿測定も実施することが望ましい。男性では尿失禁量の定量化がされているとは言い難い。前立腺全摘除術後の尿禁制の状態を尿失禁用のパッドやおむつなどの使用枚数で定義する報告が多くみられるが、パッドの吸収能は製品により差異があり、またどの程度の失禁量でパッドを交換するかについては個人差がある。排尿記録を患者に記録してもらう場合に、パッドの交換時刻に加えてパッドの尿失禁量を計測して記

載するように指示が出来れば理想的であるが、各家庭で実施することは現実には難しい。しかしながら、治療方針の検討と治療効果の評価をきめ細やかに行うためにも尿失禁量を定量的に把握することは重要である。

2. 治療の戦略

保存的治療としては男性腹圧性尿失禁においてもPFMTの指導が治療選択の代表である。前立腺全摘除術後のPFMT指導に関するRCT⁸⁾において、その有効性が報告されている。手術症例の場合は、術前の入院説明時などに指導の機会をもつことができ、また術後は入院中のベッドサイドでスタッフによる個別指導を行うことが可能である。2016年以降、排尿自立支援・指導が導入され、看護スタッフ、理学療法士による包括的排尿ケアの介入としてPFMTの実施が推奨されており、実効性のある指導法の確立が期待される⁷⁾。

手術的治療としては、前立腺疾患手術後の重症腹圧性尿失禁に対して人工尿道括約筋の埋め込み術が施行される。本邦でも2012年に保険適用となり、前向きの治療成績も報告されている⁹⁾。人工尿道括約筋は尿道を締め付けるカフ、カフの締め付けの圧力を調整するバルーン、排尿する際に操作するコントロールポンプの3つの部品に分かれている。術後の患者満足度は高く、持続することが報告されている。一方で、人工尿道括約筋設置患者に尿道カテーテルを留置する場合には、カフを開放する必要がある。緊急時など、患者本人が本装置の留置を伝えられない場合に備えて、患者カードを携帯するように指導がされている。

おわりに

腹圧性尿失禁の治療選択肢は、実質的にはPFMTに代表される行動療法か、手術的治療かの二択である。患者の多くは手術的治療の適応に当たらない軽症・中等症で、行動療法のニーズは非常に高いにも関わらず、本邦では長年、PFMTすら保険未収載のために適切な介入が不

十分であることがしばしば指摘されてきた。しかしながらこの 10 年ほどの間に、PFMT や包括的な生活指導による排尿ケアに熱心に取り組む看護職や理学・作業療法士などのコ・メディカルが徐々に増加し、活動の幅を広げつつある。腹圧性尿失禁に悩む老若男女に職種による的確な介入が提供されるように医師の協働が不可欠である。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 本間之夫, 他: 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿機能会誌 2003; 14: 278-289.
- 2) Mitsui T, et al: Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). Int J Urol. 2024 Doi: 10.1111/iju.15454.
- 3) 一般社団法人日本排尿機能学会: 【プレスリリース】, 2024 年 5 月 5 日 閲覧, http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/information/information_detail.asp?id=147416
- 4) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編: 女性下部尿路症状診療ガイドライン 第 2 版, リッチヒルメディカル, 2019
- 5) Sigurdardottir T, et al: Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence? : an assessor-blinded randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2020; 222(3): e1-247.e8.
- 6) Radzimińska A: The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. Clin Interv Aging 2018; 13: 957-965.
- 7) 青木芳隆, 他: 骨盤底筋訓練(骨盤底筋トレーニング)と多職種連携. 日本老年泌尿器科学会誌 2021; 34 巻 2 号: 24-32.
- 8) Hall LM, et al: Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? a systematic review with a series of meta-analyses. Neurourol Urodyn 2020; 39: 533-546.
- 9) Kaiho Y, et al: Surgical and patient reported outcomes of artificial urinary sphincter implantation: a multicenter, prospective, observational study. J Urol 2018; 199: 245-250.

特集

神経因性膀胱

馬 嶋 剛*

はじめに

膀胱や尿道を含む下部尿路の機能は、脳や脊髄、末梢神経などの神経系によって調整されている。これらの神経系が障害されることにより生じる下部尿路機能障害(lower urinary tract dysfunction : LUTD)は、神経因性膀胱と呼ばれる。

I. 神経因性膀胱を来す脳神経疾患

1. 脳の疾患

蓄尿・排尿のサイクルにおける中枢神経の働きについて解説する。

蓄尿時、膀胱からの情報は中脳水道灰白質に伝わる。脳の様々な部位を経由し、抑制系のシグナルが橋排尿中枢に伝わり、排尿は抑制される。排尿時、大脳からの排尿開始の指令により、これらの抑制系のシグナルは抑制される。その結果、橋排尿中枢が活動し、排尿反射が生じる(図1)¹⁾。脳の疾患では、その障害部位により多彩なLUTDが生じる。

①脳血管障害

出血や梗塞により下部尿路に関わる中枢神経が障害を受ける。脳幹部梗塞などにより脳幹機能が障害されると排尿障害が生じるが、それ以外の場合、蓄尿障害を生じることが多い。

②パーキンソン病

38～71%に下部尿路症状(lower urinary tract symptoms : LUTS)が生じ、主に蓄尿症状を生じる²⁾。尿流動態検査では、37～90%に排尿筋過活動が見られ、一部の症例では排尿筋低活動を呈する。9～18%の症例にdetrusor overactivity with detrusor underactivity (DO with DU)を認める³⁾。パーキンソン病単独では、100mL以上の残尿、低コンプライアンス膀胱、排尿筋括約筋協調不全(detrusor sphincter dyssynergia : DSD)を呈することは稀とされる³⁾。

③多系統萎縮症

多系統萎縮症症例の90%でLUTSを生じ、パーキンソン病より重症となりやすい。尿流動態検査では、排尿筋過活動33～100%、DSD 47%、排尿筋低活動63～71%に認められている⁴⁾。発症初期ではパーキンソン病との鑑別が難しいが、多系統萎縮症の方が排尿筋収縮障害を来しやすい⁵⁾。残尿>150mLは、パーキンソン病との鑑別に有用とする報告もある⁵⁾。

④認知症

尿失禁の有病率は11～93%と高い。歩行能力や認知機能の低下による機能性尿失禁が原因と考えられるが、脳内アセチルコリン神経の活動低下による過活動膀胱(overactive bladder : OAB)も一因と考えられている⁶⁾。

⑤進行性核上性麻痺

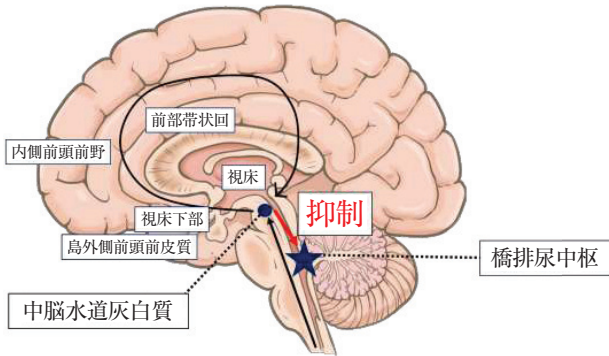
神経変性疾患であり、9割の症例にLUTS(44%

— Key words —

神経因性膀胱, 脳疾患, 脊椎・脊髄疾患, 末梢神経疾患

* Tsuyoshi Majima : 愛知医科大学医学部泌尿器科学講座 准教授

a. 蓄尿時



b. 排尿時

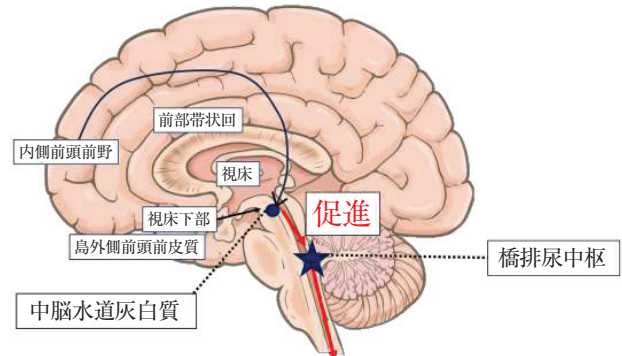


図1 下部尿路の神経支配(大脳～橋排尿中枢) a: 蓄尿時, b: 排尿時

が蓄尿症状のみ, 44%が蓄尿症状と排尿症状の両方が認められる。尿流動態検査では, 排尿筋過活動 50~70%, 低コンプライアンス膀胱 12%, DSD 10~12%, 無抑制括約筋弛緩 33%, 排尿筋低活動 90%, 残尿量は 50~180mL であった^{7,8)}。

⑥正常圧水頭症

歩行障害・認知症・尿失禁が臨床的 3 徴とされている。尿流動態検査では排尿筋過活動が 95% に認められる。シャント手術後, OAB/尿失禁が 20~80% で改善する⁹⁾。

⑦大脳白質病変 / 白質型多発性脳梗塞

OAB を来しやすい。動脈硬化による前頭葉の血流障害が原因と考えられている¹⁰⁾。

2. 脊髄・脊椎の疾患

橋排尿中枢より下位の神経支配について解説する。

蓄尿時, 膀胱内の情報は骨盤神経を介して仙髄に伝達され, 脳幹部を通過し大脳に至る。大脳は橋排尿中枢を抑制し排尿反射は起こらない。下腹神経の興奮により排尿筋の弛緩・内尿道括約筋の収縮が生じ, 陰部神経の興奮により外尿道括約筋が収縮する。骨盤神経の遠心路は抑制され, 膀胱収縮は生じない。

大脳が排尿の指示を出すと, 橋排尿中枢から

胸腰髄交感神経中枢, 仙髄オヌフ核, 仙髄副交感神経中枢にシグナルが伝達される。下腹神経と陰部神経の抑制により内尿道括約筋と外尿道括約筋は弛緩し, 骨盤神経の興奮により排尿筋の収縮が生じ排尿が生じる¹⁾ (図2)。

脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱は, 仙髄より上位が障害される「核上型」と, 仙髄(「核型」)あるいは仙髄より下位が障害される「核下型」に分類される。核上型障害の場合, 排尿筋過活動と DSD を生じる。核・核下型障害の場合, 排尿反射が減弱・消失し, 排尿筋低活動となる。また尿道機能は保持される場合と, 障害され腹圧性尿失禁を呈する場合とがある。

①脊髄損傷

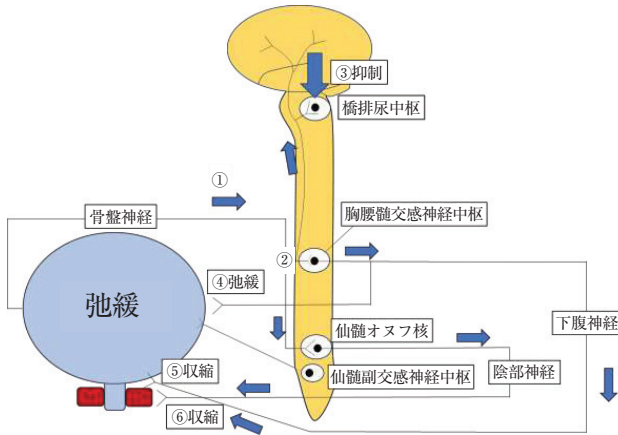
【核上型損傷】

脊髄ショック期(受傷後数日から数か月), 回復期, 慢性期(受傷後数か月から 6 か月以降)と経過する。脊髄ショック期には, 膀胱知覚と排尿反射は消失する。慢性期には, 排尿筋過活動と DSD を合併しやすく, 高圧膀胱になりやすい。第 6 胸髄より上位の脊髄損傷では, 自律神経過反射が生じることがある¹¹⁾。

【核・核下型損傷】

膀胱知覚や排尿反射は減弱・消失し, 尿道括約筋は弛緩不全を呈する。蓄尿時には尿道閉鎖機能不全のため尿失禁を生じやすい¹¹⁾。

a. 蓄尿時



b. 排尿時

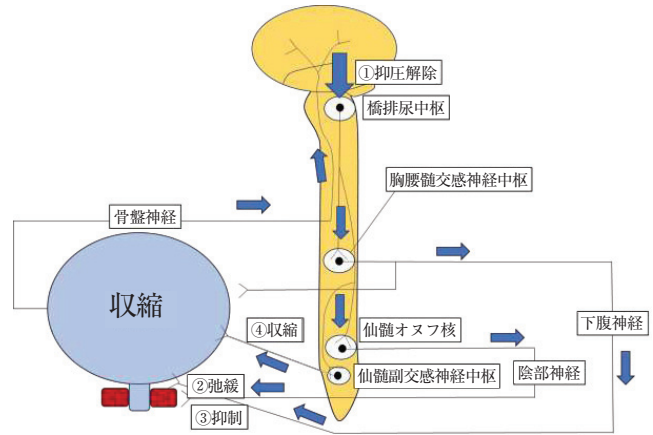


図2 下部尿路の神経支配(橋排尿中枢～末梢神経) a: 蓄尿時, b: 排尿時

②多発硬化症

下部尿路機能に関わる中枢神経の脱髄が多発し、LUTDが生じる。過去の報告によると、OABが62%、DSDが25%、低活動膀胱が20%に認められた¹²⁾。

③脊柱管狭窄症・椎間板ヘルニア

脊椎の変性や椎間板の脱出により神経根や馬尾神経が障害され、蓄尿・排尿障害が生じる。

④二分脊椎

嚢胞性二分脊椎と潜在性二分脊椎に分けられる。腰仙部に好発し、嚢胞性二分脊椎ではLUTDは必発である。潜在性二分脊椎は無症状のことも多いが、成長期に脊髓円錐が尾側に係留され神経症状をきたす脊髓係留症候群を生じることがある。この場合、様々なLUTDを来す¹³⁾。二分脊椎ではラテックスアレルギーの有病率が高いので、使用するカテーテル類や手袋などに注意をする。

二分脊椎によるLUTDは、障害の部位ごとにその病態は異なるが、脊髓損傷と同様、核上型、核・核下型と分けて考えると理解しやすい。

⑤その他の脊髄疾患

急性横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、髄膜炎尿閉症候群、仙髄領域のヘルペスウイルス感染症に伴う脊髄炎、視神経脊髄炎、脊髄梗塞、脊髄動静脈奇形、HTLV-1関連脊髄症など様々な疾患で、LUTDが生じる。

3. 末梢神経の疾患

①糖尿病

末梢神経障害を有する糖尿病患者の83% (75-100%)に、尿意の減弱・消失、排尿筋低活動、排尿筋過活動、DO with DUなど多彩なLUTDが認められる¹⁴⁾。

②骨盤内手術後

直腸癌や子宮癌の根治手術中、骨盤神経叢の損傷や膀胱尿道の機械的損傷、膀胱の血流障害などが生じ、主に排尿筋低活動を起こす。女性の場合、尿道閉鎖圧の低下に伴い腹圧性尿失禁を生じやすい¹²⁾。

③その他の末梢神経障害

アミロイドニューロパチーやGuillain-Barre症候群など様々な末梢神経障害により、LUTDを来す¹⁴⁾。

II. 評価方法

腹部超音波検査や、尿検査、採血などにより腎機能や水腎症、尿路感染の有無などについて評価をするが、最も重要な検査は尿流動態検査(可能な限り透視下)である。不随意収縮やコンプライアンス、排尿期の排尿筋圧、残尿量、DSDの有無など様々な情報が尿流動態検査から得られる。排尿筋漏出時圧 >40 cmH₂O, 排尿筋過活動、膀胱コンプライアンス <10 mL/cmH₂O, DSDは、上部尿路障害の危険因子である^{11,13)}。

III. 治療

本項では神経因性膀胱の薬物療法、手術療法、カテーテルによる治療法について解説する。参考までに各種ガイドラインの推奨グレードを併記する。

①薬物療法

A. 抗コリン薬(推奨グレード B^{11,13)})

排尿筋の不随意収縮や緊張を抑制し、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善させる。膀胱尿管逆流症や水腎症の軽減、導尿回数の減少、尿禁制の改善に有効である¹³⁾。

B. β_3 受容体刺激薬(推奨グレード B¹¹⁾)

OAB治療薬であるが、近年の研究では神経因性膀胱におけるコンプライアンスの改善などが報告されている(大部分はミラベグロン)。ただし、自律神経過反射の症例に使用する際は注意が必要である。生殖可能年齢ではミラベグロンは避けるべきである。

C. α 遮断薬

神経因性膀胱において保険適用となっている α 遮断薬は、ウラピジルのみである。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインでは、推奨グレード A で推奨されている¹²⁾。脊髄損傷ガイドラインでは、DSDや括約筋弛緩不全を有する自排尿症例に推奨している(推奨グレード C1)¹¹⁾。なお二分脊椎患者における有効性を示す報告はない。

D. コリン作動薬(推奨グレード C1-2^{11,12)})

低緊張性膀胱による排尿困難に保険適用となっている。しかしながら有効とする報告は少なく、下痢や腹痛、コリン作動性クリーゼなどの副作用もあるため、基本的には推奨されていない。

E. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法(推奨グレード A^{11,13)})

尿失禁や排尿筋過活動、コンプライアンスの改善効果があり、強く推奨されている。

②手術療法

A. 膀胱拡大術(推奨グレード C1^{11,13)})

高圧環境の膀胱は、水腎症や症候性尿路感染、尿失禁の原因となる。保存的治療の効果が乏しい場合、膀胱拡大術の適応となる。様々な合併症が生じ得るため、十分なインフォームドコンセントが必要である。

B. 逆流防止術(推奨グレード C1^{11,13)})

高圧環境を是正することにより膀胱尿管逆流が消失することが多いため、適切な排尿管理にも関わらず逆流が持続する場合に逆流防止術が検討される。

C. 尿失禁防止術(推奨グレード C1^{11,13)})

尿道括約筋機能が障害され腹圧性尿失禁が生じることがある。膀胱の蓄尿障害や高圧膀胱が無い場合、尿失禁防止術が検討される。膀胱頸部形成術、スリング手術、人工括約筋埋め込み術など様々な術式があり、症例に応じて選択する。

D. 尿路変向術(推奨グレード C1^{11,13)})

保存的治療が無効な症例で有効な場合がある。手術侵襲や合併症があるため、適応について十分に検討が必要である。

E. 括約筋切開術(推奨グレード C1¹¹⁾)

尿道括約筋を切開することにより失禁状態とし、膀胱内の高圧環境を改善させる。手術適応は、①間欠導尿が不可能、②DSDを有する、③膀胱内が高圧状態である、④集尿器管理が可能な男性症例とされる¹¹⁾。

F. 仙骨神経刺激療法(推奨グレード C1¹¹⁾)

本邦では、難治性 OAB に保険適用となってい

る。排尿筋過活動やDSD, 尿排出障害への有効性についての報告がある¹¹⁾。

③カテーテルによる治療

上部尿路障害の危険因子を有さない, あるいは残尿が少ない症例では, 自排尿で経過観察をしてもよいが, そうでない場合はカテーテルによる排尿管理を行う。

A. 清潔間欠導尿(推奨グレードB^{11,13)})

膀胱内の高圧環境を改善し, 症候性尿路感染や腎機能障害の発生頻度を減少させることができる¹³⁾。1日4~5回の導尿回数が一般的であるが, 機能的膀胱容量や蓄尿期の排尿筋圧, 1日尿量, 膀胱尿管逆流, 上部尿路障害の有無, 患者のQOLを考慮し, 導尿回数を決定する¹¹⁾。

B. 間欠式経尿道的留置カテーテル(推奨グレードB^{11,13)})

間欠導尿をしている症例において, 就寝中に膀胱過伸展となり上部尿路障害や尿路感染を生じることがある。睡眠中のみカテーテルを留置することにより, 膀胱内を低圧環境にすることができる。

C. 留置カテーテル

[経尿道的留置カテーテル(推奨グレードC^{211,13)}), 恥骨上膀胱瘻カテーテル(推奨グレードC^{111,13)}]カテーテル留置の合併症とし, 症候性尿路感染, 尿路結石, カテーテル閉塞, 自律神経過反射, 膀胱癌の発生などがある。従って身体上あるいは社会生活上, 清潔間欠導尿ができない症例に限りカテーテル留置を検討する。

尿道関連の合併症が低いこと, 太いカテーテルの留置が可能であること, 留置に伴う違和感が少ないことから, 恥骨上膀胱瘻カテーテルの方が望ましい。経尿道的留置カテーテルを使用する場合, 14~16Frの太さを選択し2~6週間おきの交換を行う¹¹⁾。

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 橋田岳也, 他: 下部尿路の解剖と生理. 臨床泌尿器科 2019; 73 巻3号:172 - 178R.
- 2) Sakakibara R, et al: Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. Auton Neurosci 2001; 92 (1-2): 76-85.
- 3) 山本達也: 隠れたコモン Neuro-Urology disease を見逃すな! 1) 過活動膀胱とパーキンソン病/レビー小体型認知症. 排尿障害プラクティス 2023; 31(2): 108-115.
- 4) Sakakibara R, et al: Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. Clin Auton Res 2018; 28(1): 83-101.
- 5) Yamamoto T, et al: Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci 2017; 381: 230-234.
- 6) 野宮正範, 他: 隠れたコモン Neuro-Urology disease を見逃すな! 2) 過活動膀胱と認知症(アルツハイマー病とかくれ脳梗塞の合併例). 排尿障害プラクティス 2023; 31(2): 116-122.
- 7) Sakakibara R, et al: Micturitional disturbance in progressive supranuclear palsy. J Auton Nerv Syst 1993; 45(2): 101-106.
- 8) Kim KJ, et al: Neurogenic bladder in progressive supranuclear palsy: A comparison with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Neurourol Urology 2018; 37(5): 1724-1730.
- 9) 榊原隆次: Neurologist's Perspective 正常圧水頭症のOAB. 排尿障害プラクティス 2023; 31 (1): 81-84.
- 10) 榊原隆次, 他: 高齢者 OAB とその治療 - 脳機能に注目して. 日本排尿機能学会誌 2012; 23 (2): 307-311.
- 11) 日本排尿機能学会 / 日本脊髄障害医学会 / 日本泌尿器科学会: 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2019 版]. 2019.
- 12) 日本泌尿器科学会: 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. 2017.
- 13) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会: 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2017 年版]. 2017.
- 14) 榊原隆次, 他: 中枢・末梢神経疾患における UAB/DU. 日本排尿機能学会誌 2022; 32 (2): 302-313.

特集

骨盤臓器脱

佐々木ひと美^{*1} 市野 学^{*2} 竹中政史^{*3} 糠谷拓尚^{*4}
全並賢二^{*5} 高原 健^{*6} 金尾健人^{*7} 白木良一^{*8}

はじめに

骨盤臓器脱は膣前壁、膣後壁、膣円蓋または子宮摘出後の膣断端の下垂であり膀胱瘤、直腸瘤、子宮脱、直腸瘤、膣断端脱など女性特有の疾患である。陰部腫瘍や不快感など自覚症状を認める症例では排尿・排便障害なども合併している可能性があり治療の適応となる。治療法は膣内リングやペッサリーなどの保存的治療から、外科的治療までであるが、最近ではロボット支援手術の保険収載も行われており低侵襲治療が可能となっている。早期診断と適切な治療法によりQOLの改善が得られる疾患である。

I. 病態

骨盤臓器脱は、膣管の支持組織の脆弱化により膣管によって間接的に支持される膀胱や子宮、直腸、膣断端が下垂し、膣壁と共に膣口から脱出した状態である¹⁾(図1)。

米国における骨盤臓器脱患者は全体の3から6%と報告されているが、婦人科健診・受診での

内診では約40から50%に臓器脱を認めると報告されており、リスクファクターとしては、妊娠、経膣分娩や加齢、肥満、重労働、便秘、スポーツによる慢性的な腹圧上昇などが報告されている²⁾。

II. 症状

陰部違和感・陰部腫瘍の触知で気づくことが多いが、同時に瘤が尿道を圧迫することによる尿排出障害や頻尿・尿意切迫感・尿失禁など畜尿症状を訴える患者も認める。同様に直腸瘤では排便障害、性生活のある症例では性交痛や不感症などの訴えもある。脱出した膣壁が下着にこすれることによりびらんを生じた場合には陰部痛や下着への血液付着を訴えることも少なくない。

III. 診断

基本的な病歴の聴取に加え、妊娠・経膣分娩の回数・月経の有無・閉経時期や治療法選択のための必要な情報として腹部手術歴・その他併存疾患と内服薬などを確認する。

女性下部尿路症状診療ガイドラインでは症例を選択して行う評価(基本評価2)として問診の他に排尿記録・残尿測定・検尿・尿細胞診・尿培養・血液検査(腎機能)・超音波検査などを推奨している³⁾。

症状から患者本人が骨盤臓器脱を疑う場合には、婦人科・泌尿器科を受診するが、疾患の概念が患者本人にない場合はかかりつけ医である内科で排尿障害や排便障害について相談することも多い。また専門科を受診したとしても女性患

— Key words —

骨盤臓器脱, 診断, 治療

^{*1} Hitomi Sasaki: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 臨床教授

^{*2} Manabu Ichino: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 講師

^{*3} Masashi Takenaka: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 講師

^{*4} Takuhiya Nukaya: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 助教

^{*5} Kenji Zennami: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 講師

^{*6} Kiyoshi Takahara: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 准教授

^{*7} Kento Kanao: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 教授

^{*8} Ryoichi Shiroki: 藤田医科大学 医学部 腎泌尿器外科 主任教授

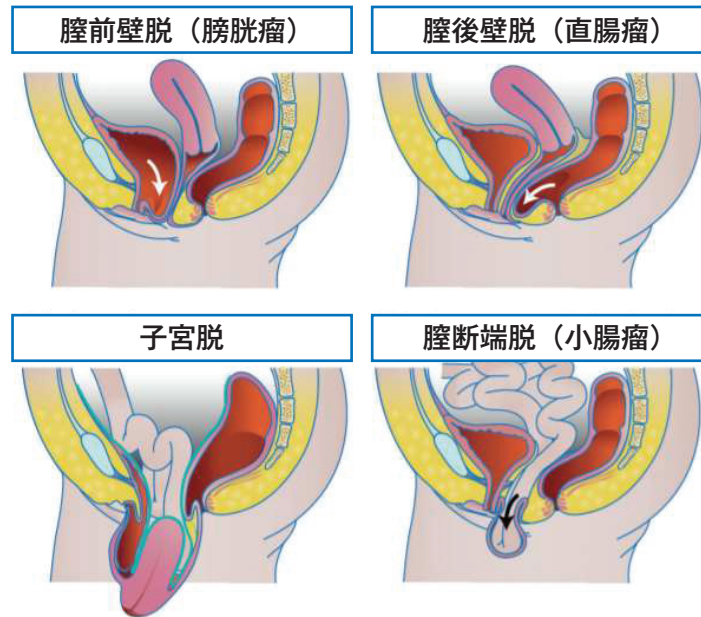


図1 骨盤臓器脱の種類(文献1より改変)

者の中には羞恥心や疾患に特有な症状の認識不足のため医師に正確に症状を伝えられない場合もある。このような症例には質問票などが有用である。骨盤臓器脱によるQOL低下に関する質問票の中には骨盤臓器脱症状に特化した項目があり、排尿・排便症状についても言及されている⁴⁾。

実際の診察では内診で膀胱瘤・子宮脱・直腸瘤などの骨盤臓器脱の有無を評価する。仰臥位や碎石位のみでなく立位や腹圧負荷による下垂の変化を確認する。碎石位では時に陰部腫瘍が消失することもあるため、膣内診を行い、クスコなどの器具を用いて、膣の前後左右壁を圧迫することにより膀胱瘤や直腸瘤、子宮脱の観察を行う。

直腸瘤の場合は、膣後壁の強度や肛門のトーン低下の有無も確認する。画像検査としては、超音波検査は簡便かつ低侵襲である。骨盤臓器脱に伴う上部尿路の拡張の有無や残尿測定を行い早期治療の必要性を考慮するのに役立つため画像検査の中では最初に行う。

MRIやdynamic MRIは、骨盤臓器脱や骨盤底

筋の評価に加え婦人科疾患、悪性腫瘍の除外診断にも有用である。骨盤臓器脱では排尿障害を認めることも多いため、尿流量測定・残尿測定を行うことが望ましい。また蓄尿障害に関しては潜在性腹圧性尿失禁の有無を評価するため、骨盤臓器脱を整復した上で1時間パッドテストを行うことも有用である。

IV. 保存的治療

治療は脱出臓器の種類、症状、重症度、QOLへの影響、性生活の有無を考慮し、最適な治療法を提示する。症状がない場合や軽症の場合には無治療・経過観察も選択される。尿閉や重度の排便障害、水腎症、脱出した膣壁の感染や出血など重症例の場合には治療を必要とする。

保存的治療には生活指導、骨盤底筋訓練、膣内リングなどがある。

1. 生活指導

すべての患者において骨盤内臓器の正常時の解剖や機能、疾患特有のリスクファクターや現

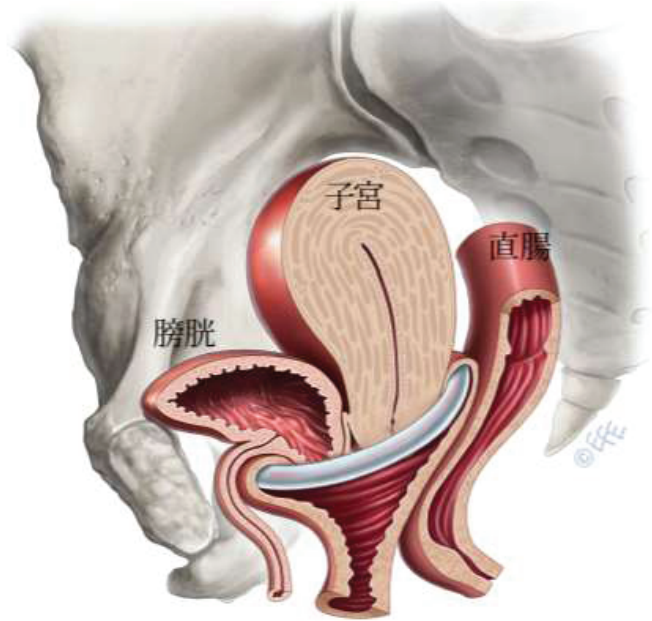
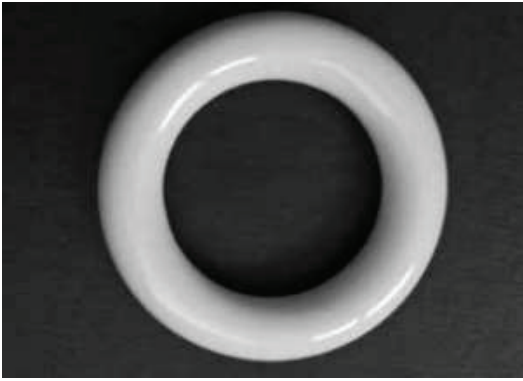


図2 保存的治療～膣内リング～ (文献7)

在の臓器脱の状態について説明する。重労働(重いものを持ち上げる・介護など)・慢性的な便秘・持続咳嗽は骨盤底への荷重となるため回避または改善する必要がある。また喫煙や肥満コントロールも推奨される⁵⁾。

2. 骨盤底筋訓練

適切な指導による骨盤底筋訓練では, stage 3^(※)までの骨盤臓器脱の症状や重症度の改善効果が認められている⁶⁾。そのため患者への指導は動画やパンフレットなどを用いてわかりやすく指導する必要がある。

(※)【骨盤臓器脱のステージ(POP-Q stage)】

Stage 0: 脱出なし

Stage 1: 最も遠位の脱出部位が処女膜から 1cm を超える上方にある

Stage 2: 最も遠位の脱出部位が処女膜から 1cm 上方と 1cm 下方の間にある

Stage 3: 最も遠位の脱出部位が処女膜から 1cm を超える下方にあるが, 全膣長より 2cm 短い

Stage 4: 完全な外反

3. ペッサリーリング

骨盤臓器脱症状を認め stage2 以上の症例に対してペッサリーリングによる改善を試みる。

ペッサリーリングの種類や形状は様々であるが, ウォーレスペッサリーリング⁷⁾(図2)は塩化ビニール製で直径 110 ミリまでのサイズがある。ペッサリーリング挿入による痛みや自然脱落, 帯下など管理が困難な場合をのぞき, 症状改善率効果が高く, 適切な管理により患者の QOL の改善が得られる。また自己着脱式のペッサリーリングは性生活も可能で, 膣壁の潰瘍形成や膣炎など長期間留置の合併症を回避することも可能である。

V. 外科的治療

日本産婦人科診療ガイドラインでは, 症状を有し保存的治療が困難な stage2 以上の骨盤臓器脱に対して, 患者が手術を希望した場合に手術治療を勧めると記している⁸⁾。手術の目的は解剖学および生理的な修復であり, 低侵襲かつ安全で長期間の効果が期待される。損傷された膣管の支持組織のレベルによりどの治療法が良いのかを検討する必要がある。手術には経膣, 経腹,

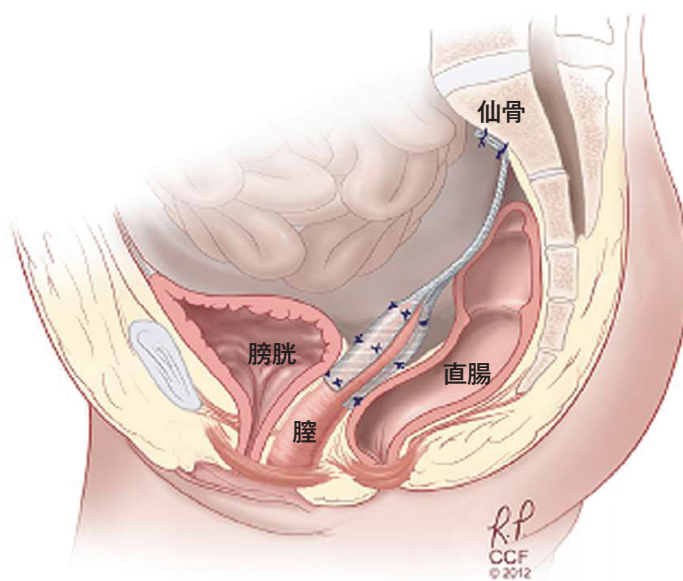


図3 外科的治療～仙骨脛固定術～（文献9より改変）

人工メッシュ、自己組織による修復があるが、現在人工メッシュを用いた経脛メッシュ手術(TVM)はメッシュびらんなど術後合併症が問題となり、2019年4月以降、FDAは米国での経脛メッシュ手術を禁止している。我が国では現在、PTFE (poly tetra fluoro ethyren)メッシュによる経脛メッシュ手術が可能であるが、全症例を登録することが義務づけられている。

現在、日本ではロボット支援手術も含め腹腔鏡下仙骨脛固定術が保険収載されている。経脛メッシュ手術への警告以降、日本でも同術式が増加しており現在骨盤臓器脱に対するスタンダード手術となっている。子宮頸部または脛壁を人工メッシュを用いて仙骨前面に縫合固定する⁹⁾ (図3)。

メッシュを使用する手術では、メッシュ露出による周囲組織への影響もあるため術後も定期的な通院が必要である。また仙骨脛固定術の際に子宮上部切断を行った場合には、子宮頸部が残存していることから子宮頸がん検診が必要であることも患者教育として必要である。

おわりに

骨盤臓器脱は良性疾患ではあるが、女性の生活の質の低下のみならず、排尿・排便障害など健康被害にも影響する疾患である。しかしその病気の特性から受診をためらう患者も多い。早期診断と治療のためにも疾患の啓発やかかりつけ医の疾患に対する意識が重要と思われる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Barber MD : Pelvic organ prolapse. BMJ 2016 ; 354.
- 1) Vergeldt TFM, et al : Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence : a systematic review. Int Urogynecol 2015 ; 26(11) : 1559-1573.
- 2) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 : 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. 東京, リッチヒルメディカル ; 2019
- 3) 福本由美子, 他 : 性器脱手術患者の Quality of Life (QOL) 評価の試み. 日本泌尿器科学会雑誌 2008 ; 99(3) : 531-542.

- 4) Barber MD, et al : Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193(1):103-113.
- 5) Glass D, et al : Treatment of pelvic organ prolapse in the frail elderly patient. AUA update series 2017 ; 36(lesson 3).
- 6) Bureau M, et al : Pelvic organ prolapse : A primer for urologists, Can Urol Assoc J 2017 ; 11:S125-S130
- 7) 国際泌尿器科学会 (IUGA) : 骨盤臓器脱 女性のためのガイド(日本語版リーフレット).
https://www.yourpelvicfloor.org/media/Japanese_Pelvic_Organ_Prolapse.pdf
- 8) 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020
- 9) Clifton MM, et al : Robotic female pelvic floor reconstruction : a review. Urology 2016 ; 91 : 33-40.

特集

間質性膀胱炎

松川 宜久*

はじめに

間質性膀胱炎とは、膀胱の間質(膀胱壁の内側にある粘膜上皮と筋肉の層の間)に慢性的な炎症が起こり、膀胱が硬くなり、容量が小さくなってしまふ病気である。通常の細菌感染でおこる膀胱炎とは別の病気であり、最近の研究によって、免疫応答の関与が考えられているが、発病や重症化の詳細なメカニズムは分かっていない。中高齢の女性に多くみられ、比較的稀な疾患であるが、膀胱痛、頻尿、尿意の亢進、尿意切迫感(急に起こる我慢のできない尿意)などの症状がみられ、これらの症状は困窮度が高く、生活の質に大きく影響を及ぼす。泌尿器科専門医であっても、その診断や治療に苦慮することが多く、希少性、著しい生活障害、原因不明などの要件から、2015年10月には一部の重症例が指定難病に認定されている。本稿では間質性膀胱炎の定義、疫学、病態、診断、治療について概説する。

I. 間質性膀胱炎の定義～膀胱痛症候群との違い

間質性膀胱炎(Interstitial Cystitis: IC)とよく似た疾患概念を表す言葉に膀胱痛症候群(Bladder Pain Syndrome: BPS)が挙げられる¹⁾。これまで、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群(IC/BPS)として、膀

胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、切迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態の総称として用いられてきた。しかし、最近ではIC/BPSのうち膀胱鏡検査によってハンナ病変(図1)のあるものを間質性膀胱炎(ハンナ型)(Hunner type IC: HIC)、それ以外を膀胱痛症候群(BPS)と呼ぶことが一般的となっている。その背景には、ハンナ病変のあるものは、組織学的にも遺伝子発現からも、非ハンナ型のBPSとは異なる疾患であると示されたことが挙げられる。従って実臨床では、「尿充満時の疼痛」などICが疑われる患者に遭遇した場合、膀胱鏡検査によるハンナ病変の有無を評価して、HICかBPSかを鑑別することが、適切な診断・治療のためにも重要となる。

II. 間質性膀胱炎の疫学

IC/BPSに関する疫学調査は、診断の定義が異なることもあり、その罹患率は0.01~2.3%とばらつきがみられる¹⁾。また、女性の罹患率は男性の約5倍と考えられている。2013年の本邦の調査²⁾では、治療中のIC患者数は約4,500人(0.004%: 全人口の10万人あたり4.5人)と推定されているが、2023年に行われた排尿に関する大規模な疫学調査³⁾によれば、膀胱痛が1日1回以上起こる頻度は1%前後と報告されており、潜在的にはもっと多くのIC/BPS患者がいると考えられる。

III. 間質性膀胱炎の病態

IC/BPSの病因・病態は不明であり、多元的な

— Key words —

間質性膀胱炎, ハンナ病変, 膀胱痛症候群

* Yoshihisa Matsukawa: 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 准教授

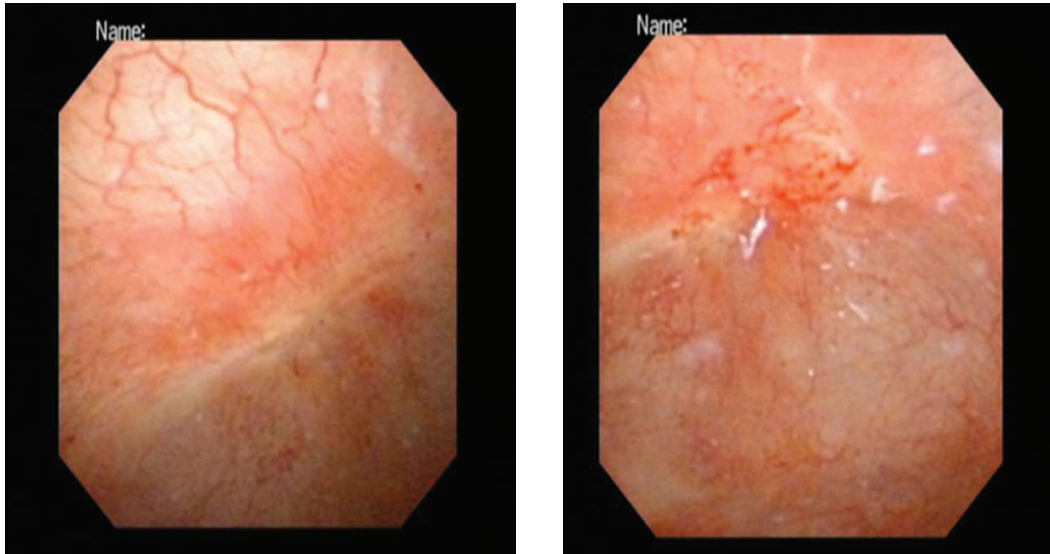


図 1 膀胱鏡検査におけるハンナ病変(自験例)

ハンナ病変は、平坦もしくは軽度に膨隆し、境界は比較的明瞭な発赤病変(びらん性の病変)を特徴とする。

要因により発症していると考えられている。これまで、尿路上皮機能不全やリンパ球・肥満細胞の活性化、免疫性炎症、侵害刺激受容機構の異常亢進、微生物感染などの関与が報告されている¹⁾。特に、間質性膀胱炎の8割は女性で、シェーグレン症候群や関節リウマチ、全身性エリテマトーデスといった他の自己免疫疾患を高頻度に合併するという疫学的特徴があること、また膀胱組織に浸潤するリンパ球もかなり clonality が高くなっていることから、膀胱局所における免疫応答の亢進、あるいは非抑制が、その発症、進展に影響していると考えられている。また秋山らは、間質性膀胱炎患者のゲノムワイド関連解析を行い、主要組織適合遺伝子複合体領域内に存在する、複数のヒト白血球抗原(HLA)遺伝子領域(HLA-DQB1, HLA-DPB1)の遺伝子多型が、その発症に関与していることを同定した⁴⁾。これらの変化は、BPS 症例では見られないことから、HIC とそれ以外(BPS)では病態が異なることが示唆される。

IV. 間質性膀胱炎の診断

図2に IC/BPS に対するアプローチをまとめた。

まずは、特徴的な症状である膀胱痛、特に充満時の膀胱痛の有無を確認することが肝要である。同時に頻尿症状を訴える患者も多く、これは膀胱容量の減少によるものだけではなく、疼痛を回避するために生じている可能性が考えられる。

IC/BPS が疑われる患者に対しては、①病歴や症状の聴取に加えて、②症状質問票と疼痛の評価、③身体所見、④尿検査の基本評価を行うことが推奨されている¹⁾。これらの検査により、症状の把握と混同しうる他疾患(過活動膀胱や尿路感染など)の除外を行う。また、図3に示したように、O'Leary & Sant による症状スコアと問題スコア(Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index: ICSI, ICPI)は、日本語版の妥当性も検証されており、IC/BPS の評価に有用である。

これらの評価で IC/BPS が強く疑われた場合、膀胱鏡検査を行う。ハンナ病変の評価に加えて、膀胱癌をはじめとする疾患の鑑別にも重要な検査である。ハンナ病変は、図1に示したように特徴的なびらん形成を伴う。遠景では発赤粘膜として認められ、病変部は正常の毛細血管構造を欠き、血管がもつれた糸のように網状に増生している。膀胱の頂部、側壁、後壁に好発するが、

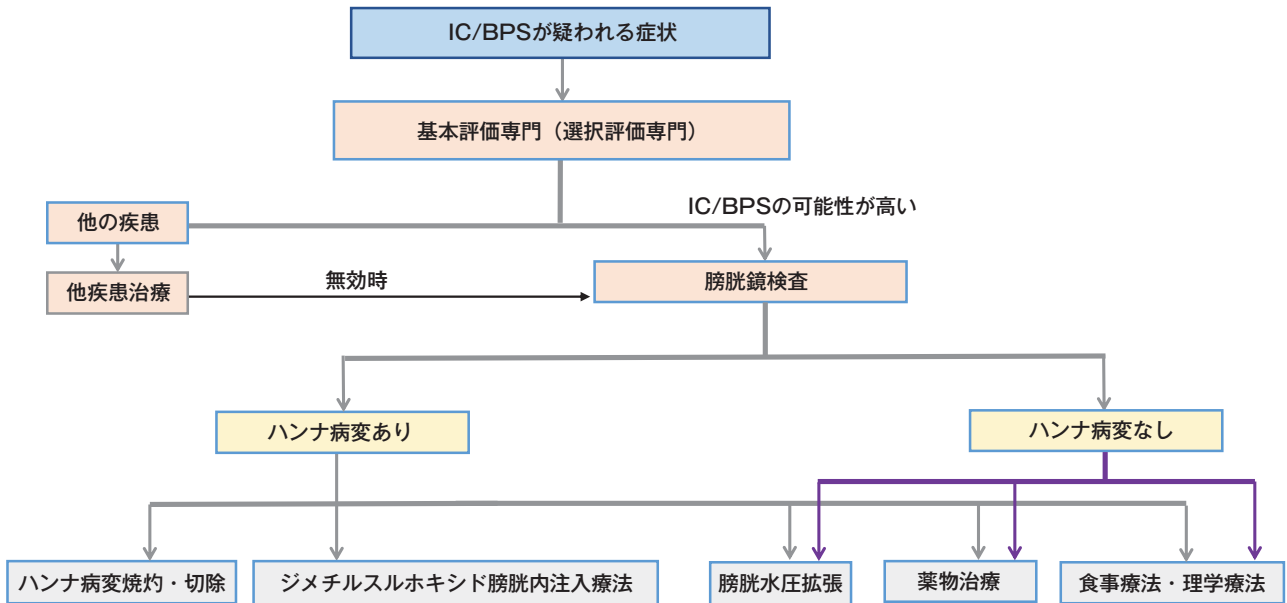


図2 IC/BPS に対するアプローチ

(筆者作成)

膀胱を拡張してしまうと正常粘膜との判別が困難になるので注意が必要である。

また、間質性膀胱炎(ハンナ型)のうち日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準で重症の基準を満たすものは、2015年に医療費助成対象疾病(指定難病)となった。都道府県から指定を受けた指定医が診断書を作成することで、特定医療費支給認定の申請ができる。

V. 間質性膀胱炎の治療

IC/BPS に対する根治的な治療法は存在しない。現実的には、患者の病態、症状を考慮して、下記に挙げた治療を組み合わせる。前述した通り、HIC と Non-HIC (BPS)では、病態が大きく異なり、治療効果も異なることが多いため、これらを分類して治療を行うことが、IC/BPS 治療のキーになると考える。私見になるが、HIC では、ジメチルスルホキシド(Dimethyl sulfoxide : DMSO)の膀胱内注入治療を含む薬物治療をベースとして、初期治療時や症状増悪時に、経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術などの外科的治療を行い、一方、BPS 症例では、内服治療、保存的治療を中心に治療にあたるのが望ましいと考えている。

1. 保存的治療

保存的治療の多くは、エビデンスレベルは低いが副作用はないため、IC/BPS に対して有用である。ストレスは疼痛や尿意切迫感を増強するとされており、緊張の緩和(stress reduction)は有効と考えられている。理学療法も行われることが多く、骨盤内外筋膜マッサージにより膀胱痛などの症状改善がみられたとの報告がある⁵⁾。また、個人差はあるが、柑橘系の果物やジュース、香辛料、カフェイン、チョコレート、アルコールは、IC/BPS 症状を増悪させることが多いといわれており、食事療法も一定の効果が期待できる。

2. 薬物治療

IC/BPS に対しては多くの治療薬が用いられているが、保険収載されている治療薬は、2024年現在、DMSOの膀胱内注入療法のみであることに注意する必要がある。医学的な見地からIC/BPS に対して比較的有効と考えられる内服薬として、アミトリプチリン、スプラタスト、ステロイドが挙げられる。アミトリプチリンは、セロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを抑制して中枢神経の痛み刺激の伝達を抑えること

O' Leary & Santによる症状スコアと問題スコア (Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index : ICSI, ICPI)

間質性膀胱炎 症状スコア	間質性膀胱炎 問題スコア
この1か月の間についてお答え下さい	この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか
質問 1. 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか 0 全くない 1 5回に1回の割合より少ない 2 2回に1回の割合より少ない 3 2回に1回の割合くらい 4 2回に1回の割合より多い 5 ほとんどいつも	質問 1. 起きている間に何度も尿をすること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 2. 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか 0 全くない 1 5回に1回の割合より少ない 2 2回に1回の割合より少ない 3 2回に1回の割合くらい 4 2回に1回の割合より多い 5 ほとんどいつも	質問 2. 尿をするために夜起きること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 3. 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか 0 0回 1 1回 2 2回 3 3回 4 4回 5 5回かそれ以上	質問 3. 急に尿を我慢できなくなること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 4. 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか 0 全くない 2 たまたま 3 しばしば 4 だいたいいつも 5 ほとんど常に	質問 4. 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
○を付けた数字の合計点： _____	○を付けた数字の合計点： _____

図3 O' Leary & Sant による症状スコアと問題スコア

(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン 2019 より改変)

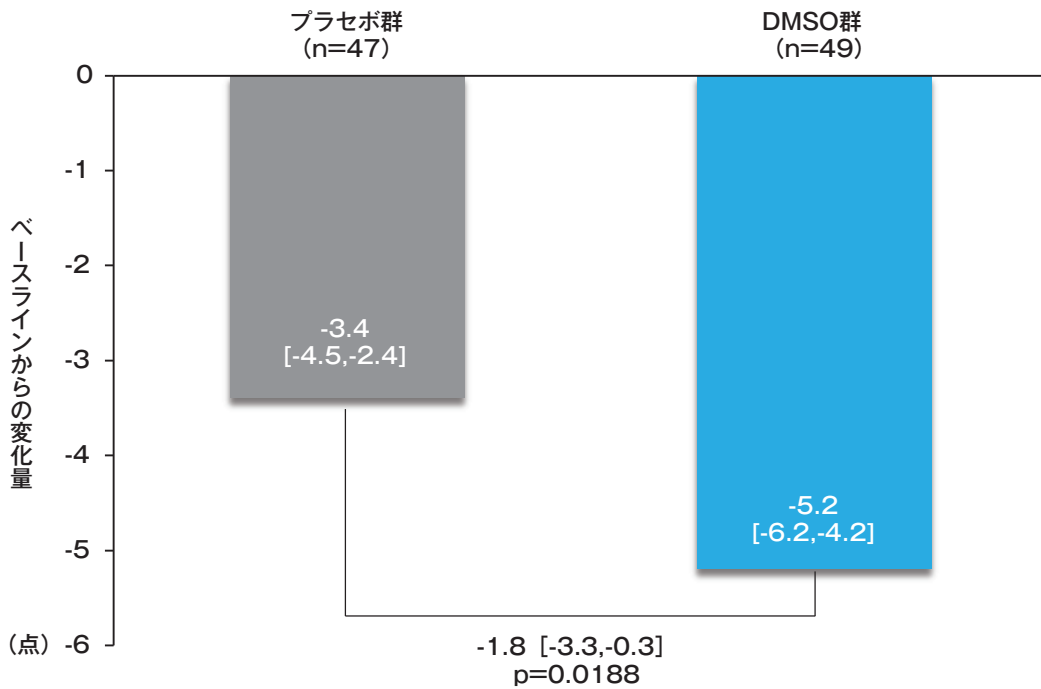


図4 DMSOの膀胱内注入治療の効果 ICSIのベースラインからの変化量 (投与12週後におけるプラセボ群との比較)

(文献8より作図)

で、IC/BPSの疼痛軽減にも期待できる¹⁾。また、スプラタストはヘルパーT細胞によるIgEの産生やIL-4、IL-5の産生を抑える働きがあると考えられ、少数例の報告であるが、IC/BPS患者の膀胱容量の増加と症状スコアの改善がみられたとの報告がある⁶⁾。また、ICの病態の主体が免疫反応によるものと考えれば、様々な炎症性サイトカインやT細胞の活性化の抑制作用を有するステロイドは、ICに対して有効であると考えられる。今後、大規模な臨床試験での検証は必要であるが、少数例の報告では、有意な疼痛改善効果が報告されている⁷⁾。

先述のごとく、適用の治療薬がこれまでなかったため、IC/BPSに対して薬物治療を行うことが難しかったが、2021年4月にDMSOの膀胱内注入治療が保険収載され、大きくIC/BPSに対する治療戦略が変化した。DMSOのICに対する正確な作用機序は不明であるが、DMSOの炎症抑制、筋弛緩、鎮痛、コラーゲンの分解、肥満細胞の脱顆粒などの作用により、IC症例に対して膀胱

痛と頻尿の改善が期待できる。本邦における第3相試験⁸⁾においても、プラセボと比較して症状の指標であるICSIの有意な改善が得られた(図4)。この薬剤は2週間おきに6回注入するが、外来通院で可能であり、重篤な副作用も少ないため、ICに対する治療の中心として位置づけている医師も少なくないと思われる。ただ、ハンナ病変を認めないBPS症例に対しては、その効果は劣ることを留意しておく必要がある。

3. 外科的治療

IC/BPSに対しては、膀胱水圧拡張術と経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術が保険適用となっており施行可能である。膀胱水圧拡張術は、古くから診断および治療の目的で行われてきたが、有効性の根拠は低く、奏効率は約50%、奏効期間は6カ月から1年程度と考えられている。膀胱水圧拡張に加えて、ハンナ病変の焼灼が疼痛軽減などに有用と考えられており、本邦でも2022年4月に保険収載された。HICにおける症状の

	ハンナ型間質性膀胱炎	膀胱痛症候群
膀胱鏡所見	ハンナ病変 (微小血管の集簇)	ほぼ正常 (一部, 点状出血)
病理学的所見	リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤 膀胱の上皮剥離	ほぼ正常
保存的治療	緊張の緩和 食事療法	緊張の緩和 食事療法
薬物治療	ステロイド アセトアミノフェン スプラタスト	アミトリプチリン プレガバリン トラマドール
膀胱内注入療法	DMSO	—
外科的治療	ハンナ型間質性膀胱炎手術 膀胱摘出術	(膀胱水圧拡張術)

図5 HIC と BPS のそれぞれの検査所見および治療法について

(筆者作成)

程度とハンナ病変の大きさは相関しているため、ハンナ病変部の切除・焼灼によって疼痛軽減が期待できる。原則として膀胱水圧拡張術とあわせて、ハンナ病変の経尿道的凝固・蒸散術を行うことになる。約半数の症例で症状の改善が得られるが、多くの症例では、再燃し、再治療が必要となる。ただ繰り返しハンナ病変切除・焼灼術を行うことで、膀胱容量が低下を来すことが報告⁹⁾されており、DMSO の注入や薬物治療を組み合わせることで、症状増悪を遅らせて、外科的治療の頻度を下げる工夫も求められる。

最後に

IC/BPS に対する診療のポイントとして、ハンナ病変の有無により分類することが挙げられる。図5にHICとBPS別に、これまで述べた内容をまとめたので参考にさせていただきたい。一昔前と比べて、IC/BPSの認知度は大分に高まっているが、実臨床では、いまだにIC/BPSと診断されず、痛みや頻尿で困られている多くの患者さんがいる。本稿により、専門医はもちろん、非専門医の先生方にもIC/BPSに対する理解が深まれば幸甚の至りである。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本間質性膀胱炎研究会 / 日本泌尿器科学会編：間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン。リッチヒルメディカル，東京，2019.
- 2) Yamada Y, et al : A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. Transl Androl Urol 2015 ; 4(5) : 486-490.
- 3) Mitsui T, et al : Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan : Results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). Int J Urol 2024 ; doi : 10.1111/iju.15454.
- 4) Akiyama Y, et al : Genome-wide association study identifies risk loci within the major histocompatibility complex region for Hunner-type interstitial cystitis. Cell Rep Med 2023 ; 4(7) : 101114.
- 5) FitzGerald MP, et al : Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol 2012 ; 187(6) : 2113-2118.
- 6) Ueda T, et al : Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. J Urol 2000 ; 164(6) : 1917-1920.
- 7) Soucy F, et al : Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. J Urol 2005 ;

173(3) : 841-843.

- 8) Yoshimura N, et al : Efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide solution) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in Japanese patients : Amulticenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. Int J

Urol 2021 : 28(5) : 545-553.

- 9) Akiyama , et al : Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. Sci Rep 2021 : 11(1): 105.

特集

フレイルと排尿障害

野宮正範*¹ 西井久枝*² 社本憲俊*³ 吉田正貴*⁴

内容紹介

超高齢社会への対応として、排泄に関する問題が重要視されている。高齢者の下部尿路症状(LUTS: lower urinary tract symptoms)はフレイルや身体機能の低下と関連しており、特に尿失禁はフレイル状態を予測する早期マーカーと考えられる。また、認知症や転倒・骨折との関係も注目されている。多剤服用による総抗コリン負荷(服用しているすべての抗コリン薬によって引き起こされる抗コリン作用)も LUTS 治療に影響を与える要因の一つである。高齢者の LUTS とフレイルの関係性をより深く理解し、早期の介入や適切なケアの提供が求められる。

はじめに

超高齢社会に直面するわが国において、排泄に関する問題は重要な課題であり、日本医学会連合から提言された「フレイル・ロコモ克服のための医学会宣言」領域横断的アプローチのなかで、排泄機能保持の重要性が示されている(図1)¹⁾。

LUTS は、蓄尿症状(昼間・夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁), 排尿症状(尿勢低下, 尿線散乱, 尿

線途絶, 腹圧排尿), 排尿後症状(残尿感, 排尿後尿滴下)の3つに分類される。過活動膀胱(OAB: overactive bladder)は、尿意切迫感を必須症状とし頻尿や切迫性尿失禁を伴う蓄尿症状の症候群である。我が国の最新の疫学調査によれば、40歳以上の男女の82.5%は、なんらかのLUTSを有している。LUTSは日常生活に影響を与え、最も多い症状は夜間頻尿であり、次に昼間頻尿, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁の順である。40歳以上の男女におけるOAB有病率は13.8%であり、男女とも加齢に伴い増加し、約1,080万人がOAB症状を抱えていると推定される²⁾。

高齢者の下部尿路機能は、加齢自体による構造的機能的な変化だけではなく、男性では前立腺肥大症や前立腺癌, 女性では骨盤臓器脱などの泌尿器系疾患, 併存する慢性疾患とその治療薬によっても影響を受ける。OABや尿失禁は、転倒・骨折, 尿路感染症, 皮膚トラブルのリスク因子であり、QOL低下など様々な機能低下につながり、フレイルに至る可能性も指摘されている(図2)^{3,5)}。また、高齢者の尿失禁は、老年症候群の代表的な症状である。在宅高齢者の10~40%が尿失禁を経験し、70歳以上ではおむつ使用が急激に増加し、介護施設入所の重要な要因となる^{6,9)}。

本稿では、高齢者のLUTSとフレイルや認知機能低下との関連性に焦点を当て解説する。

I. フレイルとLUTS

フレイルは、加齢に伴い多系統多臓器において、身体組織の変化、エネルギーの産生/消費の不

—Key words—

下部尿路症状, 尿失禁, 過活動膀胱, 認知機能, 転倒

*¹ Masanori Nomiya: 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科 医長 / 摂食嚥下・排泄センター 高齢者下部尿路機能研究室長

*² Hisae Nishii: 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科 / 摂食嚥下・排泄センター 高齢者下部尿路機能研究室

*³ Noritoshi Shamoto: 国立長寿医療研究センター泌尿器外科

*⁴ Masaki Yoshida: 国立長寿医療研究センター泌尿器外科 / 桜十字病院泌尿器科・上級顧問

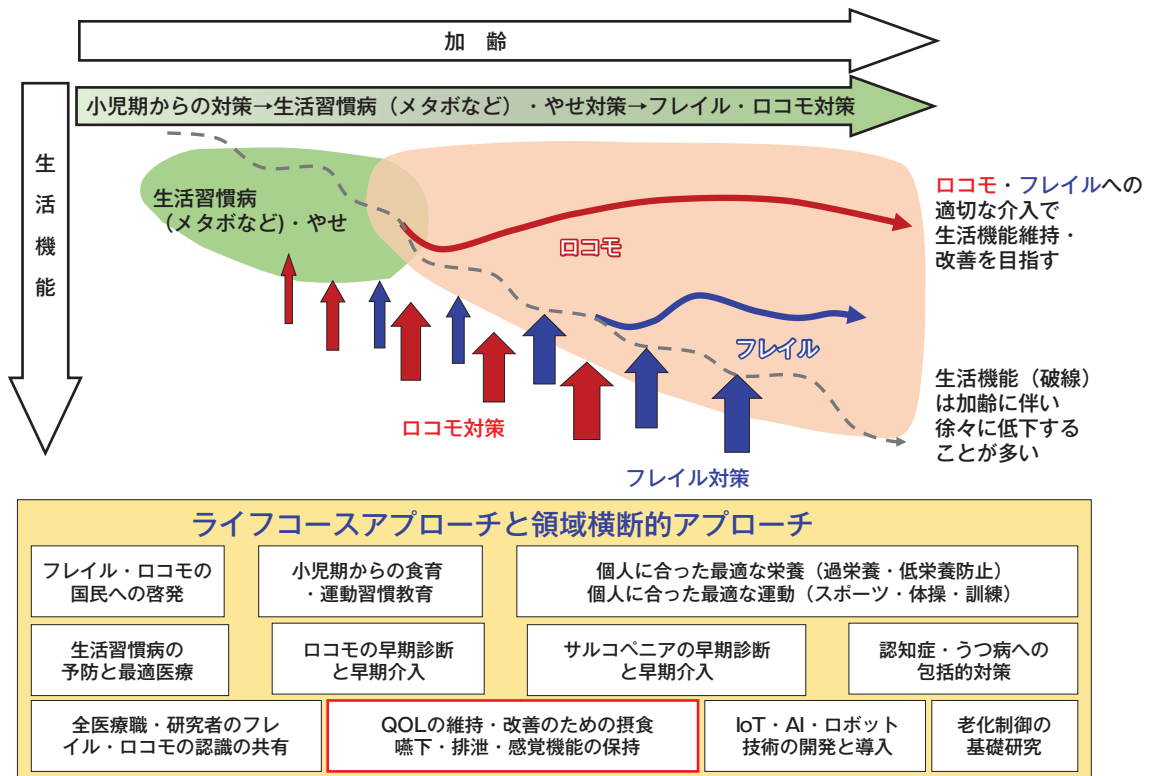


図1 人生100年時代における健康寿命延伸のための健康増進と医療対策
 「フレイル・ロコモ克服のための医学界宣言」日本医学連合，2022より引用¹⁾

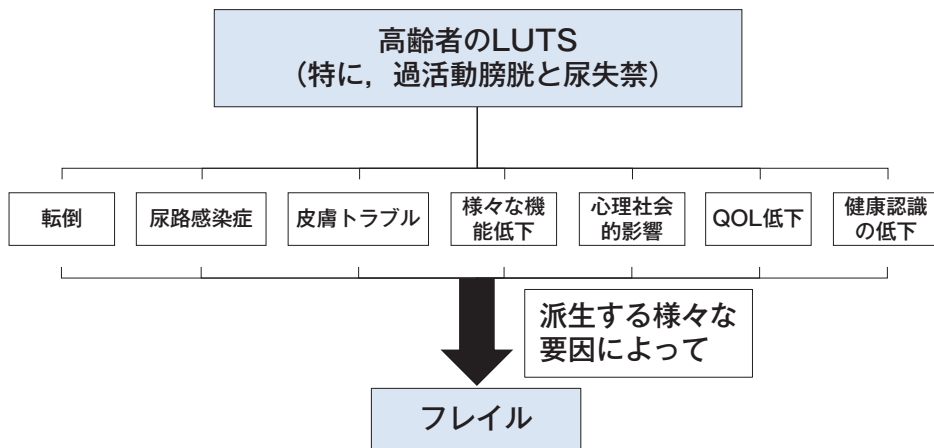


図2 高齢者の排尿障害のアウトカム

均衡，神経変性，恒常性の調節異常などが複合的に結びついて現れる状態であり，尿失禁や身体障害，認知障害などの老年症候群を引き起こす(図3)¹⁰⁾。近年，高齢者のLUTSとフレイルとの関連性が注目され，多くの臨床研究が行われている。例えば，地域在住男性高齢者を対象

とした横断研究では，LUTSの重症度が増すにつれてフレイル有病率が増加し，LUTSの重症度とフレイルとの間に有意な関連性が観察された¹¹⁾。同じコホート集団における縦断研究では，重度なLUTSを有する高齢男性は，LUTSが軽度の群に比べて2年以内の移動能力低下やADL制限

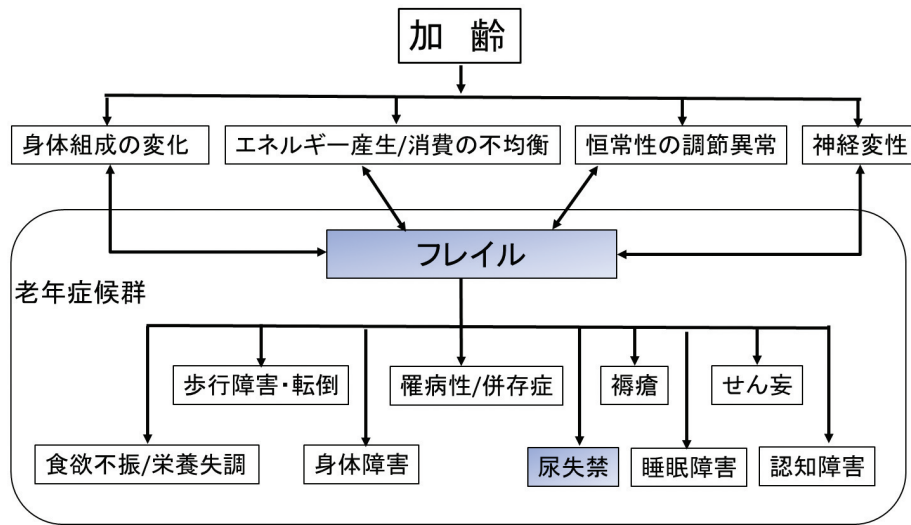


図3 フレイルと老年症候群・尿失禁

19th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine より引用 一部改変

の発症率が有意に高く、重度のLUTSが移動能低下とADL制限のリスク因子であることが示された¹²⁾。さらに、ベースラインで臨床的なLUTSのない65歳以上の3,235人を健常、プレフレイル、フレイルの3群に分けて7年間追跡調査した結果、健常およびプレフレイル群における身体的フレイルの進行は、年齢や合併症、LUTS薬物治療とは独立して、LUTSスコアの増加と有意な関連を示した。言い換えれば、身体的フレイルの診断項目が1つ増えるごとに、LUTSが悪化した¹³⁾。

尿失禁に関する研究では、フレイル高齢者における尿失禁有症率は非フレイル高齢者に比べて高く、同様に、フレイルの割合も尿失禁有症者において高いことが示され、高齢者の尿失禁はフレイル状態を予測する早期マーカーと考えられている^{14,15)}。また、縦断研究では、フレイルが尿失禁発症のリスク因子であると報告されている³⁾。

フレイルとOABに関しても研究が行われており、OABを有する高齢者においてフレイルの有病率が有意に高く、また、身体的移動能の低下がOABと関連していることも示されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

まとめると、高齢者のLUTSとフレイルには双方向性の関連が示唆され、LUTSの重症度がフ

レイルや身体機能制限に影響を与える可能性も指摘されている。しかし、LUTSの治療がフレイルの進行の抑制に効果があるかについては、まだ十分なエビデンスが得られていない。

II. 認知症とLUTS

認知症は蓄尿症状と関連があり、認知症患者では尿失禁の有症率が高く、認知機能障害が進行するほど、男女ともに尿失禁の有症率が増加する。また、前向き研究では、認知症は新たな尿失禁の発症リスク因子であり、アルツハイマー病型認知症では切迫性尿失禁の出現率が有意に高いことが報告されている⁶⁾。Averbechらのレビューによれば、認知症患者における尿失禁の有症率は11~93%であり、アルツハイマー病における尿失禁発症は認知症の進行と関連し、脳血管性認知症ではOAB症状が認知症発症より先に現れることがあると述べている¹⁹⁾。認知症が進行すると、機能的尿失禁(身体的もしくは精神的機能障害のため通常の時間内にトイレに到達できず尿が漏れる状態)が高頻度に認められる。認知症の原因や進行によってLUTSの種類、尿失禁のタイプ、頻度が異なる可能性がある。

Ⅲ. 転倒・骨折と LUTS

転倒・骨折は、フレイルの要因でもあり、フレイルのアウトカムでもある。近年、高齢者の LUTS と転倒・骨折の関連性も注目されており、高齢入院患者では排尿行動に起因する転倒や転落の事例が多く報告される。疫学調査からは、2 回以上の夜間頻尿がある場合、転倒や骨折のリスクが増加し、死亡率も上昇する可能性が示唆されている^{20,21)}。地域在住高齢者を対象とした前向き研究では OAB が転倒の重要な予測因子であり²²⁾、OAB は転倒リスクを 1.3~2.3 倍増加させる²³⁾。高齢者の LUTS と転倒との関連性においては、身体機能低下、歩行姿勢の変化、認知機能および実行機能の低下、薬剤の影響などが関与していると考えられる。しかしながら、治療介入による LUTS の改善が転倒リスクの軽減に寄与するかは、今後のエビデンスの集積がまたれる。

Ⅳ. 総抗コリン負荷と LUTS

フレイル高齢者は、複数の慢性疾患の併存と多剤服用を特徴とすることも多い。高齢者の多剤服用は、薬物療法による有害事象の発生頻度を増加させ、服薬コンプライアンス低下や治療継続に対するアドヒアランスに影響を与える。近年、高齢者の多剤服用と認知機能に関連して、総抗コリン負荷が問題となっている。抗コリン系薬剤は OAB 治療に広く用いられるが、有害事象として口内乾燥、便秘、尿閉のほかにも認知機能低下やせん妄などの中枢神経系の副作用を起こす可能性が指摘されている²⁴⁾。高齢者の OAB 薬物治療では、抗コリン薬の使用には慎重な投与と観察が必要である。特に、明らかな認知機能障害を有する高齢者や他疾患に対して抗コリン作用のある薬剤を服用している高齢者、および男性患者では、 β_3 作動薬を優先することが望ましいとされている^{6,9)}。

おわりに

本稿では、高齢者の LUTS とフレイルや認知

機能低下との関連性に焦点を当て解説した。高齢者の LUTS とフレイルは、いずれも加齢を背景に多因子が関与し、共通する要因も多く、直接的かつ間接的に影響を与え、双方向の関係性を有している。また、高齢者の尿失禁はフレイル状態を予測する早期マーカーと考えられ、高齢者の下部尿路機能は日常生活の中でもっとも衰えやすい機能の一つといえる。

今後、高齢者の LUTS とフレイルの関係性をより深く理解し、早期の介入や適切なケアの提供が求められる。特に、予防的アプローチや共通する要因への治療介入は、両者の進展予防や改善につながる可能性があると思われる。医療や介護の分野において、さらなる研究や実践の推進が必要である。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本医学会連合 領域横断的なフレイル・ロコモ対策推進に向けたワーキンググループ：フレイル・ロコモ克服のための医学会宣言. 2022.
- 2) Mitsui T, et al : Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan : Results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). Int J Urol 2024.
- 3) Chong E, et al : Frailty predicts incident urinary incontinence among hospitalized older adults-A 1-year prospective cohort study. J Am Med Dir Assoc 2018 ; 19(5) : 422-427.
- 4) Berardelli M, et al : Urinary incontinence in the elderly and in the oldest old : correlation with frailty and mortality. Rejuvenation Res 2013 ; 16(3) : 206-211.
- 5) 野宮正範, 他 : フレイル要因としての加齢による下部尿路機能の変化 : 高齢者尿失禁とフレイルの関連性. 日本排尿機能学会雑誌 2018 ; 29(2) : 349-352.
- 6) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター : フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 東京, 2021.
- 7) 日本排尿機能学会 : 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 2017.
- 8) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 : 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2019.

- 9) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 過活動膀胱診療ガイドライン[第 3 版]作成委員会 : 過活動膀胱診療ガイドライン[第 3 版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2022.
- 10) Ferrucci L, et al : Clinical problems of aging. 19th ed. Harrison' s Principles of Internal Medicine, 2015
- 11) Bauer SR, et al : Co-occurrence of lower urinary tract symptoms and frailty among community-dwelling older men. *J Am Geriatr Soc* 2020 ; 68(12) : 2805-2813.
- 12) Bauer SR, et al : Lower urinary tract symptoms and incident functional limitations among older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2022 ; 70(4) : 1082-1094.
- 13) Bauer SR, et al : Longitudinal associations between concurrent changes in phenotypic frailty and lower urinary tract symptoms among older men. *J Frailty Aging* 2023 ; 12(2) : 117-125.
- 14) Abrams P, et al : Incontinence 6th edition 2017. 6th International Consultation on Incontinence, 2017.
- 15) Veronese N, et al : Association between urinary incontinence and frailty : a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2018 ; 9(5) : 571-578.
- 16) Suskind AM, et al : Overactive bladder is strongly associated with frailty in older individuals. *Urology* 2017 ; 106 : 26-31.
- 17) Omae K, et al : Gait speed and overactive bladder in the healthy community-dwelling super elderly : the Sukagawa study. *Neurourol Urodyn* 2019 ; 38(8) : 2324-2332.
- 18) Yoshida M, et al : A non-interventional cross-sectional re-contact study investigating the relationship between overactive bladder and frailty in older adults in Japan. *BMC Geriatr* 2022 ; 22(1) : 68.
- 19) Averbeck MA, et al : Management of LUTS in patients with dementia and associated disorders. *Neurourol Urodyn* 2017 ; 36(2) : 245-252.
- 20) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 : 夜間頻尿診療ガイドライン[第 2 版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2020.
- 21) Nakagawa H, et al : Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals : a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010 ; 184(4) : 1413-1418.
- 22) Omae K, et al : Significance of overactive bladder as a predictor of falls in community dwelling older adults : 1-year followup of the Sukagawa study. *J Urol* 2021 ; 205(1) : 219-225.
- 23) Szabo SM, et al : The association between overactive bladder and falls and fractures : a systematic review. *Adv Ther* 2018 ; 35(11) : 1831-1841.
- 24) 厚生労働省 : 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編). 2018.

特集

医薬品使用時に生じる排尿障害

堀田 祐志*¹ 野田みすず*² 日比 陽子*³

内容紹介

排尿障害は尿を十分にためることができず頻尿や尿失禁を生じる蓄尿障害と、尿を排出することができず排尿困難や尿閉を生じる尿排出障害に分けられる。排尿反射は多様な神経伝達物質によって複雑に調節されており、それらに影響する医薬品の使用により副作用としての排尿障害が生じうる。特に高齢男性においては尿閉の発症リスクが高く、注意を要する医薬品が多数存在する。本稿では、まず排尿調節に関わる神経メカニズムについて概説し、次に、医薬品使用による尿排出障害、そして医薬品使用による尿失禁について、その疫学や代表的な原因薬剤、発生機序について論じる。

はじめに

排尿困難やそれに伴う頻尿、尿失禁といった排尿に関する症状は、患者の生活の質(QOL)を低下させ、社会活動の低下につながる。国内で行われた疫学調査では、下部尿路症状のある患者では40%に社会活動の低下が見られたことが報告されている^{1,2)}。排尿に関する症状は加齢に

よって生じることが多いが、その一部には医薬品の使用を原因とするものも存在する。医薬品の副作用として生じる排尿症状は原因薬剤の変更や投与方法の変更によって予防・改善が可能な場合もあり、患者のQOL維持のため早期の対応が求められる。

I. 排尿のメカニズム

膀胱と尿道により構成される下部尿路の機能は、排尿と蓄尿という相反する2つの機能から構成され、**図1**に示されるような神経支配を受けている。排尿は、副交感神経終末から放出されたアセチルコリンが膀胱体部平滑筋のムスカリン M₃ 受容体に作用することによって引き起こされる。M₃ 受容体の刺激により膀胱平滑筋が収縮し、それと協調して尿道が弛緩することによって尿は排出される。一方、蓄尿時には交感神経系の働きが優位であるため、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンが膀胱体部平滑筋のβ₃ 受容体に作用し膀胱平滑筋が弛緩する。また、内尿道括約筋のα 受容体も刺激され、内尿道括約筋が収縮する。さらに、仙髄のオヌフ核を起始核とする体性神経の興奮は外尿道括約筋を収縮させる。これにより、尿道が閉鎖し、尿は膀胱内に貯蔵される。膀胱が伸展すると、求心性神経を介して大脳に情報が伝達される。膀胱内に最大容量に近い尿が溜まると遠心性刺激が前述の副交感神経興奮を引き起こし、排尿反射が生じる^{3,4)}。

このように排尿という一連の現象は、様々な神経伝達物質の働きによって複雑にコントロー

— Key words —

尿閉, 抗コリン作用, 前立腺肥大症, 尿失禁

*¹ Yuji Hotta: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 准教授

*² Misuzu Noda: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 大学院生

*³ Yoko Furukawa-Hibi: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学分野 教授

ルされており、薬剤の使用によって神経伝達が抑制ないし促進されると排尿に関する様々な症状を生じうる。

II. 医薬品と排尿障害

1. 医薬品使用による尿排出障害(排尿困難・尿閉)

尿排出障害の一つである尿閉は医薬品の副作用として生じることがある。イタリアの有害事象報告データベースを用いた調査では、合計 506,383 件の有害事象報告のうち 421 件(0.1%)が尿閉に関連するものであると報告されている⁵⁾。尿路の閉塞は閉塞性腎症および急性腎障害の原因になり得る⁶⁾ことから临床上重要性の高い病態である。早期発見・早期対応を促すため、尿閉と排尿障害は厚生労働省発行の重篤副作用疾患別対応マニュアルにもその症状や対処法が記載されている⁷⁾。医薬品による尿閉の原因は、膀胱体部の収縮不全と膀胱出口部の閉塞に大別され、それぞれ原因となる薬剤が異なる。本章では代表的な原因薬剤について、膀胱体部収縮不全と膀胱出口部閉塞に分けて述べる。

膀胱体部の収縮不全は、排尿時に膀胱平滑筋が十分に収縮せず、尿を排出することができない状態である。膀胱平滑筋の収縮不全を起こす可能性があると考えられている薬剤は、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、定型抗精神病薬、抗ヒスタミン薬、鎮痙薬、抗パーキンソン病薬、クラス I 抗不整脈薬、麻酔薬、オピオイド系鎮痛薬、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)、ベンゾジアゼピン系薬、カルシウムチャネル阻害薬などである^{8,9)}。

一方で、膀胱出口部閉塞の原因薬剤には、選択的 α_1 受容体刺激薬や非選択的 α 受容体刺激薬がある。これらの薬剤は、内尿道括約筋のアドレナリン $\alpha_{1A/1D}$ 受容体に作用して尿道閉鎖圧を高め、尿排出を障害する^{8,9)}。

それぞれの分類ごとの具体的な薬品名、各社添付文書・インタビューフォームに記載の排尿障害発生率、尿排出障害の発生機序については表 1 に記載した。これら医薬品のなかでも過活動膀胱治療に用いられる抗コリン薬と尿閉の関連

について詳細にみていきたい。

2. 過活動膀胱治療に用いられる抗コリン薬と尿閉

現在、過活動膀胱の治療薬としてオキシブチニンやプロピペリンなど 6 成分 7 種類の抗コリン薬が保険適用されている。これらの医薬品は、抗ムスカリン作用によって膀胱平滑筋の M_3 受容体を阻害し、排尿筋収縮を抑制する。過活動膀胱に対する有効性と安全性が示されている一方で、副作用として尿排出障害を生じる可能性があることが報告されている¹⁰⁾。抗コリン薬による尿閉は、非高齢者と比較して高齢者において発生リスクが高いことが報告されている¹¹⁾。また、前立腺肥大症は抗コリン薬による尿閉のリスク因子であることが知られている¹²⁾。メタアナリシスにおいては、前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者における α 遮断薬と抗コリン薬の併用療法は α 遮断薬単独療法と比較して尿閉の発生リスクが高いことが報告されている¹³⁾。尿閉のリスクを低減するため、過活動膀胱診療ガイドラインにおいては、前立腺肥大のある男性過活動膀胱患者では α 遮断薬の単独投与から治療を開始し、過活動膀胱症状が残存する場合にのみ抗コリン薬を少量から併用すること、および定期的な残尿量の測定が推奨されている^{12,14)}。

III. 医薬品副作用としての尿失禁

蓄尿症状の一つとして尿失禁があり、原因に応じて腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁の 3 つに分類されている。薬剤の副作用としての尿失禁も同様に、これら 3 つのタイプに分類することができる。本章ではそれぞれの分類ごとに原因となりうる薬剤とその発生機序を述べる。

腹圧性尿失禁は、尿道括約筋の筋力低下が原因と考えられており、尿道の収縮圧を低下させるような薬剤の使用によって誘発されることがある^{8,15)}。原因薬剤としては、 α_1 受容体遮断薬や抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬や非ベンゾジアゼピン系の鎮静薬などが報告されている⁸⁾。切迫性尿失禁は、排尿筋の異常収縮が原因と考

表1 尿排出障害の原因になると考えられている医薬品分類と代表例^{8,9)}
 各医薬品分類のうち処方数量の多いものを中心に一部の医薬品を代表例として記載した。

医薬品の分類	代表例(一般名)	添付文書における排尿関連症状発生率	発生機序	
抗コリン作用のある医薬品	抗コリン薬	プロピペリン	尿閉(0.62%), 排尿困難, 残尿(0.1~5%)	膀胱平滑筋のM ₃ 受容体を阻害し, 膀胱平滑筋の収縮を低下させる。
		オキシブチニン(内服)	尿閉(0.28%), 排尿困難, 残尿(0.1~5%)	
		オキシブチニン(外用)	尿閉(頻度不明), 排尿困難, 膀胱炎, 残尿(0.1~5%)	
		ソリフェナシン	尿閉(頻度不明), 排尿困難, 排尿躊躇(0.1~5%)	
		トルテロジン	尿閉0.3%, 排尿障害, 排尿困難, 尿失禁, 膀胱違和感(1%未満)	
		イミダフェナシン	尿閉(頻度不明), 排尿困難, 残尿, 尿路感染(0.1~5%)	
		フェソテロジン	尿閉(2%), 排尿困難, 尿路感染(1~10%), 膀胱炎, 排尿躊躇, 尿流量減少, 残尿, 尿失禁(0.3~1%)	
	抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン	記載なし	
		d-クロルフェニラミン	多尿, 排尿困難(頻度不明)	
		メキタジン	排尿困難(頻度不明)	
	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	排尿困難(0.1~5%), 尿閉(頻度不明)	
		イミプラミン	排尿困難(5%以上), 尿閉(頻度不明)	
		クロミプラミン	尿閉(5%以上または頻度不明), 排尿困難(0.1~5%)	
	定型抗精神病薬	クロルプロマジン	尿閉, 無尿, 頻尿, 尿失禁(頻度不明)	
		フルフェナジン(内服)	記載なし	
		ハロペリドール	排尿困難(頻度不明)	
		ピバンペロン	記載なし	
		スルピリド	排尿困難(0.1~5%), 頻尿(0.1%未満)	
	鎮痙薬	チザニジン	尿閉(0.1%未満)	
		チメジウム	排尿困難(0.1~5%)	
		ブチルスコポラミン	排尿障害(0.1~5%)	
		アトロピン(内服)	排尿障害(頻度不明)	
		トリヘキシフェニジル(内服)	排尿困難, 尿閉(頻度不明)	
抗パーキンソン病薬	ピベリデン(内服)	排尿困難, 尿閉(頻度不明)		
	シベンゾリン	尿閉, 排尿困難等の排尿障害(1%未満)		
クラスI抗不整脈薬	メキシレチン	排尿困難, 尿失禁(1%未満), 尿閉(頻度不明)		
	ピルシカイニド	排尿困難(頻度不明)		
麻酔薬	プロピバカイン	尿閉(頻度不明)	排尿反射を阻害することにより, 膀胱の収縮を抑制する。	
	プロポフォール	変色尿(0.1%未満)		
	リドカイン(注射)	記載なし		
オピオイド系鎮痛薬	モルヒネ(カプセル)	排尿障害(1~5%)	μ受容体を介した感覚入力遮断により排尿反射を抑制する。また, 交感神経刺激により膀胱出口部を閉塞させる。	
	ペチジン	排尿障害(頻度不明)		
	ペンタゾシン	排尿障害, 尿閉(頻度不明)		
	フェンタニル	排尿困難(0.1~5%)		
NSAIDs	ロキソプロフェン	排尿困難, 尿量減少(頻度不明)	プロスタグランジン類の生成を抑制し, 膀胱平滑筋の収縮を抑制する。	
	セレコキシブ	多尿, 尿閉, 頻尿(0.1%未満)		
	ジクロフェナク	記載なし		
SSRI	フルボキサミン	排尿困難, 排尿障害, 頻尿, 乏尿(0.1~5%), 尿失禁, 尿閉(頻度不明)	セロトニン再取り込み阻害作用により, 交感神経系の活性を亢進させると同時に副交感神経系を抑制する。	
	セルトラリン	排尿困難, 尿閉, 頻尿(1%未満), 尿失禁, 夜尿(頻度不明)		
	パロキセチン	排尿困難, 尿閉, 尿失禁(10%未満)		
	エスシタロプラム	排尿困難(1~5%), 頻尿, 尿閉(1%未満)		
ベンゾジアゼピン系薬	ジアゼパム	記載なし	膀胱平滑筋を弛緩させる。	
	クロナゼパム	尿失禁, 排尿困難(0.1~5%)		
カルシウムチャネル阻害薬	ジルチアゼム	記載なし	膀胱平滑筋へのカルシウムイオンの流入を阻害し収縮を抑制する。	
	ベラパミル	記載なし		
	アムロジピン	頻尿, 夜間頻尿(0.1%未満), 排尿障害(頻度不明)		
β ₃ 受容体刺激薬	ニフェジピン	頻尿(0.1%未満)	膀胱平滑筋のβ ₃ 受容体を刺激し, 膀胱平滑筋を弛緩させる。	
	ミラベグロン	尿閉(頻度不明), 残尿(1%未満)		
	ビベグロン	尿閉, 排尿躊躇, 膀胱痛, 遺尿, 排尿困難(頻度不明), 尿路感染, 残尿量増加(1~2%)		
α ₁ 受容体刺激薬	フェニレフリン	記載なし	内尿道括約筋のα ₁ 受容体を刺激し, 尿道を収縮させる。	
	エチレフリン	記載なし		
	プソイドエフェドリン・フェキソフェナジン配合剤	頻尿, 排尿困難, 尿閉(頻度不明)		

(※) SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

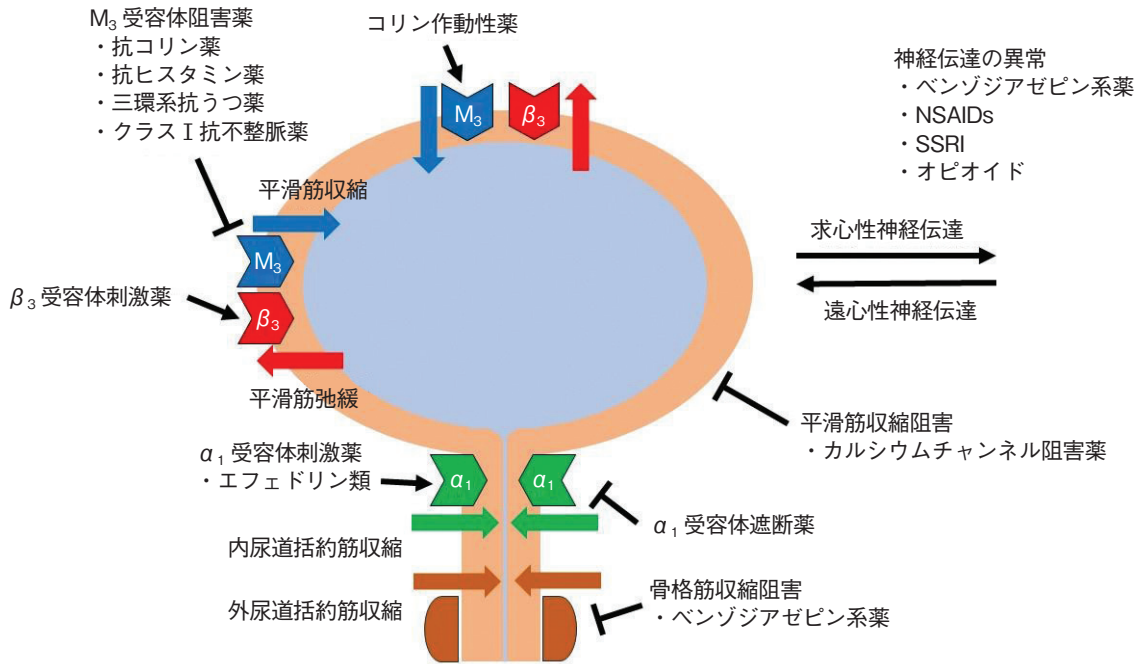


図 1 排尿障害の原因となる医薬品の作用部位⁸⁾

えられており、排尿筋収縮を引き起こす薬剤の使用によって誘発されることがある^{8, 15)}。原因薬剤としては、ムスカリン M₃ 受容体作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬、一部の抗うつ薬、5-HT₄ 受容体作動薬などが報告されている⁸⁾。

溢流性尿失禁は尿排出の障害によって膀胱に尿が貯まり、上昇した膀胱内圧が尿道閉鎖圧を超えて尿が溢れる病態である。尿失禁の一種ではあるが、その発生機序は尿排出の障害である。このことから、表 1 に示したような尿排出障害を引き起こす可能性のある医薬品では、溢流性尿失禁を引き起こす可能性もあり注意が必要である^{8, 15)}。

おわりに

図 1 に今回取り上げた医薬品の作用部位をまとめた。図 1 にあるように、排尿に関する副作用を生じる医薬品の種類や作用部位は多岐にわたる。高齢者ではポリファーマシーの状態にある患者が多く¹⁶⁾、これらの医薬品を複数使用

している可能性も考えられる。排尿に関する悩みは他人に相談しにくく対応が遅れやすいことが知られており、排尿障害の発生頻度が高い医薬品を処方する場合には排尿状況に関するフォローアップが必要であろう。

COI (利益相反)

本論文に関して、筆者らに開示すべき COI はない。

文献

- 1) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会：女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]。リッチヒルメディカル、東京、2019
- 2) Homma Y, et al ; Neurogenic Bladder Society Committee : Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006 ; 68(3) : 560-564.
- 3) 後藤百万 : 下部尿路機能障害へのアプローチ。中外医学社、東京、2007
- 4) 西澤理 : よくわかって役に立つ排尿障害のすべて。永井書店、大阪、2007
- 5) Crisafulli S, et al : Drug-induced urinary retention : an analysis of a national spontaneous adverse drug

- reaction reporting database. *Eur Urol Focus*. 2022 ; 8(5) : 1424-1432.
- 6) Chávez-Iñiguez JS, et al : Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy. *Int J Nephrol* 2020 ; 2020 : 8846622.
- 7) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 尿閉・排尿困難. 2021.
- 8) Dobrek L : Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions - a literature review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023 ; 16(7) : 1031.
- 9) Verhamme KM, et al : Drug-induced urinary retention : incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008 ; 31(5) : 373-388.
- 10) Lin CT, et al : Perspectives of medical treatment for overactive bladder. *Urol Sci* 2020 ; 31(3) : 91-98.
- 11) Usmani SA, et al : Relative risk of adverse events and treatment discontinuations between older and non-older adults treated with antimuscarinics for overactive bladder : a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019 ; 36(7) : 639-645.
- 12) 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会 : 過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2022.
- 13) Lenfant L, et al : Role of antimuscarinics combined with alpha-blockers in the management of urinary storage symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia : an updated systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2023 ; 209(2) : 314-324.
- 14) 日本泌尿器科学会 : 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 2017.
- 15) Tsakiris P, et al : Drug-induced urinary incontinence. *Drugs Aging* 2008 ; 25(7) : 541-549.
- 16) 厚生労働省 : 高齢者の医薬品適正使用の指針 各論編 (療養環境別). 2019.

特集

まえがき

下部消化管疾患のトピック

春日井邦夫*

はじめに

下部消化管疾患には様々な機能的・器質性疾患が存在し、従来より頻度の高い便秘症や感染性腸炎以外に、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)やクローン病(Crohn's disease: CD)などの炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)、大腸癌や大腸ポリープなどの腫瘍性疾患、また、ストレス社会を背景に過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)などの機能的消化管疾患が近年増加している。これらの疾患の病態解明も進んでおり、その原因のひとつとして腸内細菌に注目が集まっている。最近の人工知能(artificial intelligence: AI)の飛躍的な発展は医療にも応用され、ゲノム医療、診断・治療支援、医薬品開発、介護など利用領域は多岐にわたる。特に進んでいる領域はAIによる画像診断支援である。本特集では下部消化管疾患のトピックとしてこれらの領域について、当地区の5名のエキスパートの先生方に執筆をお願いした。

I. 腸内細菌

ヒトの腸管には約1,000種、数百兆個以上の腸内細菌が生息し、個々の腸内細菌は互いに協調し、宿主の恒常性に寄与している。メタゲノム解析

により、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)がIBDの病態に寄与していることが明らかになった。また、口腔・腸内常在菌で歯周炎の原因菌である*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)が大腸癌の病態形成に関与する日和見病原体として報告され¹⁾、世界的に注目を集めている。IBSの本質的な病態はいまだ不明だが、食生活や遺伝、外因性ストレス、感染症などの因子とともに、腸内細菌叢のバランスの乱れ(dysbiosis)も重要なファクターの1つと考えられている²⁾。

II. 慢性便秘症

便秘症は罹患率の高い疾患の一つであり、さらに超高齢社会を迎えている本邦では、慢性便秘症患者は年々増加している。一方で、便秘症に対するエビデンスに基づいた系統的な診断と治療は長年行われてこなかった。2017年に日本消化器病学会の関連研究会として発足した「慢性便秘の診断・治療研究会」が作成した「慢性便秘症診療ガイドライン2017」が出版され、便秘診療は劇的に変化し注目されるようになった。その後、新たな作用機序の便秘治療薬が次々と登場したことで、新たなガイドラインが求められるようになった。日本消化管学会ガイドライン委員会において、患者数の多い疾患であり、次々と新薬も登場している状況であるため、非専門医でも適切な便秘診療ができるような最新の情報を反映したガイドラインを早急に発行すべきではないかという意見が出された。そこで、日本消

— Key words —

腸内細菌, 慢性便秘症, 炎症性腸疾患, AI, 大腸癌

* Kunio Kasugai: 愛知医科大学 医学部 消化管内科 教授

化器病学会のガイドライン委員会と検討を繰り返して、日本消化器病学会の編集協力のもと「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」の改訂版を日本消化管学会で作成することで合意が得られ、2023年7月に「便通異常症診療ガイドライン 2023」が「慢性便秘症」と「慢性下痢症」の2分冊という形で日本消化管学会より発刊された³⁾。今回の改訂のポイントは、フローチャートの作成、便秘の定義の変更と「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」の発行以降に登場した、ナルデメジン、リナクロチド、ポリエチレングリコール製剤、エロビキシバット、ラクツロースなどの薬剤のエビデンスを新たに示したことである。

Ⅲ. 炎症性腸疾患

本邦において、UCとCDに代表されるIBDの患者数は、ここ40年あまりの間に急激に増加し、厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」による疫学統計では、2014年の罹患者数はUCが約22万人、CDが約7万人と推計されている。治療薬は2002年に抗TNF α 抗体が導入されてから劇的な進歩をきたした。IBD治療の流れは2021年に発表された「Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease II」(STRIDE-II)⁴⁾によると、まず症状がよくなり、次にバイオマーカーが改善し、最終的には内視鏡的寛解が治療ゴールということである。そのゴールを目指して、さまざまな分子標的薬が開発され、現在、抗IL-12/IL-23 p40抗体、抗IL-23 p19抗体、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体、JAK阻害薬などが次々と登場している。

Ⅳ. AIを用いた大腸内視鏡診断の進歩

近年、AIは急速に進化しさまざまな分野にて活用されている。特にAIと親和性の高い画像診断での活用が注目を集めており、消化器内視鏡領域ではAIによるコンピュータ診断支援(computer-aided diagnosis: CAD)の研究開発が上・下部消化管内視鏡のみならず、カプセル内視鏡や超音波内視鏡画像など多岐にわたり盛んに行われている。AIによる検査支援は高いレベル

の診断能の均てん化に期待ができ、医師の技術や診断能の格差を解消できる可能性を秘めている。今年度の診療報酬改定において大腸内視鏡検査における病変検出支援プログラムの使用に対して加算が新設された。従来、AIを活用した画像診断支援ソフトウェアには、基本的に診療報酬上の加算などが設定されておらず、AI医療機器の普及が進まない要因の1つとして指摘されていたが、今回画像診断支援を目的としてAI医療機器を使用すること自体を評価する初の加算となった。

Ⅴ. 大腸癌の化学療法

1980年後半、私が研修医の頃は大腸癌の化学療法は、5-FU、テガフル、UFTなどのフルオロウラシル系薬剤の単独投与の選択肢しか存在しなかった。1994年にイリノテカンが登場し5-FUとの併用療法が開発され、FOLFIRI療法やオキサリプラチン併用のFOLFOX療法が切除不能・再発大腸癌の標準的化学療法となった。その後、抗血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)抗体薬や抗ヒト上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)抗体薬などの様々な分子標的治療薬が登場し、RAS、BRAF、MSI、HER2などの遺伝子検査やマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)検査に基づいた薬物治療が行われるようになった。さらに、以前は予後不良と言われたMSI-H進行再発大腸癌には、一次治療から免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の使用が推奨され、さらなる予後の改善が見込まれている。

おわりに

本特集では、下部消化管疾患における進歩の著しい分野についてのトピックを、当地区の著名な先生方に執筆をお願いした。大変ご多忙にもかかわらず、原稿をお寄せいただいた先生方に感謝申し上げますと共に、本特集が読者の皆様の診療の一助になれば幸甚である。

利益相反

筆者は、講演料(株式会社三和化学研究所, EA ファーマ株式会社, 武田薬品工業株式会社, アステラス製薬株式会社, ヴィアトリス製薬株式会社, 大塚製薬株式会社)において、利益相反を有している。

文献

- 1) Komiya Y, et al : Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* 2018 ; 68(7) : 1335-1337.
- 2) Pittayanon R, et al : Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases : A systematic review. *Gastroenterology* 2020 ; 158(4) : 930-946.
- 3) 日本消化管学会編集 : 便通異常症診療ガイドライン 2023 - 慢性便秘症. 南江堂, 東京, 2023
- 4) Turner D, et al : STRIDE-II : An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD) : determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160(5) : 1570-1583.

特集

腸内細菌と炎症性腸疾患

長坂光夫*

内容紹介

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は慢性の腸炎を来す難病でありその病因は明らかではない。近年の腸内細菌の研究は目覚ましく、IBDにおける病態への関与が着目されている。

はじめに

数百種類、100兆個以上の腸内細菌がヒトの腸管に存在し、腸内環境を維持することで感染防御やエネルギーの供給に寄与し、更には腸内細菌が腸管上皮細胞や免疫細胞の分化・誘導に関与していると考えられている。

近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの網羅的解析が可能になり、腸内細菌叢の構成や機能が解明され腸内細菌の疾患への関与、疾患特異性が報告されるようになった。炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) と Crohn 病 (Crohn's disease : CD) に代表される難治性の慢性腸炎を来す疾患であり、世界的にも近年急速にその患者数が増加している。多くの研究がなされつつもその原因は解明されておらず、根本治療がなく完治が困難であることから厚生労働省の難病に指定されている。近年、免疫学的研究、

ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) の発展により IBD の病態形成において腸内細菌が重要な役割を果たしていることが数多く報告されるようになり、病因・病態の解明や病因に迫る新たな治療が期待されている。本稿では IBD と腸内細菌の関与および治療への応用について解説する。

I. 腸内細菌

1. 腸内細菌と腸内フローラ

ヒトの消化管に存在する細菌叢は数百種類、かつ100兆個に及ぶ細菌からなりコロニーを形成していることが、分子生物学的手法により明らかとなった。腸内細菌の99%以上が、*Firmicutes* (約60%)、*Bacteroidetes* (約20%)、*Proteobacteria*、*Actinobacteria* の4つの門に属しており^{1,2)}、食物などにより消化管に入った外来菌、特に病原菌は常在している細菌が構成する腸内フローラにより排除される。宿主であるヒトと腸内細菌叢が共生することで生命・健康が維持されており腸内細菌叢の恒常性が保たれている。その状態を symbiosis、腸内細菌叢の菌種の構成や菌種数・菌数の異常を来した状態を dysbiosis と呼び、この dysbiosis の状態が様々な疾患や病態を惹起すると考えられている。

II. 腸内細菌の役割

腸内細菌は食物からのエネルギー摂取に関わる多くの酵素を備えており、エネルギー摂取において腸内細菌が重要な役割を果たしている^{1,2)}。腸内細菌が存在しない無菌マウスに腸内細菌を

— Key words —

腸内細菌, 炎症性腸疾患, dysbiosis

* Mitsuo Nagasaka : 藤田医科大学医学部消化器内科学 講師

移植させると急速な体重増加がみられることから食物からの栄養吸収に腸内細菌が重要な役割を果たしていることがわかる。腸内細菌は食物繊維を嫌氣的に発酵分解して上皮細胞の増殖や粘液分泌機能、水やミネラルの吸収のためのエネルギーとして利用される短鎖脂肪酸を産生する重要な機能を有する³⁾。

また、腸内細菌は免疫細胞(免疫グロブリン、サイトカイン)の分化・誘導に関与しており、大腸の制御性 T 細胞の誘導には、*Clostridium* 属が食物繊維を分解して生じる酪酸が重要な役割を果たしている⁴⁾。制御性 T 細胞はヘルパー T 細胞のサブセットで、自己免疫やアレルギーといった病的免疫応答を制御して Th (T helper) 1 細胞と Th (T helper) 2 細胞のバランスを保ち、免疫恒常性の維持に重要な役割を果たしている。制御性 T 細胞は Th17 細胞を誘導し炎症増悪に関与するサイトカインである IL (interleukin) -17 や IL-22 を分泌することから、腸内細菌は免疫グロブリンやサイトカインなど免疫細胞の分化・誘導に関与している。

Ⅲ. 腸内細菌と IBD

1. IBD と腸内細菌の関わり

IBD は UC と CD に代表される難治性の慢性腸炎を来す疾患であり、世界的にも近年急速にその患者数が増加している。免疫学的研究、GWAS の発展などから遺伝学的素因に食事、環境因子が加わった多因子疾患と考えられている。これら研究の進歩により、IBD の病態形成において腸内細菌が重要な役割を果たしていることが数多く報告されており、病因の解明や治療に期待されている。IBD における dysbiosis について活動期の IBD 腸管局所では、下痢や出血に伴い腸内細菌叢の構成が大きく変化している可能性があることから通常は寛解期に評価する事が推奨される。UC と CD を比較すると多くの報告が CD に関するものであり、CD は細菌叢多様性の低下を示している。CD において *Clostridium* や *Bacteroides* が減少し、*Ruminococcus gnavus*, *E. coli* が増加していることが報告されている。*Clostridium* 属の減少、特に

Faecalibacterium prausnitzii (*F. prausnitzii*) の減少は酪酸の産生不全につながり酪酸が抗炎症作用を有することから炎症の惹起・増悪の可能性が示唆される。*Ruminococcus* は *Firmicutes* 門の構成菌であり、この細菌は粘液分解に関わり腸管上皮を覆う粘液が減少することで炎症の増悪につながるとされており、*E. coli* を含む *Enterobacteria* 科の増加は Th17 細胞を誘導し IBD の発症、持続に関わっていると考えられる。

また、生後 1 年以内の抗菌薬の投与が有意に CD の発症率を上げること⁵⁾からも dysbiosis が CD 発症に関与している可能性を示唆している。

IBD 特有の dysbiosis を来す細菌として Adherent-invasive *E. coli* (AIEC) は CD の回腸粘膜に生着が報告されており、AIEC はマクロファージからの TNF α 産生に関与している。*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) は CD で高頻度に検出され、*Fusobacterium varium* (*F. varium*) は UC において潰瘍部の粘膜に侵入しており³⁾、*F. varium* に対して感受性のある amoxicillin, tetracycline, metronidazole の 3 種類の抗生剤を 2 週間投与する ATM 療法は UC に対しての有効性が報告されている。

2. 腸内細菌と IBD 疾患感受性遺伝子⁵⁾

近年、GWAS により多くの IBD 疾患感受性遺伝子が報告されている⁶⁾。CD では細菌の認識・処理に関与する遺伝子、UC では粘膜バリア機能に関連する遺伝子との相関が強い。2001 年に報告された *NOD2/CARD15* は CD と強い相関を示し、*NOD2* はグラム陽性菌の壁細胞構成成分である muramyl dipeptide (MDP) を認識する受容体である。*ATG16L* や *IRGM* といったオートファジーに関連した遺伝子も CD 疾患感受性遺伝子として報告され、細胞質内に侵入した細菌の処理にも関与していることが明らかになっており CD においては腸内細菌関連遺伝子の異常が発症につながる可能性が示唆されている。

3. IBD 治療における腸内細菌の関わり

腸内細菌に関わる IBD 治療は、現在プロバイ

オテイクスと糞便微生物移植 (fecal microbiota transplantation : FMT) が主な治療である。プロバイオティクスとして IBD に対して乳酸菌, ビフィズス菌の投与が一般的に行われている。さらに dysbiosis を改善する治療法として 2013 年に再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対する治療として FMT が施行され, 無作為割付比較試験の結果, 無再発治癒率はバンコマイシンによる治療群に比して FMT による治療群が有意に高かったと報告された⁷⁾。以降のランダム化比較試験や systematic review によると単回の FMT によって 60~90% が再発せずに治癒すると報告されている^{8,9)}。

FMT は健常人の腸内細菌叢を便という形で移植することによって dysbiosis を改善させることを目的とした治療で, UC に対する FMT は 1989 年に最初の症例が報告された¹⁰⁾。現在ではより患者受容性の高い投与方法としてカプセル化による FMT が試みられている¹¹⁾。その後本邦でも IBD に対する FMT が各施設で試験的に施行されたが, 再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対しては一定の治療効果を示したものの IBD に対しては有効な結果を見い出せなかった。Ishikawa らは FMT 前に前投薬としてアモキシシリン, ホスホマイシン, メトロニダゾールの抗菌薬併用療法 (AFM 療法) を行うことで FMT の寛解率が 53% であったと報告している¹²⁾。CD に対する FMT の報告はあるものの限定的である。ヒトの腸内細菌叢は幼少期にはそれぞれの個体で確定されていることからプロバイオティクスや FMT などあくまで通過菌であり定着することはないため, 継続して投与しない限りその効果は限定的であり且つ一時的であると考えられる。今後はプロバイオティクスによりそれぞれの個体の腸内細菌を賦活化することで, dysbiosis をさせる治療が期待されている。

おわりに

現在, IBD 治療の中心である抗サイトカイン療法を中心とした分子標的薬治療で, 患者 QOL は格段に改善したものの根本治療ではないため,

治療は困難で未だ治療に難渋する難治症例も少なくはない。近年の腸内細菌叢の解析技術の進歩により IBD における dysbiosis が明らかになり, dysbiosis を改善させる治療が新たな治療 item として加わることが期待される。

しかしながら, IBD は遺伝的素因に食事抗原, 環境因子などが複雑に関与して発症する多因子疾患であるため個々症例により病態が異なり, 単一の腸内細菌叢のみでは解決するものではない。今後 IBD の病因・病態が解明されて病因に迫る新たな治療が開発され, IBD が完治する日が来ることを切に望む。

COI (利益相反)

本論文に関して, 筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 安藤 朗: 腸内細菌の種類と定着: その隠された臓器としての機能. 日本内科学会雑誌 2015; 104(1): 29-34.
- 2) 安藤 朗: 新たな臓器としての腸内細菌叢. 日本消化器病学会雑誌 2015; 112(11): 1939-1946.
- 3) 安藤 朗: 炎症性腸疾患の病態と腸内細菌の関わり. 日本内科学会雑誌 2016; 106(3): 466-471.
- 4) Furusawa Y, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature 2013; 504(7480): 446-450.
- 5) 新井万里: 腸内細菌と内科疾患, IBD および IBS における腸内細菌の関与. 日本内科学会雑誌 2015; 104(1): 35-41.
- 6) Jostins L, et al: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature 2012; 491(7422): 119-124.
- 7) Van Nood E, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013; 368(5): 407-415.
- 8) Kelly CR, et al: Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2016; 165(9): 609-616.
- 9) Lee CH, et al: Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(2): 142-149.
- 10) Bennet JD, et al: Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet 1989; 1(8630): 164.
- 11) Kao D, et al: Effect of oral capsule- vs colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical

trial. JAMA 2017 ; 318(20) : 1985-1993.

- 12) Ishikawa D, et al : Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial

transplantation and antibiotics for ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis 2017 ; 23(1) : 116-125.

特集

慢性便秘症

小笠原 尚高*

要 旨

2023年7月に便通異常症診療ガイドライン2023-慢性便秘症(以下、ガイドライン2023と略す)が発刊され、最新のエビデンスに基づく便秘症の定義、診断基準、診断方法、治療法などが示された。便秘症(排便回数減少型)の治療は、まず生活習慣改善と食事療法を行い、改善がなければ、浸透圧性下剤を投与する。その後、改善効果が乏しければ、上皮機能変容薬あるいは胆汁酸トランスポーター阻害薬を投与する。腎機能障害を有する高齢者にはマグネシウム製剤を投与しないこと、高齢者へ投与する際は、定期的に血清マグネシウム値を測定することが望ましい。なお、刺激性下剤、外用薬(坐剤、浣腸)は常用せずオンデマンドとする。ガイドライン2023では、浸透圧性下剤、上皮機能変容薬、胆汁酸トランスポーター阻害薬が、推奨の強さ：強(合意率100%)、エビデンスレベル：A(質の高いエビデンス)に位置付けられている。

はじめに

便秘症とは、硬便、排便回数の低下、排便時の怒責、腹部膨満感、腹痛などを特徴とし、生活の質や社会労働生産性を低下させる煩わしい

消化器症状であり、消化器を専門とする医師のみならず、あらゆる領域の医師が遭遇する頻度の高い消化器疾患の1つである。しかし、排便習慣や便秘に対する認識には個人差が大きく、「便秘」という言葉で意味する症状も患者によって様々である。これまで便秘症の明確な定義や診断基準がなく、もっぱら医師の経験に基づいた診断・治療が行われてきた。また、便秘症の疫学については、わが国において大規模な疫学調査や研究がほとんど行われてこなかったため、その頻度や実態についても不明な点が多かった。

2017年10月に慢性便秘症診療ガイドライン2017¹⁾(以下、ガイドライン2017と略す)が刊行され、わが国における便秘症の定義と診断基準が明示された。このガイドラインでは、新規作用機序を有する慢性便秘症治療薬として、上皮機能変容薬であるルビプロストンとリナクロチドの位置付けが示された。その後、これらの薬剤を用いた便秘症診療の新たな知見が多数報告されるとともに、2018年1月には胆汁酸トランスポーター阻害薬であるエロビキシバット、2018年9月には新たな浸透圧性下剤としてラクツロースおよびポリエチレングリコールが慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)に対する保険適用を取得した。そのため、便秘症診療における新規慢性便秘症治療薬の位置づけと新たな知見を加えたガイドラインへ改訂する必要性が生じた。そして、2023年7月にガイドライン2023²⁾が発刊され、最新のエビデンスに基づく便秘症の定義、診断基準、診断方法、治療法などが新たに示された。

—Key words—

便秘症、慢性便秘症診療ガイドライン、
便通異常症診療ガイドライン、過敏性腸症候群

* Naotaka Ogasawara：愛知医科大学医学部内科学講座
(消化管内科)教授(特任)

I. 便秘の疫学

慢性便秘症の診療に関するガイドラインが示され、エビデンスに基づいた診療が推奨される一方で、わが国における一般生活者の便秘に対する認識やその実態、服薬状況、QOLなどについての報告は少なく、特に大規模調査の報告はわずかである³⁾。慢性便秘症の有病率に関しては、調査対象がさまざまであり、また定義や評価方法が一定ではないため、1~27%と幅広く報告されている⁴⁾。厚生労働省の令和4年国民生活基礎調査では、便秘の有訴率は、男性28%、女性44%で、男性よりも女性に多く、明らかな性差がみられる。特に50歳以下の若年者では女性の比率が高いが、高齢になるに従い男性の比率が増加し、70歳以降になると性差が認められなくなる。我が国の医療機関における検診受診者を対象とした調査(n=10,658)では、便秘症状の頻度は19.2%、Rome IV基準による機能性便秘症の有病率は2.1%と報告されている⁵⁾。また、近年では、インターネットを利用した便秘に関するアンケート調査も行われているが、本邦の一般的な人口構成に合わせて抽出された3,000名を対象としたインターネット調査では、機能性便秘症の有病率は8.7%、便秘型過敏性腸症候群の有病率は5.0%であった(Rome III基準)⁶⁾。別のインターネット調査(n=5,155)では、便秘症状の頻度は28.4%であり、Rome III基準による機能性便秘症の有病率は14.8%、便秘型過敏性腸症候群の有病率は2.7%であったが、日本内科学会の便秘診断基準を用いると10.1%にとどまっていた³⁾。さらに、本邦の一般生活者10,000名(20歳~69歳)に対する最新のインターネット調査では、慢性便秘症の有病率はRome IV基準で44%、ガイドライン2017基準で38%と報告されている⁷⁾。すなわち、使用する診断基準によって慢性便秘症の有病率に乖離が認められる。フランス、ドイツ、イタリア、英国、韓国、ブラジル、および米国の60歳から110歳を対象とした多国間調査の報告⁸⁾では、33.5%が便秘症状を有していた。スイスの住民を28年間追跡した調査⁹⁾では、11.3%に便秘症

状を認め、3ヵ月以上の症状持続は5.7%であった。また、Rome IIIを基準とした慢性便秘症の頻度に関する米国におけるインターネット調査では5.5%と報告されている¹⁰⁾。

居住地や職業に関する便秘の有病率を調査した報告はないが、人種差としては、白人よりも非白人に有病率が高く、教育年数が長いほど、社会経済的地位が高いほど(収入が高いほど)、有病率が低いと報告されている¹¹⁾。本邦の一般生活者10,000名(20歳~69歳)を対象とした便秘とBody Mass Index (BMI)との関連に関するインターネット調査では、男性において、便秘のある一般生活者(便秘群)は、便秘のない一般生活者(非便秘群)と比較して、BMIが有意に低く、女性においては、便秘群と非便秘群でBMIの有意差はなかったと報告されている¹²⁾。また、学歴と便秘との関連については、高校卒業、専門学校/短期大学卒業、大学/大学院卒業と比べ、中学校卒業は、便秘の割合がもっとも高いという結果であった¹²⁾。

疾患に関しては、糖尿病患者における便秘症の発症率は、11~56%と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。痔疾患に関する報告は少ないものの、発症リスクを高める因子として考えられている¹⁶⁾。脳血管疾患の既往と便秘症との関連を示した報告はほとんどみられないが、近年、パーキンソン病と便秘症との関連が注目されており、パーキンソン病患者における便秘症の罹患率は24.6~63%と非常に高いことが報告されている¹⁷⁾。アルツハイマー病または軽度の認知症患者84名を便秘症群20名と非便秘症群64名の2群に分けて認知機能を評価したところ、Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)スコアは、両群とも経時的に上昇を認めたが、その上昇レベルは、便秘症群では年2.3544ポイント、非便秘症群では年0.8592ポイントであった。つまり、便秘症患者は、非便秘症患者に比べ、認知機能の低下が約2.7倍速いことが示唆された¹⁸⁾。

II. 便秘 / 便秘症の定義

ガイドライン2017¹⁾では、便秘とは、「本来体

外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義され、便秘症とは、「便秘による症状が現れ、検査や治療を必要とする場合であり、その症状として排便回数減少によるもの(腹痛、腹部膨満感など)、硬便によるもの(排便困難、過度の怒責など)と便排出障害によるもの(軟便でも排便困難、過度の怒責、残便感とそのため頻回便など)がある」と記載されていた。しかし、この便秘/便秘症の定義は、海外で用いられている便秘/便秘症の定義と乖離を認め、機能性消化管疾患の国際指針である Rome IV 基準¹⁹⁾に準拠した慢性便秘症の診断基準に必ずしも合致しない。そのため、ガイドライン 2023²⁾では、便秘は、「本来排泄すべき糞便が大腸内に滞ることによる兎糞状便・硬便、排便回数の減少や、糞便を快適に排泄できないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を認める状態」と定義された。また、慢性便秘症を排便回数減少型(排便回数減少型は、日常診療における症状分類であり、学術的な病態分類では、大腸通過正常型および大腸通過遅延型である)と排便困難型(排便困難型は、日常診療における症状分類であり、学術的な病態分類では便排出障害型である)に分類しているが、糞便が大腸内に滞った状態は排便回数減少型を意味するのに対し、直腸にある糞便が快適に排泄できない状態は排便困難型を意味する。慢性便秘症は上記で定義される便秘が慢性的に続くことによって、学業、就労、睡眠といった日常生活に影響を及ぼし、検査、食事・生活指導、または薬物治療が必要な病態である。また、内臓知覚鈍麻や認知症などにより、たとえ自覚症状を訴えなくても、便秘が慢性的に続くことによって、直腸潰瘍、慢性便秘性腸閉塞、消化管穿孔などの消化管局所の合併症を引き起こすのみならず、冠動脈性心疾患、脳卒中、神経変性疾患などの全身疾患の発症リスクを上昇させることで身体にさまざまな支障をきたし得るため、医療介入が必要な病態でもある。このような背景から、慢性便秘症は、「慢性的に続く便秘のために日常生活に支障をきたしたり、身体にも様々な支障をきたしうる病態」と定義さ

れている。なお、便秘は状態名であり疾患名ではない。便形状が兎糞状便・硬便、または排便回数の減少は便秘であることを意味するが、日常生活に支障をきたしたり、身体に支障をきたしたりする病態でなければ便秘症ではない。

Rome IV 基準では、過敏性腸症候群(Irritable bowel syndrome: IBS)を機能性便秘症から除外しているが、便秘型過敏性腸症候群は、機能性便秘症と連続したスペクトラムと考えられるため、実際の日常臨床では、便秘症の原因の一つとして考えたほうが合理的である。そのため、ガイドライン 2017¹⁾ならびにガイドライン 2023²⁾の診断基準では、Rome IV に記載されている「過敏性腸症候群(IBS)の基準を満たさない」と「下剤を使用しないときに軟便になることはまれである」の条件は除外されている。

Ⅲ. 便秘症の診断基準

ガイドライン 2023²⁾には、慢性便秘症の診断は、「排便中核症状(便形状、排便回数)および排便周辺症状(怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感・困難感、用手的介助)を加味し、ガイドライン 2017¹⁾に準じて診断する」と記載されている(図1)。毎日排便がなくても、週に3回以上排便があり、兎糞状便または硬便でなく、残便感や排便困難感もなければ、診断基準上、便秘症ではない。一方、毎日排便があっても、兎糞状便または硬便で、残便感や排便困難感を自覚する場合は、診断基準上、便秘症となる。なお、排便中核症状(Defecation core symptom) (C1, C2)は、排便回数減少型を診断し、排便周辺症状(Defecation peripheral symptom) (P1~P4)は、排便困難型を診断することができる(図1)。

Ⅳ. 便秘症の治療

ガイドライン 2023²⁾では、便秘症治療のフローチャートが初めて作成された。排便回数減少型(図2)と排便困難型(図3)に分けてフローチャートが作成されているため、治療方針の選択決定が明確かつ容易となった。排便回数減少型の便秘治療は、まず生活習慣改善と食事療法を行い、改善がなければ、浸透圧性下剤の投与を行う。腎

慢性便秘症の診断基準 (Rome IV診断基準より翻訳作成)

1. 「便秘症」の診断基準

以下の6項目のうち、2項目以上を満たす。

排便中核症状 (Defecation core symptom)

C1 (便形状) : 排便の4分の1超の頻度で、兎糞状便または硬便 (BSFSでタイプ1か2) である。

C2 (排便頻度) : 自発的な排便回数が、週に3回未満である。

排便周辺症状 (Defecation peripheral symptom)

P1 (怒責) : 排便の4分の1超の頻度で、強くいきむ必要がある。

P2 (残便感) : 排便の4分の1超の頻度で、残便感を感じる。

P3 (直腸肛門の閉塞感・困難感) : 排便の4分の1超の頻度で、直腸肛門の閉塞感や排便困難感がある。

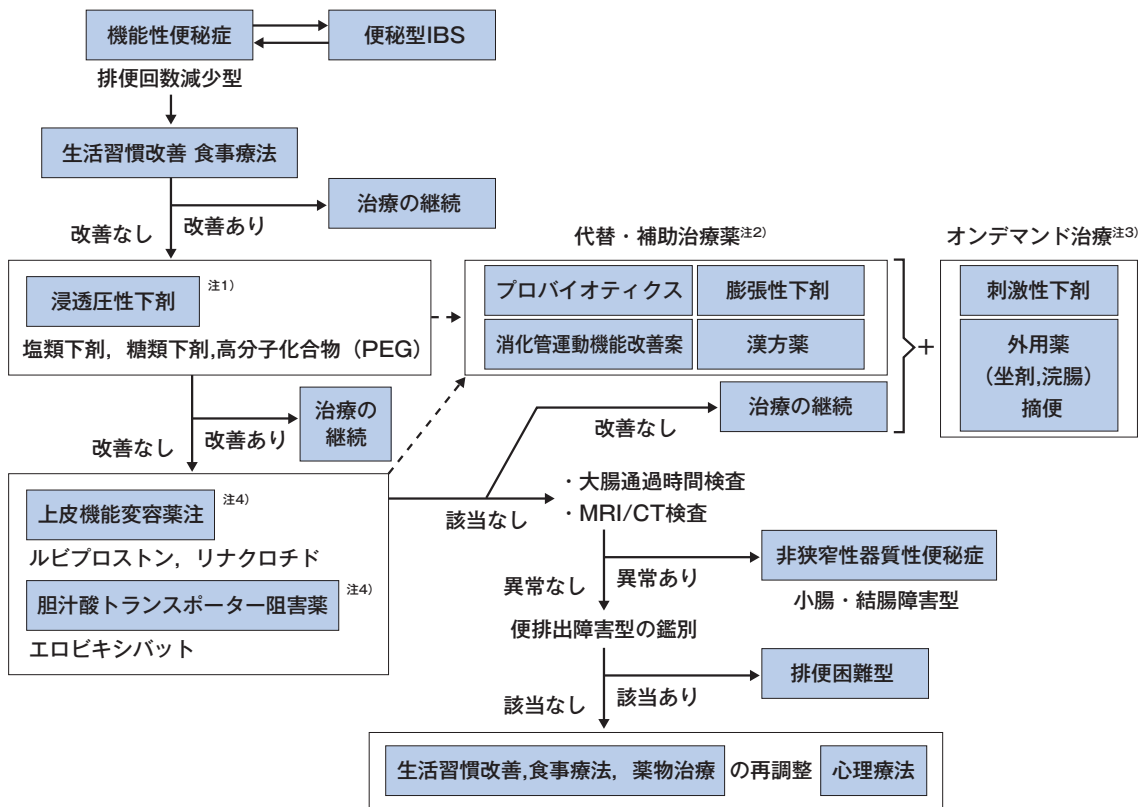
P4 (用手的介助) : 排便の4分の1超の頻度で、用手的な排便介助が必要である (摘便・会陰部圧迫など)。

2. 「慢性」の診断基準

6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること。

ただし、「日常診療」においては、患者を診察する医師の判断に委ねる。

図1 慢性便秘症の診断基準(便通異常症診療ガイドライン 2023- 慢性便秘症²⁾から改変転載)



注1) マグネシウム製剤は、高齢者や腎機能低下者には注意、血清マグネシウム値をモニタリングする。
 保険診療上、糖類下剤のラクツロース製剤とPEG (polyethylene glycol) は、従来薬を投与した後、効果不十分の場合に投与可能である。
 注2) 高齢者など患者の病態に応じて投与する。
 他の治療薬との併用も可である。
 注3) オンデマンド療法が頻回になる場合は治療薬の変更を考慮する。
 注4) 他の治療薬との併用も可である。

図2 便秘症の治療(排便回数減少型) (便通異常症診療ガイドライン 2023- 慢性便秘症²⁾から改変転載)

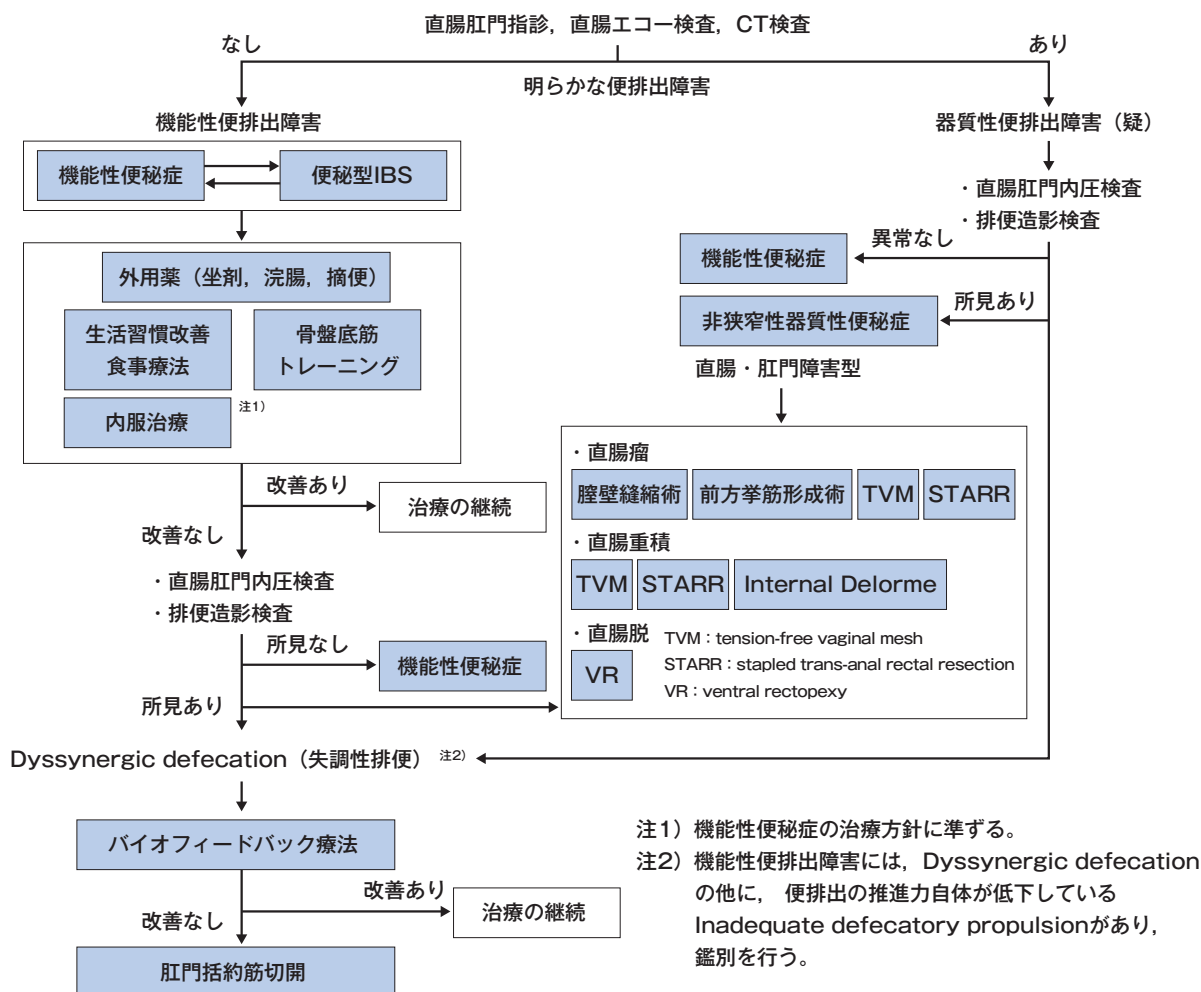


図3 便秘症の治療(排便困難型) (便通異常症診療ガイドライン 2023- 慢性便秘症²⁾から改変転載)

機能障害を有する高齢者にはマグネシウム製剤を投与しないこと、高齢者へ投与する際は、定期的に血清マグネシウム値を測定することが望ましい。ガイドライン 2023²⁾では、浸透圧性下剤、上皮機能変容薬、胆汁酸トランスポーター阻害薬が、推奨の強さ：強(合意率 100%)、エビデンスレベル：A (質の高いエビデンス)に位置付けられている。エビデンスが十分でないと判断されたプロバイオティクス、膨張性下剤、消化管運動機能改善薬、漢方薬は、代替・補助治療薬として記載され、刺激性下剤、外用薬(坐剤、浣腸)、摘便は、オンデマンド治療であることが明記された。なお、オンデマンド治療が頻回になる場合は、治療薬を変更することが望ましい。また、このフローチャー

トは、2023年5月に American Gastroenterological Association (AGA) および American College of Gastroenterology (ACG) が発表した AGA/ACG Clinical Practice Guideline²⁰⁾と僅かな違いはあるものの、おおむね同じ治療の流れとなっている。

おわりに

便秘症は、症状が多岐にわたり QOL や労働生産性を低下させるが、疾患としての認識は低く、また、排便習慣に対する認識には患者と医師との間で相違がみられることも多い。実臨床では、ガイドラインの診断基準を満たさない場合であっても「本来排泄すべき糞便が大腸内に滞ることによる兎糞状便・硬便、排便回数の減少や、糞

便を快適に排泄できないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を認める状態」が続くことで日常生活に支障をきたすようなことがあれば、便秘症として積極的に治療に介入することが望ましい。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 慢性便秘症診療ガイドライン 2017: 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会, 南江堂, 東京. 2017.
- 2) 便通異常症診療ガイドライン 2023-慢性便秘症: 日本消化管学会, 南江堂, 東京. 2023.
- 3) Tamura A, et al: Prevalence and self-recognition of chronic constipation: Results of an internet survey. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 677-685.
- 4) Sanchez MI, et al: Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B: 11B-15B.
- 5) Otani K, et al: Prevalence and risk factors of functional constipation in the rome iv criteria during a medical check-up in japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 2157-2164.
- 6) Kawamura Y, et al: Internet survey on the actual situation of constipation in the japanese population under 70 years old: Focus on functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2020; 55: 27-38.
- 7) Ogasawara N, et al: Overlap between constipation and gastroesophageal reflux disease in japan: Results from an internet survey. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 291-302.
- 8) Wald A, et al: The burden of constipation on quality of life: Results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 227-236.
- 9) Avramidou M, et al: Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged swiss adults: Prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 21.
- 10) Heidelbaugh JJ, et al: The spectrum of constipation-predominant irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Us survey assessing symptoms, care seeking, and disease burden. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 580-587.
- 11) Higgins PD, et al: Epidemiology of constipation in north america: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759.
- 12) Ogasawara N, et al: Relationships between body mass index and constipation, gastroesophageal reflux disease, stool forms based on the bristol stool form scale, and education level: Results from an internet survey in japan. *J Clin Biochem Nutr* 2023; 73: 84-90.
- 13) Bytzer P, et al: Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: A population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996.
- 14) Celik AF, et al: How important are the disturbances of lower gastrointestinal bowel habits in diabetic outpatients? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1314-1316.
- 15) Piper MS, et al: Diabetes mellitus and the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017; 15: 460-474.
- 16) Peery AF, et al: Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy. *PLoS One* 2015; 10: e0139100.
- 17) Stocchi F, et al: Constipation in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 811-826.
- 18) Nakase T, et al: Impact of constipation on progression of Alzheimer's disease: A retrospective study. *CNS Neurosci Ther* 2022; 28: 1964-1973.
- 19) Mearin F, et al: Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1392-1409.
- 20) Aka/acg clinical practice guideline. *Gastroenterology* 2023; 164: 1086-1106.

特集

炎症性腸疾患の最新の治療

尾関啓司*¹ 管野琢也*² 西垣瑠里子*³ 片岡洋望*⁴

はじめに

近年、クローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)をあわせた狭義の炎症性腸疾患(IBD)の患者数は本邦において増加の一途をたどっている。両疾患とも、明らかな原因がまだ不明の慢性腸管炎症を伴う疾患であるが、若年で発症することが多く、活動期には大きく生活の質(QOL)が低下し、さらに生産性低下を引き起こすことが知られている¹⁾。また、CDに関しては腸管狭窄や穿孔及び難治性複雑性痔瘻に伴い外科手術が必要になることが多い。同様にUCに関しては慢性炎症による発癌で、大腸全摘術が必要になることが多くなってきている²⁾。

2000年代以前の本邦のIBD治療は、主にメサラジン(5-アミノサリチル酸;5-ASA)とサラゾスルファピリジン(SASP)、ステロイド(プレドニゾロン;PSL)、及び栄養治療と外科治療がメインであった。2000年代以降は免疫調節薬(immunomodulator;IM)や顆粒球・単球除去治療(GMA)が出現してきた。さらに2010年代にはいり、インフリキシマブ(IFX)をはじめとする主に

免疫担当細胞を治療ターゲットとする新規分子標的治療(生物学的製剤と低分子化合物、アドバンスト治療や免疫統御療法とも呼ばれる)が出現してきた(図1,2)^{2,3)}。

これらの治療方法の進歩、診断技術、さらには治療効果モニタリング方法の進歩などにより2000年を境にIBD患者において外科治療が必要になる患者数が減少していることが報告されている^{2,4,5)}。

本稿においては、IBDにおける最新の主に内科的な薬物治療法について概説するとともに、名古屋市立大学 消化器・代謝内科学におけるIBD治療の現状についても紹介する。

I. 炎症性腸疾患の既存治療

現在CD及びUCいずれにおいても5-ASAが治療薬の基本になっている。特にUCにおいては6割程度の患者において、5-ASAのみで治療可能な軽症の患者が多いとされる。この薬剤はバイオアベイラビリティーの低い薬剤であり、IBD患者の腸管粘膜に直接作用して免疫抑制機能を示すことが示されている。特に腸管粘膜内における5-ASAの薬剤濃度を上昇させることが、治療効果に直結することが示されている⁶⁾。腸管粘膜内の5-ASAの薬物濃度を上昇させる様々なドラッグデリバリーシステムの工夫が行われてきた。すなわち、時間依存性及びpH依存性、(マルチマトリックス)MMXシステムなどの工夫や、局所治療の開発などである。これらの薬剤をうまく組み合わせて多くの患者の加療が行われている²⁾。

— Key words —

炎症性腸疾患、新規分子標的治療

*¹ Keiji Ozeki : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 講師

*² Takuya Kanno : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 病院助教

*³ Ruriko Nishigaki : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 臨床研究医

*⁴ Hiromi Kataoka : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 教授

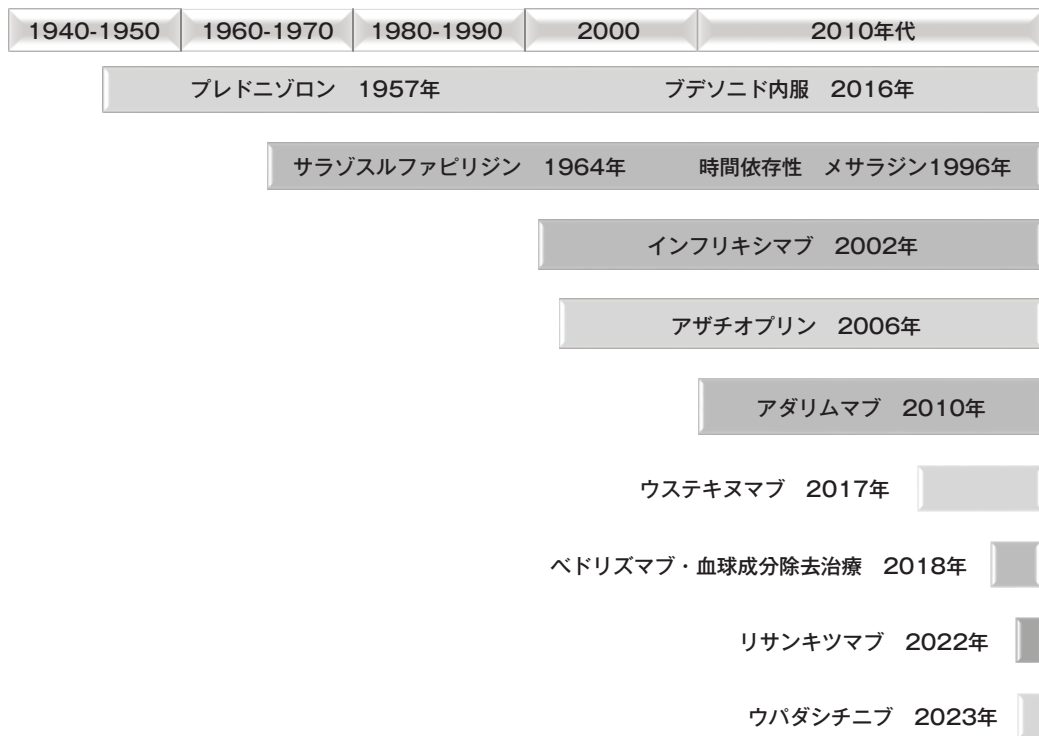


図1 本邦におけるクローン病治療薬

[筆者作成]

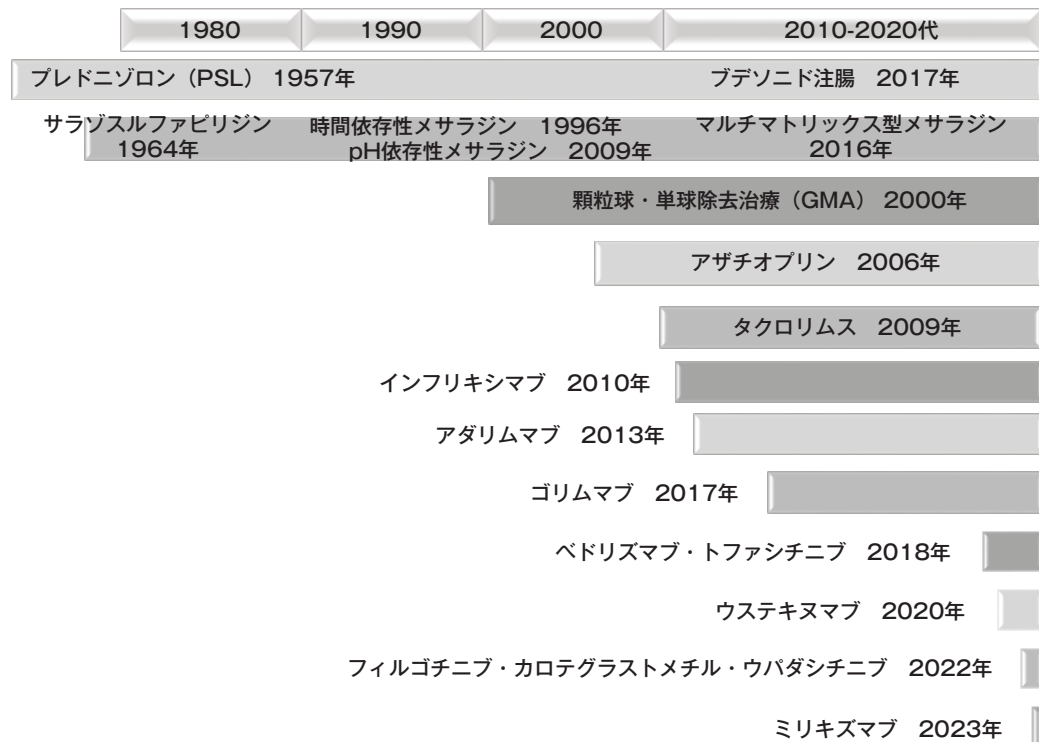


図2 本邦における潰瘍性大腸炎治療薬

[筆者作成]

PSLは強い抗炎症作用(アラキドン酸カスケードを抑制)と免疫抑制作用(糖質コルチコイド受容体(GR)と結合することで、その複合体が核内移行し炎症性サイトカイン転写因子活性を抑制)をもちIBD診療でも有効性を示すが、PSL抵抗性や依存性を示す難治性IBDが存在することが判明している。PSL依存性の場合、アザチオプリンなどのIMが使用されることが多いが、特に東アジア人において一部に全脱毛や無顆粒球症などの重篤な副作用が起きることに注意が必要である²⁾。

さらに本邦で発見、開発された治療方法として、タクロリムス(TAC)やGMAがあげられる。TACは主にT細胞リンパ球細胞内でFK結合タンパク(FKBP)と結合し、その複合体がカルシニューリンを阻害する。転写因子であるNFATはカルシニューリンにより活性化されず、主にIL-2などの炎症性サイトカインの産生が低下することによりTACは免疫抑制作用を示す²⁾。

CD治療においては食餌療法がとても重要である。成分栄養療法は特に成長過程にある小児CD治療においては重要な役割のある治療方法である^{2,7)}。

IBDの治療を行うにあたり、まずは上記のような既存の治療薬を十分に使いこなしたうえで、後述の新規分子標的治療薬などの導入を検討していくことがすすめられている。

II. 炎症性腸疾患の新規治療

本邦においては、クローン病・潰瘍性大腸炎診断治療指針が厚労省難病疾患研究会により毎年のように改変されて報告されている²⁾。特に2010年頃から治療ターゲット分子を明確にした新規分子標的治療薬が実臨床で使用できるようになってきた。新規分子標的治療の範囲については議論があるが、下記のように今のところ大別できる。

- 1) tumor necrosis factor (TNF) - α に対する抗体製剤(生物学的製剤：インフリキシマブ、アダリマブ、ゴリムマブ)
- 2) interleukin (IL) -13 及び IL-23 に対する抗体製

剤(生物学的製剤：ウステキヌマブ、リサンキズマブ、ミリキズマブ)

- 3) 主にリンパ球などの血管から腸管粘膜層への移動を阻害する抗インテグリン製剤(生物学的製剤：ベドリズマブ、低分子化合物：カロテグラストメチル)
 - 4) 主にリンパ球内の免疫に関する Janus kinase (JAK) -STAT シグナル伝達経路阻害製剤(低分子化合物：フィルゴチニブ、ウパダシチニブ)
- 上記の薬剤は主に腸管免疫における獲得免疫担当細胞であるT細胞リンパ球を治療ターゲットした薬剤である。

作用機序からは、

- 1) は、リンパ球内の核内転写因子 nuclear factor-kappa B (NF- κ B) 抑制及びT細胞リンパ球アポトーシスを誘導する薬剤群
- 2, 4) は、特定のもしくは多種の炎症性サイトカインにより誘導されるリンパ球内の JAK-STAT シグナルを抑制することで腸管免疫抑制に働く薬剤群
- 3) は、リンパ球などの腸管免疫担当細胞の腸管粘膜内侵入をブロックする薬剤群

といったクラスにも分けられる。同じクラス内にも抗体製剤や低分子化合物の作用する部位により数種類の薬剤が存在している^{3,8)}。

いずれの薬剤も難治性のCD、UCの寛解導入もしくは維持治療においてプラセボをコントロールにした6~8週後の短期寛解導入効果及び約1年後の長期維持効果を示している。しかし、現在これらの新規分子標的治療をどのような患者にどのような順番で使用すべきかを明確に示す指針はなく⁹⁾、臨床の現場では試行錯誤しながら治療選択をおこなっているのが現状である^{4,5)}。人工知能(AI)を使用した治療選択アルゴリズムや腸管粘膜内のサイトカインプロファイル等から治療効果予測などの研究がすすんでおり、今後の進展に期待をしたい¹⁰⁾。

III. Treat to target (T2T)による治療予後の改善

治療薬の進歩とともに、診療方法についての新しい考え方(Treat to target ; T2T)が提唱され

表 1 名古屋市立大学 通院加療患者数(人)

	2013 年	2023 年
クローン病	55	153
潰瘍性大腸炎	190	391

ている。IBD 領域における T2T は、病勢を示す客観的指標であるバイオマーカー (BM) の正常化を達成し、さらに内視鏡所見や病理所見が正常になるように治療強度をコントロールしていくことで、最終的な治療予後の改善を目指す診療方法を指している¹¹⁾。

IBD の中期的治療目標である病勢を示す客観的 BM として、便中カルプロテクチンや便中鮮血反応、血清ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン (LRG)、尿中プロスタグランジン E 主要代謝物 (PEG-MUM) 等の有用性が報告され、本邦の日常臨床で使用可能になってきている²⁾。これらの BM は内視鏡所見や臨床症状による IBD 病勢評価指標とよく相関することが示されており、内視鏡検査と比較して患者への侵襲がすくない治療効果モニタリング方法として当院を含め多くの施設で汎用されている。

IV. 名古屋市立大学における IBD 診療の実態

当科における IBD 患者数の推移を示す(表 1)。2013 年の時点では CD ; 55 人, UC ; 190 人の通院患者数であったが、10 年後の 2023 年時点では CD ; 153 人, UC ; 391 人と増加している。本邦においては、依然として CD 患者数が UC 患者数の約 3 分の 1 の状況であるが、米国では CD と UC の患者数は 1 : 1 とのデータもあり、今後本邦の CD 患者はさらに増加していき UC と同程度の患者数になる可能性があると考えている。

IBD の患者数の増加は認められるが、依然として発生頻度の低い事柄に対する臨床研究は単施設のみでなく多施設共同研究を行って解明していく必要がある。当科でも IBD に関する多くの多施設臨床研究に取り組んできている。その

中で近年日本炎症性腸疾患学会の付設研究グループとして特に若手の IBD 診療医師を対象とした“IBD てらこ屋グループ”を主体として多施設後ろ向き臨床研究に取り組んでいる。当科の尾関及び北里研究所病院の阿曾沼医師らにより、抗 TNF- α 抗体製剤にて臨床的寛解が得られている UC 患者の中で、抗 TNF- α 抗体製剤継続投与を中止した患者を対象として、抗 TNF- α 抗体製剤中止時の IM 併用の有無が、その後の再燃に関係するか否か? を検討した。発症頻度の少ない事象に関する検討であり本邦 40 施設に参加いただいた多施設研究が有用であった。結果は、IM の併用は単変量でも多変量解析でもその後の再燃とは関連していなかった¹²⁾。今後も、IBD に対する多くの新規薬剤の上市が予想されるが、高額な新規分子標的治療を継続して投与していくことが本当に適切であるか? 検討していくことは非常に重要な臨床的課題の一つとなっており、今回の検討も意義のある研究であったと考えている。

当科においては、以前より入院が必要な重症 IBD 患者の治療において、新規分子標的治療薬に GMA を併用の上乗せ効果を検討し報告している¹³⁻¹⁸⁾。主に獲得免疫に関するサイトカインやリンパ球内のシグナル伝達阻害と、自然免疫に関わる単球(マクロファージや樹状細胞の前駆体)や顆粒球(好中球, 好酸球, 好塩基球)を特異的に吸着する GMA 治療は併用することにより相加、相乗効果を示す可能性があることは理論的には妥当と考えられる。また、GMA は安全性が高い治療であることも GMA と他の新規分子標的治療併用治療の特徴の一つである。現在、欧州を中心に前向き比較試験が施行されており結果が待

たれるところである。このような有効性は高いが、高額な治療は、どのような患者に適用すると一番コストパフォーマンスが高いかも検討していく必要がある。

おわりに

もともと西欧諸国に多かったIBD罹患数であるが、現在、本邦を含む東アジアや東南アジアでも増加してきている。今後、インドやアフリカ諸国での患者数の増加も予想されている。300程度の免疫関連遺伝子を含む疾患感受性遺伝子が報告されており¹⁹⁾、生活習慣の変化に伴う食餌や腸内細菌など多くの要因が加わり腸管特異的に免疫の暴走を起こすことがIBDの病態と理解されており²⁰⁾、新しい新規分子標的治療が精力的に研究され実臨床で使用できるようになっている。今後ますます本分野の研究がすすみ、IBDが治癒する疾患となる時代が来ることを期待したい。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反は下記のとおりである。

受託研究・共同研究費としてアッヴィ合同会社。

文献

- 1) Xavier RJ, et al : Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007 ; 448(7152) : 427-434.
- 2) Nakase H, et al : Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020 ; *J Gastroenterol* 2021 ; 56(6) : 489-526.
- 3) Neurath MF : Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol* 2019 ; 20(8) : 970-979.
- 4) Torres J, et al : ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14(1) : 4-22.
- 5) Raine T, et al : ECCO Guidelines on therapeutics in Ulcerative Colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022 ; 16(1) : 2-17.
- 6) Naganuma M, et al : Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7(3) : 221-225.
- 7) van Rheenen PF, et al : The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020
- 8) Ho GT, et al : Resolution of inflammation and gut repair in IBD: translational steps towards complete mucosal healing. *Inflamm Bowel Dis* 2020 ; 26(8) : 1131-1143.
- 9) Gisbert JP, et al : Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease : from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14(5) : 694-709.
- 10) Stidham RW, et al : Artificial intelligence for disease assessment in inflammatory bowel disease: how will it change our practice? *Gastroenterology*. 2022 ; 162(5) : 1493-1506.
- 11) Turner D, et al : STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160(5) : 1570-1583.
- 12) Asonuma K, et al : Immunomodulators after the discontinuation of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody treatment and relapse in ulcerative colitis: A multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2024 ; 39(1) : 66-73.
- 13) Ozeki K, et al : Combination therapy with adalimumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis induced clinical remission in a Crohn's disease patient with the loss of response to scheduled adalimumab maintenance therapy: a case report. *Intern Med* 2012 ; 51(6) : 595-599.
- 14) Ozeki K, et al : Combination therapy with intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis plus adalimumab: therapeutic outcomes in 5 cases with refractory Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol* 2012 ; 6(3) : 765-771.
- 15) Tanida S, et al : Combination therapy with adalimumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2015 ; 7(11) : 884-889.
- 16) Tanida S, et al : Combination therapy with intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis plus ustekinumab in patients with refractory Crohn's disease. *Ther Apher Dial* 2018 ; 22(3) : 295-300.
- 17) Tanida S, et al : Combination therapy with tofacitinib plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as induction therapy for refractory ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2020 ; 12(1) : 36-40.
- 18) Tanida S, et al : Combination therapy with ustekinumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with refractory

- ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2021 ; 13(10-11) : 510-514.
- 19) Lees CW, et al : New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011 ; 60(12) : 1739-1753.
- 20) Danese S, et al : Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004 ; 3(5) : 394-400.

特集

AI を用いた大腸内視鏡診断の進歩

中村 正直* 山村 健史**1 川嶋 啓揮**2

はじめに

大腸癌罹患頻度の上昇に伴い、その早期診断の重要性が唱えられ、対策として大腸がん検診が普及した。大腸がんを確定診断する検査としては、大腸内視鏡検査がゴールドスタンダードである。その技術的な難しさ故に挿入困難例や腸穿孔などが認められたが、挿入方法の教育やスコープの改良によって非常に診療がしやすい時代になった。一方、大腸癌とその前癌病変である大腸腺腫の診断能についての議論は継続されていると言って良いであろう。昨今、大腸内視鏡診断に画像強調法すなわち病変と非病変部位のコントラストを目立たせて病変の検出能を向上させる報告が多く為されている。更には人工知能(AI: artificial intelligence)の導入が保険診療として始まった。AIの効果として、主には大腸ポリープの見逃しを回避する、質的診断を行うことの2点が挙がる。どちらも高い精度の結果が報告されており、日頃の診療を行ううえで役立つツールと考える。本稿では大腸内視鏡診断におけるAIの現状を述べていく。

1. 大腸がんの診断

大腸癌の罹患頻度は2000年以後上昇しており、厚生労働省の報告によると2020年に10万人あたり約60名が罹患していた。一方では大腸癌罹患の若年化の報告があり、早期診断が更に必要な現状となっている。大腸癌の診断については大腸内視鏡がゴールドスタンダードであり、海外では50歳以上で一度は大腸内視鏡を受けるよう推奨するステートメントを認める。

そのようななか、実臨床における大腸内視鏡診断には課題がある。いわゆる大腸ポリープとは、大腸内の表面から隆起する病変の総称であり、診断頻度が高いものは腺腫と過形成性ポリープである。腺腫と診断された場合は治療対象となるが、過形成性ポリープで10mm未満の肉眼的にも異形成の特徴とする所見を認めない場合は経過観察できる。大腸ポリープについては、その存在を見逃さず診断することと、その鑑別という質的診断の両方が求められる。この精度に影響を与える因子は検査医、患者サイドのみならず多くの因子に左右されるのが現状である。例えば、大腸内視鏡の引き抜き時間の調査では6分が境界でその成績に影響することや、午前中の大腸内視鏡検査のほうが午後よりもポリープの検出能が高い報告がある¹⁾。ポリープの検出精度、施行医の技量の指標として、Adenoma detection rate (ADR: 大腸腺腫検出率)がある。全施行の被験者数を分母とし、そのうち腺腫が見つかった被験者数を分子とした際に30%以上あることが大腸ポリープ検出の質を保持するために重要とされてきた。

— Key words —

大腸内視鏡, 大腸ポリープ, 人工知能

* Masanao Nakamura: 名古屋大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授

**1 Takeshi Yamamura: 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

**2 Hiroki Kawashima: 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

2. AIによる大腸ポリープの検出

できる限り鮮明に写った腺腫の内視鏡画像を多く集積し、それらをAIソフトで深層学習させて診断精度の高まった機能を持たせることができる。はじめは大腸ポリープの存在診断が試された。初期の報告をみると、ポリープが撮影された105本、ポリープが無い306本の動画を用いて、大腸ポリープの検出精度を検証したところ、感度94%であった²⁾。Wangらは、大腸内視鏡検査の最中に大腸ポリープを指摘できるシステムを構築し、そのAIを使った腺腫検出能は29.1%、使用しないと20.3%であり、AIの臨床効果を証明した³⁾。

画像強調法で病変を強調できる手法でもポリープ検出能は上がるが、その方法にAIを追加すると更に検出能が向上する報告があった。画像強調法の一つであるLCI法(LCI群)と、そのうえにAIを使用したLCA群において400名ずつの大腸内視鏡における腺腫検出はLCA群58.8%、LCI群43.5%で、特に上行結腸での上乘せ効果が高かったと報告した。ポリープ検出に有効な機能を重ねることでその診断能は上がるかもしれない⁴⁾。

大腸ポリープの病変検出支援については、エキスパートよりも専門医研修を受けている内視鏡医で効果が高いことが推測される。Yamaguchiらの報告によると、内視鏡研修生らが231例の大腸内視鏡施行時に113例では通常内視鏡法で、118例はAIを用いてポリープ診断を行ったところ、腺腫診断率では二群間に有意差は認めなかったが、AIを使用すると見逃しが減った結果であった⁵⁾。

Wangらは前向きの二重盲検比較試験で腺腫検出率を求めた。AI群と偽システムを用いた群での比較において、腺腫診断率はAIと偽システムで各々34%と28%であり、AI群で有意に高く、特に小病変と平坦型腫瘍で効果があったと報告した⁶⁾。

3. AIによる大腸疾患診断の発展と課題

大腸癌の深達度診断に効果を示した報告がある。Nemotoらは後ろ向き研究ではあるが、1,500以上のケースを用いて粘膜下層深部浸潤癌の検討においてcomputer-aided diagnosisを行い、感度60%、特異度94%の成績を報告した⁷⁾。これは内視鏡治療と外科手術の治療選択を行ううえで境界となる診断であり、非常に臨床効果が見込まれる結果と考えた。

腫瘍性病変のみならず炎症性疾患においてもAIが試みられている。大腸の慢性炎症性疾患である潰瘍性大腸炎において、以前より内視鏡的寛解を達成するとその後の臨床再燃が少ないと報告されてきたが、昨今、更に生検による組織学的寛解を認めた例がその後の再燃が更に少ないと報告されている⁸⁾。一方、生検組織診断は大腸の1点での評価であるため、大腸粘膜全体を評価しているかは不明である。Takenakaらは前向きに2,012例の大腸内視鏡検査内40,758画像と生検結果6,885例で学習したAIを用いて組織像を反映する研究を行い、内視鏡像から組織学的寛解期の患者を92.9%の精度で指摘したと報告した⁹⁾。

多くの臨床研究成績が報告されるなか、保険診療に大腸内視鏡AIが導入された。それらは、オリンパスマーケティング株式会社(図1)と富士フイルムメディカル株式会社(図2)である。通常の内視鏡システムにAI機能を搭載する方法で導入された。ポリープの検出に関するAIが中心である。AIがポリープを指摘すると、画面への表示と共に音声でも知らせてくれるため、画面上の他の部位に注目していても見逃すことがない。追加機能として、内視鏡の引き抜きが速すぎると警告される。観察時間を調整する意味合いも含んでくれているのは、補助的ではあるが有効な機能である。今後実臨床における検診や実地診療における学会や論文での報告が待たれる。

臨床効果が多く報告されている一方で課題も見つかった。大腸内視鏡による大腸ポリープの

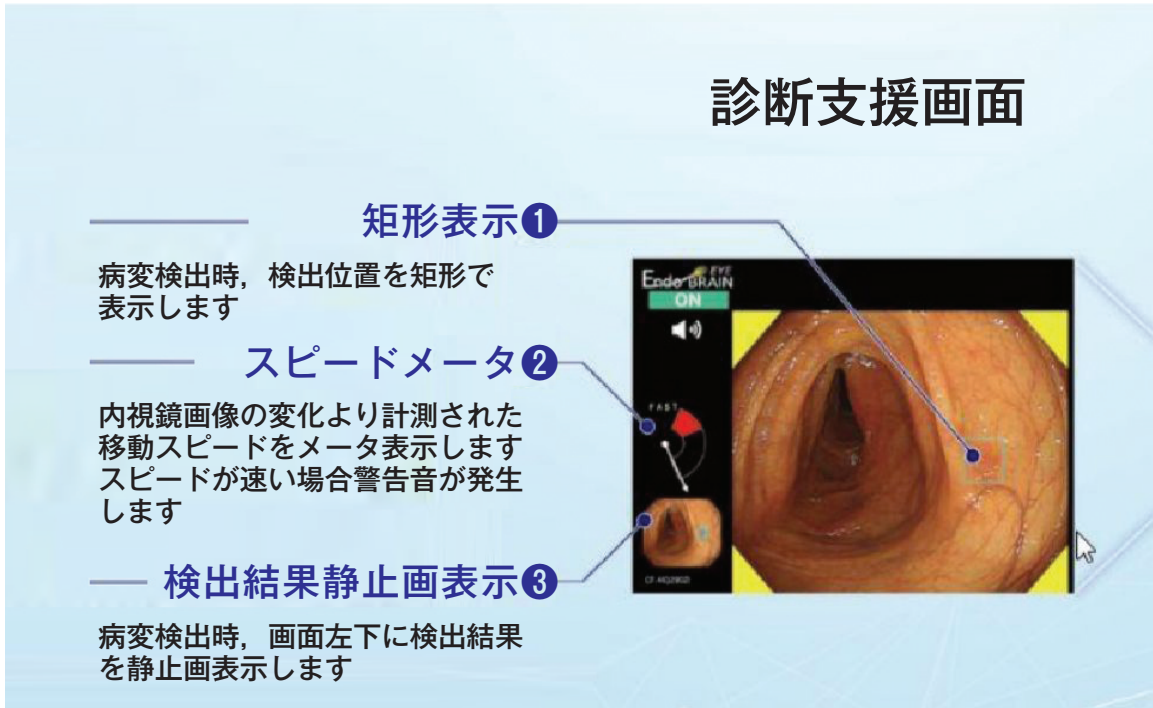
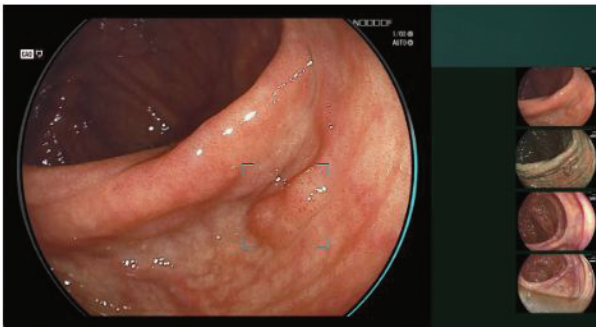


図 1 AI を搭載した大腸内視鏡画像診断支援システムの表示画面
(大腸病変判別支援ソフトウェア「EndoBRAIN®」使用)

提供元：© オリンパスマーケティング株式会社

白色光観察



LCI観察

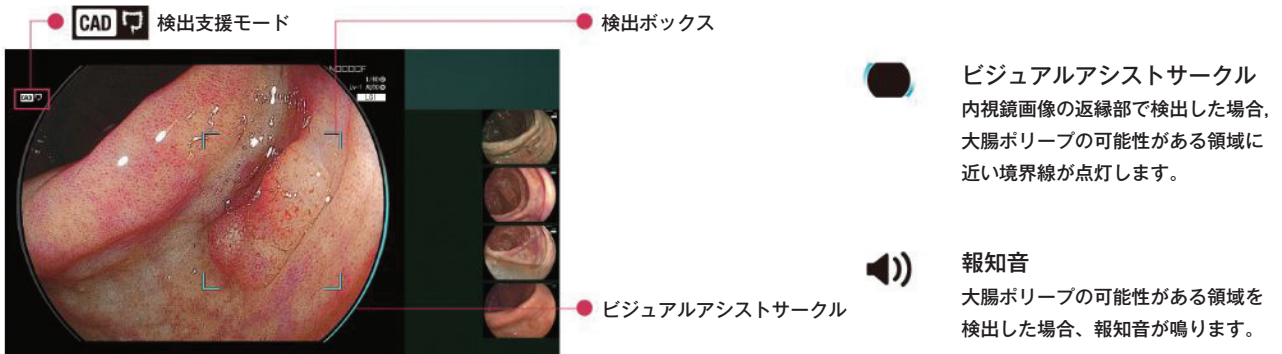


図 2 内視鏡 AI 画像診断支援機能「CAD EYETM」(富士フィルム社製)を搭載した診断システムの表示画面

提供元：富士フィルムメディカル株式会社

指摘は観察範囲内でのチェックである。大腸内には死角になりやすい襞の裏や、屈曲が強い箇所などを意識して全大腸をくまなく観察し網羅できるよう心がける必要がある。もう 1 点は平坦型腫瘍の検出である。平坦型腫瘍は色調が周囲粘膜と変化が少ない場合がある。そのような腫瘍をトレーニングビデオで学習させて AI の精度は高まっているが、観察時には隆起型の腫瘍性病変より注意深い観察が引き続き必要と思われる。

おわりに

今後、高齢者増加、検診機会の増加により大腸内視鏡を受ける人口も増えることが推測される。大腸内視鏡の質担保に更に進化した AI が貢献できることを期待する。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Sanaka MR, et al : Adenomas are detected more often in morning than in afternoon colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2009 ; 104(7) : 1659-1664.
- 2) Misawa M, et al : Artificial intelligence-assisted polyp detection for colonoscopy : initial experience. *Gastroenterology* 2018 ; 154(8) : 2027-2029.e3.
- 3) Wang P, et al : Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates : a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019 ; 68(10) : 1813-1819.
- 4) Miyaguchi K, et al : Linked-color imaging with or without artificial intelligence for adenoma detection : a randomized trial. *Endoscopy* 2024 ; 56(5) : 376-383.
- 5) Yamaguchi D, et al : Impact of an artificial intelligence-aided endoscopic diagnosis system on improving endoscopy quality for trainees in colonoscopy : prospective, randomized, multicenter study. *Dig Endosc* 2024 ; 36(1) : 40-48.
- 6) Wang P, et al : Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADe-DB trial) : a double-blind randomised study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5(4) : 343-351.
- 7) Nemoto D, et al : Computer-aided diagnosis of early-stage colorectal cancer using nonmagnified endoscopic white-light images (with videos). *Gastrointest Endosc* 2023 ; 98(1) : 90-99.e4.
- 8) Shehab M, et al : Histological disease activity as predictor of clinical relapse, hospitalization, and surgery in inflammatory bowel disease : systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2024 ; 30(4) : 563-572.
- 9) Takenaka K, et al : Development and validation of a deep neural network for accurate evaluation of endoscopic images from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020 ; 158(8) : 2150-2157.

特集

大腸がん全身薬物療法の変遷と進歩

室 圭*

内容紹介

大腸がんの薬物療法は、さまざまな標準的治療の変遷を経て、大いなる進歩を遂げた。大腸がんにおけるドライバー遺伝子は、肺がんでよくみられるような、シンプルな一方向でのシグナル伝達ではなく、多くのシグナル伝達経路存在し、多くのカスケードがある。つまり、ドライバー遺伝子異常を有する大腸がんの治療として、シグナル伝達阻害を有する薬剤の単剤療法では十分高い腫瘍縮小効果を発揮できないのである。このことは、*BRAF* 遺伝子変異、*HER2* 遺伝子増幅/*HER2* 蛋白高発現など複数の薬剤開発の過程で明らかになった。

本稿では、一部開発中の薬剤も含め、大腸がん薬物療法の変遷と進歩について解説する。

I. 大腸がん薬物療法の歴史的変遷

近年、大腸がんの薬物療法は、さまざまな標準的治療の変遷を経て、大いなる進歩を遂げた。1967年フルオロウラシル(5-FU)がわが国の承認を得て以来、5-FUの時代が約30年続いていたが、その後1994年世界に先駆けてイリノテカンが承認された。5-FUベースの治療しか存在しなかった大腸がん薬物療法に、はじめて第2の薬剤(セカンドライン)が登場したのである。その後、オ

キサリプラチン、抗VEGF抗体薬であるベバシズマブ、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブなどが次々と承認され、2000年代初頭までの間は治療の変遷が著しかった。

しかし、肺がん等でドライバー遺伝子が同定され、それに呼応する薬剤による治療を行うという分子標的治療薬のスタイル、いわゆる Precision Medicine が次々と成功した一方で、大腸がん領域では、なかなかこの戦略が成功しなかった。ドライバー遺伝子の発見としては決して他がん種に遅れをとっているわけではない。1980年代にはがん遺伝子として*RAS*がドライバー遺伝子変異として発見され、さらに*RAS*以外にも、*APC*、*TP53*、*DCC*、*PTEN*、*MUTYH*、*POLE/POLD1*、*SMAD4*など、主に遺伝性大腸がんの原因遺伝子となるものが明らかになっている。ただし、これらほとんどの遺伝子変異は、現時点で治療標的としての開発こそ行われているが、実際に治療薬が存在するわけではない。その後、呼応する治療薬が存在する治療標的として、*BRAF*、*HER2*、*MET*などが報告されるようになった。

大腸がんにおけるドライバー遺伝子は、肺がんでよくみられるような、シンプルな一方向でのシグナル伝達ではなく、多くのシグナル伝達経路存在し、多くのカスケードがある。つまり、シグナル伝達阻害を有する薬剤の単剤療法では十分高い腫瘍縮小効果を発揮できない。このことは、複数の薬剤開発の過程で明らかになった。そのため、一箇所を阻害するだけでなく、複数の経路を阻害する、分子標的治療薬の併用療

— Key words —

大腸がん、薬物療法、Precision Medicine、*BRAF*、*KRAS*

* Kei Muro: 愛知県がんセンター薬物療法部 部長(兼副院長)

表 1 大腸がんにおける承認・適応追加の変遷

1995年	9月	塩酸イリノテカン (IRI) 承認
2005年	4月	オキサリプラチン (OX) 承認
2005年	4月	infusional 5-FU + レボホリナートカルシウム (LLV) 承認
2007年	4月	ベバシズマブ (BEV) 承認
2007年	12月	術後補助化学療法としてのカペシタビン (Cape) 承認
2008年	7月	セツキシマブ (CET) 承認
2009年	8月	術後補助化学療法としての FOLFOX 承認 (適応追加)
2009年	9月	CapeOX+BV の承認
2010年	3月	EGFR 抗体薬投与前 KRAS 遺伝子検査の承認
2010年	3月	セツキシマブの1次治療としての承認
2010年	4月	パニツムマブ (PANI) の承認 (1st, 2nd, 3rd)
2011年	11月	術後補助化学療法としての CapeOX の適応拡大
2013年	3月	レゴラフェニブの承認
2014年	3月	ロンサーフ (TAS-102; FTD/TPI) の承認
2015年	1月	RAS 遺伝子検査の承認
2016年	5月	ラムシルマブの承認
2017年	3月	アフリベルセプトの承認
2017年	12月	BRAF 遺伝子検査の承認 (2018年8月～薬価収載)
2018年	12月	MSI-H 固形がん (標準的な化学療法後) に対するペムプロリズマブの承認
2019年	6月	がん遺伝子パネル検査 (FoundationOne CDx, OncoGuide NCC オンコパネル) の保険適用
2020年	2月	MSI-H 結腸・直腸がん (がん化学療法後増悪例) に対するニボルマブの承認
2020年	8月	RAS 遺伝子変異検出キット OncoBEAM™ RAS CRC キットの保険適用
2020年	9月	MSI-H 結腸・直腸がん (がん化学療法後増悪例) に対するニボルマブ+イピリムマブの承認
2020年	11月	BRAF 遺伝子変異を有するがん化学療法後に増悪した切除不能大腸がんに対するエンコラフェニブとビニメチニブの承認
2021年	8月	FoundationOne Liquid CDx が血液検体を用いた固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリングの保険適用
2021年	8月	MSI-H 結腸・直腸がん (がん化学療法未治療例) に対するペムプロリズマブの承認
2022年	2月	TMB-H 固形がん (がん化学療法後増悪例) に対するペムプロリズマブの承認
2022年	3月	Guardant360® CDx がん遺伝子パネルの医療機器プログラムとしての製造販売承認
2022年	3月	HER2 陽性の切除不能進行大腸がん (がん化学療法後に増悪した) に対するペルツズマブ+トラストズマブ併用療法の承認
2023年	7月	Guardant360® CDx がん遺伝子パネルの医療機器プログラムの保険適用 (保険償還開始)
2023年	8月	コニカミノルタ社 GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムの保険適用 (保険償還開始)

法の開発が行われるようになった。例えば、*BRAF* 変異陽性進行大腸がんに対して、BEACON 試験という、エンコラフェニブ (*BRAF* 阻害薬) とメキシチニブ (*MEK* 阻害薬) にセツキシマブ (抗 *EGFR* 抗体薬) の3剤併用療法あるいは *BRAF* 阻害薬と抗 *EGFR* 抗体薬の2剤併用療法と従来の化学療法を比較する国際多施設共同ランダム化オープンラベル第Ⅲ相臨床試験が行われ、主要評価項目である客観的奏効割合 (ORR)

および全生存期間 (OS) が有意に良好であることが示された¹⁾。

その後、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) の高頻度 (MSI-H) に対する免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)、*HER2* 遺伝子増幅/*HER2* 蛋白高発現に対する抗 *HER2* 療法などの薬剤が承認されるに至った。表 1 に大腸がんにおける承認・適応追加の変遷を示す。昨今はがんゲノム医療に基づいた薬剤や検

査薬が殆どである。

II. 分子標的治療薬の開発，標準治療へ

大腸がん治療といえば，誰もがFOLFOX, FOLFIRIというレジメンが浮かぶだろう。誌面の都合上，本稿ではこの両レジメンの開発に関する記述は割愛する。本項では，一次治療であるFOLFOX, FOLFIRIの有効性をさらに強化すべく開発された分子標的治療薬を紹介する。抗VEGF抗体であるベバシズマブ，抗EGFR抗体であるセツキシマブやパニツムマブを併用する開発が進められた。これらの多彩な選択肢をどう使い分けるか，というなかで右側結腸と左側結腸+直腸の相違がフォーカスされ始めた。そもそも右側結腸と左側結腸+直腸は胎生期における発生起源が異なる。そのため，支配血管が異なるうえ，背景の遺伝子異常の種類，頻度，程度も異なり，その影響もあり，予後や薬剤感受性も異なる。このようにほぼ異なる臓器かのように振る舞っている。大腸がん治療における薬剤感受性の観点では，抗EGFR抗体薬は左側結腸+直腸がんでは高い有効性が期待できる一方，右側結腸での有効性は乏しい。しかし，抗VEGF抗体薬であるベバシズマブは，左右での効果の差は殆どない，といった複数の臨床試験のメタ解析，サブグループ解析の結果が報告されていた²⁾。

標準的化学療法(FOLFOX)に併用する分子標的治療薬として，抗EGFR抗体薬と抗VEGF抗体薬のどちらが良いのか，ということの前向きに検討する目的で，わが国においてPARADIGM試験が計画された。当初の主要評価項目は，Intention to treat (ITT)集団において，抗EGFR抗体群の抗VEGF抗体薬に対するOSの優越性であった。しかし試験期間中に左右の問題が明らかになりつつあったことから，試験途中で左側大腸がんにおける抗EGFR抗体群のOS優越性に変更し，ITT集団のOSは階層法でのco-primary endpointとした。結果として，左側大腸がんでは抗EGFR抗体薬併用におけるOS延長が示されたが，右側では示されなかった³⁾。ドラッ

グラグにより苦渋を舐めてきた時代から20年の時を経て，わが国から，右側，左側による薬剤選択ができることを前向き介入の第III相試験として発信することができたことは非常に感慨深い。

III. 後方ラインの治療開発

二次治療以降で最初に登場した薬剤はレゴラフェニブである。ついで，TAS-102 [トリフルリジン(FTD)/チピラシル(TPI)]が登場し，さらにFTD/TPIとベバシズマブの併用が承認された。これらの明確な使い分けはないが，奏効率やOSはFTD/TPI+ベバシズマブが最も良好である。また，VEGF2の阻害薬であるフルキンチニブも無治療経過観察群(BSC)に比してOSを延長し，2024年にも承認される見込みである。

図1は，これまで述べてきた薬剤について，2024年6月時点のわが国の承認薬(一部未承認薬を含む)を示したものである。

IV. Precision medicineの台頭

大腸がんにおけるPrecision Medicineは，肺がんや乳がんにおけるそれとはいささか異なる。たとえば，EGFR陽性非小細胞肺癌がんにおけるEGFR阻害薬は単剤で非常に高い奏効率と長いPFSを示す。しかし，前述したように，大腸がんはそのカスケードの複雑さから単剤での分子標的治療薬では十分な効果を得られない。つまり，大腸がんはドライバー遺伝子に対するoncogene addictionが低いと言えよう。そのため，他の薬剤との併用療法が開発されてきた。また，RASは大腸がん全体の約半数に変異を認めるが，呼応する薬剤にはなかなか結び付かず，抗EGFR抗体薬がRAS変異型での効果が認められないことから，RAS変異であれば抗EGFR抗体薬は使用しない，というネガティブセレクションに使用される。しかし，近年それでもいくつかの変異や増幅等の遺伝子異常がいわゆるPrecision Medicineとしてその遺伝子に対応する薬剤の治療に結びついてきた。以下，それらについて記述する。

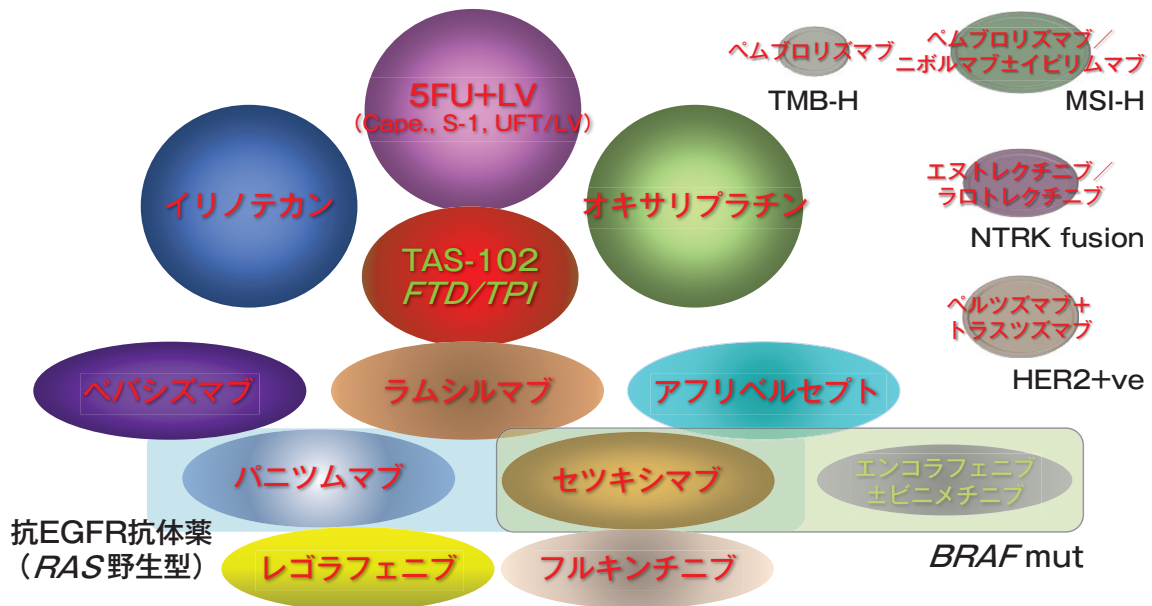


図1 大腸がん治療における Key Drugs (2024年6月)

1. BRAF

BRAF 遺伝子変異は切除不能進行・再発大腸がんの約6~8%に認められ、右側に多い。MSI-Hとの併存が多く、高齢者、女性に多く、腹膜播種が多い。そして、予後が圧倒的に不良であり、*BRAF* 遺伝子変異のない症例の約3分の1程度のOSしかないと報告されている⁴⁾。

悪性黒色腫で*BRAF*V600E変異陽性症例に対する*BRAF*阻害薬+MEK阻害薬が承認されたのにつき、*BRAF*V600E陽性大腸がんでも開発が行われたが、2剤では十分な臨床効果を得られず、さらに上流のカスケードを抑える目的でセツキシマブを併用したところ、従来の化学療法に比して有意なPFS、OSを延長し、二次治療以降で承認された(BEACON試験)⁵⁾。この試験では、*BRAF*阻害薬+抗EGFR抗体の2剤群とこれにMEK阻害薬を加えた3剤群(どちらもいわゆるBEACONレジメンと言われる)で効果は変わらなかった。ここからも、大腸がんにおける上流のカスケードが重要であることが読み取れる。ただ、*BRAF*阻害薬だけではMEK経路のバイパスパスウェイが活性化し二次がんを惹起する可能性があることが指摘されており

*BRAF*阻害薬+抗EGFR抗体薬の2剤のだけでそのような問題が起こらないかは不明である。

2. HER2

HER2蛋白陽性大腸がんは、切除不能進行・再発大腸がんの約2~3%と比較的希少な疾患で、抗EGFR抗体薬療法の効果が乏しいことが報告された。HER2陽性大腸がんに対するペルツズマブ+トラスツズマブ療法は、海外での多施設共同第II相バスケット試験であるMyPathway試験がおこなわれ、従来の化学療法に比して良好な成績を示した(ORRは32%、PFS中央値は2.9カ月、OS中央値は11.5カ月)⁶⁾。国内では、医師主導多施設共同第II相試験としてTRIUMPH試験が行われ、同レジメンの有効性が確認され(ORR30%)⁷⁾、承認に繋がった。がん領域において医師主導試験が承認に繋がったのはこの試験がおそらく初めてであり、その点でも今後の臨床試験のあり方を考える上で重要な試験だが、この試験の特記すべき点はそれだけではない。TRIUMPH試験では、組織でのHER2検索に加え、リキッドバイオプシーでのスクリーニングが許容されており、かつ、組織でもリキッドでも同

等の治療効果が認められることを世界で初めて前向きに示した。加えて、複数回のリキッドバイオプシーによって有効性を予測できる可能性も示された。

3. KRAS

KRAS に対する薬剤開発は困難を極めていたが、近年 KRAS のコドン 12 における変異である G12C 変異に対して、アロステリック酵素阻害薬という新しい作用機序の薬剤が開発された。大腸がんの 50% 程度に RAS 変異を有するが、KRAS G12C となると 3~4% 程度と報告されており、KRAS G12C 変異は他の KRAS 変異よりも若干生存期間が悪いことが報告されている。開発中の薬剤は複数あるが、ソトラシブとアダグラシブが先行している。KRYSTAL-1 試験(第 I/II 相試験)において、既治療の KRAS G12C 変異陽性転移性大腸がんに対するアダグラシブ単剤療法およびアダグラシブと抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの併用療法の有効性が認められた。単剤では奏効率が 19% であったが、併用群では 46% であった⁸⁾。KRAS G12C 阻害に対する反応として EGFR 経路が再活性化される可能性が指摘されており、KRAS G12C 阻害薬と抗 EGFR 抗体薬の併用が作用機序の面からも期待されている。また、第 III 相 CodeBreaK 300 試験では、既治療の KRAS G12C 変異陽性転移性大腸がんを対象にソトラシブとパニツムマブとの併用療法が比較された。奏効率は 26.4% であり、従来の標準治療を上回る良好な成績を示した⁹⁾。両薬剤はまだ承認されていないものの、アダグラシブの日本における開発販売権が決まったこともあり、今後の展開が期待される。

4. がん免疫療法

大腸がんの MSI-H タイプを対象にした KEYNOTE-164 試験、また、大腸がん以外の固形がんを対象にした KEYNOTE-158 試験の結果、既治療 MSI-H 固形がんのペムブロリズマブ単剤が承認された。その後、既治療の MSI-H 大腸がんニボルマブ単剤やニボルマブ+イピリムマ

ブ併用療法も承認され、選択の幅が広がった。2021 年には KEYNOTE-177 (一次治療のペムブロリズマブ単剤と標準的化学療法の比較)試験の結果に基づき、MSI-H 大腸がんの一次治療にペムブロリズマブ単剤が承認され、MSI-H 大腸がんの新たな標準的治療となった¹⁰⁾。

MSI-H 固形がんにおいて、なぜ ICI による治療の反応性が高いのか。そのメカニズムについては、以下のように説明される。Lynch 症候群はミスマッチ修復(MMR)系の遺伝子である *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 遺伝子の生殖細胞系列の変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患で、家族内に大腸がん、子宮内膜がんをはじめとした悪性腫瘍が高頻度に発生することが知られている。Lynch 症候群では MMR 機能低下・欠損により MSI-H となっているが、*MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的なメチル化が原因となって MMR 機能低下・欠損を起こしている sporadic (散発性の)大腸がんにおいても MSI-H や dMMR が認められる。大腸がんを含めて MSI-H 固形腫瘍において、MMR 機能低下・欠損より生じる多数の非同義変異(nonsynonymous mutation)を起こし、変異の大部分がアミノ酸を置換させ、その一部が抗原タンパク質(ペプチド)として HLA にて抗原提示される。その変異抗原を neoantigen と呼び、がん細胞表面に多数現れる。これは非自己として認識されるため腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される、つまり免疫反応が惹起されるのである(図 2)。

おわりに

大腸がん薬物療法がここまで 30 年間かけて歩んできた道のりは険しいものではあったが、生存は 3 倍に延長した。そして、これからはますます技術は発展し、さらに治療が細分化していくため、all-comers での生存を大きく変える治療開発は今までより難しくなる。この時代において治療開発における日本のポジションを保つためには今までと同様のやり方では難しい。国力低下や人口が減少する我が国で、誇るべきものである質の高さを担保し続けなければいけない

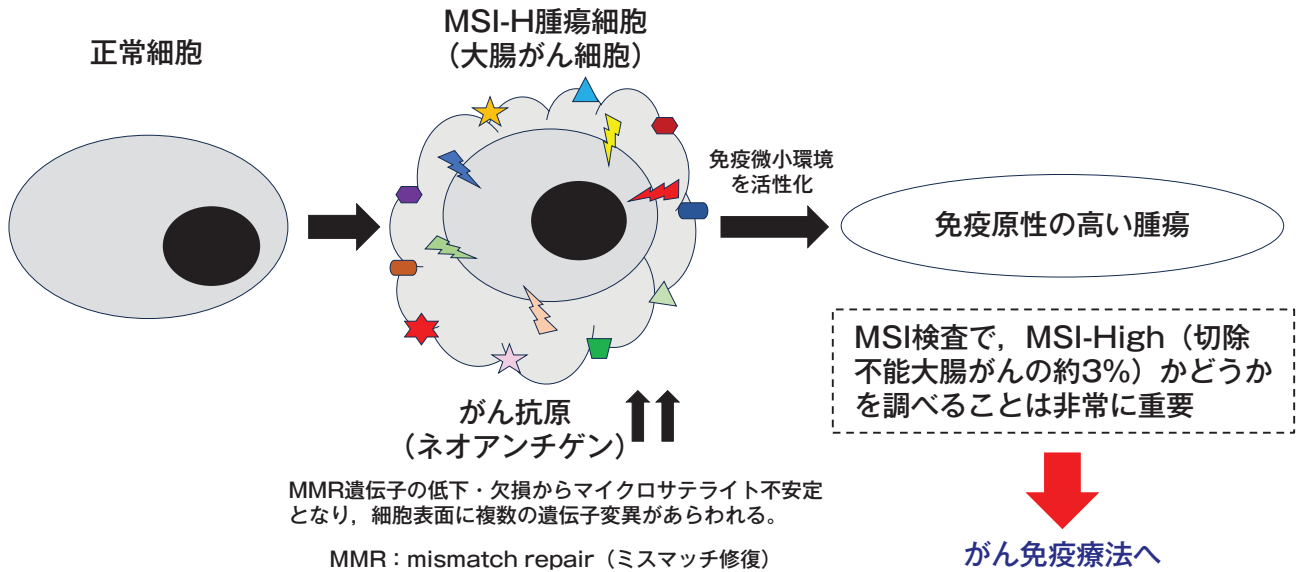


図2 免疫感受性の高いMSI-H腫瘍細胞

MSI-H大腸がんは、がん細胞に遺伝子変異が数多く発現させ、免疫微小環境を活性化して、がん免疫療法に高い効果を示す

のは言うまでもないが、加えて、若い世代の柔軟な発想や応用力・瞬発力、継続的な研究姿勢を必要とし、それを躊躇なく登用する社会の仕組みが重要と考える。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kopetz S, et al : Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381(17) : 1632-1643.
- 2) Arnold D, et al : Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017 ; 28(8) : 1713-1729.
- 3) Watanabe J, et al : Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer : A randomized clinical trial. *JAMA* 2023 ; 329(15) : 1271-1282.
- 4) Yokota T, et al : Cyclecleave polymerase chain reaction method is practically applicable for V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*)/V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) genotyping in colorectal cancer. *Transl Res* 2010 ; 156(2) : 98-105.
- 5) Tabernero J, et al : Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer : Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021 ; 39(4) : 273-284.
- 6) Hainsworth JD, et al : Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles : Results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(6) : 536-542.
- 7) Nakamura Y, et al : Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer : a phase 2 trial. *Nat Med* 2021 ; 27(11) : 1899-1903.
- 8) Yaeger R, et al : Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med* 2023 ; 388(1) : 44-54.
- 9) Fakih MG, et al : Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med* 2023 ; 389(23) : 2125-2139.
- 10) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用 2022年版. 金原出版, 東京, 2022.

臨床トピックス

角膜の再生医療

榛村 重人*

はじめに

日本において角膜再生医療が積極的に研究されている理由は主に二つある。一つ目は、国内での角膜移植が深刻なドナー不足に直面している現状である。二つ目は、日本が長年にわたり角膜基礎研究の世界的な先端を走ってきたという伝統があるためである。日本では、角膜疾患による視覚障害で障害者認定を受けている人が約 19,000 人と報告されている。日常生活を送る上で一般に必要とされる矯正視力は 0.1 以上であり、社会復帰には角膜の全層(上皮層, 実質層, 内皮層)が透明に回復することが求められる。しかし、日本で年間に行われる角膜移植手術は約 2,000 件と、必要とされる数の 10 分の 1 にも満たない状況である。このため、限られたドナー角膜をより多くの患者に有効に使う治療法の確立が急務とされ、再生医療に対する期待が高まっている。

I. 角膜上皮の再生医療

角膜は上皮, 実質, および内皮の 3 層により構成され, いずれも血管を必要としない無色透明な構造である(図 1)。そのため, 肝臓や腎臓などの組織では血管の再構築が大きな目標であるのに対し, 角膜の再生では血管を排除する必要がある。

また, 軟骨再生で見られる線維芽細胞による組織補填は, 角膜ではむしろ瘢痕形成による混濁の原因となる。このように, 機能的な角膜を再生するには, 過度な創傷治癒過程を制御しなければならない。

角膜上皮の再生医療では, 1997 年に Pellegrini らにより自家培養口腔粘膜上皮シートの First in human 移植¹⁾が行われた後, 20 年以上を経て 2020 年に日本で自家培養角膜上皮が上市されるに至った。また, 角膜内皮の再生医療では, ドナー角膜由来の角膜内皮細胞を培養増殖させたのち, その細胞懸濁液を ROCK 阻害剤(※)とともに前房内へ注入して移植する他家培養角膜内皮細胞懸濁液移植の臨床研究が報告されている²⁾。

(※) Rho キナーゼ(ROCK)阻害剤は, ヒト角膜内皮細胞の増殖促進作用を有することが知られている。

II. 角膜シートの登場

スティーブンスジョンソン症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN), 無虹彩症, 眼類天疱瘡, 角膜化学傷・熱傷などに起因する角膜上皮幹細胞疲弊症は, 角膜疾患の中でも最も治療が困難である。1980 年代に入り, 健眼の幹細胞を含む輪部組織を, 幹細胞不全に陥った患眼に移植する角膜輪部移植が報告された。1990 年代には, 両眼とも幹細胞疲弊を来した症例に対し, ドナー角膜由来の輪部移植が試みられるようになった。

しかし, 移植した幹細胞から増殖する上皮細胞の創傷治癒が遅れると, 炎症が悪化し, 上皮化が

— Key words —
角膜, 再生医療

* Shigeto Shimmura: 藤田医科大学東京先端医療研究センター
臨床再生医学 主任教授

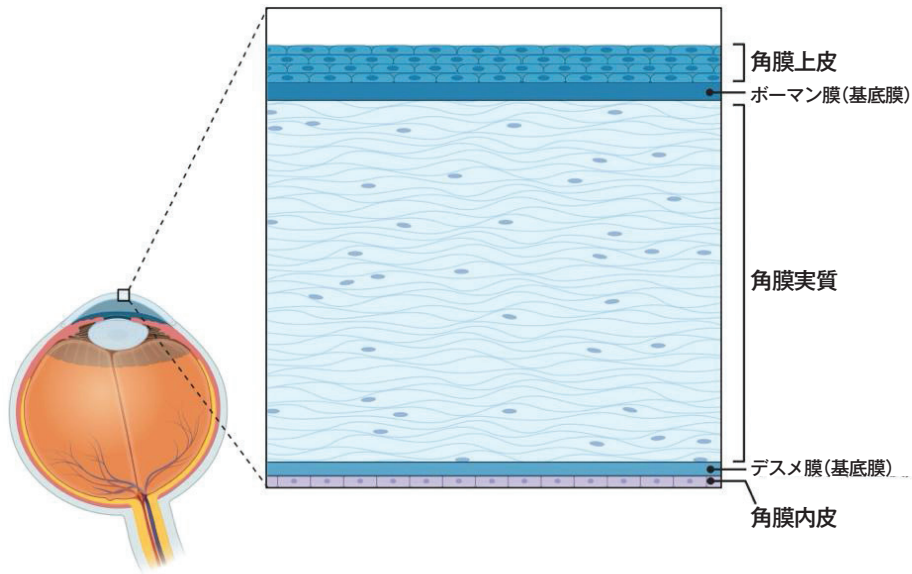


図1 角膜の構造

角膜は三層構造で、外側の角膜上皮、中間の角膜実質、内側の角膜内皮細胞から成る。角膜上皮は幹細胞によって定期的に更新され、眼の円滑な表面を維持する。角膜実質はコラーゲン繊維が光の散乱を防ぎ、透明性を保つ役割を持っている。一方、角膜内皮細胞は水分バランスを調整し、これらの細胞は損傷が修復しにくいいため、不足すると角膜の透明性が損なわれる。

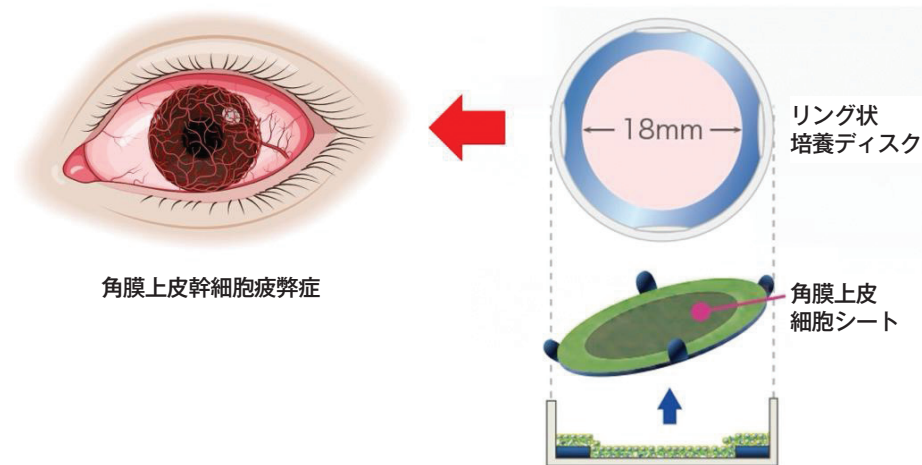


図2 自家培養角膜上皮シート「ネピック®」

片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症の場合は、自己健常眼の角膜輪部から幹細胞を採取し、これを原料に自家培養角膜上皮シートを製造し、角膜上皮幹細胞疲弊症に陥った患眼へ移植する方法が可能となった。(株)ニデックより許可を得て転載。

得られないという悪循環に陥ることがある。最悪の場合、移植組織が無駄になることもある。これに対応するため、組織工学的技術を用いて上皮をシート状に培養した再生角膜を使用する方法が開発され、角膜上皮再生医療の本格的な始まりとなった。片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症には、自

己健常眼の角膜輪部から幹細胞を採取し、これを原料に自家培養角膜上皮シートを製造し、患眼に移植する方法が開発された。自家培養角膜上皮「ネピック®」はすでに市販されており、(株)ニデックから販売されている(図2)。両眼性疾患の場合には、自己の口腔粘膜を採取し、これを原料に自家

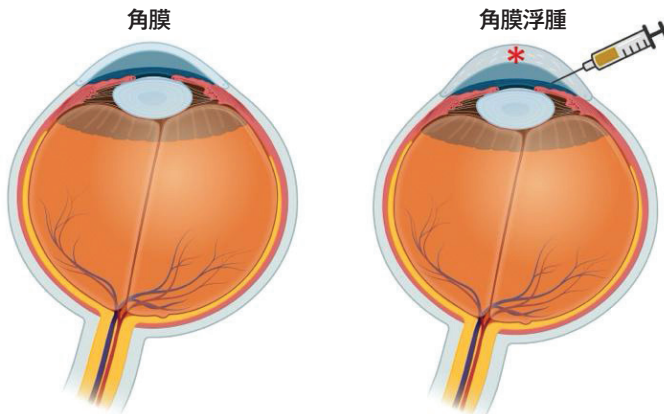


図3 水疱性角膜症に対する細胞療法

角膜内皮細胞が正常に機能していると、角膜の厚みは安定して透明な状態を維持する(左)。疾患などで角膜内皮細胞が不足すると、角膜は浮腫状となり透明性が損なわれる(右の*印)。細胞懸濁液を前房に注入し、術後数時間うつ伏せの体位制限を課すことで、重力により細胞を角膜に沈着させることで移植可能である。移植組織が小さくなるほど拒絶反応も起きにくくなるため、細胞移植でも拒絶反応は少ないと予想される。また、創部も小さいため合併症も少ないと期待される。

培養口腔粘膜上皮シートを製造し、患眼へ移植する方法も開発されている。他家ドナー眼から、培養角膜上皮細胞シートを製造し移植する方法も試みられている⁴⁾。他家培養角膜上皮細胞シート移植であれば、両眼性疾患にも対応でき、また、口腔粘膜上皮移植にみられるような移植後血管侵入も、より少ないのではないかと期待される。他家ドナー角膜輪部から効率的に多数の輪部上皮オーガノイドを製造し移植する研究も進められており、次世代の角膜上皮再生医療に位置づけられるかもしれない⁵⁾。一方、他家移植の場合、拒絶反応のコントロールが必要となる。

大阪大学の研究グループは、他家iPS細胞を原料に角膜上皮細胞シートを分化誘導し移植する臨床研究を開始している。他家角膜上皮細胞シートの場合、拒絶反応が課題である。しかし、京都大学iPS細胞研究財団は、日本国内で頻度の高いHLA型のiPS細胞ストックを複数準備しており、国内患者に対しては、HLA型が一致するiPS細胞を用いて角膜上皮細胞シートを製造するという戦略を取ることができる。ただし、その場合、複数種類のiPS細胞株を原料にしても再現性よく角膜上皮細胞シートが製造できるための、堅牢な製造方法が要求される。また、国内外で、HLAをノックアウトして免疫拒絶反応フリーにしたユニバーサルドナーiPS細胞株の研究開発が進んでおり、将来的にはユニバーサルドナーiPS細胞を原料にした角膜上皮細胞シートという選択肢が実現する可能性もある。

Ⅲ. 角膜内皮再生医療の進歩

遺伝性角膜内皮変性症や、内眼手術の合併症により、角膜内皮細胞が極端に減少すると、角膜実質と上皮の浮腫を来す水疱性角膜症となる。水疱性角膜症による移植適応症例は、角膜移植全体の半数強をしめている。しかし、全世界的に角膜移植待機患者は約1,300万人に上るが、全世界の角膜移植件数は18万件/年にとどまると報告されている⁶⁾。そこで、ドナー角膜組織から角膜内皮細胞を採取し、これをin vitroで培養増殖させて、この培養角膜内皮細胞懸濁液を調整し、ROCK阻害剤とともに前房内に注入して移植する、培養角膜内皮細胞懸濁液移植の臨床研究に関する論文が2018年に報告された²⁾。

同論文では、30歳以下の若いドナーからの、海外輸入角膜から、角膜内皮細胞を採取し、in vitroで培養増殖させ、回収し細胞懸濁液を調整した。手術は、水疱性角膜症患者の角膜中央部、直径8mmの領域の角膜内皮細胞を擦過脱落させ、ROCK阻害剤とともに培養した角膜内皮細胞懸濁液 1×10^6 個を前房内に注入する(図3)。細胞注入後は、患者をうつ伏せの体位で3時間維持し、重力により細胞を角膜後面に沈殿させ生着させる。計11人の水疱性角膜症患者に実施し、術後数か月をかけて徐々に視力が回復していき、術後2年で平均視力は約0.9(平均LogMar視力0.04)まで回復した。この報告により、水疱性角膜症に対する細胞移植療法のProof of Concept (PoC)が確認

されたといえる。実用化にむけて、今後の企業治療の実施が期待される。

また、他家の ES 細胞や iPS 細胞から、角膜内皮様細胞(角膜内皮細胞に特異的なマーカーは未確立であるため、ここでは角膜内皮様細胞とする)を分化誘導する研究も報告されてきている⁷⁾。細胞移植術であれば、これら他家の幹細胞から誘導した角膜内皮細胞を治療に用いることができれば、完全にドナー依存から脱却することができるだけでなく、原材料となる細胞株が固定されることで品質と生産が安定化すると考えられるので、世界的な水疱性角膜症患者の治療に応えられるようになることが期待される。

おわりに

角膜上皮の再生医療については、そもそも原疾患が重度の炎症性疾患であることが多いので、移植後の原疾患のコントロールが、視力の維持にとって重要となる。他家移植の場合は、拒絶反応のリスクも加わるので、なおさら炎症のコントロールの重要性が増す。一方、自家移植の場合は、拒絶反応のリスクは減るが、他家移植に比べて、高コスト化は免れ得ない。現在の日本の保険制度においては、高額療養費制度があるため、患者の自己負担限度額を超える分は、患者に払い戻されるが、その分は公的保険が負担することになる。将来的に、もしユニバーサル iPS 細胞株由来で、拒絶反応フリーの他家 iPS 細胞由来角膜上皮シートが実用化されれば、コスト面の改善が期待できるかもしれない。

角膜内皮の再生医療については、拒絶反応が少ない領域であることから、より他家の再生医療に適した環境であるといえる。一方、水疱性角膜症に対しては、すでに角膜移植という既存治療が存在するので、適応に関して既存治療との棲み分けが課題となる可能性がある。また、角膜内皮の再

生医療が、あまりに高額なコストとなる場合には、既存治療とのコスト比較や、コスト・ベネフィットが課題になるであろう。この課題を解決するためには、細胞の大量生産や品質の安定化が必要になると考えられる。

角膜の再生医療は比較的早期から臨床研究がなされている専門分野のひとつである。難治性角膜上皮疾患や、角膜移植医療における慢性的なドナー不足は、全世界の多くの患者の社会復帰を阻んでいる。道のりはまだ長いですが、研究は着実に進んでいるので今後の展開に期待したい。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Pellegrini G, et al : Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 1997 ; 349(9057) : 990-993.
- 2) Kinoshita S, et al : Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 378(11) : 995-1003.
- 3) Tsubota K, et al : Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999 ; 340(22) : 1697-1703.
- 4) Shimazaki J, et al : Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002 ; 109(7) : 1285-1290.
- 5) Higa K, et al : Human corneal limbal organoids maintaining limbal stem cell niche function. *Stem Cell Res.* 2020 ; 49:102012.
- 6) Gain P, et al : Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol* 2016 ; 134(2) : 167-173.
- 7) Hatou S, et al : Review : corneal endothelial cell derivation methods from ES/iPS cells. *Inflamm Regen* 2019 ; 39:19.

(Figures created with BioRender.com)

臨床トピックス

パルス高周波法の進歩と 痛覚変調性疼痛へのチャレンジ

福井 聖* 永井修平**¹ 丹羽英美**²

I. パルス高周波法(pulsed radiofrequency : PRF)の進歩

1. はじめに

パルス高周波法(PRF)は、針先の非絶縁部5mm~10mmのみ通電する絶縁針を利用し、ラジオ高周波をパルス状(間歇的)に発生させることで強い電場を発生させ、熱の蓄積・上昇を防ぎ、熱凝固を起こすことなく、神経に損傷を与えずに、鎮痛効果、抗炎症効果を発揮するインターベンショナル治療である^{1,2)}(図1)。

PRFは、電圧20~70V、5~50 msecのパルス幅、1Hz~10Hzのパルス頻度でオン・オフを繰り返し間欠的に3~15分間通電する治療で(図1)、オフ時に熱が低下することで、針先端の温度が42℃に保たれ、神経を破壊する熱作用を伴わないよう設定されている^{1,2)}。PRFでは高周波を間欠的に発生させることにより、高周波熱凝固法よりもはるかに強い電場を作ることができ、その針先に生じる電場がPRFの鎮痛効果に重要な役割を果たしている^{1,2)}(図1)。

2. PRFの位置づけ

PRFは神経組織の変性を起こす可能性は極め

て低く、筋力低下や知覚障害、運動麻痺が生じにくい、少ない治療回数で長期の鎮痛効果が得られる、高周波熱凝固法では禁忌である神経障害痛の罹患部位や後根神経節、関節支配の末梢神経に施行できるなどの安全で低侵襲な治療法として大きなメリットがある^{1,2)}。また近年普及が進んでいる超音波ガイド下神経ブロック法の発達も相まって、脊椎疾患から関節疾患まで、PRFの対象疾患が広がっている^{3,4)}。

PRFは2022年に診療報酬化され、本邦でも周波数：1Hz/2Hz/5Hz/10Hz、パルス幅：5ms/10ms/30ms/50 msec、電圧：20~70Vから選択でき、周波数、パルス幅、電圧、施行時間など様々なパラメーターを自由に設定できるジェネレーターが2023年に導入された(図1)。

3. ガイドラインでの位置づけと臨床での対象疾患

PRFに関する多数の臨床研究が行われ、その多くで痛みの軽減が認められ、神経学的合併症も報告されていない。

慢性疼痛治療ガイドライン⁵⁾では、推奨度、エビデンス総体の総括として、1)神経根症に対しては、頸部神経根症：1A(施行することを強く推奨する)、腰部神経根症：2C(施行することを弱く推奨する)、2)帯状疱疹関連痛に対しては、帯状疱疹後神経痛(PHN：post herpetic neuralgia)：1A(施行することを強く推奨する)、3)慢性肩関節痛に対しては：1B(施行することを強く推奨する)、4)腰部椎間関節由来の痛み、特発性三叉神

—Key words—

パルス高周波法、パラメーター、痛覚変調性疼痛、中枢性感作

* Sei Fukui：愛知医科大学医学部 痛み医療開発寄附講座 教授

**¹ Shuuhei Nagai：愛知医科大学医学部 疼痛医学講座 助教

**² Hidemi Niwa：愛知医科大学医学部 疼痛医学講座 助教

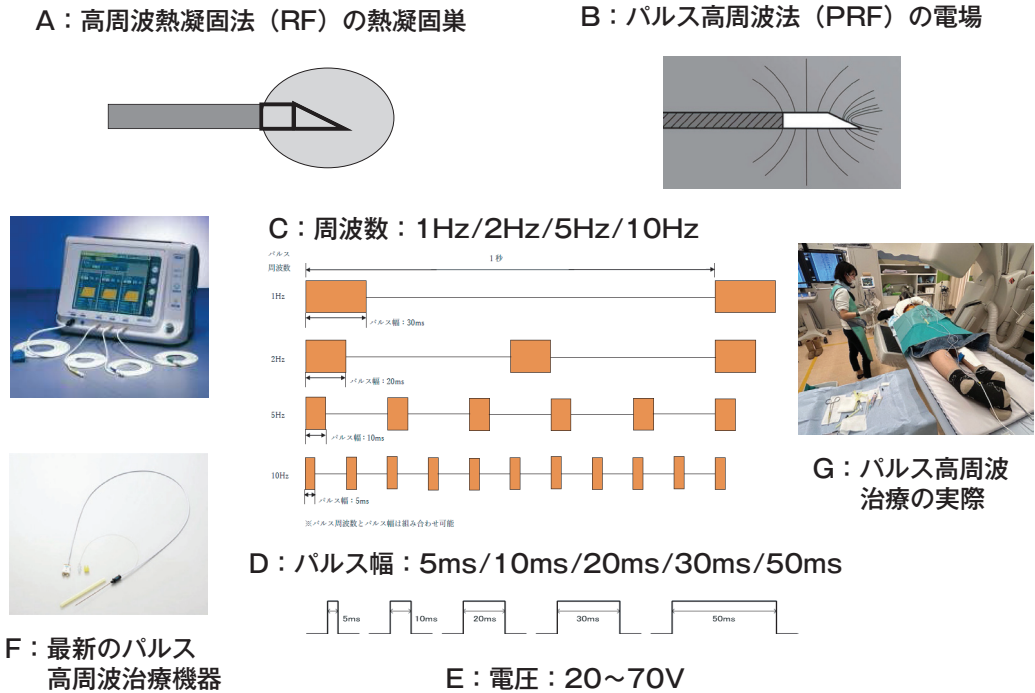


図1 高周波熱凝固法(RF)の熱凝固巣とパルス高周波法(PRF)の電場, パラメーター
 A: RFの熱凝固巣 B: PRFの電場
 最新機器でのPRFパラメーターのバリエーション
 C: 周波数 D: パルス幅 E: 電圧
 F: 最新の高周波治療機器(TLG-20; トップ社)と電極一体型スライタースライター針(ポール針 SCK); (株)トップ社のHPから
 G: パルス高周波法治療の実際

経痛に対しては2 B(施行することを弱く推奨する), 5)後頭神経痛, 頸原性頭痛, 慢性膝関節痛に対しては, それぞれ2C(施行することを弱く推奨する)となっており, 有用性と高い安全性が示されている⁵⁾。PRFの機器の進化に伴って今後さらなる治療成績の向上が期待されている。

4. PRFのパラメーターとメカニズム

最新機器では出力が40W ± 20%となっており, これまで機器の2倍の強さでパルス高周波の電場が作れるようになっている。至適なパラメーターに関するエビデンスは示されていないが, 現在までに公表されたPRFの論文, 教科書では2Hz, 5Hzの周波数, 5, 20 msecのパルス幅が多数を占めている^{1, 2, 6)}。電圧, 施行時間に関しては, 高電圧で長時間のPRFで効果が高くなること, 椎

間板性疼痛, 陰部神経痛, 急性期, 亜急性期帯状疱疹痛, 帯状疱疹後神経痛, 三叉神経痛などで報告されている^{6, 7)}。筆者らは最新機種でのPRFのパラメーターは周波数5 Hz, パルス幅5, 20msec, 電圧60~70V, 施行時間6分施行を基本としているが, 今後の研究によって変わってくることも予想される。それぞれの病態に至適なPRFのパラメーターを明らかにすることが, 現在の課題となっている。

PRFの作用機序としては, 最新のレビューからは, A: 神経活動の変化, 末梢神経から中枢神経系への疼痛シグナル伝達の変化, B: 神経細胞の微細構造の変化, C: 抗炎症効果, D: 脊髄後角におけるミクログリア活性の低下, などのメカニズムが考えられている^{8~10)}。

特にPRFのミクログリアに対する作用は, 中

枢性感作のある慢性疼痛治療の鍵となるメカニズムと考えており、今後のさらなる研究が期待される。

慢性疼痛患者に対するPRFの適応は今後も拡大すると考えられ、安全な低侵襲治療法として、今後さらに発展していくであろう。疼痛緩和の分子機序の解明や、患者適応や詳細なパラメーターの知見が蓄積されることで、治療の質がさらに高まることが期待されている。

II. 痛覚変調性疼痛(Nociplastic Pain)へのチャレンジ

1. 痛覚変調性疼痛とは

痛覚変調性疼痛は、国際疼痛学会(IASP)が、2017年に侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛とは異なる新しい概念として第3のタイプの疼痛として提示したもので、末梢神経終末上の侵害受容器の興奮をひきおこす実際の組織傷害あるいは組織傷害の危険性の明らかな証拠がない、あるいは、痛みをひきおこす体性感覚神経系の疾患や病変がないにもかかわらず、生じる侵害受容器の変調による痛みと定義されている¹¹⁾。

2. 中枢性感作(Central Sensitization : CS)

痛覚変調性疼痛の代表疾患である線維筋痛症では、病態生理学的メカニズムとして、末梢神経レベルでは、交感神経機能の異常も示唆されている¹²⁾。脊髄レベルでは、グリア細胞の役割が重要視されており¹³⁾、心理的、身体的ストレスは、後根神経節に炎症と疼痛を誘発させることも報告されている¹⁴⁾。中枢神経系では、疼痛増幅と過敏症が起こる原因として中枢性感作(CS)が起こっていること¹²⁾、脳機能画像研究では、疼痛抑制に関与する脳領域の活動性の低下、Insula(島)を含む痛みの情動処理領域で過剰活動が起こっていることが示唆されている¹²⁾。

我々も、灰白質体積が減少していた扁桃体や海馬の体積が、慢性疼痛患者に対する学際的痛みマネジメントプログラムによって、元に戻ることを報告している¹⁵⁾。

3. M1 ミクログリアの活性化と M2 ミクログリアの活性低下

線維筋痛症では、炎症誘発性M1ミクログリアの活性化と、それに続く炎症性サイトカインの放出が疼痛過敏をもたらすとも考えられている^{16,17)}。また抗炎症性M2ミクログリアの活性化が低下し、抗炎症性サイトカインおよびケモカインの血清レベルが低下することで、慢性中枢性炎症状態になっていることも報告されている^{16,17)}。

III. 考察：ベースにある心理社会的課題

線維筋痛症という病態では、逆境の連続といったライフヒストリーで形成された、不快情動の抑圧、低い自己肯定感、過剰適応などが、さらなる難治化を後押ししている¹⁸⁾。

細井の提唱する生き方習慣病としてのファーストヒット^{18,19)}として、幼少期の環境における養育因子(両親の低ケア・過干渉)とその持続に伴う、自己否定感、他者への信頼感の低下、さらなる要因として虐待やネグレクト、トラウマがある。3~6歳また10~14歳頃の思春期は、グリアによる脳が変化する時期であり、社会生活を送る上で重要な脳内ネットワークが形成されていないことがベースにある。脳レベルでのミクログリアの活性化、中枢性感作の発症に不可欠な役割を果たす神経炎症を起こしていることが示唆されている^{18,19)}。

セカンドヒットとして、学童期、思春期のコミュニケーション不足の経験が、自分に自信がもてない、孤独で寂しい、自分を大切にできない、という安心感のなさにつながる。大人になったときにも、生きづらさを抱えて過剰にがんばりすぎる傾向、交感神経の過緊張、過活動として現れている場合が多い^{18,19)}。

サードヒットとしては、家庭や社会生活でのハラスメント、社会での交流不全がある。安心感を感じる時間、安全を感じる居場所がない状況に陥っていることが、ストレスに対する精神免疫系の異常な反応を起こすことにつながっていると考えられる^{18,19)}。

そういった準備状態があるところに、外傷、手

術, 身体疾患の発症, 交通事故, ウイルス感染などが引き金となり, 発症することが多いと考えられている。

さらに本邦の医療では, 自身の経験している痛みや苦しみが医療者に理解されないことが多く, 医療者-患者間のコミュニケーション不足, 医療不信が, 病態形成を後押ししている状況がある。

おわりに

痛覚変調性疼痛の病態生理学に関する基礎的研究は進んできたものの, 特有のバイオマーカーは存在せず, 決定的な治療法, 治療体系もなく, ガイドラインもない。

痛覚変調性疼痛は, 末梢, 脊髄, 交感神経, 中枢神経系, さらに生き方, 在り方を含めた機能障害でもあるので, 集学的な全人的医療, ホリスティックな医療が必要であることはいままでのない。従来の生物医学的治療は大切にすべきであるが, 痛覚変調性疼痛では, 患者への中樞感作の説明・患者教育, ストレス管理, 運動療法, 理学療法, 睡眠管理, こころのケア, トラウマケア, 不健康な生活習慣, 生き方の偏りなどを含む, より広範なマルチモーダルアプローチ, ホリスティックなアプローチが必要とされている²⁰⁾。このようなアプローチをもとに患者自身が, 人生を楽しむ能力を取り戻し, 生活, 人生の質を向上させるアプローチに重点を置くべきと考えている。

健康回復のための必須条件は, 抱えている生きづらさを癒していく, 心と身体の安心・安全基地の確保, オンリーワンの苦悩を理解しようとする医療者, セラピストの存在である。

痛覚変調性疼痛にどのように医学が立ち向かっていくか, 痛覚変調性疼痛が緩和される治療体系を開発・研究・構築していくことが今後の疼痛医学の最大のミッションと考えている。

利益相反

筆者*は, 株式会社アジアス, インタークロス株式会社, 川崎重工業株式会社, 株式会社ジェネラス, セイエイ・エル・サンテホールディング株式会社, 株式会社セルパワー, 株式会社トップにおいて, 利益相反を有している。

文 献

- 1) 福井 弥己郎(聖): パルス高周波法(pulsed radiofrequency: PRF) up to date. 日本ペインクリニック学会誌 2013; 20(1): 1-7.
- 2) Sluijter ME, 他: パルス高周波法の臨床的有用性. ペインクリニック 2018; 39(6): 695-706.
- 3) Shimizu S, et al: HYPERLINK "https://researchmap.jp/seifukui/published_papers/41351951"Ultrasound imaging with an electric stimulant was useful in pulsed radiofrequency for chronic knee pain in the medial region. JA clinical reports 2022; 8: 92.
- 4) Fukui S, et al: Intradiscal pulsed radiofrequency for chronic lumbar discogenic low back pain: a one year prospective outcome study using discoblock for diagnosis. Pain Physician 2013; 16(4): E435-442.
- 5) 慢性疼痛治療ガイドライン作成ワーキンググループ: Ⅲ-CQ29, パルス高周波法を用いた神経ブロックは慢性疼痛治療に有効か. 慢性疼痛治療ガイドライン 第1版, 東京, 真興交易, 2018: 95-97.
- 6) Jia Y, et al: Effectiveness and safety of high-voltage pulsed radiofrequency to treat patients with primary trigeminal neuralgia: a multicenter, randomized, double-blind, controlled study. The Journal of Headache and Pain 2023; 24: 91.
- 7) Zhang E, et al: Effect of repeated high-voltage long-duration pulsed radiofrequency on herpetic neuralgia. Pain Physician 2022; 25(7): E1047-1055.
- 8) Jordan S, et al: Pulsed radiofrequency in interventional pain management: cellular and molecular mechanisms of action - an update and review. Pain Physician 2021; 24(8): 525-532.
- 9) Jorge DMF, et al: The mechanism of action between pulsed radiofrequency and orthobiologics: is there a synergistic effect? Int J Mol Sci. 2022; 3(19): 11726.
- 10) Park D, et al: The mechanism of action of pulsed radiofrequency in reducing pain: a narrative review. J Yeungnam Med Sci 2022; 39(3): 200-205.
- 11) Martínez-Lavín M: Centralized nociplastic pain causing fbromyalgia: an emperor with no cloths? Clin Rheumatol 2022; 41(12): 3915-3917.
- 12) Fitzcharles MA, et al: Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. Lancet 2021; 397(10289): 2098-2110.
- 13) Hiraga SI, et al: Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. Inflamm Regen 2022; 42(1): 15.
- 14) Martínez-Lavín M: Dorsal root ganglia: fibromyalgia pain factory? Clin Rheumatol 2021; 40(2): 783-787.

- 15) 福井 聖, 他：慢性痛における脳の形態変化-VBMを中心に-. ペインクリニック 2023 ; 44(12) : 1179-1192.
- 16) Atta AA, et al : Microglia polarization in nociplastic pain : mechanisms and perspectives. Inflammopharmacology. 2023 ; 31(3) : 1053-1067.
- 17) Sturgill J, et al : Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. J Immunol Res 2014 ; 938576.
- 18) 細井昌子 : 難治化した線維筋痛症とフォーヒット仮説：臨床におけるナラティブからの概念化. ペインクリニック 2022 ; 43(10) : 1122-1129.
- 19) 藤本晃嗣, 他：慢性疼痛の神経炎症を中心とした生物学的基盤. 心身医学 2022 ; 62(1) : 50-56.
- 20) Martínez-Lavín M : Holistic treatment of fibromyalgia based on physiopathology : an expert opinion. J Clin Rheumatol 2020 ; 26(5) : 204-207.

臨床トピックス

ウイルス性肝炎の撲滅に向けて

伊藤 清顕*

はじめに

これまでの科学研究の成果により C 型肝炎ウイルス (HCV) に対しては、最短で 8 週間の直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) の内服治療によりほとんどの症例でウイルスを肝臓から完全に排除することが可能になった。このような HCV に対する治療効果の大幅な改善や B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する出生時のワクチン投与などの対策によりウイルス性肝炎患者の減少が見込まれることから、世界保健機関 (WHO) は 2016 年 5 月に 2030 年までにウイルス性肝炎の新規感染者数を 90%、死亡者数を 65% 減少するという撲滅に向けた達成目標を採択した¹⁾。

一方で国内では、2015 年時点の肝炎ウイルス持続感染者は 191~249 万人であり、これは 2000 年と比較して 32.0~36.8% 減少していたものの、2030 年においても 92~130 万人のウイルス性肝炎の感染者が存在すると推定され、撲滅とは程遠いのが現状である。こういった現状に対して肝炎ウイルス撲滅を達成するためには、検査未受検の HCV 持続感染者を治療に結び付けることや HBV 排除可能な新規治療薬の開発等が必要である²⁾。その他にもウイルス性肝炎撲滅に向けては様々な

課題があり、本稿では HCV および HBV の持続感染者の疫学や治療の現状や課題を解説し、将来の撲滅に向けた取り組みを紹介する。

1. HCV

1. HCV に対する現在の治療薬の選択

HCV に対する DAA による治療は、2015 年に承認されたダクラタスビル (DCV) + アスナプレビル (ASV) の併用療法の承認から 8 年程度経過しており、既に多くの DAA が上市されそして淘汰されてきた。現在では、C 型肝炎治療ガイドライン (第 8.2 版 2023 年 1 月改訂 : 以下 C 型肝炎ガイドライン)³⁾ によると、初回投与の HCV 1 型および 2 型の慢性肝炎および代償性肝硬変に対してはグレカプレビル (GLE) + ピブレンタスビル (PIB) (慢性肝炎は 8 週、代償性肝硬変は 12 週) もしくはソホスブビル + レジパスビル (LDV) が選択肢となる。また、2022 年 8 月からはこれまで DAA 再治療例や非代償性肝硬変に限定されてきたソホスブビル + ベルパタスビル (VEL) が初回治療の慢性肝炎および代償性肝硬変に対しても適応が追加され、初回治療に関してはこの 3 種類の治療法からの選択ということになった (図 1)。初回治療に関しては、治療期間や腎障害の有無、併存薬の種類等により 3 種類の治療法から最適なものを選択することになるが、いずれも有効性は極めて高く 95~100% の症例でウイルス排除が可能である。

— Key words —

B 型肝炎ウイルス, C 型肝炎ウイルス, 直接作用型抗ウイルス薬, 核酸アナログ製剤

* Kiyooki Ito : 愛知医科大学内科学講座 (肝胆膵内科) 教授

C型慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1 ※2 ※3} (DAA治療歴なし)

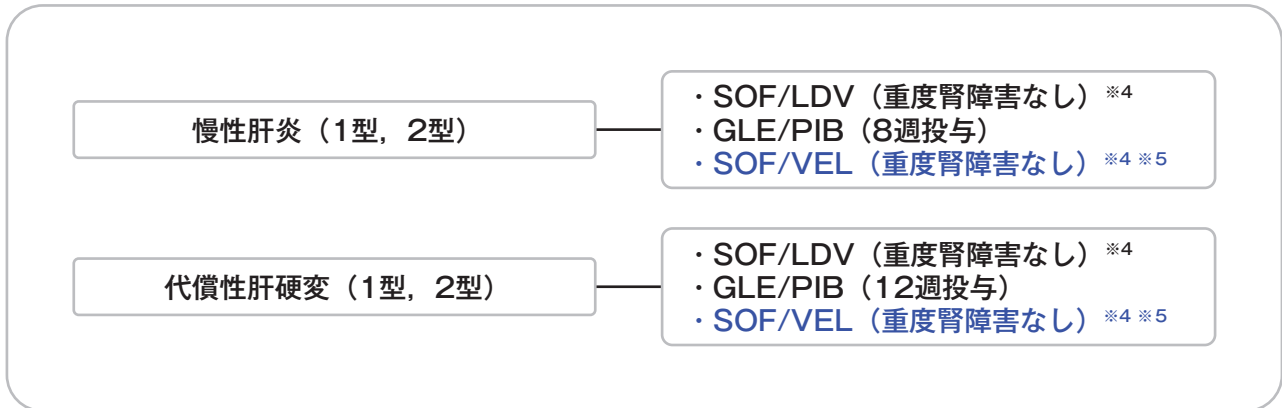


図1 C型慢性肝炎・代償性肝硬変(DAA治療歴なし)治療フローチャート

(日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン第82版)

※1 高齢者、肝硬変、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う

※2 1型と2型の混合感染に対しては、pangenotypeに有効なGLE/PIB、SOF/LDV、SOF/VELで治療する

※3 ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠以外のIFNフリーレジメンはChild-Pugh分類grade BまたはCの症例には禁忌、ないし使用すべきではない

※4 重度の腎機能障害(eGFR < 30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である

※5 本邦における慢性肝炎への臨床試験は行われていない

2. HCV排除後のフォローアップ

DAA治療を施行した22,500例においてウイルス排除(Sustained Virological Response: SVR)を達成した症例において有意に肝発癌を抑制したという報告⁴⁾や31の論文をまとめたメタアナリシスによりDAA治療がインターフェロン(IFN)治療や無治療と比較して有意に肝発癌を抑制したことが報告されている⁵⁾。しかし、たとえSVRを達成したとしてもその後発癌する症例が一定数認められるため、SVR後の画像検査によるフォローアップが重要である。特に肝線維化進行例や肝癌治療後の患者においては既に*TERT* promoterや*TP53*、*CTNBI*といった肝発癌に関与する遺伝子異常やエピジェネティクスの変化等が蓄積されていると考えられるため、このような症例においてはより厳重な注意を要する⁶⁾。その他、HCV SVR後の肝発癌の高危険群として糖尿病や男性といった因子もあげられている⁷⁾。

3. HCV撲滅に向けた取り組み

WHOはウイルス性肝炎撲滅に向けてHCV感染に関する2030年までの具体的な達成目標として、新規感染者の80%減少、死亡者の65%の減少、診断率90%、治療率80%の達成をあげている。わが国においては、肝炎対策基本法および肝炎対策基本指針に基づき、①肝疾患治療の促進、②肝炎ウイルス検査と重症化予防の推進、③地域における肝疾患診療連携体制の強化、④国民に対する肝炎の正しい知識の普及、⑤肝炎に係る研究の推進の5本の柱を基本とした肝炎総合対策が行われている。近年、このような積極的な取り組みの効果やDAA治療によるウイルス排除によりC型肝炎感染者数は年々減少している。しかし、2015年時点ではC型肝炎陽性と診断されても治療を受けていない人が約42万人残されているとされる。現在、特定感染症検査等事業(保健所、委託医療機関により実施)、健康増進事業、職域検査促進事業、電子カルテを使用したアラートシステ

ムによる非専門医からの紹介促進、各都道府県における肝炎医療コーディネーターの養成などウイルス性肝炎に対する受検、受診、受療を促進するための様々な取り組みが行われている。

II. HBV

1. HBV 撲滅に向けた取り組み

HBV に関する 2030 年までの WHO が掲げる目標には、新生児に対する 3 回のワクチン接種の達成率 90% および母子感染に対する出生時のワクチン等による処置の達成率 90% が含まれている、これらに関しては国内では既に目標は達成されている。一方で、HCV 感染者と同様に HBV 感染者に関しても診断率 90%、必要な感染者への治療率 80% が目標として掲げられている。しかし、HBV に対しては有効なワクチンが存在するものの現状では HBV を排除可能にする薬剤が存在しないため、診断率や治療率が向上したとしても撲滅を達成することは HCV と比較してより困難であると考えられる。このような薬剤の状況において、次項以降で HBV に関する疫学および治療薬の現状、新規治療薬の開発状況に関して述べる。

2. HBV の疫学(ジェノタイプごとの感染者数と地理的分布の変遷)

これまでの B 型急性肝炎の全国調査の結果により、ジェノタイプ A の比率は 1990 年代半ばより上昇し 2010 年まで上昇を続けたが、それ以降は微減もしくは変化を認めずおよそ 50% 程度の割合で推移している⁸⁾。ジェノタイプ A による急性肝炎は他のジェノタイプと比較して慢性化しやすいため⁹⁾、B 型慢性肝炎においてもジェノタイプ A の比率が上昇していることが予測された。しかし、2000-2001 年、2005-2006 年、2010-2011 年そして 2015-2016 年と 5 年ごとの B 型慢性肝炎の全国調査を実施した結果、ジェノタイプ A の割合は 1.7%、3.4%、4.1%、4.0% であり最近はやや減少傾向にあることが示唆された⁸⁾。しかし、若年層ではジェノタイプ A の割合が上昇してきていることから、ジェノタイプ A の感染拡大には今後も引き続き注意が必要である。

ジェノタイプごとに 5 年ごとの年代別の患者分布をみると、ジェノタイプ B と C においては太平洋戦争終結後 5 年以内に生まれた層がピークとなっており、戦後の混乱期に開始された集団予防接種により感染が拡大した可能性が示唆された。また、ジェノタイプ B の症例は年々高齢化してきており今後かなりの減少が見込まれるが、一方でジェノタイプ C の症例は中高年にもかなり多くの症例が認められしばらくの間は大きな減少は見込めない。ジェノタイプ A は若年層にピークがあり、今後他のジェノタイプが高齢化していくとさらにその割合が増加していくものと考えられる。図 2 に示すように地域別にジェノタイプ分布の 5 年ごとの変化を見ていくと、もともと東北や沖縄地方で多く認められたジェノタイプ B が北海道や関東地方においても増加している傾向が認められた。また、もともと認められた四国地方のジェノタイプ D の割合が最近増加している傾向が認められた⁸⁾。

東海地方では、関東や近畿といった大都市をかかえる地域と同様に比較的ジェノタイプ A の占める割合が高い。これはジェノタイプ A による慢性肝炎が性行為感染による急性肝炎から慢性化した症例が多いことに関係していると考えられる。

3. HBV に対する治療の現状

HBV に対しては、ワクチンにより感染を予防することはできるが現在のところ薬物によりウイルスを肝臓から完全に排除することはできない。このため、HBV に対する薬物治療の目標は日本肝臓学会のガイドライン上短期では HBe 抗原および HBV DNA の陰性化、ALT の持続正常、長期では HBs 抗原の消失とされており、肝硬変や肝癌といった難治性肝疾患への移行をいかに防ぐかということに重点が置かれている¹⁰⁾。

治療の長期目標となる HBs 抗原の消失に関しては現在の核酸アナログを中心とした治療では達成することが難しく、現在世界各国で HBs 抗原低下や消失を目標とする新規薬剤の臨床試験や創薬研究が行われている。HCV と比較して HBV の肝細胞からの完全排除を困難にしているのは、

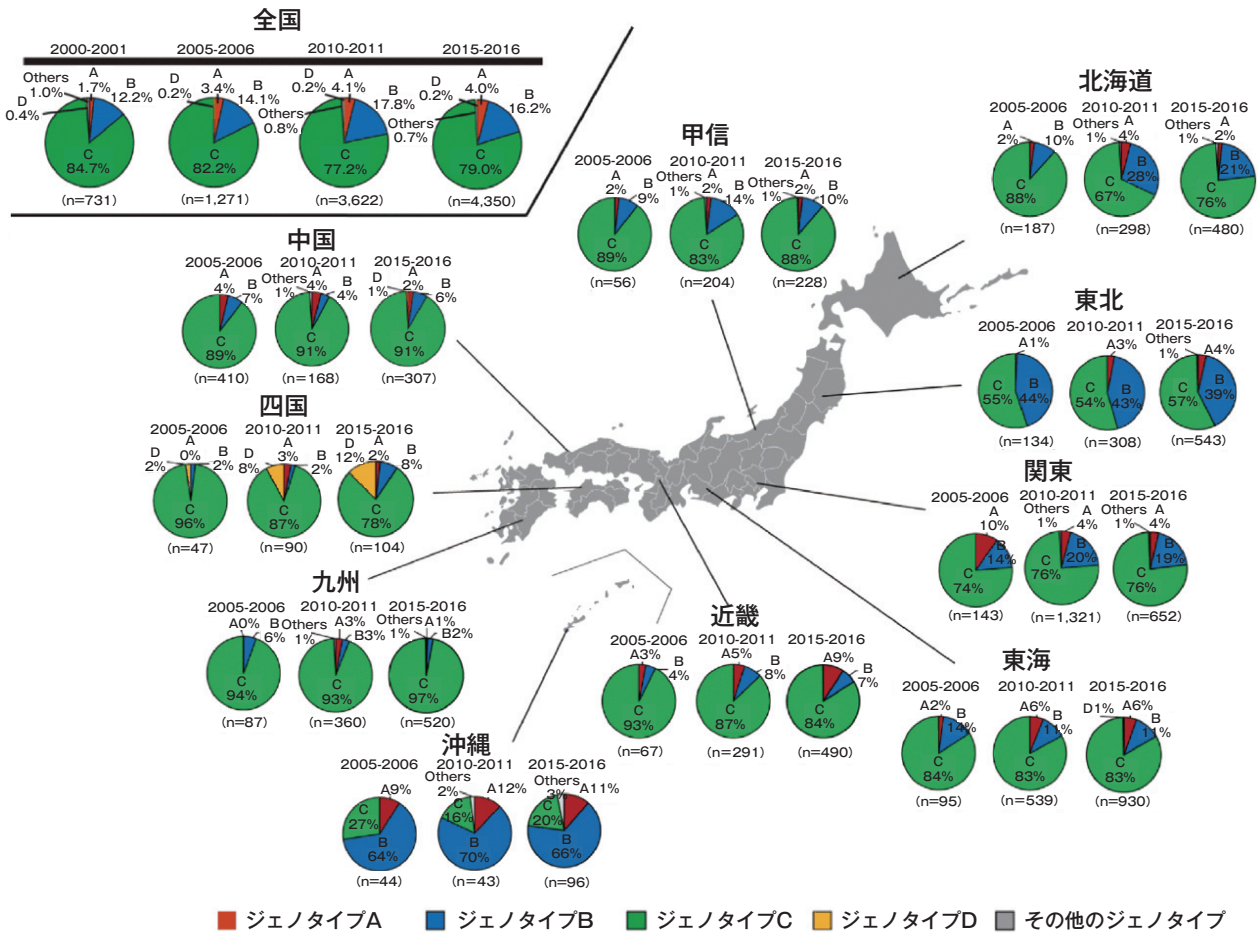


図2 2005-2006年, 2010-2011年, 2015-2016年におけるB型慢性肝炎全国調査の結果による地域ごと年代ごとのHBV ジェノタイプ分布の変遷(文献10を改変)

HBV のウイルス DNA が肝細胞の核内に侵入し強固な covalently closed circular DNA (cccDNA) として存在することや核内でヒトゲノムに組み込まれることが最大の要因になっている。HBV の創薬研究においては、エンタリーインヒビターやcccDNA 阻害といったHBV 排除に向けた新たなメカニズムも治療標的とされており、将来的にはHBV に対しても肝細胞からの完全排除が目標となる。

4. HBV 創薬研究

HBV ライフサイクルと直接作用型の抗HBV 剤の創薬標的を図3に示す¹¹⁾。

①エンタリー阻害剤

N 末端側がミリスチル化されたPreS1 ペプ

チド(Bulevirtide [Hepcludex[®]])はHBV の受容体であるナトリウム依存性胆汁酸輸送担体(NTCP)との結合を阻害して抗ウイルス効果を発揮する。Bulevirtide [Hepcludex[®]]はD型肝炎ウイルス(HDV)に対しては、46-77%の患者で2 log 以上の低下を示し、EUでその使用が承認されている。その他NTCP 阻害薬(A2342 やAB-543), サイクロスポリン誘導体や胆汁酸誘導体¹²⁾がエンタリーインヒビターの候補としてあげられている。

②カプシド形成阻害剤

HBV のコア蛋白質もしくはカプシドはHBV のライフサイクルの中で重要な働きをしており薬剤標的となる。カプシド形成阻害剤はカプシドの形成を阻害しプレゲノムRNA の取り込

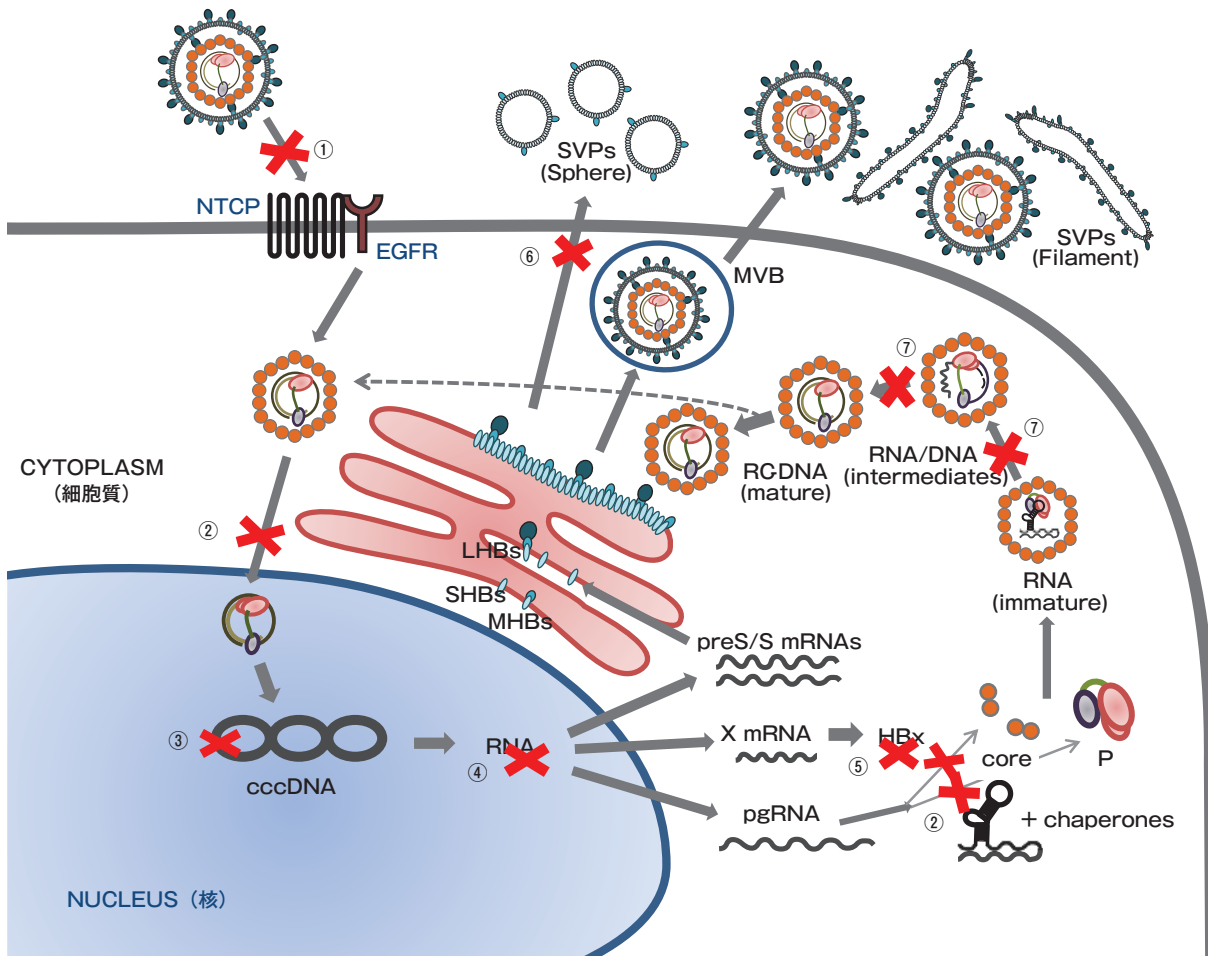


図3 HBV ライフサイクルと直接作用型抗ウイルス剤の標的部位

①エントリー阻害剤, ②カプシド形成阻害剤, ③cccDNA 阻害, ④ siRNA によるウイルス RNA のサイレンシングアンチセンスオリゴによるウイルス RNA サイレncing, ⑤ HBx 阻害, ⑥ HBs 抗原分泌阻害剤, ⑦核酸アナログ製剤

みを阻害し HBV の複製を阻害する。もう一方でカプシド形成阻害剤はヌクレオカプシドの再利用を阻害することにより cccDNA 形成を阻害する。

③ HBV 蛋白質合成 / 翻訳阻害剤

HBV 翻訳阻害剤による HBV RNA サイレncing はビリオンおよび HBs 抗原の産生を抑制し免疫応答をブーストすることにより HBs 抗原消失が期待できる。HBV 蛋白質合成 / 翻訳阻害剤としては、それぞれ薬物動態的に大きな違いが認められるが siRNA およびアンチセンスオリゴが含まれる。

④ cccDNA 阻害もしくは⑤ HBx 阻害による cccDNA 低下

HBV の完全排除に関しては cccDNA の破壊もしくは低下が必要となる。cccDNA のエピジェネティクスを標的として in vivo で HBs 抗原に対して効果が認められた経口薬 (KDM5 demethylase inhibitor) が開発されているが、安全性の理由から臨床試験は中止されている。その他、Farnesoid X receptor (FXR) アゴニストの EYP001 は cccDNA 転写阻害効果を有するとされる。また、HBx 阻害は cccDNA のエピジェネティック制御に影響を及ぼし抗 HBV 作用を発揮し得る。

⑥ HBs 抗原分泌阻害剤

核酸ポリマーは他の HBV マーカーに影響を与えずに HBs 抗原量を急速に低下させる。REP2139 は phase II trial において TDF と Peg-IFN との併用で 48 週の治療終了時に 44% の HBs 抗原消失と治療終了後 24 週で 39% の functional cure を達成した。一方で肝細胞内への HBs 抗原の蓄積が原因と考えられる ALT の上昇を認めており、安全面に関して今後の慎重な解析が重要となる。

まとめ

以上、HCV と HBV に分けて、それぞれの肝炎ウイルスにおける撲滅に向けた今後の課題を記述した。HCV に関しては、治療効果が極めて高い薬剤が登場したため、感染に気付いていないもしくは気付いていても治療を受けていない感染患者をいかに掘り起し治療に結び付けるかが重要である。また、HBV に関してはウイルス排除を可能にする新規薬剤の開発が急務である。以上の面から考えると、日本は WHO の掲げる撲滅に向けた目標が達成可能であると期待される数少ない国の一つであるが、真の意味でのウイルス性肝炎撲滅を達成することは極めて困難である。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) WHO : Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 Towards ending viral hepatitis. 2016.
http://apps.who.int/iris/handle/10665/246177.
- 2) Tanaka J, et al : Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan : A simulation study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022 ; 22 : 100428 .
- 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : C 型肝炎治療ガイドライン (第 8.2 版). 2023 年 .
- 4) Kanwal F, et al : Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017 ; 153(4) : 996-1005 .e1.
- 5) Frazzoni L, et al : Hepatocellular carcinoma recurrence after hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021 ; 10(8):1694.
- 6) Oe N, et al : Clinical and molecular basis of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication. *Pathogens* 2022;11(4):430.
- 7) Degasperis E, et al : Factors associated with increased risk of de novo or recurrent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis treated with direct-acting antivirals for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6) : 1183-1191 e7.
- 8) Sakamoto K, et al : Trends of hepatitis B virus genotype distribution in chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2022 ; 57(12) : 971-980 .
- 9) Ito K, et al : Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014 ; 59(1) : 89-97.
- 10) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 : B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版). 2022.
- 11) Wong GLH, et al : How to achieve functional cure of HBV : Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *J Hepatol* 2022 ; 76(6) : 1249-1262.
- 12) Ito K, et al : Dual agonist of farnesoid X receptor and Takeda G protein-coupled receptor 5 inhibits hepatitis B virus infection in vitro and in vivo. *Hepatology* 2021 ; 74(1) : 83-98.

臨床トピックス

妄想の認知神経メカニズムの研究とその展望

宮田 淳*

はじめに

妄想は統合失調症の主要症状の一つで、「自分は監視されている、盗聴されている」などの被害妄想の形を取ることが多く、患者に大きな苦痛を与え、また時に周囲を巻き込む。また既存の治療薬(抗精神病薬)に十分に反応しないことはしばしばある。妄想の認知神経メカニズムを明らかにし、それらをターゲットとした新規治療法を開発することが必要不可欠である。

妄想は精神科医であり哲学者でもあった Karl Jaspers により、1) 誤った信念であること、2) 強く確信されていること、3) 訂正困難であることの3つの特徴によって定義され¹⁾、それから100年以上経った現代の国際診断基準²⁾でも基本的に踏襲されている。一方、近年の神経科学の発達により、これら3つの定義に対応させられる認知神経メカニズムが明らかとなってきた。本稿ではこれらを紹介するとともに、それらに基づく妄想研究の状況を紹介する。

I. 誤った信念の形成、結論への飛躍、サリエンス

妄想は誤った信念であるが、ある信念が誤りであるかどうかを判断することは時に難しい。例えばある患者が「私はアンドロメダ銀河から来ました」と言う場合は、ありえない内容であることは

誰の目にも明らかなので、誤った信念であると判断できる。

一方、「私は電波で攻撃されているんです」というのもよく聞かれる被害妄想のテーマで、普通に考えればありえない内容であるが、2010年代後半からアメリカ政府はキューバや中国に滞在している外交職員らが電磁波による攻撃を受けていると主張するようになった。

これらの職員の脳を健康対照者と比べたところ、白質に変化を認めたという報告もあり³⁾、一連の出来事はハバナ症候群と呼ばれている。またアメリカ自身、このような電磁波兵器(ただしこの場合、相手に怪我を負わず暴動を鎮圧するためのもの)を実用化している。したがって内容だけから「電磁波攻撃」を誤りと断定できない時代になっているのかもしれない。

また「CIAに監視されている、盗聴されている」などもよく聞かれる被害妄想であるが、米国のNSAおよびCIAの元職員であったエドワード・スノーデン氏が、NSAによる国際的な監視網が実在し、それにGoogle、Apple、Microsoftなどが加担していたことをWikiLeaksに告発したことは記憶に新しく、やはり「盗聴されている」という内容だけでは誤りと判断できない。そして「妻(夫)が浮気しているんです」という嫉妬妄想に至っては実際に配偶者が浮気していることもあり得る。

このように信念の誤りは内容からは判断できないことはJaspersも指摘しており、そのような信念を形成するに至った「推論の形式の誤り」に着目する必要がある。この推論の形式の誤りについて、

— Key words —

結論への飛躍、サリエンス、メタ認知、信念のアップデート、ベイズ推論モデル

* June Miyata: 愛知医科大学医学部精神科学講座 教授

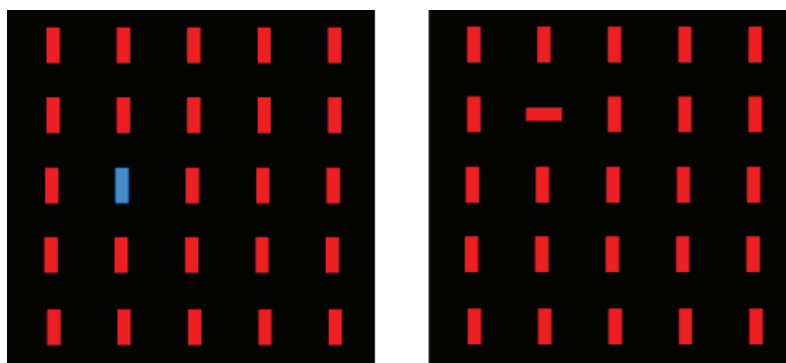


図1 サリエンスの例

赤い棒の中に一つだけ青い棒，垂直の棒の中に一つだけ水平の棒があると自動的に注意が向く(サリエンスが高い)
(<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/サリエンシー>)

統合失調症および妄想を持つ患者では，健康な人に比べて少ない情報量で結論に至る認知的傾向があることが繰り返し示されており，結論への飛躍バイアス(Jumping to conclusions bias)と呼ばれ，妄想の形成を説明する認知メカニズムと考えられている^{4,5)}。

妄想の形成を説明するもう一つのメカニズムとしてサリエンス(salience, サリエンシーとも)がある。サリエンスとは「ある刺激にハッと注意をひかれる，重要と感じられる」ということで，図1のように赤い棒の中に一本だけある青い棒，縦棒の中に一本だけある横棒などは周囲からの変化が大きく，サリエンスが高い。このようなメカニズムが存在することで，限りある注意資源を有効に配分し，生存を有利にしていると考えられ，脳の中脳 - 線条体のドーパミン神経がサリエンスに関わることが知られている。一方，統合失調症ではわずかながら線条体におけるドーパミンが過剰であること，それを抑えることで抗精神病薬が効果を発揮することから，「中脳 - 線条体におけるドーパミンの過剰により，通常の刺激に過剰な意味付けや強度が帰属され，妄想や幻覚が形成される」という異常サリエンス仮説が提唱されている⁶⁾。

では妄想形成の認知メカニズム(結論への飛躍)と神経メカニズム(異常サリエンス)には関係があるのだろうか。筆者は統合失調症患者と健康対照

者に対して，どのくらいの情報量で結論に至るかの実験課題を行い，また機能的MRIを用いて脳のネットワークの結合性(=同期性，つながりやすさ)を推定した。その結果，線条体と楔前部と呼ばれる領域の間の活動が逆相関の関係にあり，逆になるほど結論への飛躍が強くなり，かつ妄想が強いことを示した(図2)⁷⁾。これにより，結論への飛躍と異常サリエンスという2つのメカニズムが関連していることが初めて明らかになった。

II. 確信とメタ認知

妄想を持つ患者は自らの妄想的信念を強く確信している。この自分の信念に対する確信の度合いは認知の認知，すなわちメタ認知(metacognition)として捉えることができる。動物でも実施可能なメタ認知の実験パラダイムが開発されたこともあり，メタ認知は近年，盛んに研究されている。一方，統合失調症を持つ患者では健康対照者に比べ，誤った記憶に対してより強く確信し，逆に正しい記憶に対する確信がより弱い，つまり健康な人に比べてメタ認知が不正確であることが報告されている⁸⁾。

筆者らは視覚刺激の弁別課題を実施中に機能的MRIの撮像を行い，統合失調症を持つ患者では健康対照者と比べてメタ認知のパターンに差異があること，また弁別中のネットワークの結合性が異なることを示した⁹⁾。

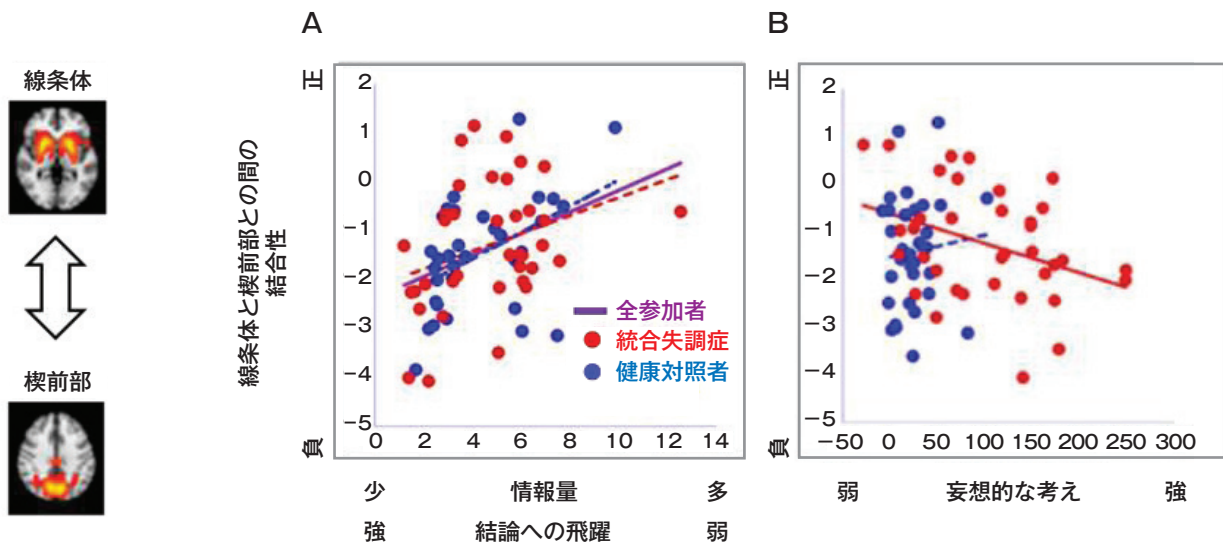


図2 妄想の形成に関わる認知神経メカニズム
線条体の結合性は結論への飛躍および妄想の強さと相関する

Ⅲ. 訂正困難性と信念のアップデート

妄想を持つ患者では、自らの妄想的信念に反する証拠を前にしても自分の信念を変えないが、これを実験的に示した研究がある。最初は魚のように見えるがだんだんと人魚だとはっきりしてくるような、描き始め～完成までの一連の絵を見せると、統合失調症を持つ患者では健康対照者に比べ、あとの段階まで「これは魚である」と答える傾向があった。

このような信念が適切にアップデートされないという認知的バイアスは bias against disconfirmatory evidence (BADE) と呼ばれ¹⁰⁾、前頭葉と頭頂葉を結ぶネットワークが関連していることが報告されている¹¹⁾。筆者らはこのネットワークの結合性の左右差が実際の妄想・幻覚の強さと相関することを示している¹²⁾。

Ⅳ. 妄想の3要因モデル

以上のような研究を通して、筆者は妄想の形成、確信度、訂正困難性にそれぞれ異常サリエンス、不正確なメタ認知、信念のアップデートの不調を対応させる「妄想の3要因モデル」を提案している。

このモデルは3つという少ない要因からなるが、

妄想の定義そのものに基づいているため、臨床における妄想の多様性を包含できる。またこれらは計算論モデルの一つであるベイズ推論モデルの枠組みで記述できる(図3)。

計算論モデルは見かけの計測値の背後にある脳の実際の作動原理を明らかにするものであり、ベイズ推論モデルでは事前の信念が入力データによってアップデートされ、事後の信念が形成されるサイクルを確率分布で表す。この中でサリエンスは事前の信念と入力データとの隔たり(=変化の大きさ、分布の距離)、確信の強さは信念のとりうる幅(=分散)の逆数、信念のアップデートはこの一連のサイクル自体として表せる。妄想の3要因モデルをベイズ推論モデルの枠組みで明らかにすることで「妄想の計算論的バイオマーカー」を実現するべく研究を進めている。

おわりに

本稿で紹介した研究では、筆者らの研究に興味を持っていただいた多くの患者、健康対照者の方々にご協力いただいた。また数多くの共同研究者のご支援があって初めて研究を遂行できた。この場を借りて深く感謝するとともに、妄想の認知神経メカニズムの解明およびそれをターゲットと

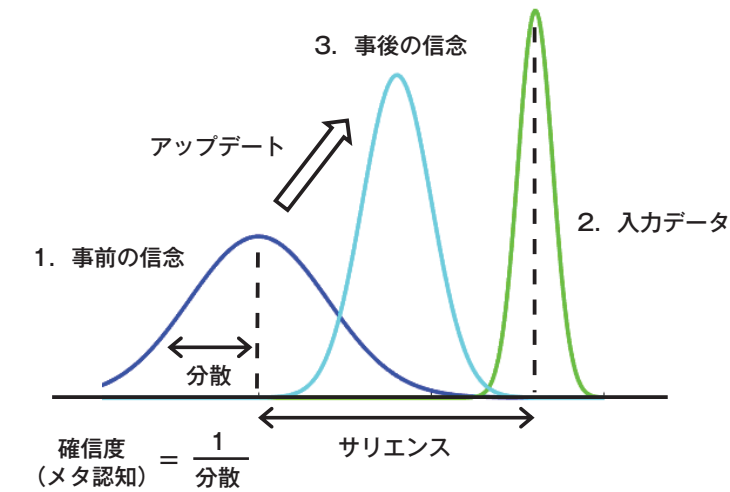


図3 ベイズ推論モデル

した新規治療法の開発により、近い将来に患者に還元したい。

利益相反

本稿に関して筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Jaspers K : Allgemeine psychopathologie. Ein leitfaden für studierende ärzte und psychologen. Verlag von Julius Springer ,Berlin, 1913 (西丸四方訳 : 精神病理学原論 . みすず書房 , 東京 , 1971)
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2022 : 1050.
- 3) Verma R, et al : Neuroimaging findings in US government personnel with possible exposure to directional phenomena in Havana, Cuba. JAMA 2019 ; 322(4) : 336-47.
- 4) Huq SF, et al : Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects. The QJ Exp Psychol A 1988 ; 40(4) : 801-812.
- 5) Garety PA, et al : Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. J Nerv Ment Dis 1991 ; 179(4) : 194-201.
- 6) Kapur S : Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003 ; 160(1) : 13-23.
- 7) Miyata J, et al : Associations of conservatism and jumping to conclusions biases with aberrant salience and default mode network. Psychiatry Clin Neurosci 2024 ; 78(5) : 322-331.
- 8) Moritz S, et al : Patients with schizophrenia do not produce more false memories than controls but are more confident in them. Psychol Med 2006 ; 36(5) : 659-667.
- 9) Koizumi A, et al : Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients. Neuroimage Clin 2020 ; 27 : 102296.
- 10) Woodward TS, et al : The Contribution of a cognitive bias against disconfirmatory evidence(BADE)to delusions in schizophrenia. J Clin Exp Neuropsychol 2006 ; 28(4) : 605-617.
- 11) Lavigne KM, et al : Functional brain networks underlying evidence integration and delusions in schizophrenia. Schizophr Bull 2020 ; 46(1) : 175-183.
- 12) Son S, et al : Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging 2017 ; 260 : 23-28.

病理の現場から

非浸潤性乳管癌に対する乳房温存術後の
放射線照射は省略できるか？

市原 周^{*1} 伊藤 典子^{*2} 森谷 鈴子^{**} 岩越 朱里^{*3} 森田 孝子^{*4}
大岩 幹直^{*5} 佐久間 貴彦^{*6} 中井 登紀子^{***} 窪田 智行^{****}
水谷 三浩[#] 稲田 健一^{##} 川崎 朋範^{###} 榎本 篤^{####}

はじめに

乳がん検診が普及し、乳がんが初期段階で発見されるようになると、術後の病理検査でも乳管外の間質における増殖が認められず、非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ ; DCIS) と診断されることが少なくない。DCIS の予後は非常に良好で、その治療において、乳房を残す治療すなわち乳房温存治療が選択されるケースが増えている。

I. 治療ガイドラインの問題点

しかし、ここに一つ困った問題がある。現在の治療ガイドライン¹⁾は、DCIS に対する乳房温存治療においては術後放射線治療を行うことを標準治療として推奨している。術後に放射線治療を追加する理由として、手術直後に実施される病理検査結果の信頼性が低いことがある。その背景には、手術により摘出された病理組織検体が病理標本作成に至るまでの処理過程において、手術時の断端が適切に病理組織標本の断端として反映されるか、という問題がある。病理検査においては、断端の状態を確認するために、調べたい面に対して直交する面で組織を切り出して病理標本が作製されているが、摘出された直後の乳腺検体は柔らかいため、重力や検体処理に使われる容器によって変形し、どこが本当の断端面なのかが不明瞭になるという問題が存在する。後述するように、これを「パンケーキ現象」(pancake phenomenon) と呼ぶ専門家がいる²⁾。そのため、摘出乳腺検体の切離面にインクを塗布して術中断端と病理標本作成時に病理医が入れるメスの断端を区別するために行われる従来の方法(インク断端)で「断端陰性」であっても、その信頼性は十分とは言えず、調べられない部位に関しての情報が無い結果、実際には乳癌が取り残されていることが一定の確率で生じる。こ

—Key words—

対側乳癌, 同側乳癌, パンケーキ現象, 真の再発

^{*1} Shu Ichihara : 名古屋医療センター病理診断科 非常勤医員
名古屋大学大学院医学系研究科 客員研究者

^{*2} Noriko Ito : 名古屋医療センター臨床研究センター
品質保証室長

^{**} Suzuko Moritani : 滋賀医科大学病理診断科 准教授

^{*3} Akari Iwakoshi : 名古屋医療センター病理診断科 病院医長

^{*4} Takako Morita : 名古屋医療センター乳腺外科 病院医長

^{*5} Mikinao Oiwa : 名古屋医療センター放射線科 医長

^{*6} Takahiko Sakuma : 豊橋医療センター病理診断科
病理専門医

^{***} Tokiko Nakai : はりま姫路医療センター病理診断科
診療科長

^{****} Tomoyuki Kubota : 総合上飯田第一病院 副院長

[#] Mitsuhiro Mizutani : 三河乳がんクリニック 院長

^{##} Kenichi Inada : 藤田医科大学病理診断科 教授

^{###} Tomonori Kawasaki : 埼玉医科大学病理学診断科 教授

^{####} Atsushi Enomoto : 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

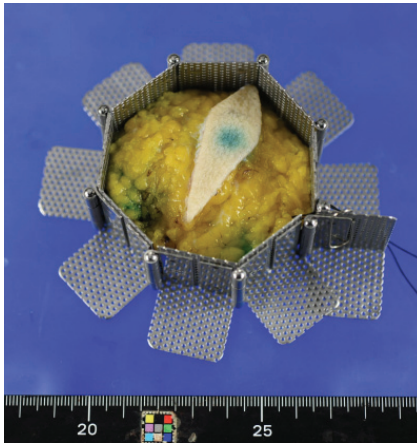


図1 標本の多角柱の形状を維持するための可変式型枠
型枠は、長方形のステンレス製プレートからなり、隣り合うプレートとの間の角度を調整できるように蝶番によって連結されている(図1)。型枠は、固定液(ホルマリン)が浸透しやすいようにパンチングメタルで出来ている。

のため、放射線照射を受けない群と受ける群とを比較した場合「インク断端陰性」であっても放射線照射を受けない群のほうが術後の再発が少ないという報告がされている。

II. 断端検索の二つの方法

一般的に言って、断端には2種類の評価方法がある。それは、断端面に対して平行に削ぐ(シェーブする)ように切り出す場合と断端面に直交するように切り出す場合である。後者は、断端面にインクをつけると、腫瘍の先端部とインクの距離を測定できることから、インク断端とも呼ばれる。通常、温存術の場合に使われるのは、インク断端のほうである。シェーブ断端の真の断端陽性・陰性の判別の正確性について、系統的に解析した研究は我々がはじめてであった。

そこで、この問題に気付いた名古屋医療センター病理医を中心とするグループは、25年前に、ポリゴン式(Polygon method)という断端全面を調べる新しいシステムチックなシェーブ断端による方法を考案し、学術誌 *Histopathology*³⁾(英文)と臨床病理⁴⁾(和文)に発表するとともに、一般医師^{5,6)}・外科医⁷⁾・病理医⁸⁾向け解説を書き、YouTubeに動画サイト^{9,10)}を作成した。

ここで紹介する研究¹¹⁾は、「シェーブ断端完全陰性ならばDCISに対する乳房温存術後放射線照射を省略できるか?」というシンプルな問いに対して、実際に我々が経験した症例を使って答え

ようとしたコホート研究である。なお、現在このポリゴン式断端検索法を採用している医療機関は、名古屋医療センターのほか、総合上飯田第一病院、三河乳がんクリニック、愛知県がんセンターなどがある。本稿の共著者は、本法の開発当時の共同研究者を含んでいる。これらの医療機関では、当然、世代交代が進んでいる。われわれの提唱する断端検索を支える理念の継承が円滑に行われているのかどうかという懸念もある。本報告が、断端検索という古くて新しい問題を考えるためのひとつのきっかけになることを期待している。

III. ポリゴン式断端検索とは

ポリゴン式断端検索のポイントは、手術で取り出した標本の変形(パンケーキ現象)を防ぐため、手術で切除した組織の境界のすべてのシェーブ断端を調べられるように可変式の型枠(図1)を使い、標本の形が多角柱になるようにすることにある。(図2)

我々が立てた仮説は、次の通りである。もし、多角柱のポリゴン式断端がすべて陰性ならば、当該DCISは完全に除去されている。それゆえ同側再発に見えるものは、真の再発(すなわち残ったDCISからのDCISあるいは浸潤癌再発)ではなく、正常のTDLU (terminal duct lobular unit: 乳腺の終末乳管と小葉を合わせた分泌機能単位)から生じた新たな乳癌である。もしこの仮説が

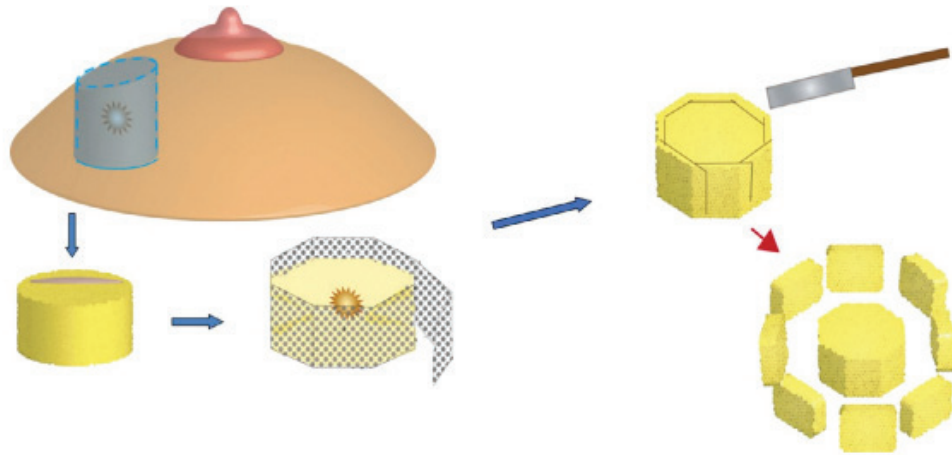


図2 ポリゴン式断端検索のフローチャート

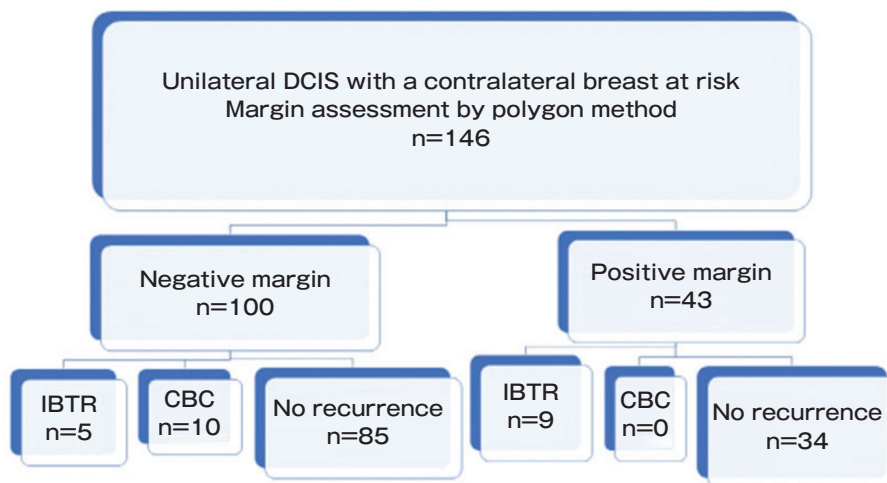


図3 フローチャート

IBTR：同側再発，CBC：対側乳癌，DCIS：非浸潤性乳管癌

正しいとすれば、同側乳癌は、対側乳癌よりも少なくなるはずである。というのは、同側乳癌と対側乳癌の比率は、正常のTDLUの量によって決まると考えられるからである。これは乳癌の多くが上外側に生ずるという理由が、単純にTDLUの数がこの領域に多いからという理屈と同じである¹²⁾。

この方法により、5～11個のブロックで標本の全周のシェーブ断端の状態が明らかとなる。ポリゴン式断端検索法によって断端陰性と判定されたDCIS 100例を、平均7.6年追跡したところ、

同側乳癌が5例、対側乳癌が10例認められた。すなわち、ポリゴン式断端検索で陰性だった場合は、同側乳癌のリスクは、対側の正常乳腺が乳癌となるリスクを下回り、同側のDCISが完全にとり除かれたことが示唆された。

146症例のDCISがポリゴン式断端検索により、陰性100例と陽性43例に判定された。(図3) 大多数の断端陽性は、末梢のシェーブ断端によるものであった。DCISの分布をマッピングしたところ、末梢のシェーブ断端陽性部位とは、よく一致していた。(図4) 末梢のシェーブ断端評価

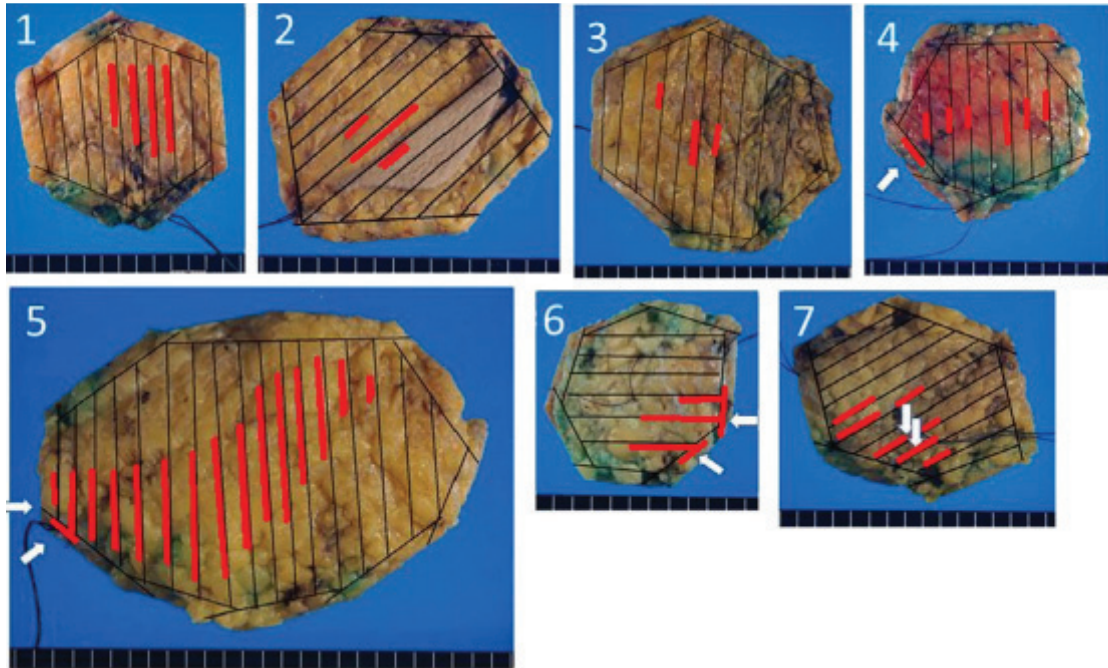


図4 ポリゴン式断端検索法で評価した温存術症例

断端陽性例の場合、赤色のバーで示された DCIS の分布は、ポリゴン式で断端陽性が判明した部位(矢印)とよく一致していた。

のために必要だったパラフィンブロック数は、5個～17個(最頻値7個)であった。80%の症例において、末梢のシェーブ断端の評価に必要なブロックは8個以下であった。以上の結果は、ポリゴン式断端検索法を用いても、パラフィンブロックは増えず、標本作成の負担増にはつながらないことを示唆する。

IV. 考 察

乳房全摘術が治療の第一選択だった1980年代前半、オランダのRoland Holland博士らは、135例の全摘乳癌について管内成分を含む癌の分布を病理学的に詳しく調べた。その結果、乳癌の約半数は、主腫瘍の縁から1cmを越えると浸潤癌、管内癌、脈管内の癌のいずれも見られない限局型乳癌(Breast carcinoma of limited extent)であると結論した¹³⁾。乳癌の約半数は、適切に外科的処置が行われれば手術のみで完全に病変を摘出することが可能であると予言した。乳がんが、遺伝的に不安定な乳腺葉を基盤として発生するこ

とを洞察した sick lobe 理論の提唱者であるスウェーデンのTibor Tot博士は、このような限局性乳がんを治療戦略上温存手術のみで治療可能な“Unifocal cancer”と分類している¹⁴⁾。

今日、画像診断の向上にともなって温存術の対象となる限局性乳がんは着実に増加している。しかしながら、現実には、標本のインク断端が陰性であっても術後放射線治療が奨励される。その理由は、真の再発の原因となる乳癌(とくに管内成分)の術後乳房内残存を精密に判定する技術が確立されていないことである。我々は、我が国に温存術が導入されて間もない25年前(2000年頃)にこの問題に気づき、ポリゴン式断端検索法を開発したが、最近になってNew England Journal of Medicine や Lancet に温存術後に例外なく放射線照射を行うことに対して疑問を呈する論文が現れていることは注目すべきである^{15,16)}。

ポリゴン式断端検索法は、乳腺組織の病理検索における「独特の難問」が存在すること示したと言えるだろう。「独特の難問」というのは

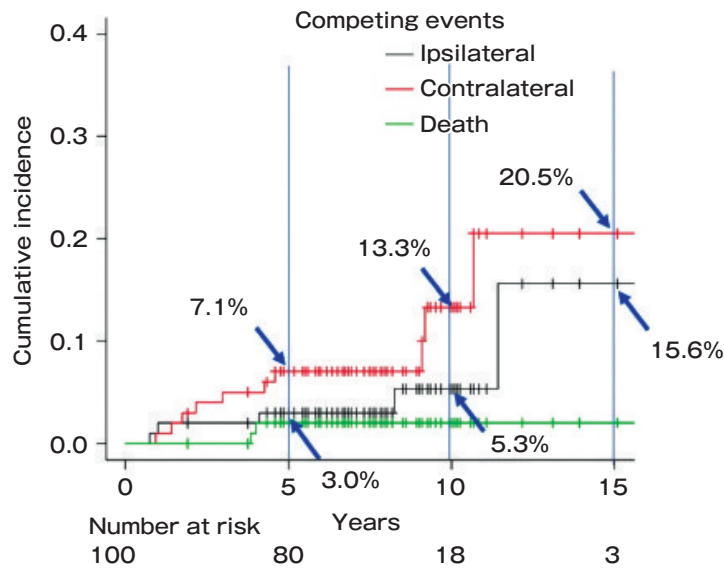


図5 同側再発と対側乳癌の累積発生数
同側再発が対側乳癌を下回ることが明らかとなった。

preanalytical (解析前)に属するもので、外科手術と病理検査の谷間に横たわり、その問題の存在自体、外科医にも病理医にも気づきにくいものであった。それは、外科医が円柱状に切除した柔らかい乳腺組織が、そのままコルク板に張り付けられてホルマリン固定されると、重力や容器の形状により変形して底面、側面の区別が不明瞭なホットケーキのような扁平な形になることである。これをアメリカの外科医 Graham らは Pancake phenomenon (パンケーキ現象) と名付けた²⁾。

新しい断端検索法の鍵となるツールは調整可能な型枠で、切除後の乳房組織の「パンケーキ現象」を防ぎ、標本を多角柱状に固定することを可能にする。このステップにより、実際の断端面から 3~5 mm の深さのシェーブ断端全体を直接観察できる切り出しができるようになり、断端に平行なシェーブ断端を俯瞰できる全周評価が可能となった。

おわりに

DCIS の場合、ポリゴン式検索法で断端陰性であれば、温存術だけで安全に治療できるとコホ

ート研究の結果から我々は考えており、本方法が広く適応されることを推奨したい。本研究は、術後同側再発を評価する対照として、同じ患者の対側乳房に発生する乳がんに着目した。両者を定量化し、比較するため、競合イベントの解析(Gray's test)を行った。2000年から2013年までの14年間に温存手術を受け対側乳房にリスクをかかえる146名のDCIS患者を中央値7.6年追跡したところ、ポリゴン断端陰性100人のDCIS患者に5例の同側乳がん(非浸潤3および浸潤2)および10例の対側乳がん(非浸潤6および浸潤4)が発生した。すなわちポリゴン断端陰性の場合、放射線照射省略にもかかわらず、10年間の累積同側乳がん発生率は5.3%であり、これは対側乳がん累積発生率13.3%の半分以下であった(図5)。ポリゴン法は、有害無益なDCIS放射線治療を回避するために有用な、われわれの知る限り、最も信頼できる方法である。

利益相反

筆頭著者は、本研究に関連するツールの特許を有している。それ以外の共著者には、申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン1治療編 2022年版 第5版「非浸潤性乳管癌に対して乳房部分切除術後に放射線療法は勧められるか」2022：398-340.
- 2) Graham RA, et al :The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002；184(2)：89-93.
- 3) Ichihara S, et al：A new method of margin evaluation in breast conservation surgery using an adjustable mold during fixation. *Histopathology* 2001；39：85-92.
- 4) 市原周, 他：New method of complete peripheral margin assessment in breast conservative surgery using an adjustable polygonal prism mould. *臨床病理* 2003 *臨床病理* 2003；51：905-909.
- 5) 市原周：乳房温存治療の病理学 病理学的断端評価の意義(解説). *医学のあゆみ* 2001；197:494-495.
- 6) 市原周, 他：乳房温存手術における断端検索の工夫 立体的型枠を用いた断端全面評価法(解説). *医学のあゆみ* 2003；207：202-203.
- 7) 市原周, 他：特集乳癌：初回治療の標準化 温存術式における断端チェック. *臨床外科* 2002；57(3)：303-312.
- 8) 市原周, 他：外科病理マニュアル：乳房温存手術のための断端評価法 - ポリゴン式断端評価法 - . *病理と臨床* 2008；26 臨増：371-376.
- 9) 名古屋医療センター：Polygon 日本語版 <https://www.youtube.com/watch?v=19g4OoXD0Ho>
- 10) 名古屋医療センター：Polygon 英語版 <https://www.youtube.com/watch?v=PoR1tibbdwI>
- 11) Ichihara S, et al：Polygon method：A systematic margin assessment for breast conservation. *Cancer Med* 2019；8(7)：3359-3369.
- 12) Lee AH：Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 2005；14：151 - 152.
- 13) Faverly DR, Hendriks JH, Holland R：Breast carcinomas of limited extent：frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001；91(4)：647-59
- 14) Tan MP, Tot T：The sick lobe hypothesis, field cancerization and the new era of precision breast surgery. *Gland Surg* 2018；7(6)：611-618.
- 15) Whelan TJ, et al：Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer. *N Engl J Med* 2023；389：612-619.
- 16) Mann GB, et al：Postoperative radiotherapy omission in selected patients with early breast cancer following preoperative breast MRI (PROSPECT)：primary results of a prospective two-arm study. *Lancet* 2024；403(10423)：261-270.

グラフ

プライマリ・ケア漢方のすすめ(2)

佐藤 寿一*

はじめに

今回のシリーズでは、プライマリ・ケアの現場で漢方診療を行う際に必要とされる「患者の証の見立て」のポイントについて解説させていただく。

患者の病態の見立てを行う際には西洋医学とは異なる漢方特有の“ものさし”を用いる。今回は、心身のアンバランスを測る基本的な“ものさし”(図1)として、陰陽(虚実・寒熱・表裏)、六病位について解説した¹⁾。今回は、気血水、および五臓についてお話しする。

I. 気血水とは

漢方では、人のからだは気血水によって成り立っていると考える(図2)。

このうち、気とは生命活動を営む根源的なエネルギーのことを表す。人は生まれつき備わっている先天の気(腎気)と生まれた後に作り出される後天の気(呼吸によって得られる宗気と飲食によって得られる水穀の気)からなる。気には、全身を栄養する營気と、体表に在って外からの病邪の侵入を防ぐ衛気とがある。

血とは營気の一部が紅色の液体である營血に変化したもので、全身に栄養を供給するとともに全身を温める。まさに西洋医学でいう血液の働きに相当する。しかし、漢方ではその働きだけではな

く、身体・臓腑を形作っているものも血であると考えられている。

水とは臓腑、筋肉、毛髪、粘膜を潤し、関節の働きを円滑にする働きを持っている。そして、水分代謝や免疫システムに係わる。全身を潤すとともに冷やす。水が生理的状态にあるときは津液と呼ばれる。一方、体のどこかに偏在し過剰な状態にある場合は痰飲と呼ばれ、その状態を水滯あるいは水毒と言う。

これら気血水が過不足なく、そして滞りなく全身を巡っている状態は健全な状態である。では、これらが失調を起こした状態にはどのようなものがあるのだろうか。

II. 気の失調

気は正常な場合は頭部から体幹を通過して四肢末端に流れていき、そこから体表に沿って頭部に戻ってくる(図3)。この生体内を流れる気が減少し不足した状態を気虚と言う。気虚では、気力の低下、倦怠感、眠気、食思不振といった症状が現れる。また、頭部から体幹に降りていく気が喉元などで流れが悪くなり、うっ滞した状態を気滞と言う。気滞では、抑うつ気分、喉のつかえ感、腹部膨満感といった症状が現れる。喉元に何か引っかかりを感じるがいろいろな検査をしても異常が見つからないという病態は、西洋医学では咽喉頭異常感症・ヒステリー球(身体症状症)と診断されるが、漢方では喉元で気がうっ滞している病態(梅核気：梅の実がのどに引っ掛かっている感覚)で気滞の証と診断する。このように、気の流れが喉

— Key words —

気血水論, 五臓, 七情内傷

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

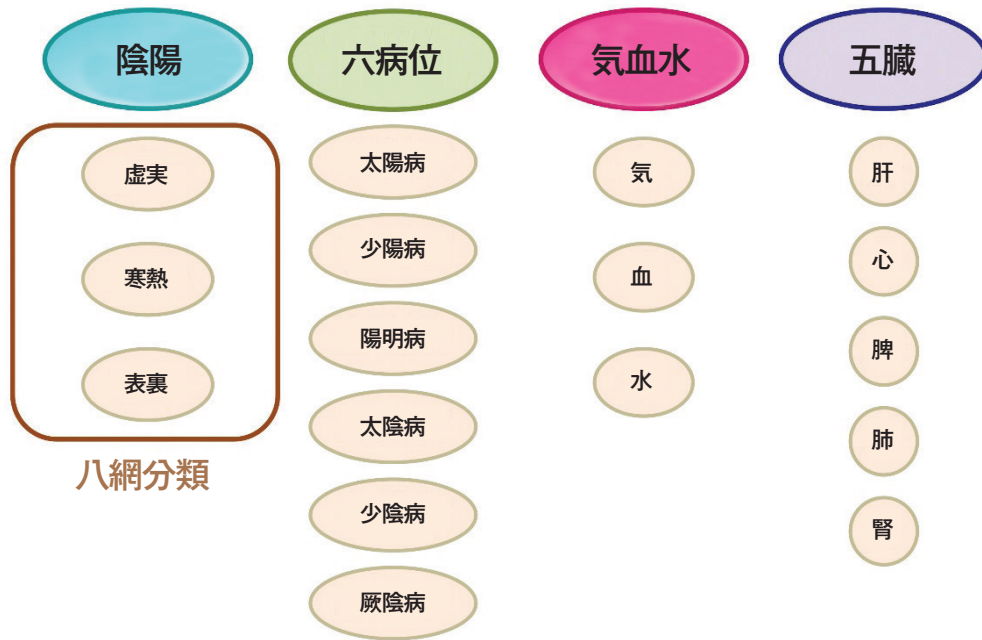


図1 心身のアンバランスを測るものさし



図2 ひとのからだと気血水

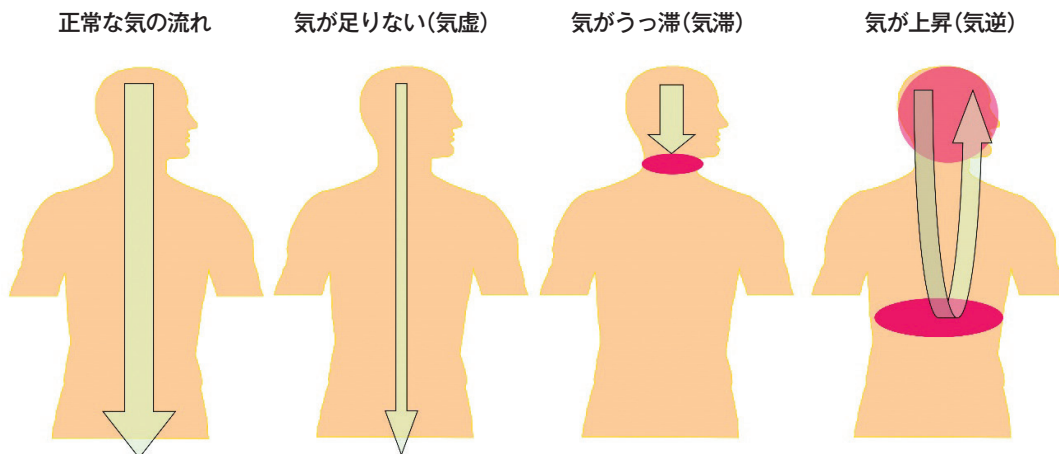


図3 正常な気の流れと気の異常

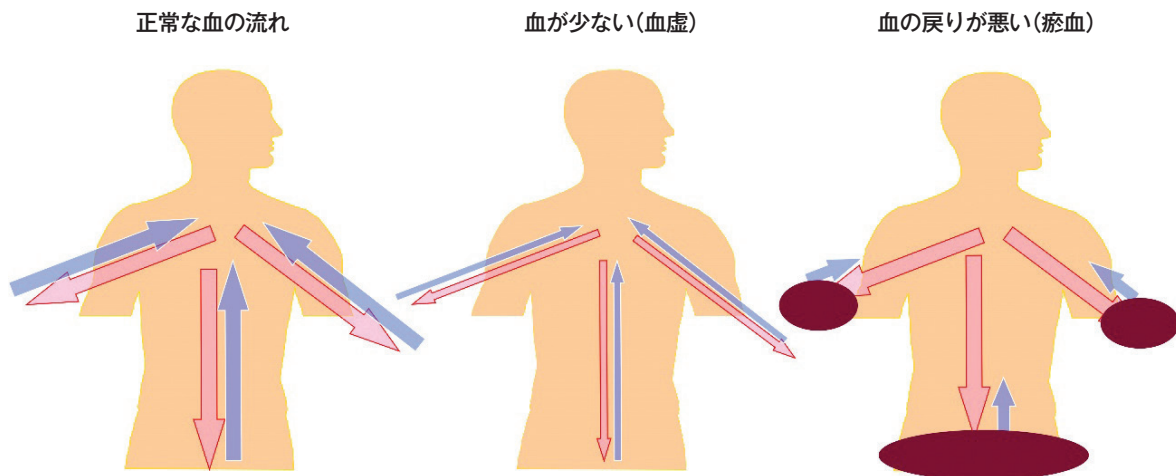


図4 正常な血の流れと血の異常

元や心窩部などで悪くなり、うっ滞し、さらにその気が逆流して上昇し頭部に戻ってきた状態は気逆きぎやくと言う。気逆では、冷えのぼせ(四肢末端は冷えるのに頭はのぼせている状態)、顔面紅潮、動悸、不安焦燥感といった症状が現れる。

Ⅲ. 血の失調

血は胸部にある心しんから出て、末梢にまで流れてゆき、末梢に栄養分を届けた後、心に戻ってくる(図4)。血が減少し不足している状態を血虚けつきょと言う。血虚では、立ちくらみ、顔色不良、倦怠感、疲労、皮膚の乾燥、脱毛、爪の変形、筋痙攣といった症状が現れる。心から末梢にまで流れていった血の戻りが悪くて末梢に血が溜まっている状態を瘀血おけつと言う。瘀血では、月経異常、下腹部の抵抗と圧痛、皮膚・粘膜が暗赤色、目のくま、腹部膨満感といった症状が現れる。

Ⅳ. 水の失調

全身の水が不足している状態を津液不足と言う。津液不足では、発熱、口渴、舌の乾燥、皮膚乾燥、乏尿、硬便といった症状が現れる。一方、水が体のどこかに偏在している状態を水滯または水毒と言う(図5)。頭部の水滯では、めまい(回転性、浮動性)、頭痛、耳鳴り、水様性鼻汁といった症状が現れる。胸部の水滯では、動悸、息切れ、咳、

腹部の水滯では、嘔気、嘔吐、下痢、頻尿、残尿感といった症状が現れる。また、四肢末梢の水滯では、浮腫、冷え、関節痛といった症状が現れる。

V. 五行説と五臓

五行説とは、古代中国に端を発する自然哲学の思想で、自然界のあらゆるものは「木・火・土・金・水」という5種類の元素からなるという説である。5つの元素は相互に助け合ったり、抑制し合ったりして互いに影響を与え合い、その生滅盛衰によって天地万物が変化し、循環するという考えである。この、助ける関係を相生そうせいと言う。木が燃えると火がおき、火からできる灰が土を肥やし、土から鉱物(金属)が生まれ、鉱物には水滴がつき、水は木を育てるという関係である。一方、抑制する関係を相克そうこくと言う。木は土から養分を吸い上げ、土は水の流れをせき止め、水は火を鎮め、火は金属を溶かし、斧(金属)は木を切るという関係である(図6)。

人もまた自然界の一部と捉え、人体の働きを五行説にあてはめ、5つに分けたものが「肝・心・脾・肺・腎」の五臓である。肝は木、心は火、脾は土、肺は金、腎は水に対応している。

五臓は西洋医学でいう、肝臓・心臓・脾臓・肺、腎臓といった臓器とは異なり、その臓器の働きよりも広い機能を含んだ概念である。五臓がお互い

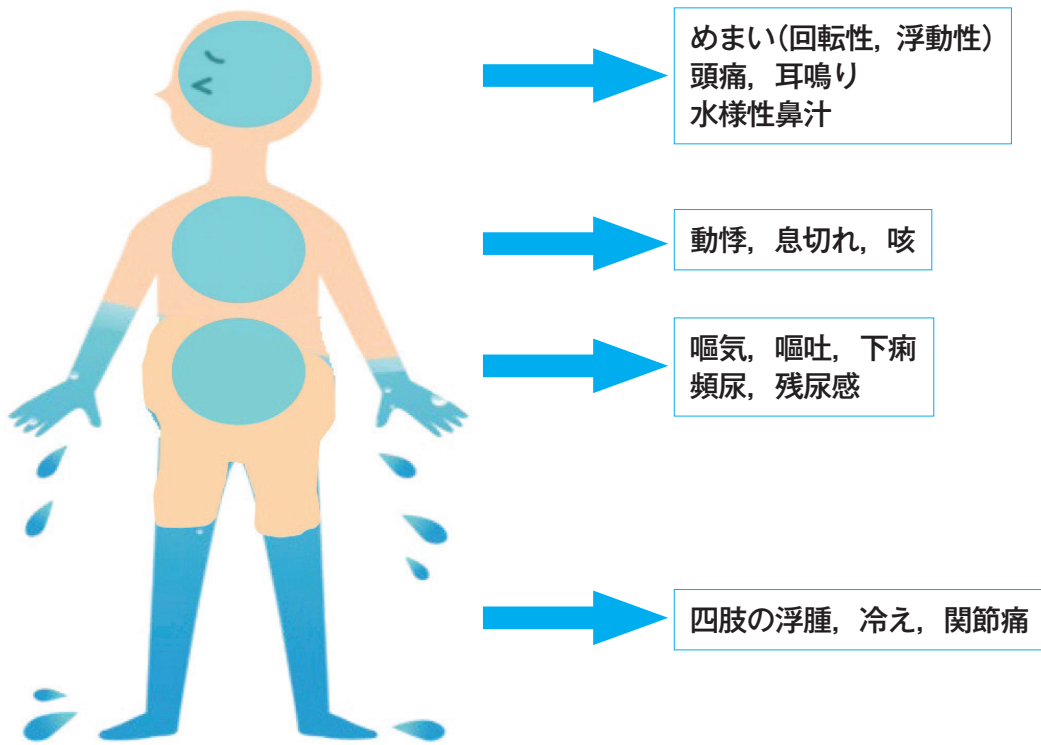


図5 水の偏在と現れる症状



図6 五行と五臓の概念図

表 1 五臓の異常と臨床症状

五臓	肝	心	脾	肺	腎
七情	怒	喜	思	憂・悲	驚・恐
主要症状	胸脇苦満 いらいら 頭痛 めまい 目の充血	動悸 息切れ 不眠 不安感	腹部膨満 食欲不振 喉のつかえ感 軟便	息切れ 声枯れ 落ち込み 倦怠感	腰痛 尿漏れ 物忘れ 思考力低下

に協力しバランスを調えることで、心身ともに健康な状態を維持することができる。

VI. 五臓と七情内傷^{しちじょうないしょう}

人間には、喜、怒、憂、思、悲、恐、驚という7つの感情がある。それぞれの感情は五臓と関連している。怒り過ぎれば肝を傷り、喜び過ぎれば心を傷り、思い過ぎれば脾を傷り、悲しみ過ぎれば肺を傷り、恐れ過ぎれば腎を傷る。この文章は、これらの感情が度を越した状況は五臓の障害を招くこと(七情内傷)を示している。過剰な七情により五臓が異常をきたした時に現れる症状を表1に示す。

以上、漢方の基本概念である気血水論および五

臓の概念について解説した。今回は、陰陽(虚実・寒熱・表裏)、六病位、気血水、五臓といった漢方特有の“ものさし”を用いて、患者の証を見立てる、すなわち患者の病態を把握したのち、どのような漢方処方を行うかについてお話をしたい。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 佐藤寿一：プライマリ・ケア漢方のすすめ. 現代医学. 公益社団法人愛知県医師会 現代医学誌 2023 ; 70(2) : 111-114.
- 2) 日本漢方医学教育協議会編：基本がわかる漢方医学講義. 羊土社, 2020.

グラフ

眼底所見「②高血圧の眼底」

谷川 篤 宏*

はじめに

本稿では高血圧性眼底所見の代表的な判定基準とその特徴を述べた上で、近年新たに提唱された基準についても「高血圧治療ガイドライン 2019」¹⁾との関連も踏まえて言及する。最後に代表的な高血圧性眼底所見を呈した症例を提示する。

I. Scheie 分類と Keith-Wagener 分類

従来から本邦では高血圧性眼底所見の判定基準として Scheie 分類(表 1)や Keith-Wagener (Baker) 分類を基にした慶大変法(KW 分類)(表 2)が広く用いられてきた。Scheie 分類は高血圧性眼底所見の重症度を評価するものであるのに対し、KW 分類は本態性高血圧において眼底所見から死亡リスクを評価するものである²⁾。しかし KW 分類で軽度と評価されても、心血管病や脳卒中の発症リスクが高くなることも報告³⁾されている。

II. Wong-Mitchell 分類と高血圧治療ガイドライン 2019

近年の大規模縦断疫学研究における高血圧・動脈硬化性眼底変化のエビデンスの蓄積から、Wong と Mitchell は眼底所見の程度を循環器疾患の発症の危険と対応させた新分類を提唱した(表

3)⁴⁾。本分類と「高血圧治療ガイドライン 2019」を参照すると、たとえ高値血圧(130-139/80-89mmHg)であっても高血圧性網膜症と判定された場合には Wong-Mitchell 分類の中等度にあたり、心血管病リスクが高いため、生活習慣の修正に加えて直ちに降圧治療を考慮すべき状態となる。表 3 には Wong-Mitchell 分類と Scheie 分類、KW 分類の比較も示す。日本人間ドック・予防医療学会と日本眼科学会から提言された眼底健診判定マニュアル⁵⁾でも述べられているように、今後、エビデンスに基づいた循環器検診における眼底検査をめざす上で Wong-Mitchell 分類のような分類を用いることが必要になると考えられる。

症例

64 歳の男性

主訴：眼科検診

既往歴：腎機能低下、単純性肥満、腎結石

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：高血圧緊急症として、精査加療目的で緊急入院した際、眼底検査目的で眼科を受診した。患者本人は見え方についてはとくに異常を感じない。

初診時所見：血圧：朝 189-204/107-132mmHg, 夕 186-194/107-125mmHg

視力は右裸眼 0.5 (矯正 1.0), 左裸眼 0.4 (矯正 1.0)。眼圧は右 12mmHg, 左 10mmHg であった。細隙灯顕微鏡検査にて両眼に軽度の白内障がみられた。眼底検査では両眼に網膜出血や軟性白斑に加えて左眼には視神経乳頭の出血と浮腫が認められ、高

— Key words —

Scheie 分類, Keith-Wagener 分類, Wong-Mitchell 分類, 高血圧性網膜症

* Atsuhiko Tanikawa: 藤田医科大学ばんだね病院眼科 教授

表1 Scheie 分類

Scheie	硬化性変化(S)			高血圧性変化(H)		
	硬化性血管の特徴	特定健診 code	判定	高血圧による血管の変化	特定健診 code	判定*
0		1	A		1	A
1	動脈血柱反射が増強している。軽度の動静脈交叉現象がみられる。	2	B	網膜動脈系に軽度のびまん性狭細化をみるが、口径不同は明らかでない。動脈の第2分枝以下ではときに高度の狭細化もあり得る。	2	B
2	動脈血柱反射の高度増強があり、動静脈交叉現象は中程度となる。	3	B	網膜動脈のびまん性狭窄は軽度または高度、これに加えて、明白な限局性狭細も加わって、口径不同を示す。	3	C
3	銅線動脈、すなわち血柱反射増強に加え、色調と輝きも変化し、銅線状となる。動静脈交叉現象は高度となる。	4	C	動脈の狭細と口径不同はさらに著明となって、糸のように見える。網膜面に出血と白斑のいずれか一方、あるいは両方が現れる。	4	D2
4	血柱の外観は銀線状(銀線動脈)ときには白線状となる。	5	C	第3度の所見に加えて、種々な程度の乳頭浮腫がみられる。	5	D2

*年齢、動脈硬化リスクファクターを考慮して選定していただきたい。

判定区分 A：異常なし，B：軽度異常問題なし，C：要経過観察，D：要医療(D2：要精査)，E：治療中

表2 Keith-Wagener 分類(慶大変法)

眼底病名	分類	眼底所見	特定健診 code	判定*	
眼底正常		SOH0 所見なし	1	A	
	I 群	細動脈の軽度の狭細および、硬化(Scheie 変法 I)	2	B	
高血圧性眼底	II 群	a	動脈硬化明らかとなり(Scheie 変法 II 以上)狭細も I 群に比し高度となる。	3	B または C
		b	上記に加えて、動脈硬化性網膜症または網膜静脈閉塞がみられる。	4	D2
	III 群	著明な硬化性変化に加えて血管攣縮性網膜症がある。網膜浮腫、綿花状白斑、出血が認められ、動脈狭細化が著しい。	5	D2	
	IV 群	上記 III 群の所見に加えて、測定可能の程度以上の乳頭浮腫がある。	6	D2	

*年齢、動脈硬化リスクファクターを考慮して選定していただきたい。

判定区分 A：異常なし，B：軽度異常問題なし，C：要経過観察，D：要医療(D2：要精査)，E：治療中

血圧性網膜症と診断された(図1左)。

精査にて二次性高血圧は否定され、本態性高血圧の悪性高血圧症化として、アンジオテンシン変換選択性阻害剤、 α 遮断剤による降圧治療が開始された。その後血圧コントロールは順調で、1年後の血圧は125-135/80-95mmHgだった。その時

の眼底検査では網膜出血や軟性白斑、視神経乳頭の出血と浮腫も消失していた(図1右)。

おわりに

「網膜血管の高血圧・動脈硬化性変化は、心血管疾患や脳卒中発症の予測につながる有用な情報に

表3 Wong-Mitchell による高血圧に関わる網膜血管病変分類と Keith-Wagener 分類, Scheie 分類との対応表

重症度分類	所見	全身疾患との関連	判定*	Keith-Wagener 分類	Scheie 分類**
なし	所見なし	なし	A	0 群	H0S0
軽度	網膜細動脈のびまん性狭細, 網膜細動脈の局所狭細化・口径不同, 動静脈交叉現象, 反射亢進・混濁 (銅線動脈)	脳卒中, 非症候性脳卒中, 冠動脈疾患, 循環器死亡の危険上昇あり(オッズ比1~2)	B または C	I/II 群	H0S1~4 H1S0~4 H2S0~4
中等度	網膜出血(斑状, 点状, 火炎状), 毛細血管瘤, 綿花状白斑, 硬性白斑などの網膜症所見	脳卒中, 非症候性脳卒中, 認知低下, 循環器死亡の危険高い(オッズ比2以上)***	D2	III 群	H3S0~4
重度	網膜症所見に加えて乳頭浮腫	循環器死亡の危険が高い	D2	IV 群	H4S0~4

*年齢, 動脈硬化リスクファクターを考慮して選定していただきたい。
 **高血圧がない場合でも網膜血管病変がみられることがある。正常高値血圧者であってもこのような網膜血管病変がある場合や, 将来の高血圧や循環器疾患の発症に血圧とは独立した関連があるとの報告もある。年齢, 血圧以外の動脈硬化リスクファクターを考慮して選定していただきたい。
 ***「高血圧治療ガイドライン2019」で「脳心血管病に対する予後影響因子」の「B. 臓器障害/脳心血管病」の眼底「高血圧性網膜症」に相当する。この所見があれば「診察室血圧に基づいた脳心血管リスク層別化」の「リスク第三層」, すなわち脳心血管病リスクが高く, 生活習慣の修正に加えて直ちに高圧治療を考慮すべき所見となる。
 判定区分 A: 異常なし, B: 軽度異常問題なし, C: 要経過観察, D: 要医療(D2: 要精査), E: 治療中

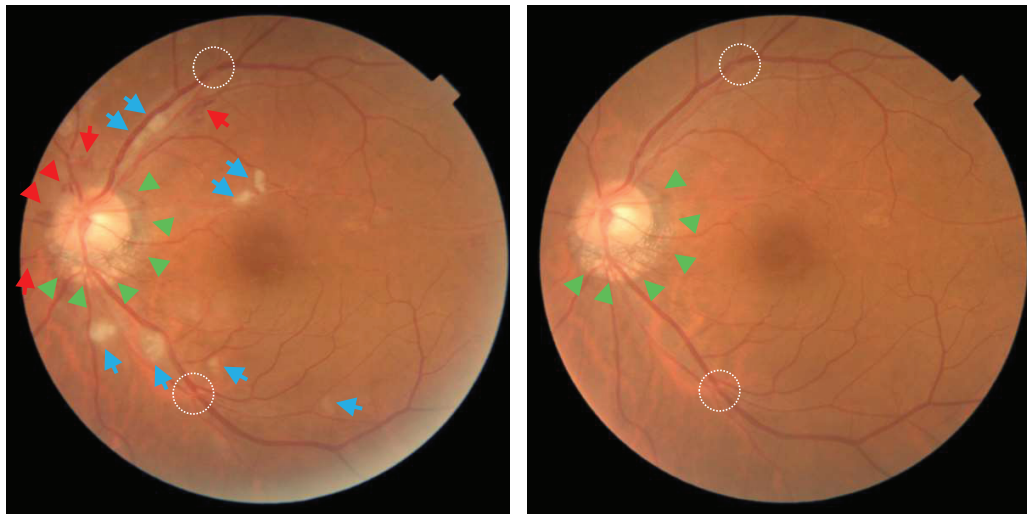


図1 本態性高血圧の悪性高血圧症化として加療された64歳男性の左眼眼底所見の変化
 左: 初診緊急入院時: 動脈血柱反射の増強, 中等度の動静脈交叉現象(白破線内)に加えて, 網膜出血(赤矢印)と散在する軟性白斑(青矢印), 視神経乳頭の一部浮腫と出血(赤矢頭)がみられ, Keith-Wagener 分類(慶大変法) IV 群, Wong-Mitchell 分類重度の状態と考えられる。視神経乳頭辺縁の灰白色三日月状の部分(緑矢頭)と呼ばれる網脈絡膜の萎縮で, 近視眼によく見られる所見である。
 右: 初診から1年後: 動脈血柱反射や動静脈交叉現象はほぼ不変だが, 網膜出血, 軟性白斑, 乳頭出血と乳頭浮腫は消失している。

なりえる」と本誌前号のグラフ：眼底検査総論で平野が述べたように⁶⁾, 近年の大規模縦断疫学研究における高血圧・動脈硬化性眼底変化のエビデンスの蓄積から, Wong-Mitchell 分類が提唱され

るに至った。本分類と「高血圧治療ガイドライン2019」を参照することで心血管病や脳卒中の発症リスクの予測や, 治療介入のタイミングの適正化がなされることを期待する。

利益相反

本論文に関して著者に開示すべき COI 状態はない。

文献

- 1) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版，東京，2019.
- 2) 川崎良：眼底検査の方法 高血圧症に伴う眼底変化・糖尿病による眼底変化. 日本循環器病予防学会誌 2021；56 (3)：226-32.
- 3) Jiaqi Li, et al：Mild hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular disease: The Suita Study. J Atheroscler Thromb 2022；29(11)：1663-1671.
- 4) Wong TY, et al：Hypertensive retinopathy. N Engl J Med 2004；351: 2310-2317.
- 5) 人間ドック学会：眼底健診判定マニュアル. 2024 年 5 月 7 日 閲覧, <https://www.ningen-dock.jp/ningendock/pdf/Fundus-JSND.pdf>
- 6) 平野耕治：眼底検査総論. 現代医学. 公益社団法人愛知県医師会 現代医学誌 2023; 70(2)：115-119.

グラフ 皮疹の見方

水疱を呈する疾患

榑原代幸*

内容紹介

皮膚の症状のなかで水ぶくれを生じる皮疹を水疱という。水疱の種類や特徴を知ることによって、それを生じる疾患と結びつけることができると診断に近づくことができる。

本稿では、水疱の特徴による水疱の種類・分類ならびに経過による疾患の範疇を述べ、各論では日常診療で比較的良好に見かける疾患や特徴的な疾患を挙げて解説する。

はじめに

皮疹は目で認識しやすい変化なので、患者から訴えの多い病状である。皮膚に変化をきたす病状の中で水疱を呈する病変は紅斑や丘疹などと比べると少ないが、特徴的な皮疹でありその皮膚症状から診断に近づきやすいことが多い。どの皮疹にもバリエーションがあり診察時に典型的な皮膚症状を呈しているわけではないが、その当たりをつけることができれば診療の役に立つ。

I. 水疱について

1. 水疱とは

透明な水様性の内容をもつ皮膚の隆起で、直径5mm以上のものを水疱、それ未満の大きさのものを小水疱という¹⁾。

2. 水疱の種類・分類

1) 内容物による名称

内容物の成分は血漿成分や細胞成分などが主であるが、とくに血液を含んで紅色を呈するものを血疱という²⁾。水疱の内容物が血漿成分であるとフィブリンを多く含み、時間の経過とともにゲル状に変化する³⁾。また、漿液性の水疱内容物がのちに膿性(膿性水疱)または血性(血疱)となることがある⁴⁾。

2) 水疱蓋の状態による分類

水疱の天蓋である被膜が弛んでいるものを弛緩性水疱という。病理学的には表皮有棘細胞の解離による表皮内水疱で、破れやすい特徴がある。疾患としては天疱瘡、伝染性膿痂疹などが挙げられる。

一方、水疱の天蓋である被膜が厚く、緊満(張)している水疱は緊満性水疱と呼び、病理学的には表皮下水疱である。被膜が厚いため弛緩性水疱と比べ水疱は破れにくく、内容物がたまり水疱は緊満する。表皮下水疱を呈する疾患としては類天疱瘡や疱疹状皮膚炎などがある。

ウイルス性水疱はしばしば中央に陥凹(中心臍窩)を伴い、痘瘡様水疱という。手掌足底などでは表皮内の隆起のない小水滴として見え、汗疱状水疱と表現する。

角層内に見られるものを角層下水疱と呼び、落葉状天疱瘡などでみられる¹⁾。

—Key words—

皮疹, 皮膚病変, 水疱

* Noriyuki Sakakibara : 旭ろうさい病院皮膚科 主任部長 / 愛知県皮膚科医会 理事

表 1 水疱を生じる代表的な皮膚疾患

分類	主な疾患
湿疹・皮膚炎	接触皮膚炎
紅皮症	Stevens-Johnson 症候群
薬疹	固定薬疹, 中毒性表皮壊死症 (TEN)
血管炎	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
膠原病	水疱型エリテマトーデス
物理・化学的皮膚障害	熱傷, 凍瘡, 褥瘡
光線性皮膚疾患	日光皮膚炎, 種痘様水疱症
水疱症	尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, 水疱性類天疱瘡, 疱疹状皮膚炎, 表皮水疱症
角化症	表皮融解性魚鱗癬
代謝異常症	先天性骨髄性ポルフィリン症, 晩発性皮膚ポルフィリン症
母斑症	色素失調症
感染症	水痘, 帯状疱疹, 単純ヘルペス, 手足口病
動物などによる疾患	虫刺症

文献3)引用, 改変

II. 水疱を呈する疾患

水疱を生じた原因は診断と治療に直結するため, その原因の検討は重要である。急性の経過であれば, 物理・化学的要因や感染性などが考えやすく, 慢性の経過であれば水疱症や血管炎, 代謝異常症などが考えられる。水疱を生じる代表的な疾患を表 1 に示す³⁾。

III. 各論(代表的な疾患, 症状, 鑑別疾患など)

1. 異汗性湿疹

湿疹の一型である。典型像は, 手足や手足指に単房性から多房性の小水疱を生じる(図 1)。教科書的には搔痒が強いと記載があるが, 搔痒を生じないこともある。白癬との鑑別を要する。

2. 熱傷

温熱による皮膚障害である。熱傷の皮膚への深さでの分類で第 2 度熱傷では水疱, 紅斑, 色素沈着, びらん, 潰瘍などを生じる(図 2)。受傷の記憶があれば診断は難しくない。(遠)赤外線ヒーター, ホットカーペット, 湯たんぽなどによる熱

傷のときに, 患者は受傷したと思っていないこともあり, こちらから問診を追加することにより診断に至ることがある。

3. 尋常性天疱瘡

表皮細胞の細胞間接着分子であるデスマogleイン 1 やデスマogleイン 3 に対する自己抗体を生じる自己免疫性疾患である。臨床像は, 口腔粘膜の難治性びらん, 皮膚病変としては弛緩性の水疱と難治性びらんなどを生じる。

4. 水疱性類天疱瘡

皮膚の基底膜部のヘミデスモソームを形成している BP180 (XVII 型コラーゲン) の NC16a ドメインや, BP230 蛋白に対する自己抗体によって生じる。臨床像としては緊満性の水疱と搔痒の強い浮腫性紅斑を呈することが多い(図 3)。完成された臨床像を見ればこの疾患を思い浮かべることは難しくない。しかし病初期の場合, 皮膚搔痒のみ, あるいは湿疹様症状や腫れぼったい紅斑を呈することがあり, この時期の診断は難しい。



図1 83歳女性 左手掌 異汗性湿疹
直径1mm前後の平らからやや盛り上がる小水疱と鱗屑がある(筆者提供)



図2 27歳男性 左手首 熱傷
熱い油がかかって受傷 緊満性水疱と紅斑、色素沈着がある(筆者提供)

5. 帯状疱疹

水痘罹患後、一般には数年以上して神経節に潜伏していた水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化により生じる疾患である。右もしくは左のみの一側の神経支配領域に沿って紅斑、浮腫性紅斑、小水疱、疼痛を呈する特徴がある。皮疹を呈すればこの疾患の診断はし易いが、疼痛だけの症状のときはごく初期の帯状疱疹かごく軽症の帯状疱疹か、他の疾患か判断が難しい。水疱を含めた皮疹の分布・配列でこの疾患を考えるが、限局性の小水疱を生じたときは単純疱疹や虫刺症、接触皮膚炎などとの鑑別が必要となる(図4)。水疱から水痘・帯状疱疹ウイルス抗原を検出するキットがあり診断に役立つが、古い水疱からの抗原検査では陰性になることがある。

6. 単純疱疹

単純ヘルペスウイルスによるウイルス感染症である。口唇や口囲、外陰部や殿部などに小水疱を呈することが多い。繰り返すことも多く、経過と臨床症状から診断に至ることが多い。手指に単純ヘルペス感染を生じるヘルペス瘰癧や、帯状疱疹

の皮疹が一部の領域のみに小水疱を呈したときなどは、診断が難しい。水疱から単純ヘルペス抗原を検出するキットがあり診断に役立つ。

7. 白癬

白癬は白癬菌による感染症である。臨床症状として、掻痒、角質肥厚、亀裂、紅斑、水疱、びらん・潰瘍などその皮疹は多彩である。一方、手足などに水疱を生じたときは、この疾患を考えるに難くない。異汗性湿疹と似た臨床症状でもあり、鑑別を要する。異汗性湿疹を生じたあとに白癬を続発することも多く、注意を要する。

8. 虫刺症

虫刺症は虫(昆虫やダニなど)の毒棘や針などによって皮膚に異物が侵入し、皮膚症状を呈する疾患の総称である。虫刺症によっては水疱、小水疱を呈するものもある(図5)。水疱を作らず紅斑や丘疹を作ることも多い。患者の反応性と虫の毒によって皮膚の反応はかなり異なることがある。



図3 83歳女性 右足背 水疱性類天疱瘡
緊満性水疱があり周囲にわずかに紅斑がある(筆者提供)



図4 9歳女児 左前腕内側 帯状疱疹
この部分のみに皮疹を生じたため、単純ヘルペス、接触皮膚炎、虫刺症などが鑑別に挙げられた(筆者提供)

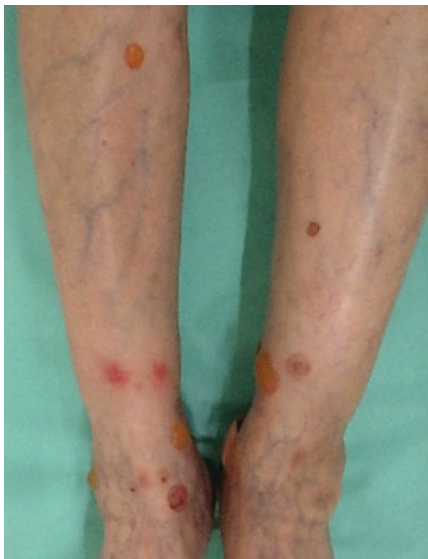


図5 83歳女性 両下腿 猫ノミによる虫刺症
猫を数匹飼っていてノミが跳ねていた1年前の夏にも同様の症状があった(筆者提供)



図6 96歳女性 両下腿
うっ血性心不全があり浮腫が続き、その後水疱を生じた(筆者提供)

9. 浮腫に伴う水疱

多くは浮腫をきたした下腿に水疱を生じることが多い。やや小さな水疱が散在することもあれば大きな水疱を生じることがもある(図6)。全身の皮

膚の浮腫をきたしているときは、四肢体幹に水疱をきたすこともある。浮腫をほとんど呈していない下腿に水疱を呈することもある。

おわりに

患者や患者周囲の人は水疱ができたり水疱が破れたりすると恐怖感を持つことがあり、訴えが強くなることがある。水疱が破れたり、水疱を呈していないが皮膚のびらん潰瘍からの滲出液が出たときに、膿が出たということもある。また、浮腫があったり腫れぼったい紅斑を水が溜まったと表現する人もいる。患者や患者周りの人の言っている皮膚の変化が本当に水疱であるのかそうでないのかを見定める必要がある。

水疱は特徴的な皮疹で診断の役に立つ症状である。一方、水疱を生じる疾患はかなり多くある。水疱を生じる疾患を網羅することは難しいが、日常診療でよく見かける疾患はある程度限られてく

る。典型的な臨床症状とバリエーションを思い浮かべることによって、診断と治療に結びつける一助になれば幸いである。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 岩月啓氏, 他: 標準皮膚科学 第11版. 医学書院, 東京, 2020; 45-46.
- 2) 清水宏: あたらしい皮膚科学 第3版. 中山書店, 東京, 2018; 67.
- 3) 宮地良樹, 他: 皮膚疾患診療実践ガイド 第3版. 文光堂, 東京, 2022; 18-19.
- 4) 西山茂夫: 皮膚病アトラス 第5版. 文光堂, 東京, 2004; 24-27.

グラフ ECG の読み方(7)

見逃した心電図 — 急性冠症候群の診断における課題と改善策 —

渡邊 英一*

内容紹介

急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) には不安定狭心症, ST 上昇型急性心筋梗塞, 非 ST 上昇型急性心筋梗塞が含まれる。この中で特に ST 上昇型急性心筋梗塞はポンプ失調や致死性不整脈などを併発した場合は致命的となるため, 救命のためには迅速で正確な診断と治療が鍵となる。しかしながら, 受診時に症状が消失している場合や心電図 ST 変化が目立たない場合などは, 診断に至らず治療が遅れることがある。急性心筋梗塞を見逃して帰宅させた場合の死亡率は 25~33% に上るため, 訴える症状や検査結果を総合的に解釈し, ACS を見逃さない努力が必要である¹⁾。今回は心電図変化に気づかず, 治療までに時間を要した症例を提示する。

はじめに

ACS の救命には迅速な診断と治療を要するが, 症状の性状や患者背景, 検査結果の解釈などに手間取り, 診断に至らないこともある。米国の大病院や救急病院の統計では, 急性冠症候群の見逃し率は 1.9%~8% とされるが¹⁾, 日本の実態は不明である。

— Key words —

胸痛, ST 上昇, ST 低下, 不整脈

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

I. ACS の症状, 心電図変化と診断

図 1 に ACS が疑われる患者の症状, 心電図変化と診断についてまとめた。図 2 に検査と処置のフローチャートを示した。胸痛の広がりや性状と検査結果を組み合わせることで, ACS を見逃すリスクを最小限に抑えることが望まれる。

II. 症例

以下に救急外来などで経験した症例を提示する。

1. 前壁梗塞(図3)

完全右脚ブロックを合併していたため胸部誘導の ST 上昇に気づかなかった。

2. 前壁梗塞(図4)

狭心痛を認めるたびに心電図が記録されていた。陰性 U 波や T 波終末部の陰転が見られていたが, ST 上昇型急性心筋梗塞となるまで循環器医の受診は勧められなかった。

3. 下壁梗塞(図5)

肢誘導は低電位のため判読が難しいが II, III, aVF で軽度の ST 上昇を認める。V5, V6 でも ST 上昇を認める。

4. 下壁梗塞(図6)

受診時の心電図では II, III, aVF で軽度の ST 上昇を認める(A)。心筋トロポニンの結果待機中

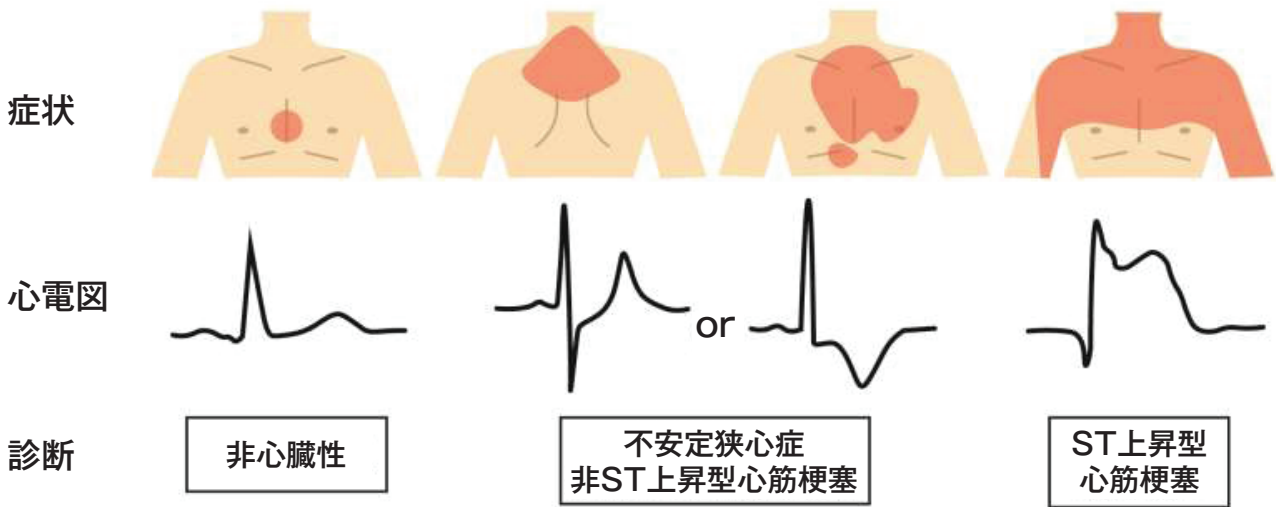


図1 ACS が疑われる患者の症状、心電図変化と診断

初期評価は、臨床症状、バイタルサイン、12誘導心電図、および心筋トロポニンなどを統合して行う。非心臓性の胸痛は、局所的で一過性であったり、逆に長時間続くと訴える。不安定狭心症や非ST上昇型心筋梗塞では前胸部、喉、胃部などに不快感を訴える。心電図ではST低下や陰性T波などの虚血性変化を認める。心筋炎、たこつぼ心筋症、または頻脈性不整脈なども不安定狭心症様の症状を訴えることがある。ST上昇型心筋梗塞では前胸部、頸部、上腕など広い範囲に不快感や放散痛を訴える。冷汗、嘔吐、失禁などを伴うこともある。大動脈解離や肺塞栓症が示唆された場合は、Dダイマーや胸部造影CTも追加実施する。ACS：急性冠症候群。

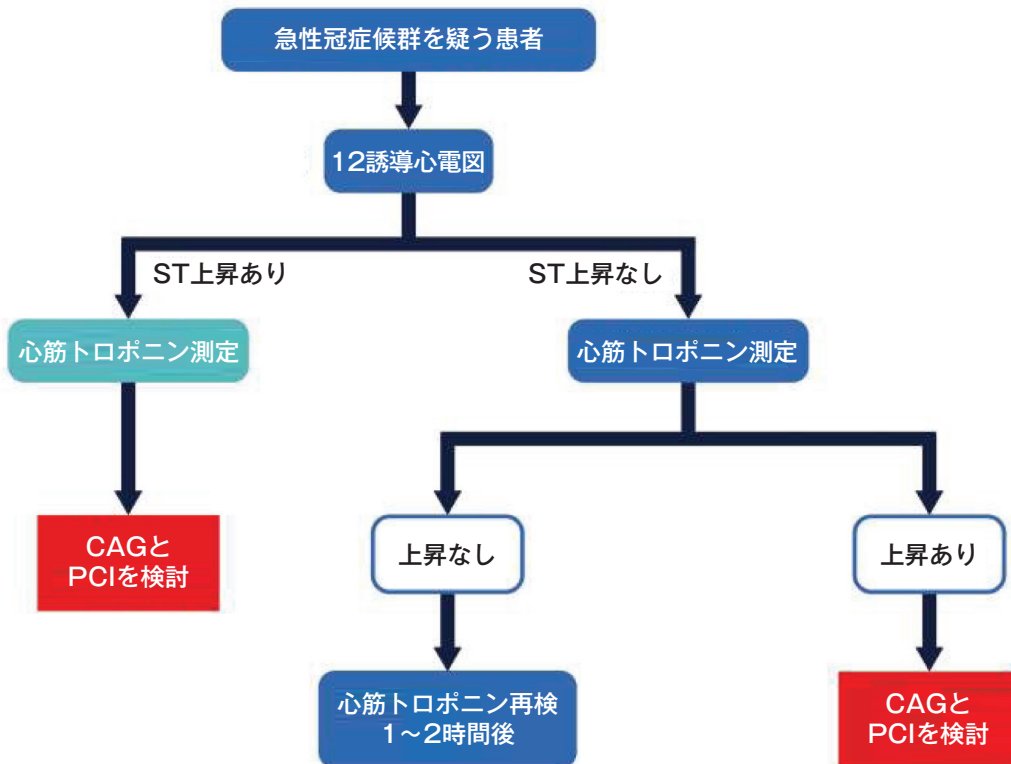


図2 ACS が疑われる患者における検査と処置のフローチャート

12誘導心電図と心筋トロポニンを測定する(トロポニンIとトロポニンTは問わないが高感度測定を推奨する)。ST上昇型急性心筋梗塞の場合は、心筋トロポニン値の結果を待たずに冠動脈造影検査(CAG)と経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を検討する。非ST上昇型急性冠症候群においては、初回心筋トロポニンの上昇を認めた場合はCAGやPCIを考慮する。冠疾患リスクが高い場合は早期に施行するが、冠疾患リスクが低い場合は待機的に行う。初回心筋トロポニンの上昇がない場合は、初回検査から1~2時間後に再検し、前値と比べて上昇を認めた場合はCAGやPCIの適応である⁶⁾。CAG：冠動脈造影検査, PCI：経皮的冠動脈インターベンション

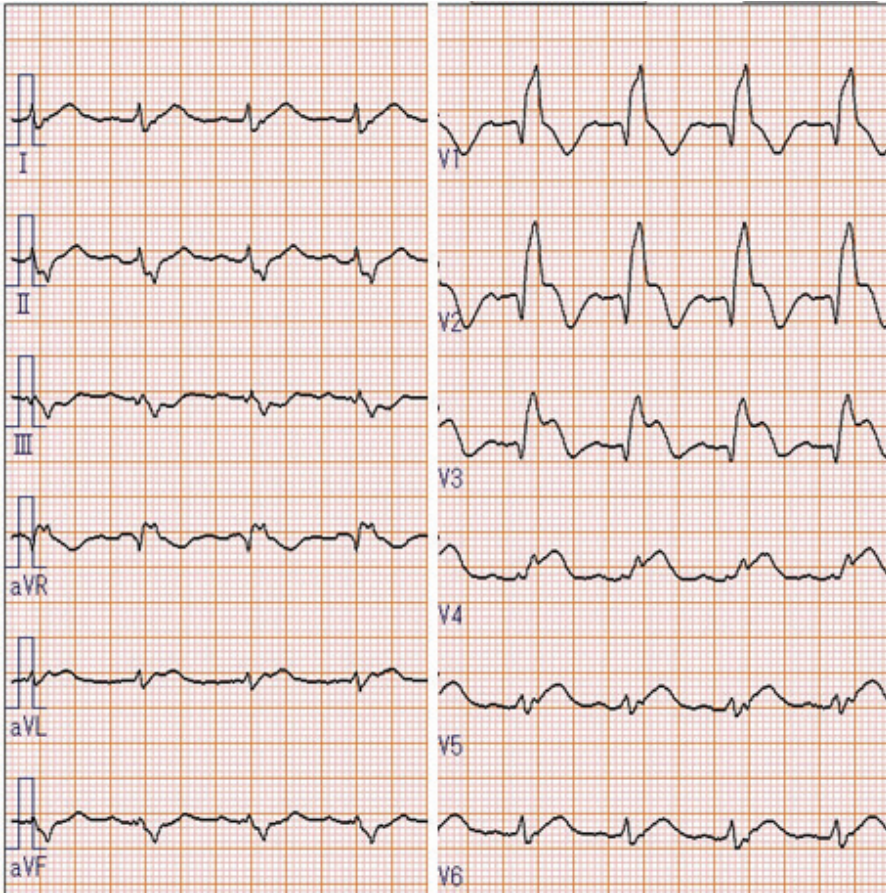


図3 ST 上昇型急性前壁心筋梗塞

V1-V6でST 上昇を認め、V1-V3ではQ波を認める。完全右脚ブロックもあることより、胸部誘導のST 上昇に気づかれなかったと思われる

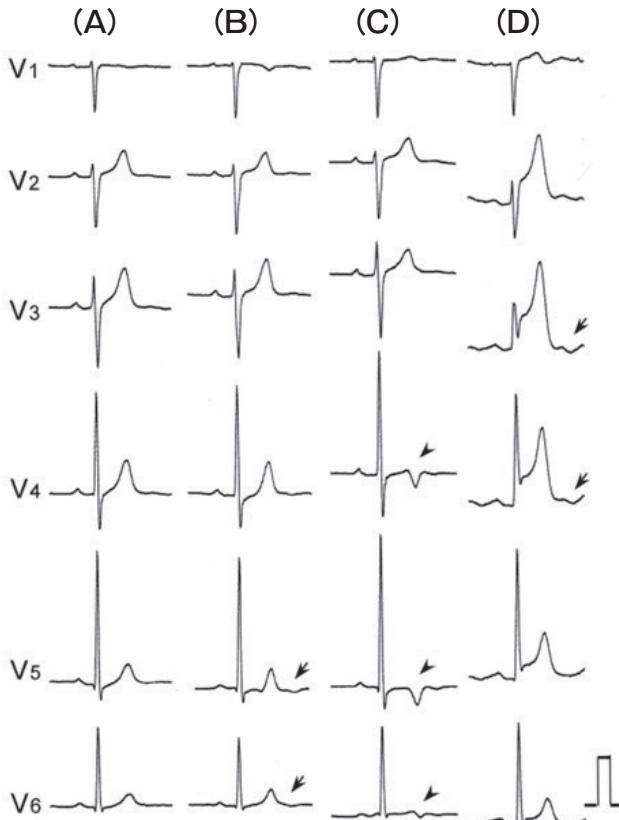


図4 ST 上昇型急性前壁心筋梗塞発症までの心電図変化

(A)発症1年前の定期健診時

(B)発症2か月前に胸部違和感があった。(A)と比べてV3-V6で左右対称性のT波を、またV5、V6では陰性U波を認める(→)

(C)発症20日前。V3-V5で2相性T波を認める(▶)

(D)発症日。V1-V5でST 上昇を認め、V3、V4では陰性U波を認める(→)

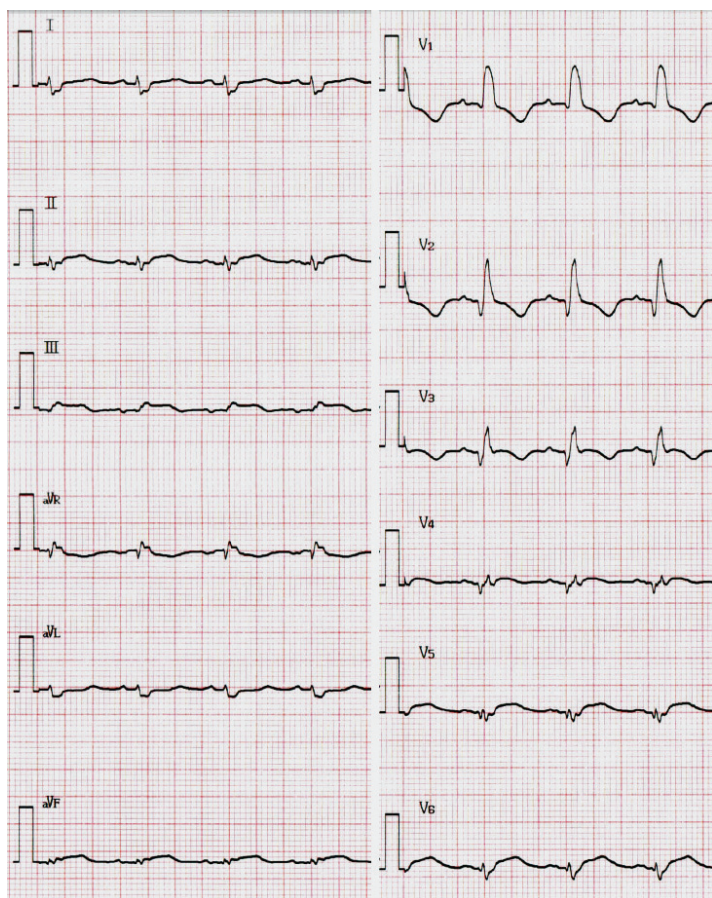


図5 ST 上昇型急性下壁心筋梗塞

脱力を主訴に来院した。II, III, aVF と V5, V6 で軽度の ST 上昇を認める。V2-V5 では Q 波を認める。心筋トロポニンの結果待ちだったが通りかかった循環器医が ST 上昇型急性下壁心筋梗塞と診断した

に強い胸痛を訴えたために記録された心電図で II, III, aVF の ST 上昇に気づかれた(B)。

5. 後壁梗塞(図7)

胸痛を主訴に他院を受診した際の心電図では II, III, aVF で陰性 T 波と V1-V5 で ST 上昇と T 波の尖鋭化を認める。この翌日に紹介受診となった。

Ⅲ. 心筋梗塞発症前にみられた心電図所見

私たちは急性心筋梗塞で受診した症例を対象にして、心筋梗塞発症前の不安定狭心症(梗塞前狭心症)の心電図を解析した(図8)²⁾。狭心痛を主訴に他院を受診して記録されていたものであり、特徴的な T 波や ST 部分の変化や、U 波の出現を認めるものがあつた。

Ⅳ. 見逃す背景

ACS を見逃す要因を表 1 に示す^{1,3)}。冠疾患リスクの低い場合や、非特異的な症状であったり、他臓器症状を訴える場合などは鑑別診断から ACS が抜け落ちる。また、不整脈や脚ブロックがみられる場合も ST 上昇を見逃しやすい。

おわりに

急性心筋梗塞を見逃して帰宅させた場合の死亡率は 25~33% に上るため、訴える症状や検査結果を総合的に解釈し、ACS を見逃さない努力が必要である¹⁾。近年、人工知能を用いた心電図診断により、CAG や PCI を要する急性心筋梗塞を高い確率で検出できることを示す研究が報告されている^{4,5)}。

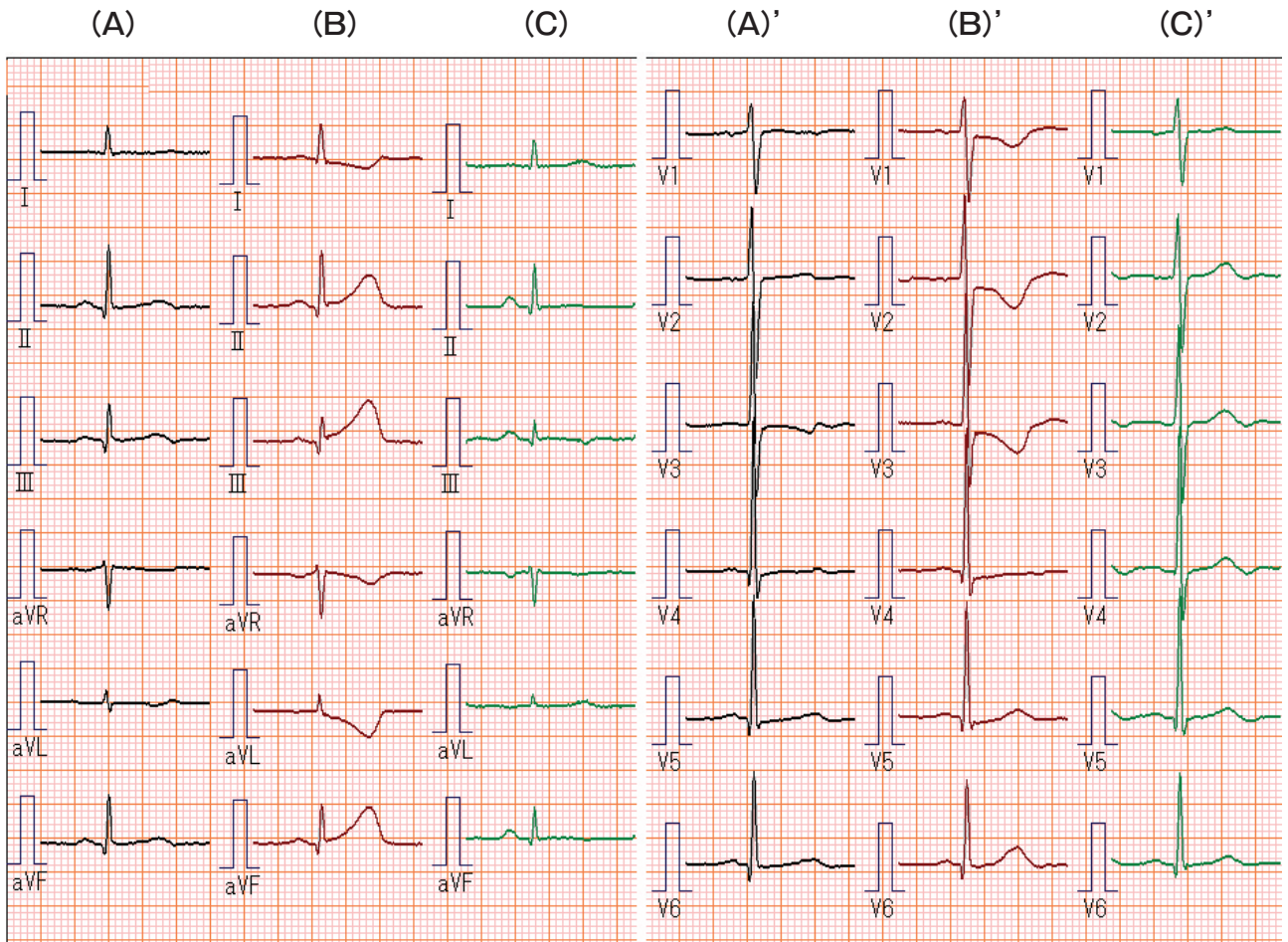


図6 ST 上昇型急性下壁心筋梗塞

(A) II, III, aVF と V5, V6 で軽度の ST 上昇を認める。症状は軽く、心筋トロポニンの結果待ちだった
 (B) ER 受診 30 分後に改めて胸痛を訴えたため心電図を再検し II, III, aVF の ST 上昇に気づかれた。(B') では V1-V3 で ST 低下と陰性 T 波を認める
 (C) 発症から 8 か月後の心電図
 (A') - (C') 胸部誘導

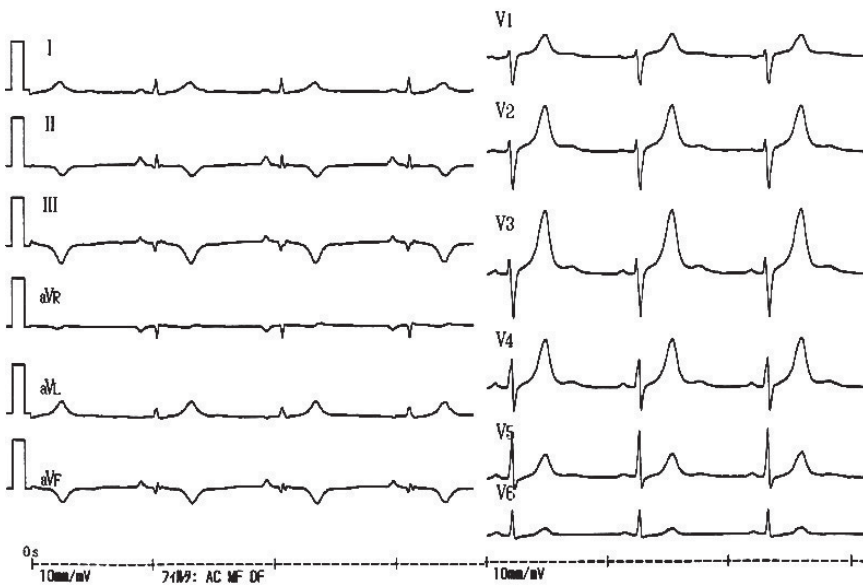


図7 ST 上昇型急性後壁心筋梗塞

II, III, aVF で陰性 T 波を、また、V1-V4 で ST 上昇と左右対称な尖鋭化した T 波を認める。

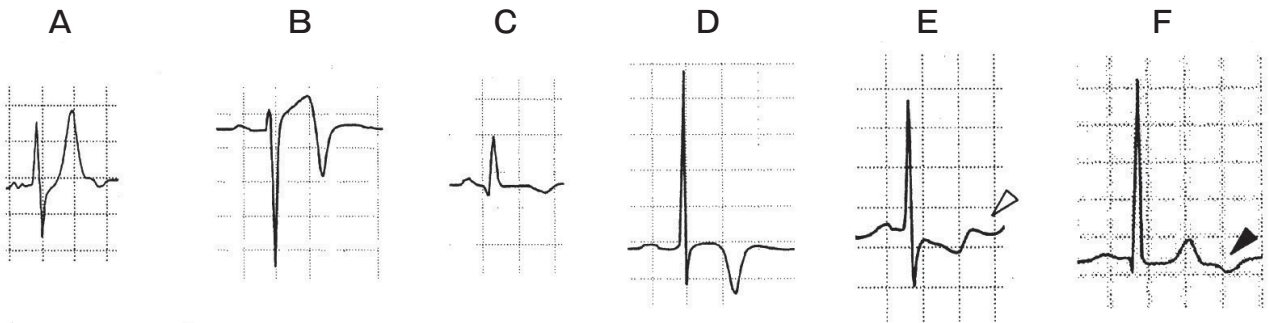


図8 急性心筋梗塞発症前に見られた心電図所見²⁾
 (A)左右対称な尖鋭化したT波(B)2相性T波(C)T波終末部陰転
 (D)陰性T波(E)ST低下とU波(▷)(F)陰性U波(▶)

表1 ACS見逃しの要因¹⁾

患者背景	症状(軽微, 非典型的, 来院時に消失していたなど)
	若年
	55歳以下の女性
	黒人
	冠疾患リスクがない
心電図	低電位
	ノイズ
	不整脈
	心臓ペースメーカー
	脚ブロック
	下壁梗塞, 後壁梗塞
その他	早朝の受診

利益相反

本論文に関して, 筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Mehta RH, et al : Missed diagnoses of acute coronary syndromes in the emergency room--continuing challenges. N Engl J Med 2000 ; 342(16) : 1207-1210.
- 2) Watanabe E, et al : Electrocardiographic prediction of the development and site of acute myocardial infarction in patients with unstable angina. Int J Cardiol 2003 ; 89(2-3) : 231-237.

3) 川野龍太郎 : 医療におけるヒューマンエラー 第2版. 東京, 医学書院, 2014.

4) Herman R, et al : International evaluation of an artificial intelligence-powered electrocardiogram model detecting acute coronary occlusion myocardial infarction. Eur Heart J Digit Health 2024 ; 5(2) : 123-133.

5) Goto S, et al : Artificial intelligence to predict needs for urgent revascularization from 12-lead electrocardiography in emergency patients. PLoS One 2019 ; 14(1) : e0210103.

6) Byrne RA, et al : 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2023 ; 44(38) : 3720-3826.

オピニオン

医師の時間外労働と偏在

稲 福 繁*

いよいよ働き方改革関連法が2024年4月1日より医師にも適用されることになった¹⁾。おりしも、残業月200時間超の神戸の若い医師が自殺し、その両親が勤務先の病院側を訴えている^{2,3)}。病院側は、労働時間内には専門医資格を取得するための研究時間も含まれていたと、全面的に争う姿勢を見せている。

筆者は人生の多くを大学病院で過ごし、医学生教育・卒後教育には重大な関心を持っている。その点で、今回の訴訟・働き方改革の推移には神経をとがらせている。大学病院でも、病院経営を考慮すると、手術数を増やし多くの患者を診なければいけない。また論文も書かなければいけない。筆者は耳鼻咽喉科医だが、入院患者には癌の手術例も多く、緊急呼び出しも頻繁であった。過去の話だが、筆者はお酒を飲めないで、呼び出しの多くを引き受けることになっていた。結果として、時間外労働が不均衡になる。不均衡の解決法は呼び出される当番を均等に決めておくことである。しかし、実際には、上司に夜中に出てくるようにとの提案は、医局内では至難である。また病状により、若手だけでは対応できないこともある。当時の大学病院ではタクシー代も時間外手当も出なかった。筆者が大学の責任者になった際、時間外手当について事務当局と検討したことがある。しかし、診療科によって時間外出勤の頻度が異なっていた。また、手当を決めるのに、診療科を超え

て難易度を認定する資料は皆無だった。結局、実情を調査しただけで、時間外労働の問題は解決できなかった。

医師は国試合格後2年間の研修を義務付けられている。この研修医とその後の専修医(専門医取得前の医師)が、時間外勤務の多くを担当しているのが実情であろう。彼らの多忙さを解決するには、1)まず医師数を増やすこと。2)研修医や専修医、特に救急専門医を多く抱えた病院に数に応じてインセンティブを与えること。3)各地域の医師の適正配置を法制化すること。4)診療科の偏在も国及び医師会等で調整することである。これらの点については、異論が多く出てくるであろうが、以下、私見を書いておく。

1) 医師数の増加について

日本の医師数は人口1,000人当たり2.4人でありOECD36か国のうちワースト5位である。医師数を増やせば、時間外労働も減るのではと思われる。

2) 救急外来の充実

救急外来では、救急専門医に加えて、研修医や専修医も参加している。国は、研修医や専修医を雇用している施設には、その数に応じて、多大な経済的支援をしていただきたい。コロナ禍で、あれだけの資金投入ができたのだから、救急外来への資金投入は国民の生命維持のためにも必要な要件である。

3) 医師の地域の偏在を防ぎたい

医師数が増えると、既存の施設から異論が出るであろう。現在、韓国では政府と大学・医師会が争っている。確かに、わが国でも大都市の開業医

— Key words —
時間外労働, 医師偏在

* Shigeru Inafuku : 愛知淑徳大学クリニック名誉院長

は多すぎる感がある。しかし、地域によっては、病院も開業医もない地域がある。この偏在を解消するには、地域ごとにインセンティブを与える必要がある。インセンティブは保険診療の中で行うのではなく、国家的事業として医師数が少ない地域に相当のインセンティブを与える必要がある。医師が都市部に集中する理由は、都市部では患者数も多く、病院経営がしやすいことであろう。また、子弟を教育するにも都市部の方が進学塾なども多く、教育の機会が恵まれている。地域インセンティブを導入すれば、地域差が減少する可能性がある。

4) 診療科の偏在も問題である。

イギリスやドイツの医学教育制度、診療体制の視察に出かけたことがある。イギリスは人口6,500万強で、耳鼻咽喉科専門医は600名くらいだったと思う。これに比し、我が国の耳鼻咽喉科専門医は、2019年現在、人口約12,000万人で9,000名近くになっている。その多くは都市部に在住してい

ると思われる。診療科の偏在⁵⁾や地域の偏在を、日本医師会を含め国家的規模で検討する必要がある。とくに外科医の減少が問題であり、産婦人科医の不在地域や小児科医の少なさは、少子化に拍車をかけているのではと思われる。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

【資料】

- 1) 読売新聞. 2024年3月31日.
- 2) YAHOO ニュース. カンテレ. 2024年4月22日. <https://news.yahoo.co.jp/articles/9fbf09b5ba2adbd7ae719a92628400857220a3b1>
- 3) YAHOO ニュース. 神戸新聞NEXT. 2024年4月22日 <https://www.kobe-np.co.jp/news/zenkoku/compact/202404/0017570406.shtml>
- 4) 厚生労働省：令和2(2020)年医師・歯科医師・薬剤師統計の概況. 2022.
- 5) 前田由美子：医師養成数増加後の医師数の変化について. 日本医師会総合政策研究機構リサーチレポート No.126. 2022.

オピニオン

止まらない少子化の中での持続可能な小児医療とは？

齋藤 伸治*

先日、愛知県の母子保健の会議に出席した。そこでいただいた資料に記載されていた数字にとっても驚いた。平成 27 年に愛知県の出生数は 65,615 人であった。それが、7 年後の令和 4 年には 51,152 人に減少していた。22% (14,463 人) の減少である。30 人学級だと 482 クラスが消滅したことになる。全国での出生数の減少は知っていたつもりだが、地元愛知県の数字は衝撃であった。この変化には新型コロナウイルス感染症の影響が色濃く、新型コロナウイルス感染流行期の 3 年間で少子化が 10 年進んだとも言われている。

もう一つ驚いた指標として、妊娠届出時の母親の就業率の変化がある。平成 27 年には 58% だったのが、令和 4 年には 72.5% となり、毎年着実に増えている。かつて母親は家庭にいることが当たり前だと思われていたが、もはや遠い昔の話であり、今日では子供をもつ両親は基本的に共働きであることを示している。これらの変化は、最近の 10 年間で加速し、今現在、減速することなく進行している。私たちは大きな変化の中にあることがよくわかるのである。

少子化の進行により子どもの数が減少しただけでなく、ワクチンの普及により子どもの感染症は激減している。あれほど多かった、細菌性髄膜炎や中耳炎はほとんど経験しなくなった。2024 年に認可された母体 RS ウイルスワクチンが普及す

ると、感染症で入院する子どもの数は更に減少すると思われる。入院する子どもの数が減れば、小児科の診療収入は減少することは当然である。かつての小児科は 5~6 人の小児科医で毎日の当直を回していた。しかし、新たに小児科を志す医師の過半数が女性となり、働き方改革が始まった今日、無理なく毎日の当直を回すには 10 人以上が必要となっている。人数が倍必要なのに、診療収入が減少するのであるから、自ずと無理がある。

感染症中心から健やかな小児の成長発達を支える役割へと、小児科医の役割も時代とともに変わっている。米国では子どもは出生から 20 歳まで毎年 1 回、30 分以上小児科での面談(健診)が義務化されており(bright future project)、健康な子どもの成長発達支援が小児科医の重要な役割となっている。この中では、思春期の心理発達支援に力が注がれており、思春期保健が小児科医の重要な役割とされている。

我が国でも中学校の 1 クラスに 1~2 人が不登校であり、思春期の心理発達支援が重要な課題である。しかし、我が国では、小児科医が思春期の子どもの支援において必ずしも重要な役割を果たしてはいない。このように、健やかな子どもの成長発達のために小児科医の存在の意義は益々重要となっている。そして、全国どこにおいても、子どもを持つ家族が安心して生活するために、小児科医の存在は欠かせないのである。これらの課題を解決し、地域の小児科を守るためには、我が国での持続可能な小児医療のシステムの再構築が求められていると思っている。

— Key words —

少子化, 小児医療, 小児科

* Shinji Saitoh: 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 教授

「現代医学」誌編集委員会

委員長兼編集責任者

直江知樹

顧問

伊東重光

副委員長兼編集者

稲垣宏 佐藤寿一
杉浦一充 関戸好孝

委員

安藤雄一 稲福繁 神谷英紀
齋藤伸治 杉浦真弓 高木宏彦
平野耕治 山内一信 若林俊彦

担当副会長

大輪芳裕

担当理事

道勇 学浦田士郎

令和6年6月27日 発行

愛知県名古屋市中区栄四丁目14-28

(仮事務所)愛知県名古屋市港区千鳥一丁目13-22

公益社団法人 愛知県医師会

発行者 柵木充明

東京都千代田区神田神保町2丁目14番地 朝日神保町プラザ

制作 合同会社 クリニコ出版
