

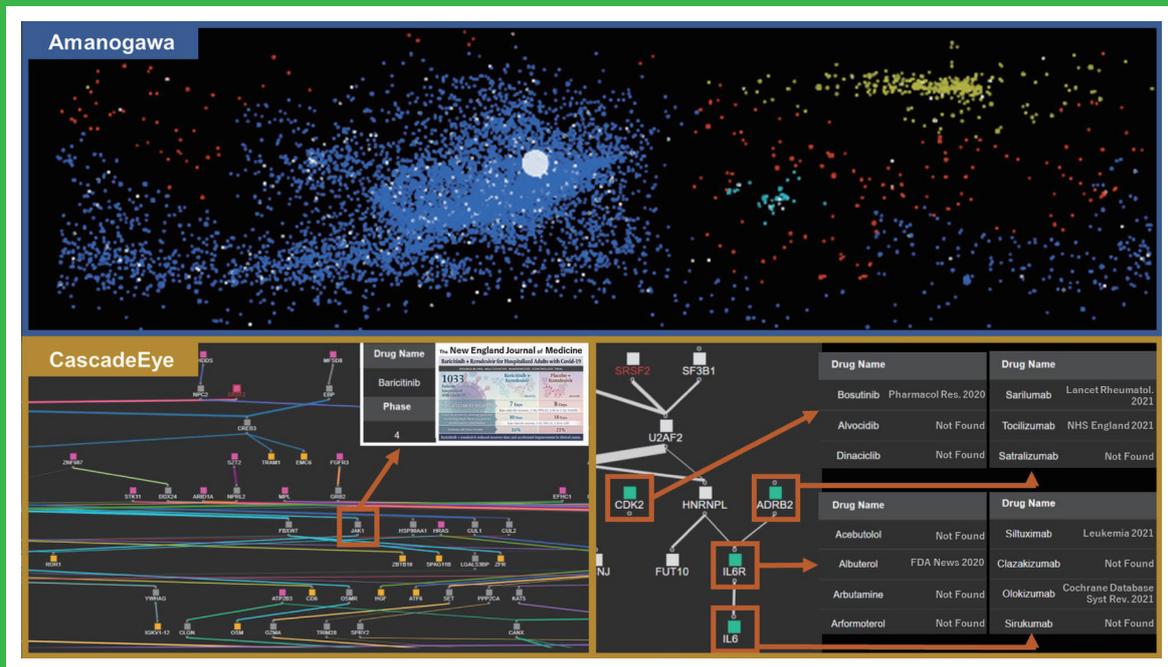
四国医学雑誌

第78巻 第1,2号 (令和4年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 78, No. 1,2 (April 25, 2022)

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学
～病気にならないための秘訣～



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 橋 本 一 郎

編 集 委 員： 宇都宮 正 登 阪 上 浩
 勢 井 宏 義 田 中 克 哉
 富 田 江 一 葉 久 真 理
 森 俊 明

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Ichiro HASHIMOTO

Editors : Masato UTSUNOMIYA Hiroshi SAKAUE
 Hiroyoshi SEI Katsuya TANAKA
 Koichi TOMITA Mari HAKU
 Toshiaki MORI

Published by Tokushima Medical Association
in Tokushima University Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medicaljournal.office@tokushima-u.ac.jp

特集 徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

【巻頭言】

有 澤 孝 吉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野)

西 良 浩 一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学分野)

中国古代に有名な医師三兄弟が居ました。最も有名なのは、一番下の弟でした。名前は扁鵲(へんじゃく)と言います。扁鵲は、難しい病気を治していたからです。ある日、王様が、扁鵲を褒めたらしいです。すると、私の二番目の兄は、私より優れています。なぜなら病気を早期に発見して、難しくなる前に治療するから、簡単な病気ばかり治しているように見えますが、早期発見できるのです。一番すごいのは一番上の兄です。病気にならないように予防法を知っているのです。住民が病気にならないようにしているのです。本当にすごい兄です。すなわち、医学において、一番すごいことは予防なのです。次が早期発見・早期治療です。予防に勝る治療無し。

この度、予防医学教室と運動機能外科学教室で、徳島県民が陥っているメタボリックシンドロームとロコモティブシンドロームに焦点を当てました。両者の原因の共通点は、「歩かないこと」のようです。さらに、肥満はメタボとロコモの元。適度な運動と適切な食事で、肥満予防が重要となります。今回の特集では、5名のスペシャリストから、メタボとロコモに陥らないための秘訣を解説していただきます。これを読んでいる医療関係者の皆様、徳島県民に正しいアドバイスができますように是非とも熟読していただければと思います。

特集 徳島県民が知っておくべき予防医学
～病気にならないための秘訣～

- ・肥満から読み解く高齢者の栄養の問題点と管理
阪上 浩他 … 3

- ・糖尿病とメタボリックシンドロームの予防
吉田 守美子 … 9

- ・動脈硬化から見た予防医学
(アンチエイジングとウェルエイジング)
栗飯原 賢一 … 15

- ・骨粗鬆症からみたロコモの予防
佐藤 紀他 … 21

- ・ピラティス：モーターコントロールで運動器疾患予防
藤谷 順三他 … 27

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

肥満から読み解く高齢者の栄養の問題点と管理

阪上 浩^{1,2,3)}, 黒田 雅士¹⁾, 堤 理恵^{1,3)}¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野²⁾徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター食品・栄養素研究分野³⁾徳島大学病院栄養部

(令和4年5月16日受付) (令和4年5月18日受理)

はじめに

日本人の食生活が、第二次世界大戦以降約50年間に高塩分・高炭水化物・低動物性蛋白質という旧来の食事パターンから、動物性蛋白質や脂質の増加等、大きな変化を遂げたことは、感染症や脳出血などの減少の一因となった¹⁾。しかし一方で、がん、心疾患、脳卒中、糖尿病などの生活習慣病の増加が現在深刻な問題となっており、これらの発症に栄養や食生活の関連がみられるものも多いと言われている¹⁾。一方で高齢者と言っても年齢的には大きな幅があり、画一的に論じることは難しいと考えられるが、前期高齢者と75歳以上の後期高齢者では身体的な特徴も異なり、栄養に対する考え方も大いに異なると考えられている²⁾。例えば、高蛋白食一つをとっても、成人期の健康障害から高齢期の寿命延長効果への変化をどのように考えるのかについては、多くの議論すべき点があるのだが、一つには高齢期の体重や体組成からの考察も可能かもしれない。本稿では、「肥満」というキーワードを用いて、「高齢者の栄養」から「病気にならないための秘訣」を考えてみたい。

1. 病気にならないための秘訣 ～ 健康寿命の延伸と健康格差の縮小を目的に！

健康寿命とは、健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間を意味し、2000年にWHO（世界保健機関）より提唱された。令和3年版高齢社会白書によると、平成28年時点で男性が72.14年、女性が74.79年となっており、それぞれ平成22年と比べて延びている（平成22年→平成28年：男性1.72年、女性1.17年）。今後、平均寿命の延伸に伴い健康寿命との差が拡大すれば、

医療費や介護給付費用を必要とする期間が増大することになる。厚生労働白書によれば、疾病予防と健康増進・介護予防によって、平均寿命と健康寿命の差を短縮することができれば、個人の生活の質の低下を防ぐとともに、社会保障負担の軽減も期待できるとされている³⁾。このように持続可能な社会保障制度にも資する新たな国民健康づくり運動を展開するという視点から、健康寿命に関する目標は、「平均寿命の増加分を上回る健康寿命の増加」とされた⁴⁾。実際、平成22年から平成28年までの期間における健康寿命の伸びは、平均寿命の伸び（男性1.43年、女性0.84年）を上回っていた。また、「地域や社会状況の違いによる集団における健康状態の差」と定義される健康格差については、健康寿命の最も長い都道府県の数値を目標として、各県において健康寿命の延伸を図るよう取り組み、都道府県格差を縮小することを目指している²⁾。健康格差を生ずる要因には、地域、家族構成、職業、経済力などが考えられるが、これら社会的、経済的背景の変化によっては、健康格差がさらに深刻化することも懸念されている。

2. 日本の疾病構造の変化と要介護の原因

先進諸国の中で、戦後最下位であったわが国の平均寿命は、短期間にすべての先進国を追い抜き、昭和59年（1984年）から今日まで、世界一の水準を示している⁵⁾。疾病構造の変化を見てみると、戦後になると胃腸炎や肺炎で亡くなる人が激減し、引き続いて結核による死亡が減少したことが、厚生労働省の人口動態統計から読み取れる。この変化は、上下水道の完備、衛生水準の向上、栄養状態の改善、予防医療の普及等の日本の高い教育水準、経済水準、保健・医療水準に支えられ、国民全体の

努力によって成し遂げられたと考えられる⁵⁾。その後、感染症に代わり脳血管疾患が日本人の死因として1位になるが、脳血管疾患に対する医療の進歩や新たな降圧薬の開発、高血圧症の啓発による塩分摂取の低下などから高血圧症を主な原因とする脳血管疾患、すなわち脳出血やラクナ梗塞で亡くなる人が減少した。一方で過栄養状態による肥満や高齢化により疾病構造の変化がおり、糖尿病や脂質異常症等の生活習慣病による心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患が増加した。また、わが国において死因の第1位であるがんは、生涯のうちにかかる可能性は、男性の2人に1人、女性の3人に1人と推測されている。さらに生活習慣の欧米化等に伴い、これまで多かった胃がん、子宮がんが減少し、それに代わって乳がん、大腸がん、肺がんなどが増加し、ここでも疾病構造の変化が認められる。日本人の死因として心疾患（高血圧症は除く）は、1985年に脳血管疾患に代わり第2位となり、その後も死亡数・死亡率ともに上昇傾向にある。老衰は近年急増傾向にあり、2018年にこれまで3位だった脳血管疾患を抜いて3位となった。この背景には、社会全体の高齢化のみでなく、自然な死を受け入れるという考え方や医師が死因として「老衰」と診断する思考過程に関する変化が死亡診断書にも反映されてきているのではないかと推測される⁶⁾。

わが国の65歳以上人口は、3,619万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）も28.8%となった⁷⁾。前述のように、健康寿命は平均寿命と比較しても伸びが大きい。介護保険制度における「要介護者等」は、平成30年度末で645.3万人となっており、平成21年度末（469.6万人）から175.6万人増加している。2019年の「国民生活基礎調査」⁷⁾によると、介護が必要になった要因は、認知症（24.3%）、脳血管疾患（19.2%）、高齢による衰弱（11.2%）、骨折・転倒（12.0%）、関節疾患（6.9%）、心疾患（3.3%）であった。2001年の調査では、脳血管疾患（27.7%）で1位であり、4位であった認知症（2001年では痴呆と呼称されていた）が急激に増加した。これは平均寿命の伸びによることにもよるが、介護保険制度自体が積極的に認知症を拾い上げてきたことにもよる。男女差も明らかで、女性では認知症が1位だが、男性では脳血管疾患が1位のままである。また介護の重症度も高くなる（要介護4、5の状態）ほど、脳血管疾患が原因となっている。介護の要因である衰弱にも注目する必要がある。衰弱を要因とする要介護者等は、年齢が高くなる程に増加し、さらには近年急増傾向にある老衰によ

る死因へと連続する。

3. 老衰・衰弱とフレイル・サルコペニア

フレイルとは、「加齢に伴い身体の予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態で、健康障害を起こしやすくなった状態」を表す frailty の日本語訳として、「老衰」「衰弱」「脆弱」に代わって日本老年医学会が新たに提唱した⁸⁾。これは、単に身体的な衰弱・虚弱のみを表すのではなく（身体的フレイル）、高齢者のこのころの状態（精神・心理的フレイル）や社会的なつながりの喪失など（社会的フレイル）を含んで、多面的な問題として理解されている。フレイルは転倒・骨折の原因となるのみでなく、約20%~55%に認知機能障害を合併していると報告されている⁹⁾。フレイルの身体的側面に焦点を当てると、筋肉量が減少し、筋力が低下している状態であるサルコペニアの関与が注目されている。高齢者にある程度の筋肉量が減少し、筋力が低下すると、身体機能が低下し、ADL 低下、転倒のリスクが高まる。筋肉量の減少は基礎代謝の低下、エネルギー消費の低下から食欲・摂取量の低下をおこして低栄養状態を誘導する。この低栄養状態はサルコペニアの原因となることから、フレイルの悪循環をおこし、活動量や歩行数の低下や易疲労となり要介護状態へと進行させると考えられる。欧米の研究では、肥満もサルコペニアを誘導し、フレイルサイクルの悪循環を誘導すると報告されており、広くサルコペニア肥満として知られているが、いずれも BMI が30以上の研究であり、本邦では十分に明らかとされていない。フレイルの診断方法には統一された基準がないが、Friedらの Cardiovascular Health Study 基準（CHS 基準）が一般的に用いられる。日本人高齢者に合った指標に修正した日本版 CHS（J-CHS）基準¹⁰⁾も提唱されている。また介護予防を目的とした基本チェックリストによる簡易評価法¹¹⁾も使われている。

4. 高齢者における代謝特性と肥満

高齢者においては、特徴的な代謝特性がみられる。まず加齢による消化・吸収に関しては、消化酵素活性の低下、消化液量の減少、消化管運動の低下、消化管の萎縮が認められるが、吸収・吸収障害が高齢者の低栄養の主な原因であるかどうかは明らかでない。エネルギー代謝の加齢による変化は、40歳を超えると基礎代謝は加齢と

ともに減少し、おおよそ10年の経過により1～3%程度が減少し、特に男性での減少率が大きいとされる¹²⁾。これは一部、骨格筋をはじめとする除脂肪組織の減少により説明されるが、除脂肪組織量で調整しても高齢者では成人に比較し5%程度基礎代謝量が低いことが知られている。一方で、中高年期での低下は考えられていたほど著しくはないという報告もある¹³⁾。食事誘発性体熱産は一定の見解は得られていない。

加齢による体成分の変化(図1)は、細胞内水分量の低下と体蛋白質量の低下が認められるが、体重に大きな変化はないのは、代わりに脂質量の増加による¹⁴⁾。加齢による臓器細胞数の減少と臓器萎縮により、生理的機能の不可逆低下が認められるが、老化しても主に脂質を蓄積する脂肪細胞数は減少せず、脂肪細胞自身の生理的機能は低下しないことから、脂肪組織の臓器萎縮もおこらない。白色脂肪細胞の寿命を検討した研究があるが、驚くべきことに約十年である¹⁵⁾ことから、加齢による脂肪細胞数の減少がないことの一因かもしれない。

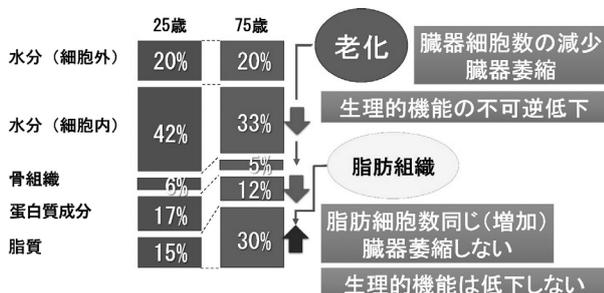


図1. 体成分の加齢による変化

一方、脂肪細胞が蓄える中性脂肪の半減期は3～4日であり、活発に全身の代謝に関与している臓器である。加齢による脂肪の蓄積は皮下脂肪組織ではなく、内臓脂肪組織が主であることが報告されている。女性では閉経後の50歳以降に内臓脂肪が増加するが、男性では30歳を超えると内臓脂肪の増加が認められる¹⁶⁾。

身体活動量の加齢変化については、65歳以上の男性を対象とした追跡調査の報告があるが¹⁷⁾、1週間当たりの身体活動時間(散歩、自転車、庭作業)は、10年間で約1/3減少する。これらの身体活動のうち、散歩の占める割合が増加していたが、自転車及び庭作業の時間が減少した。

5. 高齢者栄養の問題点と管理

最後に、高齢者における代謝特性と肥満の観点から、高齢者栄養の問題点を考える。摂取されるエネルギーは、若年者では運動を含めて正常組織で活発に代謝され、わずかな余剰エネルギーは主に脂肪組織に中性脂肪として蓄えられる(図2)。老化が進むと身体活動量の低下とともに除脂肪組織の減少と組織自体の機能低下が進行する。ここで摂取エネルギー量を適正にしないと余剰なエネルギーは、加齢しても機能が低下しない脂肪組織、特に内臓脂肪組織に蓄積される(図2)。過剰に脂肪が蓄積された内臓脂肪組織で生ずる慢性炎症が肝臓や骨格筋など他臓器の老化を進行させるが、血管や心臓に波及するとメタボリックシンドロームの要因ともなり、さらには中枢神経では認知症の発症や増悪に関与する。まさにフレイルの状態に陥るが、余剰エネルギーは糖尿病や脂質異常症などの慢性疾患の原因にもなる。加齢が進むと、多くの慢性疾患が一個人に併存して存在することが知られているが、多疾患が併存した状態、すなわちマルチモビディティ(multimorbidity)が老化を増悪させる(図2)。このマルチモビディティの有病率は、本邦の疫学調査では、65歳以上の高齢者においては60%に上ると報告されている¹⁸⁾。以上から、高齢者の栄養管理においては、単に低栄養に注意するのではなく、個人の体格や健康状態に加えて、生活状況なども考慮して身体活動レベルを考えたうえで、適切なエネルギー摂取が求められる。

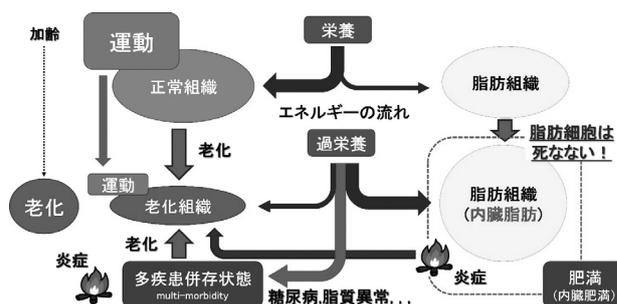


図2. 高齢者の栄養の問題点

次に蛋白質摂取量に注目してみる。50歳以上を18年間フォローして解析した米国の報告¹⁹⁾では、50～65歳の成人では総カロリーの中の蛋白質が占める割合で低蛋白群(10%未満)に比較して、中等度群(10～20%未満)、

高蛋白群（20%以上）では全死亡の相対リスクがそれぞれ1.34倍，1.74倍増加し，がんによる死亡の相対リスクについてもそれぞれ3.06倍，4.33倍増加することが示されている。ところが66歳を超えると，この関係が逆転し，低蛋白群と比較した全死亡の相対リスクは，中等度群が0.79倍，高蛋白群が0.72倍であり，がんによる死亡の相対リスクも0.67倍，0.4倍と蛋白質摂取が増加するとリスクが低下する。さらには心血管死においても同様な結果であったことが報告されている。骨格筋の減少に伴い，骨格筋における蛋白質代謝は低下し，腎機能が低下している高齢者において，成人期の健康障害から高齢期の寿命延長効果への変化をどのように考えるのかについては，多くの議論すべき点があるのだが，高齢者の栄養管理においては十分な蛋白質摂取が必要かもしれない。ただ高齢者の蛋白質の耐容上限量については今後の検討が必要である。

おわりに

日本人高齢者を対象とした研究が少ないことから，高齢者独自の食事摂取基準を検討することは簡単ではない。さらに，実際の栄養状態や生活習慣病との関連や加齢による身体の機能及び形態の変化を総合的に評価する方法はなく，年齢を基準に設定することは難しいであろう²⁰⁾。超高齢化社会に向かう中で，高齢者に対する研究調査の推進が望まれる。

文 献

- 健康日本21-厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/bl.html
- 葛谷雅文：高齢者における栄養管理：ギアチェンジの考え方. 日本医事新報, 4797：40-47, 2016
- 令和3年版高齢社会白書. <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/html/zenbun/index.html>
- 平成26年版厚生労働白書. <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/>
- 患者調査，DPC調査等の統計調査データを用いた看護職員必要数の長期将来推計に関する検討－伏見委員提出資料－<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0622-6a.pdf>
- 今永光彦：在宅医療において，医師が死因として「老衰」と診断する思考過程に関する探索. 公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団による研究助成完了報告書. 2014
- 令和3年版高齢社会白書. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/zenbun/03_pdf_index.html
- 荒井秀典編集. 長寿医療研究開発費事業（27-23）：要介護高齢者，フレイル高齢者，認知症高齢者に対する栄養療法，運動療法，薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班編. フレイル診療ガイド2018年版
- Kojima, G., *et al.* : Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.*, 17: 881-888, 2016
- Satake, S., and Arai, H.: The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int.*, 20: 992-993, 2020
- 佐竹昭介：老年医学の展望 基本チェックリストとフレイル. 日本老年医学会雑誌, 55巻3号：p.319-328, 2018年
- Roberts, S. B., Dallal, G. E.: Energy requirements and aging. *Public Health Nutr.*, 8: 1028-1036, 2005
- Murray, L. A., Reilly, J. J., Choudhry, M., J V Durnin, J. V.: A longitudinal study of changes in body composition and basal metabolism in physically active elderly men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*, 72: 215-218, 1996
- 吉川政己：老いと健康, 岩波書店, 東京, 1991
- Spalding, K. L., *et al.* : Dynamics of fat cell turnover in humans., 453: 783-787, 2008
- 毛野義明, 徳永勝人：体内脂肪分布の調節因子. 日本臨床, 53(特別号1)：121-126, 1995
- Bijnen, F. C., Feskens, E. J., Caspersen, C. J., Mosterd, W. L., *et al.* : Age, period, and cohort effects on physical activity among elderly men during 10 years of follow-up: the Zutphen Elderly Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 53: M235-241, 1998
- Aoki, T., Yamamoto, Y., Ikenoue, T., Onishi, Y., *et al.* : Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep.*, 8:

- 3806, 2018
- 19) Levine, M. E., Suarez, J. A., Brandhorst, S., Balasubramanian, P., *et al.*: Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab.*, **19** : 407-417, 2014
- 20) <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0529-4at.pdf>

Understanding of nutrition problems and managements in the elderly by analyzing its obesity

Hiroshi Sakaue^{1,2,3)}, Masashi Kuroda¹⁾, and Rie Tsutsumi^{1,3)}

¹⁾*Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Biomedical sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Food and Nutrition Function, and Drug Development, Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Nutrition, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The shift of Japanese eating habits from salty and grain-based consumption with low animal protein to a diet with a variety of lipids and animal products after Second World War has significantly reduced the rate of infections and cerebral bleeding. On the other hand, the increase in life-style related diseases such as cancer, heart disease, stroke, diabetes has become a serious problem in our country. However, it is difficult to discuss the nutrition of the elderly in a stereotype because of the diversity in physical and psychological feature. Although there are many important issues that require discussions encompassing broad aspects in taking high protein diet as a main topic, it may be possible to consider a question in the aspects of body weight or body composition in the elderly. In this section, we discuss the 'secret key' in nutrition to health for the aged.

Key words : The elderly, Obesity, Life-style related disease, Nutrition, High protein diet

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

糖尿病とメタボリックシンドロームの予防

吉田 守美子

徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

(令和4年3月22日受付)(令和4年3月24日受理)

はじめに

日本人の死因の第1位は悪性腫瘍、第2位は心疾患、第3位は老衰、第4位は脳血管疾患である¹⁾。心疾患と脳血管疾患は動脈硬化が深く関与し、心疾患と脳血管疾患による死亡数の合計は悪性腫瘍の死亡数に迫る。動脈硬化の危険因子として、高血圧・喫煙・糖尿病・脂質異常症・肥満などがある。これらの危険因子は単独でも動脈硬化を進行させるが、危険因子が重なるとそれぞれの程度が低い場合でも動脈硬化が進行し、心疾患、脳血管疾患の危険を高める。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積を基盤に高血糖や脂質異常症、血圧高値などが重複した状態であり、心血管疾患の高リスク群として重要である。2型糖尿病は、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境要因に、複数の遺伝因子や加齢も加わって発症するが、内臓脂肪型肥満の影響は大きい。動脈硬化の発症・進展に深く関わる2型糖尿病とメタボリックシンドロームに関して、誘因や予防につながる生活習慣について述べる。

内臓脂肪とメタボリックシンドローム・2型糖尿病

内臓脂肪は腹腔内の腸間膜や大網に付着している脂肪組織を指し、血液との交通が盛んな組織である。内臓脂肪は皮下脂肪と比較して代謝活性が高く、脂肪合成・分解活性が高い²⁾。内臓脂肪の脂肪分解によって過剰に生じた遊離脂肪酸とグリセロールが、糖代謝異常や脂質代謝異常につながる。また、内臓脂肪蓄積は脂肪細胞機能異常を引き起こし、脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインの産生異常が惹起され、動脈硬化やメタボ

リックシンドローム、2型糖尿病などの発症に関与する³⁻⁵⁾。内臓脂肪蓄積と関連する疾患には、2型糖尿病以外に、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、慢性腎臓病、睡眠時無呼吸症候群、動脈硬化症などのいわゆる生活習慣病の他に、がんなど多岐にわたる。日本人では、BMIが25kg/m²未満と肥満の基準を満たさない場合でも、内臓脂肪蓄積を認める例が多いと報告されている⁶⁾。したがって、体重だけでなく内臓脂肪蓄積を反映するウエスト周囲長の測定も重要であり、特定健診でウエスト周囲長の測定が実施され、特定保健指導の対象者に生活習慣への介入指導が行われている。

令和元年の厚生労働省の「国民健康・栄養調査報告」によると、20歳以上において、メタボリックシンドロームが強く疑われる人は、男性28.2%、女性10.3%、予備群と考えられる人は、男性23.8%、女性7.2%であり、男性では20歳代から、女性では30歳代から加齢に伴い増加していた。さらに40~74歳でみると、男性は約55% (強く疑われる人29.8%+予備群24.7%)、女性は約17% (強く疑われる人9.5%+予備群7.2%)であった⁷⁾。生涯にわたって健康的な生活を送るためには、できるだけ早い年代から生活習慣への介入によってメタボリックシンドロームを予防し、発症後も重症化や合併症への進行予防に取り組むことが重要である。

内臓脂肪は皮下脂肪と比較して減量によって減少しやすい特徴がある⁸⁾。積極的支援を行った特定保健指導対象者3,480人を対象とした研究で、1~3%の体重減少で、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、HbA1c、肝機能の有意な改善を認め、さらに3~5%の減少では、収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖値、尿酸

値の有意な改善を認めたと報告されている⁹⁾。この結果を踏まえ日本肥満学会の肥満症診療ガイドラインでは、メタボリックシンドロームの減量治療目標を「現体重から3%以上の減量」を推奨している¹⁰⁾。海外の報告では、耐糖能異常(IGT)を有するBMI \geq 24 kg/m²(アジア人では \geq 22 kg/m²)の患者を対象に、7%以上の減量を目指した生活習慣介入を行った結果、メタボリックシンドロームの新規発症が有意に抑制された¹¹⁾。このように、体重および内臓脂肪量の減少によって動脈硬化性疾患のリスク因子の包括的改善が期待される。

小児肥満と成人期肥満

わが国では1975年頃から食生活の変化やコンビニエンスストアの増加、長時間のテレビ・ゲーム・インターネット等の室内遊びの普及などから日常の活動性・運動が低下し、小児肥満、肥満傾向児の増加が問題となった。肥満小児の頻度は1977～2000年の間に男子は約2倍、女子は約1.5倍と増えた¹²⁾。2002年以降肥満傾向は減少傾向にあったが、ここ10年間でおおむね横ばいからやや増加傾向にある¹³⁾。小児肥満は、成人同様にメタボリックシンドロームや2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、NAFLD、高尿酸血症などの健康障害を引き起こし、動脈硬化は小児期から始まり、肥満は動脈硬化を促進させる¹⁴⁾。また、肥満度が高く、年齢が高い小児ほど成人期肥満への移行率が高い。わが国の調査では、小児期の軽・中等度肥満者の20～45%、高度肥満者の約75%が成人期の肥満(BMI 25 kg/m²以上)へ移行することが明らかになっている¹⁵⁾。思春期には体格が形成されており、生活習慣も決まっているため肥満の是正が困難となる。そのため、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の予防には小さいころから良い生活習慣を身に付け、肥満を防ぐことが重要である。子どもからの肥満を防ぐための生活習慣として、早寝・早起き、朝食を食べるといった生活リズムが最も重要である。早食いせず、1人前の食事量を守り給食のおかわりをしない、夜9時以降に食事をしない、間食に甘いおやつを食べない、スマホやゲームに費やす時間を制限する、外遊びや軽度の負荷のかかる運動をして体を動かす、睡眠時

間を十分取ることを意識する必要がある。

2型糖尿病とメタボリックシンドロームの予防のための食事と運動

メタボリックシンドロームや2型糖尿病につながる生活習慣として、食べ過ぎ、朝食抜き、夜食、早食い、脂っこい食事、深酒、食べてすぐ寝などの食習慣と、運動習慣がない、歩行が少ない、座位が多い、外出しないなどの運動・日常活動量の低下が挙げられる。過度なストレスも「やけ食い」の原因になりやすい。適切な食事と運動(日常活動量の増加)は体重を減らし、内臓脂肪量を減少させ、種々の健康障害を改善する。まずは体重測定を習慣化することも肝要である。

食事は、適正な総エネルギー摂取量を守り、脂質エネルギー比率を制限し、飽和脂肪酸を減らすことが重要である¹⁶⁾。摂取エネルギーを減らす食習慣のコツとして以下が挙げられる。①早食い、ながら食い、まとめ食いを避ける(早食いは満腹感が得られず過食気味になる。ながら食い、まとめ食いは1回の食事量が多くなる傾向にある)、②1日3食規則的に食べる、特に朝食は必ず食べることが重要、③よく噛んで食べる(よく噛むことで満腹中枢が刺激される)、④腹七～八分目を守る、⑤食物繊維の多い食材を先に食べる(野菜から食べると満腹感が得られ、食後の高血糖、食べ過ぎを防ぐことができる)、⑥周りに食べ物を置かず、食環境のけじめをつける、⑦寝る前の2時間は高カロリーのを食べない(就寝前の食事はエネルギーとして燃焼されず、脂肪として体に蓄えられる)、⑧食器を小ぶりにし、1人前の盛り付け量を減らす、⑨外食では丼物を避ける(丼物のご飯の量が多く、栄養バランスがとりにくい上、カロリーが高くなりがちである)。

運動は、有酸素運動や筋肉トレーニングが内臓脂肪減少に有効である。有酸素運動にはウォーキングや軽いジョギング、サイクリング、水中ウォーキング、水泳などがあり、楽からややきついと感じる運動を1日30分、週180分以上が推奨される。近年では、連続でなくても10分間の短時間の運動を組み合わせることで、メタボリックシンドロームの予防効果が得られることが示され

ている¹⁷⁾。さらに運動に加えて日常生活での身体活動量を増やすことも重要である。例えば、短い距離であれば車を使わず歩いたり自転車を使う、階段を使う、電車やバスでは座らない、昼休みに散歩する、家事でよく身体を動かす、犬の散歩や子どもとしっかり遊ぶなどである。最近、日本人6万人以上を平均7.7年間追跡調査した多施設コーホート研究で、座ったままの時間が長いほど死亡リスクが上昇することが明らかになり¹⁸⁾、座位時間の短縮も意識する必要がある。

高齢者のための食事と運動

高齢者において、BMI 高値は必ずしも心血管疾患発症や死亡のリスクにならないという報告がある¹⁹⁾。また、BMI 高値（過体重や肥満）の高齢者では死亡のリスクがむしろ減少するという obesity paradox が報告されている²⁰⁾。65～79歳であった26,747名の日本人を対象に11.2年追跡を行った研究では、BMI 20.0～22.9 kg/m²を基準とし、基準群よりBMI が低い群では有意に死亡リスクが上昇し、痩せの程度が強くなるほど死亡リスクが高いことが報告された²¹⁾。これらの結果より、高齢者の低体重・痩せはフレイルやサルコペニアを引き起こし、生命予後に影響することが示唆される。したがって、年齢とともに食事・運動の考え方には転換が必要と言える。中高年までは、過栄養、肥満からなるメタボリックシンドロームが糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病を引き起こし、死亡リスクを高くするため、肥満の予防が重要である。一方、高齢者では減量により、脂肪量とともに骨格筋量が減少する可能性があるため、痩せや筋肉の減少を予防するためにエネルギー制限をしすぎないようにし、低栄養への対策も重要である²²⁾。

高齢者は粗食になりやすいため、意識的に栄養素密度が高い食事（蛋白質、分岐鎖アミノ酸、ビタミン類、食物繊維などを含む食事）を摂る必要がある²³⁾。高齢者の低栄養を予防するための食習慣として、3食バランスよく摂取し欠食は絶対に避ける、毎食蛋白質を摂る、動物性蛋白質も十分に摂取し、牛乳や乳製品も摂るなど、蛋白質が不足しないように指導する。野菜は、緑黄色野菜、根野菜など豊富な種類を食べ、火を通して摂取量を確保

することが理想的である。年齢とともに食事の量が減り体重が減ってきた場合には、低栄養を予防するために、食欲がないときはおかずを先に食べる、減塩にこだわりすぎない、会食の機会を豊富につくる、嚙む力を維持するため義歯の定期的な点検を行うなどの指導も有効である。

高齢者ではメタボリックシンドロームや糖尿病の予防だけでなく、サルコペニア・フレイルの予防のために複数の種類の運動を組み合わせて行うことが重要である²⁴⁾。有酸素運動は心肺機能維持・増強、インスリン感受性向上、脂肪選択的燃焼、ストレス発散の効果が期待され、筋力トレーニング（レジスタンス運動）には筋力/筋肉量/筋持久力の向上、基礎代謝の向上、肥満解消、インスリン感受性向上が期待される²⁵⁾。ストレッチングは、柔軟性の向上、関節可動域の向上、筋/神経/血管への刺激、肩こり/腰痛予防・改善、疲労早期回復があり、高齢者に多い転倒予防のためにバランス能力を養うバランストレーニングも取り入れることが推奨される。

おわりに

子どものころからのよい生活習慣の実践は、内臓脂肪蓄積を防ぎ、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の予防につながる。生活習慣の基本は食事・運動・体重コントロールであるが、ライフステージに応じて目標や方法は異なり、中高年までは肥満の予防を目指し、高齢者では低栄養・痩せ・筋肉の減少にも注意を払う必要がある。高齢者において、メタボリックシンドローム予防を意識して減量すべきか、あるいは介護予防を意識して体重減少を予防すべきか、どちらの方向に向かうべきかは個々によって異なり、一律に年齢で決まるものではないことに留意する。

文 献

- 1) 令和2年（2020）人口動態統計（確定数）の概要、厚生労働省、令和3年9月。
- 2) Ostman, J., Arner, P., Engfeldt, P., Kager, L.: Regional differences in the control of lipolysis in human

- adipose tissue. *Metabolism*, **28**(12) : 1198-205, 1979
- 3) Fujita, K., Nishizawa, H., Funahashi, T., Shimomura, I., *et al.* : Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J.*, **70**(11) : 1437-42, 2006
 - 4) Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., *et al.* : Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, **291** (14) : 1730-7, 2004
 - 5) Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., *et al.* : Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.*, **112** (12) : 1796-808, 2003
 - 6) Okauchi, Y., Nishizawa, H., Funahashi, T., Ogawa, T., *et al.* : Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care.*, **30**(9) : 2392-4, 2007
 - 7) 令和元年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省, 令和2年12月.
 - 8) Chaston, T. B., Dixon, J. B. : Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, **32**(4) : 619-28, 2008
 - 9) Muramoto, A., Matsushita, M., Kato, A., Yamamoto, N., *et al.* : Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract.*, **8**(5) : e466-75, 2014
 - 10) 肥満症診療ガイドライン2016. 日本肥満学会 編集. ライフサイエンス出版, 東京, 2016, pp. 75-6
 - 11) Orchard, T. J., Temprosa, M., Goldberg, R., Haffner, S., *et al.* : The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.*, **142**(8) : 611-9, 2005
 - 12) 小児肥満症診療ガイドライン2017. 日本肥満学会 編集. ライフサイエンス出版, 東京, 2017, pp. 15-6
 - 13) 令和2年度学校保健統計(学校保健統計調査の結果). 文部科学省, 令和3年7月.
 - 14) 原光彦 : 小児生活習慣病の診断と治療. 小児保健研究, **72** : 633-7, 2013
 - 15) Togashi, K., Masuda, H., Rankinen, T., Tanaka, S., *et al.* : A 12-year follow-up study of treated obese children in Japan. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, **26** (6) : 770-7, 2002
 - 16) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 日本動脈硬化学会 編集・発行, 2017, pp. 61-4
 - 17) Glazer, N. L., Lyass, A., Eslinger, D. W., Blease, S. J., *et al.* : Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc.*, **45**(1) : 109-15, 2013
 - 18) Koyama, T., Ozaki, E., Kuriyama, N., Tomida, S., *et al.* : Effect of Underlying Cardiometabolic Diseases on the Association Between Sedentary Time and All-Cause Mortality in a Large Japanese Population : A Cohort Analysis Based on the J-MICC Study. *J Am Heart Assoc.*, **10**(13) : e018293, 2021
 - 19) 高齢者肥満症診療ガイドライン 2018, 日老医誌, **55** (4) : 514-9, 2018
 - 20) Uretsky, S., Messerli, F. H., Bangalore, S., Champion, A., *et al.* : Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.*, **120** (10) : 863-70, 2007
 - 21) Tamakoshi, A., Yatsuya, H., Lin, Y., Tamakoshi, K., *et al.* : BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity (Silver Spring)*, **18**(2) : 362-9, 2010
 - 22) 葛谷雅文 : 特集「高齢者における代謝栄養管理」高齢者における栄養管理上の問題. 外科と代謝・栄養, **52**(1) : 11-6, 2018
 - 23) Deutz, N. E., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., *et al.* : Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.*, **33**(6) : 929-36, 2014
 - 24) Villareal, D. T., Chode, S., Parimi, N., Sinacore, D. R., *et al.* : Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.*, **364**

(13) : 1218-29, 2011

25) 高齢者糖尿病診療ガイドライン2017. 日本老年医学

会・日本糖尿病学会 編著. 南江堂, 東京, 2017,
pp. 57-9

Prevention of diabetes and metabolic syndrome

Sumiko Yoshida

Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Visceral fat accumulation plays a central role in the onset and progression of type 2 diabetes and metabolic syndrome. It has been pointed out that Japanese are more likely to have visceral fat accumulation even if their BMI is less than 25 kg/m². Lifestyle-related interventions aimed at weight loss significantly reduce the onset of type 2 diabetes and metabolic syndrome. Visceral fat is characterized by a tendency to decrease from an early stage of weight loss, and a decrease in visceral fat can be expected by a few percent weight loss. It has been reported that weight loss of 3 to 5% from the current body weight improves hyperglycemia, dyslipidemia, high blood pressure, hyperuricemia, and NAFLD, which are the components of metabolic syndrome. The diet is required to maintain adequate total energy intake, limit energy ratio of lipid, and reduce the amount of saturated fatty acids. In addition to exercising, increasing daily physical activity and reducing sedentary time are also effective for weight loss. The preventive effect of metabolic syndrome can be obtained by combining short-term exercises even if they are not continuous. On the other hand, it is known that being low body weight in the elderly person increase the risk of death. Until middle and old age, prevention of obesity is important because metabolic syndrome consisting of hypernutrition and obesity causes lifestyle-related diseases such as diabetes and dyslipidemia, increasing the risk of death. Since weight loss can reduce skeletal muscle mass as well as fat mass in the elderly, it is important to take measures against undernutrition so as not to limit energy intake too much. Furthermore, in the elderly, it is necessary to combine multiple types of exercise not only to prevent metabolic syndrome and diabetes, but also to prevent sarcopenia and frailty.

Key words : Diabetes, Metabolic syndrome, Visceral fat, Elderly person

特 集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

動脈硬化から見た予防医学（アンチエイジングとウェルエイジング）

粟飯原 賢 一

徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域医療・医科学分野（寄附講座）

（令和4年3月22日受付）（令和4年3月24日受理）

はじめに

腹部肥満を基盤として生ずるメタボリックシンドロームや糖尿病の患者は、動脈硬化症をきたしやすく、特に脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などの大血管障害と言われる血管合併症は、一度発症すると後遺症を残し得る深刻な疾患である。アンチエイジング・ウェルエイジングとは、見た目にも若々しく、元気に長寿を享受することを指すが、ライフスタイルの見直し、生活習慣の改善だけでなく、ストレスケア、運動、食事の適正化により、動脈硬化症を予防することが必要となる。普段から動脈硬化症の発症予防を念頭にした対策が必要であるが、実際に対象患者の動脈硬化症の有無や、動脈硬化の進展度を早い段階で評価することも大変重要である。これらを正しく判断するためには、血管機能の評価が必要となる。簡便で、できるだけ多くの対象者に、血管機能の評価を行うためには、造影剤やカテーテルを用いずに、被験者の身体に負担の少ない検査を効率的に行う必要がある。本稿では、アンチエイジングおよびウェルエイジングにつながる動脈硬化症予防推進の立場から、実臨床での血管機能評価とその目標値について概説する。

1. 日本人の平均寿命と健康寿命

日本は世界トップレベルの長寿国であり、厚生労働省「令和2年簡易生命表の概況」によると、平均寿命は男性81.64年、女性87.74年となっている。前年より男性は0.22年、女性は0.30年延びて過去最長を更新している状況である。また、特定の年齢まで生存する確率も年々上がっており、男性が90歳まで生存する確率は3.5人に1人（28.4%）、女性は2人に1人（52.5%）と顕著な長寿社会の変遷を辿っており、人生100年時代も遠い先の話ではなくなっている（表）¹⁾。一方、健康寿命とは「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」とされており、日本は平均寿命だけでなく健康寿命でも世界トップクラスで、2019年（令和元年）時点では、男性72.68年、女性75.38年となっている（図1：厚生労働省「第16回厚生科学審議会 健康日本21（第二次）推進専門委員会 資料」）。平均寿命と健康寿命の差は不健康な期間といえるので、この期間をいかに短くするかはわが国の大きな課題のひとつである。徳島県は、男性（72.13年）女性（75.03年）とも健康寿命が全国平均を下回る下位に甘んじており²⁾、特に生活の質を低下させる脳血管障害や心血管疾患予防に向けた日々の対策が必要である。

表 生命表上の特定年齢まで生存する者の割合の年次推移

	男性				女性			
	65歳まで	75歳まで	90歳まで	95歳まで	65歳まで	75歳まで	90歳まで	95歳まで
2000年	84.70%	66.70%	17.30%	5.70%	92.60%	83.70%	38.80%	17.70%
2018年	89.50%	75.60%	26.50%	9.60%	94.50%	88.10%	50.50%	26.00%
2020年	89.70%	76.10%	28.40%	11.10%	94.60%	88.40%	52.50%	28.30%

厚生労働省 令和2年簡易生命表の概況

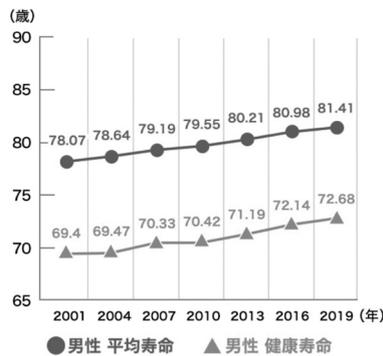
2. 動脈硬化を見える化する

動脈硬化症の進展度評価を、心血管リスクを有する患者に、あまねく非侵襲的に実施することは大変重要であり、その検出法においては、簡便性と普遍性および客観性が求められる。さらには、対象患者に対してその結果を説明する際には、視認性に優れることも重要な要素となる。そこで日常診療でわれわれが、よく使用するの、頸動脈エコー検査、血管内皮機能（flow-mediated dilation:FMD）検査、脈波伝播速度（pulse wave velocity:PWV）検査である。これらの検査は、血管機能の異なる側面を見ることができ、複数組み合わせることで、総合的な血管機能や動脈硬化症の進展度の把握が可能になる。またその結果、生活習慣指導や薬物治療を行った際の効果判定にも有用なエビデンスツールとなる。

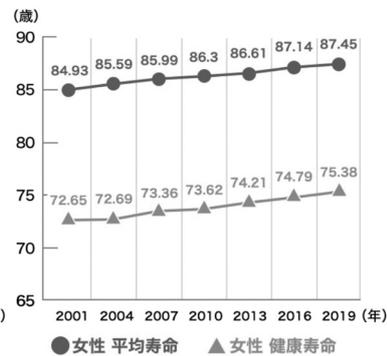
2. 1 頸動脈エコー検査（図2）

頸動脈は、両側の頸部の比較的浅いところに存在するため超音波で容易に検査が可能であり、血管壁の厚さと血管の内側の状態に加えて血流の状況が観察できる。動脈硬化を生ずると血管壁は厚くなり、動脈硬化性のプラークや血栓などを生じることがある。血管壁の肥厚は、動脈硬化症の進展度としては中期に生じ、明確なプラークは粥状動脈硬化病変の一部であり、比較的動脈硬化症が進展した状態を示す。頸動脈エコー検査では、頸動脈硬化症の所見があれば、脳卒中のリスクを有していることになるため³⁾、定期検査で早期に発見し、その予防対策を講じる必要である。また動脈硬化性プラークの退縮を加齢性変化に抗じて、きたすことは、診療上極めて困難であり、検出された場合は、まずはその進展予防に努めることが重要である。病態変化には時間を要するため、観察間隔は12ヵ月が妥当である。

平均寿命と健康寿命の推移（男性）



平均寿命と健康寿命の推移（女性）



厚生労働省「第16回厚生科学審議会 健康日本21（第二次）推進専門委員会 資料」

図1 男女別の平均寿命と健康寿命の推移

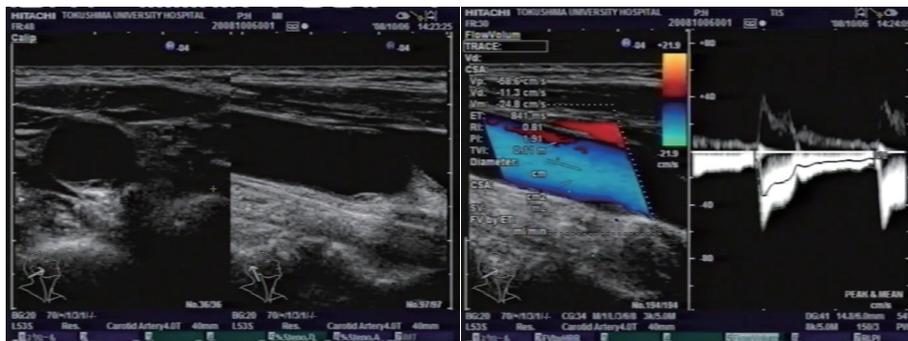


図2 頸動脈エコー検査でのプラーク計測と血流波形解析

2. 2 脈波伝播速度 (PWV) 検査 (図3)

PWVは、心臓の収縮により血液が大動脈に押し出された際に発生する血管への圧力変化が末梢方向に伝達する時の波動のことを表し、PWVの測定値はその脈波が血管壁を伝わる速度を示す。PWVは、脈波を体表面より測定可能な部位2カ所で記録し、2点間の距離と脈動の時間差から算出される値である。測定方法は、四肢(両上腕、両足首)に巻いた血圧測定カフの容積脈波と心音図の記録のみであり、非侵襲的にかつ簡便に測定できる。いわゆる硬い血管では、脈波が速く伝わるため、その速度が速いほど大血管の硬さが進行していると診断する。PWVの上昇は、高血圧発症・腎機能障害進展の予測指標であることが報告されており、臓器障害進展の予測指標となる。わが国で行われた疫学調査をはじめ、

複数の臨床研究を検証したメタ解析でもPWVは独立した予後予測指標であることが示されており、1 m/secの上昇に伴い心血管疾患発症が12%増加すると考えられている^{4,5)}。PWVは、減量・禁煙・降圧薬・スタチン系薬剤・経口糖尿病薬の投与並びに、閉塞性睡眠時無呼吸では持続陽圧呼吸療法で改善することが報告されているが、治療介入による変化と予後が相関することを示したデータは少ない。一方、生活習慣や薬物による治療介入によるPWVの改善は3-6ヵ月程度で観察することが可能である。

2. 3 血管内皮機能 (FMD) 検査 (図4)

血管内皮機能は主として、血流介在血管拡張反応(血流依存性血管拡張反応:FMD)を意味する。FMDは、

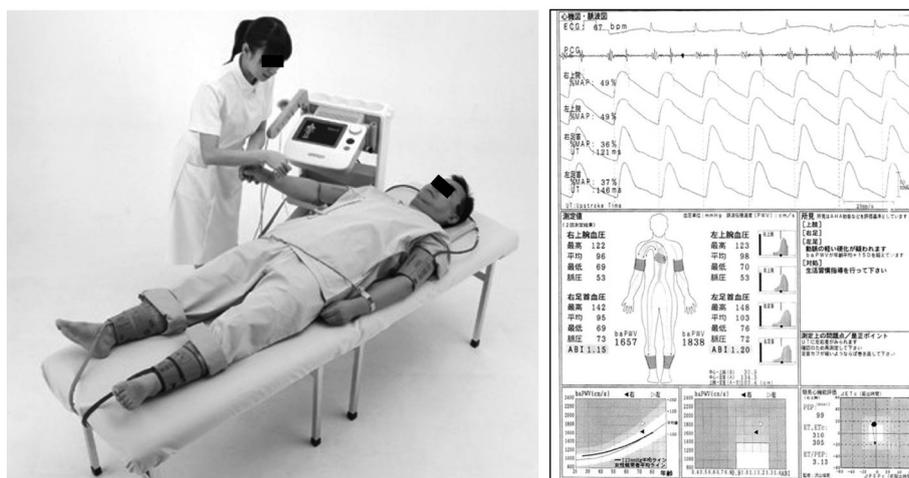


図3 脈波伝播速度解析と結果報告書の1例



図4 血管内皮機能検査装置と被験者の測定ポジション

血管内皮細胞から放出される一酸化窒素：nitric oxide(NO)が主役と考えられており、血管内皮機能が低下するとNOの産生が低下しFMD値も低下する。FMDの低下は動脈硬化の初期病変で検出され、FMDは形態的な血管障害の変化が生じる以前の機能的な障害ととらえることが可能である。Framingham研究では、特に加齢・肥満・喫煙・血圧が、FMD障害と相関する因子としてあげられており⁶⁾、日本人健常者における検討でも同様の結果が得られている⁷⁾。FMDは動脈硬化初期段階の病態を比較的鋭敏に反映する検査と考えられるため、FMDの低下を呈する患者に対しては、早期の介入によって動脈硬化症の進展予防を図ることが期待できる。測定に関しては、以前は検査者の熟練を要し、再現性にも問題があったが、現在はセミオートマチック化され、可変式アームに取り付けられたH型のプローブと超音波診断装置の本体からなる専用ユニットが使用されている。測定の実際としては、1. 安静時の上腕動脈の血管径を測定する。2. 上腕または前腕部を5分間駆血する。3. 駆血解除後、最大拡張期の血管径を再度測定する。4. 安静時血管径と最大拡張期の血管径を比較し、血管の拡張率を%FMDとして表す。最大の血管拡張反応が7%以上あれば、正常であるが、生活習慣病患者のFMDはほぼ全例7%未満であるのが現状である。生活習慣への介入や薬物治療介入が奏功すれば、最短で3ヵ月程度でFMDは改善が見られる。

3. アンチエイジングとウェルエイジングのための動脈硬化予防を目指した対策 (図5)

腹部肥満に血圧・脂質・血糖異常を複合的に合併した

メタボリックシンドロームでは、その1つ1つのコンポーネントの改善が必須であり、糖尿病患者の場合、HbA1c 7.0%未満を目標とする血糖コントロールももちろん重要だが、肥満の是正(体重(kg)/身長(m)²が25未満)、血圧の管理(糖尿病患者の診察室血圧の目標値130/80mmHg未満、家庭血圧の目標値125/75mmHg未満)、脂質管理(LDLコレステロール120mg/dL未満、空腹時中性脂肪orトリグリセリド150mg/dL未満、HDLコレステロール40mg/dL以上)などの包括的なコントロールに加え、喫煙者は禁煙することが必要となる。

薬物治療も必要に応じて実施するが、その治療・予防の基本はやはり食事・運動療法である。特に高血圧症を有する患者では、減塩がさまざまな臓器合併症予防に重要であり、理想の塩分摂取量は1日6g未満とされる。減塩は、血管内皮機能障害のある患者でFMDの改善に有効であることも示されている⁸⁾。また運動療法を効果的に行う上で、重要なのは運動強度であり、59歳以下では120拍/分、60歳以上では100拍/分程度の心拍数となるのが適正な運動強度となる。また1回30分以上かつ週3日以上頻度で行うことが重要であり、的確な運動療法を実施した場合、心血管病予防のみならず、がんの発症も抑制されることが知られている⁹⁾。

おわりに

アンチエイジング・ウェルエイジングのために必要なことは、“血管のしなやかさ”を保つことであり、そのために食事・運動療法などの生活習慣の改善が必要である。しかしながら食事・運動療法が難しいのは、その継続性であり、如何に無理なく続けられるかを個人個人に

塩分摂取量：理想は1日6g未満
運動療法：運動療法における適度な脈拍数の目安
 (59歳以下……120拍/分 60歳以上……100拍/分)
BMI：25kg/m²未満を目指す。
 25kg/m²以上の場合、まず3%の減量を行う。
血圧：診察室血圧 130/80mmHg未満
家庭血圧 125/75mmHg未満
血糖：HbA1c 7.0%未満
空腹時血糖 130mg/dl未満
脂質：LDLコレステロール 120mg/dl未満
 (冠動脈疾患のある場合、100mg/dl未満)
トリグリセリド(TG) 150mg/dl未満(空腹時)
HDLコレステロール 40mg/dl以上



図5 メタボリックシンドローム患者治療における各種の目標値

あった方法を見つけて行く必要がある。そのためには、看護師・管理栄養士・薬剤師・理学療法士などの多職種で連携した患者指導も検討が必要と思われる。また医療者の立場からは、必要なタイミングで受療者の血管機能を正しく評価し、適切な治療介入を行い、その効果検証や治療の修正を検討するため、血管機能評価を継続的に利用することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 厚生労働省. 令和2年簡易生命表の概況(抜粋): 令和3年7月30日. 共済新報, 62(9): 44-49, 2021/09 2021
- 2) 健康寿命延伸と社会環境整備に向け連携: 健康日本21全国連絡協議会が第16回総会. 週刊国保実務, (2899): 9, 2014/03/03 2014
- 3) O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., *et al.*: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.*, 340(1): 14-22, Jan 7 1999
doi: 10.1056/NEJM199901073400103
- 4) 山科章, 荻尾七, 小原克, 佐田政隆 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012年度合同研究班報告) 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. 解説. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 2013: 3-112, 2014. 01 2014
- 5) Ninomiya, T., Kojima, I., Doi, Y., Fukuhara, M., *et al.*: Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens.*, 31(3): 477-83; discussion 483, Mar 2013
doi: 10.1097/HJH.0b013e32835c5c23
- 6) Benjamin, E. J., Larson, M. G., Keyes, M. J., Mitchell, G. F., *et al.*: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.*, 109(5): 613-9, Feb 10 2004
doi: 10.1161/01.CIR.0000112565.60887.1E
- 7) Tomiyama, H., Matsumoto, C., Yamada, J., Teramoto, T., *et al.*: The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res.*, 31(11): 2019-25, Nov 2008
doi: 10.1291/hypres.31.2019
- 8) Jablonski, K. L., Racine, M. L., Geolfos, C. J., Gates, P. E., *et al.*: Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol.*, 61(3): 335-43, Jan 22 2013
doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.010
- 9) 多目的コホート研究 中央研究事務局編. 多目的コホート研究の成果 第4版

Assessment and Treatment of Vascular Dysfunction for Prevention of Atherosclerosis in Patients with Metabolic Syndrome

Ken-ichi Aihara

Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Although the average life span of the Japanese has lengthened to a great extent, health expectancy is very important issue for the promotion of public health. Management of vascular health can improve the health expectancy in subjects with lifestyle-related diseases including metabolic syndrome (MetS). Since the development of atherosclerotic lesion formation is often found in patients with MetS, early detection of vascular dysfunction is essential to prevent cardiovascular diseases. We clinically use several medical equipment including ultrasound examination of carotid arteries, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), flow-mediated dilation (FMD) for non-invasive assessment of vascular function in patients with MetS. These vascular function analyses are very useful to plan and modify pharmacological intervention in each patient with MetS. In addition, diet therapy such as sodium restriction (less than 6.0 g/day) and exercise therapy with appropriate intensity are needed to maintain vascular function in patients with MetS.

Key words : health expectancy, vascular function, metabolic syndrome

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

骨粗鬆症からみたロコモの予防

佐藤 紀^{1,2)}, 友成 健¹⁾, 西良 浩一²⁾

¹⁾徳島大学病院リハビリテーション部

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学

(令和4年3月16日受付) (令和4年4月7日受理)

はじめに

ロコモティブシンドロームは、さまざまな要因で起こり得る。その要因の一つに骨粗鬆症がある。骨粗鬆症を放置すると、骨折が生じ、動きづらくなり、場合によっては、寝たきりになってしまうことがある。健康寿命を延伸するためにも、骨粗鬆症の予防、治療は必須である。本稿では、骨粗鬆症の観点からみたロコモティブシンドロームの予防について述べる。

1. ロコモティブシンドローム

ロコモティブシンドローム (通称:ロコモ) とは、運動機能の低下により、歩行機能が低下し、介護・介助が必要となる状態、または、そうなる危険性が高くなる状態を指す。運動器とは、骨・軟骨・筋・靭帯・神経などを動かすのに関わる器官のことであり、それぞれが連携して働き、そのうちのどれか1つに問題があれば、運動しづらくなる。ロコモティブシンドロームの主な原因は、①関節・椎間板の変性、②骨の脆弱化、③筋・神経の機能低下等が挙げられる¹⁾。

2. 平均寿命と健康寿命

日本人の平均寿命 (2020年) は、令和2年簡易生命表の概況 (厚生労働省)²⁾によると、男性81.64歳 (世界ランキング2位)、女性87.74歳 (同1位) であり、男女ともに平均寿命は過去最高であった。日本は世界に類をみない超高齢社会となり、できるだけ元気に過ごすことが

できるようにすることが、課題となっている。健康寿命とは、健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間のことである。日本人の平均寿命と健康寿命の差 (2019年)³⁾は、男性8.73年、女性12.06年であり、約9~12年間は、何らかの介護が必要ということである。徳島県の健康寿命³⁾は、男性は2013年の69.85歳 (都道府県別順位第47位) から、2019年の72.13歳 (同第39位)、女性は2013年の73.44歳 (都道府県別順位第43位) から、2019年の75.03歳 (同第36位) と、男女ともに、徐々に延伸している。理想は、健康寿命が平均寿命にできるだけ近づくことである。

3. 骨粗鬆症とロコモティブシンドローム

2019年国民生活基礎調査の概況⁴⁾によると、要支援となる原因疾患は、1位:関節疾患18.9%、2位:高齢による衰弱16.1%、3位:骨折・転倒14.2%、4位:脳血管疾患 (脳卒中) 10.5%等であった (図1A)。また、要介護となる原因疾患は、1位:認知症24.3%、2位:脳血管疾患 (脳卒中) 19.2%、3位:骨折・転倒12.0%、4位:高齢による衰弱11.4%等であった (図1B)。このように、骨折・転倒は、要支援と要介護それぞれの原因疾患の第3位であり、主要な原因の1つであることが分かる。骨折を減らすためには、骨粗鬆症の治療が不可欠である。骨粗鬆症のため骨折が生じると、疼痛、筋力低下、関節可動域の減少、姿勢変化などさまざまな症状が出現し、動きづらくなり、さらに悪循環に陥り、生活活動の制限が生じ、要支援・要介護となることもある (図2)。すなわち、骨粗鬆症を放置すると、寝たきり

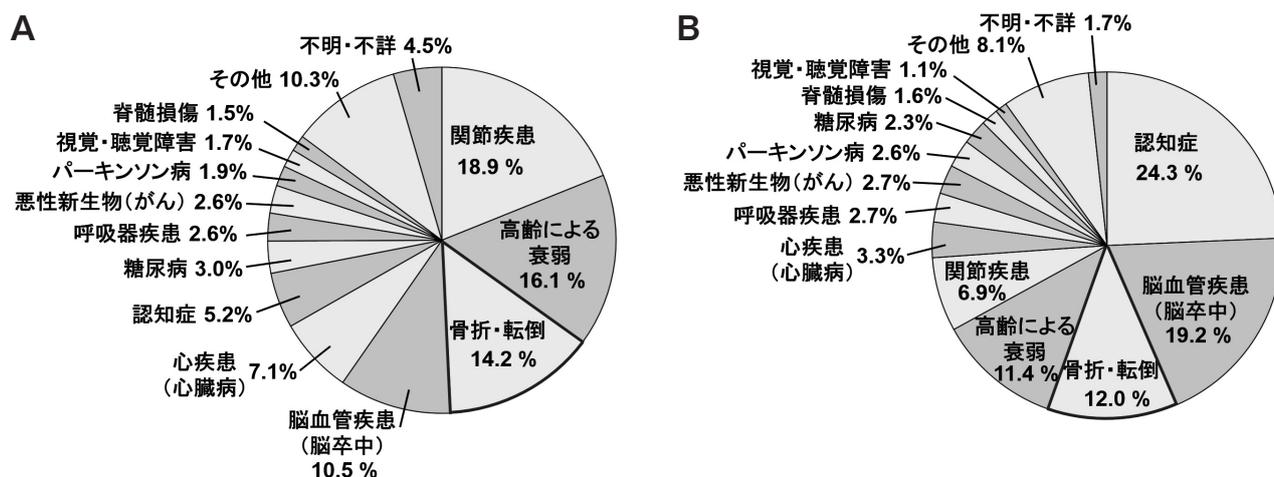


図1. 要支援、要介護となった原因 (2019年)
 A. 要支援となった原因 (2019年)
 B. 要介護となった原因 (2019年)
 (2019年国民生活基礎調査の概況より引用, グラフ化したもの)

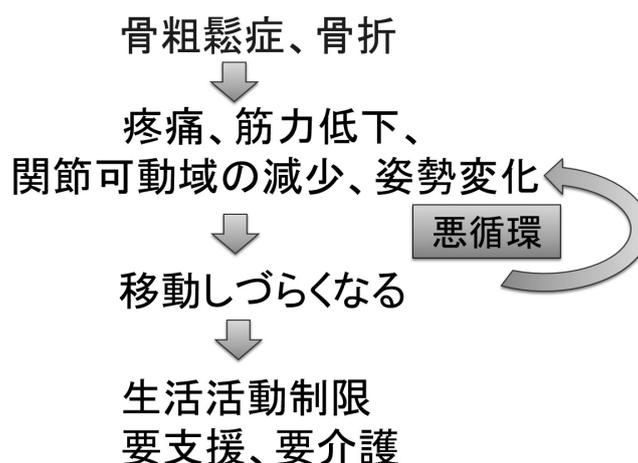


図2. 骨折が生じることによる悪循環

になってしまうこともある。このように、骨粗鬆症はロコモティブシンドロームの原因疾患の1つである。

骨粗鬆症は、吉村らによると、日本における推定有病者数は、約1280万人（男性300万人，女性980万人）であると報告されている⁵⁾。骨粗鬆症による三大骨折部位は、大腿骨近位部骨折、脊椎椎体骨折（圧迫骨折）、橈骨遠位端骨折である。大腿骨近位部骨折は、股関節痛や歩行障害などをきたし、肺炎、褥瘡、認知症等を引き起こす

こともある。脊椎椎体骨折は、腰背部痛、歩行障害をきたすことがあり、骨片が脊柱管内に突出すると下肢麻痺、疼痛、しびれ等を生じることがある。また、脊椎椎体骨折が生じると、円背となり、呼吸障害や消化器症状を引き起こすこともある。このように、骨折を引き金に、骨折部位の局所以外にも、さまざまな症状を引き起こす。Cauleyら⁶⁾は、骨折があると死亡率が上昇すると報告しており、骨折が無い人と比べて、死亡率は、骨折があれ

ば2.15倍、大腿骨近位部骨折があれば6.68倍、症状のある圧迫骨折があれば8.64倍であると報告している。少なくとも、初回骨折が判明した時、骨粗鬆症加療を行い、さらなる骨折が生じないようにする必要がある。理想は、一度の骨折も生じさせないこと、つまり、予防の大切さであり、骨折が生じる前に骨粗鬆症の検査を行い、治療を開始することが重要となってくる。

4. 骨粗鬆症の診断、治療

骨粗鬆症の診断には、問診、身体所見、採血・尿検査（骨代謝マーカーなど）、骨密度評価、単純X線撮影等を要する。脆弱性骨折がある場合は、「大腿骨近位部骨折または椎体骨折あり」、または、「その他の脆弱性骨折があり、骨密度が young adult mean (YAM: 若年成人平均値)の80%未満」であれば、骨粗鬆症と診断される⁷⁾。一方、脆弱性骨折が無い場合は、「骨密度値がYAMの70%以下または $-2.5SD$ 以下」であれば、骨粗鬆症と診断される⁷⁾。薬物療法の開始基準は、①大腿骨近位部骨折または椎体骨折の脆弱性骨折がある場合、②大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折がある場合で骨密度がYAMの80%未満である場合、③大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折がない場合でBMDがYAMの70%以下または $-2.5SD$ 以下の場合、④大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折がない場合でBMDがYAMの70%より大きく80%未満の場合は、大腿骨近位部骨折の家族歴、または、FRAX[®]の10年間の骨折確率が15%以上である場合である⁸⁾。

骨粗鬆症の治療は、骨折を認める場合は、骨折の治療（手術、ギプス、装具など）を行う一方、薬物治療を忘れてはならない。骨粗鬆症の治療薬は、(1)骨吸収を抑制する薬（ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体作動薬、抗RANKL抗体）、(2)骨形成を促進する薬（副甲状腺ホルモン薬）、(3)骨吸収を抑制し骨形成を促進する薬（抗スクレロシン抗体）、(4)骨代謝を改善する薬（活性型ビタミンD、ビタミンK₂）等がある。骨粗鬆症治療薬は多岐にわたるが、病態、骨密度はもちろんのこと、既往歴、年齢、性別、コンプライアンス等、種々の要素を加味しながら、選択する必要がある。

骨粗鬆症の治療で重要となってくるのが、服薬遵守率の低さである。米国での報告によると、骨粗鬆症治療開始後1年で45.2%が処方どおりの服薬ができていない、また、治療開始後5年以内に52.1%が脱落すると報告されている⁹⁾。骨粗鬆症治療中の患者には、骨密度等の検査を定期的に行い、結果をフィードバックすることにより、服薬遵守率の低下を防ぐ必要がある。

上記の薬物療法以外の骨粗鬆症における日常生活での注意点として、食事指導（バランスのとれた食事、カルシウム、ビタミンD・K、タンパク質などを含む食品の摂取）、運動指導、日光浴、禁煙、アルコールは控えめにする、過度なダイエットは避けること、転倒しないように注意することなどが挙げられる。

5. 転倒と転倒予防

転倒予防として、環境整備（段差、コード類、カーペットのめくれなどの整備、水回りはすべらないようにする）、移動時には明るくすること、必要に応じて杖・歩行器・シルバーカーなどの使用等がある。米国老年学会ガイドライン¹⁰⁾によると、転倒に大きく関与する危険因子として、筋力低下とバランス障害などが挙げられている。日本整形外科学会では、ロコモーショントレーニングとして、「スクワット」と「片脚立ち」を推奨している¹¹⁾。「スクワット」は、筋力訓練であり、「片脚立ち」は、バランス訓練である。「スクワット」は、足を肩幅に広げて立ち、殿部を後ろに引くように2～3秒かけてゆっくりと膝を曲げ、ゆっくり元にもどる運動である。この際の注意点として、膝は90度以上曲げないこと、膝はつま先より前に出ないことである（図3A-C）。スクワットができない場合は、椅子に座り、机に手をつけて立ち座りの動きを繰り返す（図3D、E）。「片脚立ち」は、床につかない程度に片脚を上げる運動である。注意点として、転倒しないようにつかまるものがあるところで行うことである（図4）。これらの2つの運動を行うことにより、筋力強化とバランス能の向上を促す。

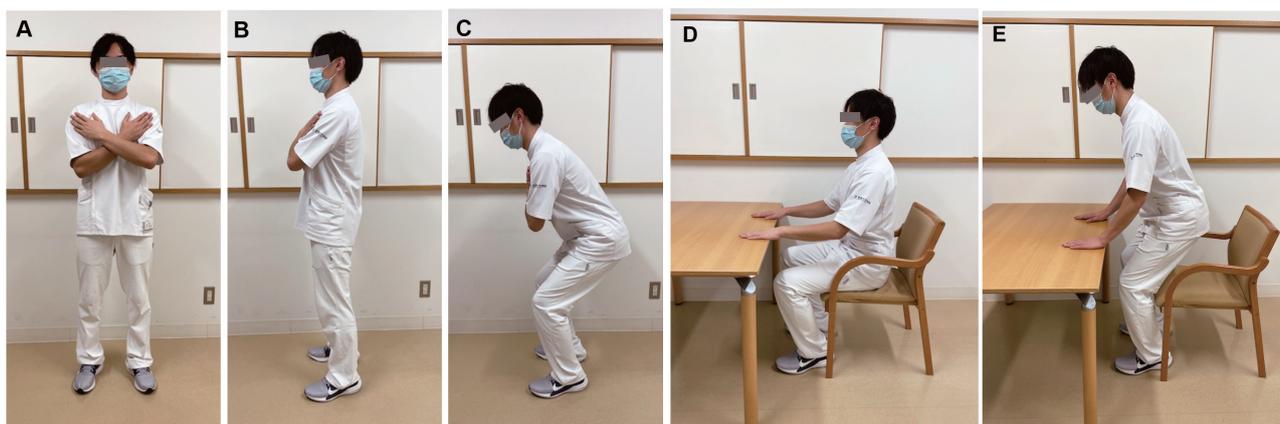


図3. スクワット

A-C. スクワットができる場合。

足を肩幅に広げて立つ (A, B)。殿部を後ろに引くようにゆっくりと膝を曲げ、ゆっくりともどる (C)。

D-E. スクワットができない場合。

椅子に座り (D), 机に手をつけて立ち座りの動きを繰り返す (E)。



図4. 片脚立ち

転倒しないように、つかまるもの (机など) がある場所で行う。床につかない程度に片脚を上げる (A, B)。

おわりに

骨折が生じると、筋力低下や関節可動域の低下、姿勢変化などさまざまな症状が出現し、移動しづらくなり、悪循環に陥ることがあり、死亡率も上昇する。そうならないためにも、骨粗鬆症の診断・治療を行い、かつ、転倒予防を行うことで、骨折をできるだけ生じないようにし、できるだけ元気に過ごせるようにしたいものである。

文 献

- 1) 中村耕三：ロコモティブシンドローム 実践！ロコモーショントレーニング 第1版, 三輪書店, 東京, 2010, pp.12
- 2) 厚生労働省：令和2年簡易生命表の概況. 厚生労働省, 2021.
- 3) 厚生労働省：健康寿命の令和元年値について. 厚生労働省, 2021.
- 4) 厚生労働省：2019年国民生活基礎調査の概況. 厚生労働省, 2020.
- 5) Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Mabuchi, A., *et al.*: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.*, 27 : 620-628, 2009
- 6) Cauley, J. A., Thompson, D. E., Ensrud, K. C., Scott, J. C., *et al.*: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.*, 11 : 556-561, 2000
- 7) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：第II章 骨粗鬆症の診断. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2015, pp.17-38

- 8) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：第V章 骨粗鬆症の治療. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2015, pp.53-124
- 9) Solomon, D. H., Avorn, J., Katz, J. N., Finkelstein, J. S., *et al.*: Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med.*, 14 : 2414-2419, 2005
- 10) American Geriatrics Society.: Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc.*, 49 : 664-672, 2001
- 11) 日本整形外科学会：ロコモパンフレット2020年度版. 日本整形外科学会, 2020.

Treatment of osteoporosis and prevention of locomotive syndrome

Nori Sato^{1,2)}, Ken Tomonari¹⁾, and Koichi Sairyō²⁾

¹⁾*Department of Rehabilitation Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Orthopedics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Osteoporosis is one of the causes of locomotive syndrome. If osteoporosis is left untreated, fractures can occur, making it difficult to move and, in some cases, rendering the patient bedridden. Fractures have been reported to increase mortality. Prevention and treatment of osteoporosis is essential to extend healthy life expectancy. In addition to pharmacological treatment, osteoporosis control requires attention to diet, exercise and fall prevention in daily life. In this report, the treatment of osteoporosis and prevention of locomotive syndrome are described.

Key words : osteoporosis, locomotive syndrome, fracture, healthy life expectancy

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

ピラティス：モーターコントロールで運動器疾患予防

藤谷 順三¹⁾, 友成 健²⁾, 西良 浩一³⁾¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部地域運動器・スポーツ医学講座²⁾徳島大学病院リハビリテーション部³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学分野

(令和4年3月9日受付) (令和4年3月24日受理)

近年、ピラティス(=モーターコントロール)を用いた運動療法が注目されている。われわれヒトの骨格は、安定性を必要とする関節と可動性を必要とする関節が交互に並んでいる(=Joint by Joint Theory)。ピラティスによる運動療法のねらいは、過可動となりがちな頸椎と腰椎の安定性を向上させ、低可動となりがちな胸椎と股関節の可動性を向上させることで、脊柱のニュートラルポジション(=生理的彎曲)を獲得・保持することである。脊柱の長軸方向の伸長(axial elongation: AE)と分節的な動き(spine articulation: SA)を意識したピラティスによる動的・静的制御を習慣化することで患部の安定化を図ると同時に、隣接する身体部位の可動性が高まる。また、ピラティスの専用器具を用いると動作を多段階でアシストできるため比較的早期にリハビリへ導入でき、また、姿勢を容易に単純化・複雑化できるため、日常生活からスポーツまで幅広い動作のパフォーマンス向上が期待できる。

はじめに

骨、筋、関節、神経など運動器に対する局所的なメカニカルストレスが主因で生じる外傷、障害の予防・治療法として、西良ら¹⁾のジャックナイフストレッチをはじめさまざまな運動療法が推奨されている。腰痛診療ガイドライン2019(改訂第2版)²⁾のClinical Question 4「腰痛に運動療法は有用か?」に対して、エビデンスの強さはB:効果の推定値に中程度の確信がある、推奨の強さは1:強い(行うことを強く推奨する)とされている。た

だし、これは慢性腰痛に限定されたものであり、急性・亜急性腰痛に対する運動療法のエビデンスレベルは低く、慢性腰痛においても現時点で効果的な運動療法の種類まで明確に示す論文は少なく、長期的な効果は明らかになっていない。

こうした中、近年、運動器疾患に対する運動療法としてモーターコントロール(運動制御: MC)が注目されている。MCとは「運動の幹のメカニズムを統制もしくは指揮する能力」と定義されており、また、「運動するために必要なさまざまな機構を調整する能力」とされている³⁾。このMC向上に有効かつ具体的な運動療法の種類として期待されているのがピラティス(Pilates)である。

ピラティスとは

ピラティスとは、リハビリテーション医学の概念がない1900年代初頭にJ.H.Pilates氏が創った“Contrology”(コントロール学)である⁴⁾。Contrologyとは“control”に、接尾語“-logy”(理論)を加えたPilates氏の造語で、「身体」「心」「精神」を自分自身でコントロールすることを学ぶ万人に対する身体教育学である。また、ピラティスは単なる体幹トレーニングだけではなく、呼吸、有酸素性運動、ストレッチング、バランストレーニング、コーディネーショントレーニングなど多彩な要素を含んだ総合的なアプローチ法である。

人の機能を車に例えるとエンジン性能(馬力)=筋力・パワー、サスペンション=骨格・柔軟性、燃費=全身持久力、そして運転技術=MCといえるが、どんなに

エンジン性能、サスペンション、燃費が良い高性能な車でも、運転技術が悪くと事故を起こしてしまう。これと同じように、ヒトの体もどんなに筋力・パワー、柔軟性、全身持久力が優れていても、MCが悪いと体を痛めてしまう。このMC向上にアプローチするのがピラティスである。

ピラティスと日常生活との関わり

わが国においてもトップアスリートがコンディショニングにピラティスを取り入れるようになってきたが、ピラティスは決してアスリートだけの特別なトレーニング法ではなく、以下のような理由から、むしろ運動器疾患予防運動として広く非アスリートに普及させるべきエクササイズである。

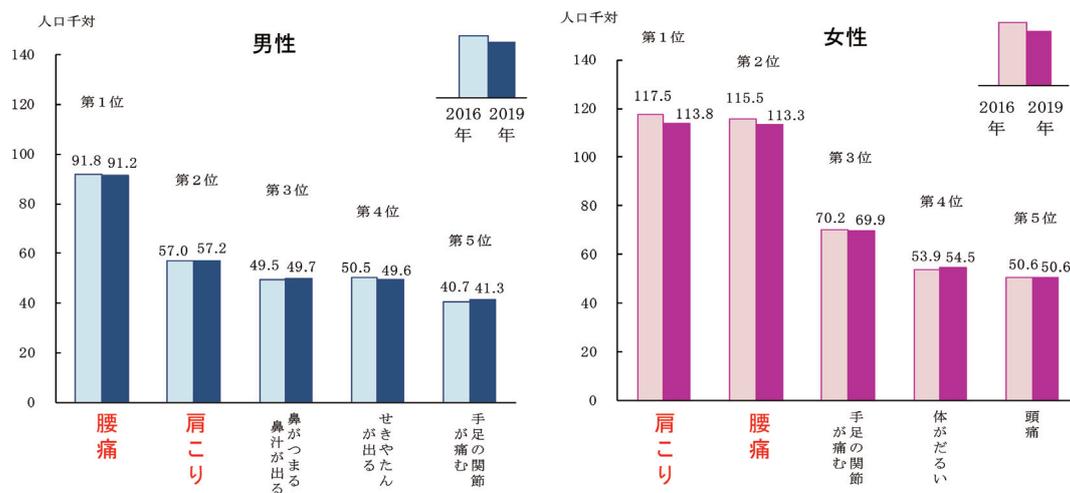
厚生労働省が3年毎に公表する国民生活基礎調査⁵⁾に自覚症状のある者の割合(有訴者率)が示されているが、男女いずれも1位と2位は腰痛か肩こりである(図1)。この要因として、日常生活や運動において無意識に悪い姿勢や動作を繰り返すことで自分の体を痛めている可能性が考えられる。例えば、姿勢の違いによる腰(第3腰椎椎間板)への負担の大きさについてNachemson⁶⁾は、立位を100%とした時、座位では140%、座位で前傾すると185%になると報告している(図2)が、一般に立位

より座位が楽に感じるため、座位の方が腰への負担も軽いと考えられやすい。また、現代社会においては長時間座ったままパソコンに向かって仕事や勉強する機会も多いが、姿勢の違いによる首(頸椎)への負担の大きさについてHansraj⁷⁾は、頸椎全体の屈曲角度が30度だと約3倍、60度だと約5倍の負荷が頸椎に掛かることを、シミュレーションモデルを用いて明らかにした(図3)。

残念ながら、このような姿勢の違いによる腰や首への負担の違いを学校や職場において教わる機会はほとんどないだろう。ピラティスの習慣化によるMC向上が正しい姿勢や動作の獲得につながり、その結果、腰や首への負担が軽減し運動器疾患を予防・軽減できる可能性があることを、多くの一般市民に知って頂く必要がある。

ピラティスの運動療法

われわれヒトの骨格は、安定性(stability)を要する関節と、可動性(mobility)を要する関節が交互に並んでいる(Joint by Joint Theory)⁸⁾(図4)が、さまざまな姿勢や動作において過可動(本来の可動域以上に動かそうとする)となりがちな頸椎や腰椎は「安定性の向上」により、低可動(本来の可動域を十分に使えていない)となりがちな胸椎や股関節は「可動性の向上」により、脊柱のニュートラルポジション(生理的湾曲)を獲得・



文献5)より引用改変

図1. 自覚症状のある者の割合(有訴者率)

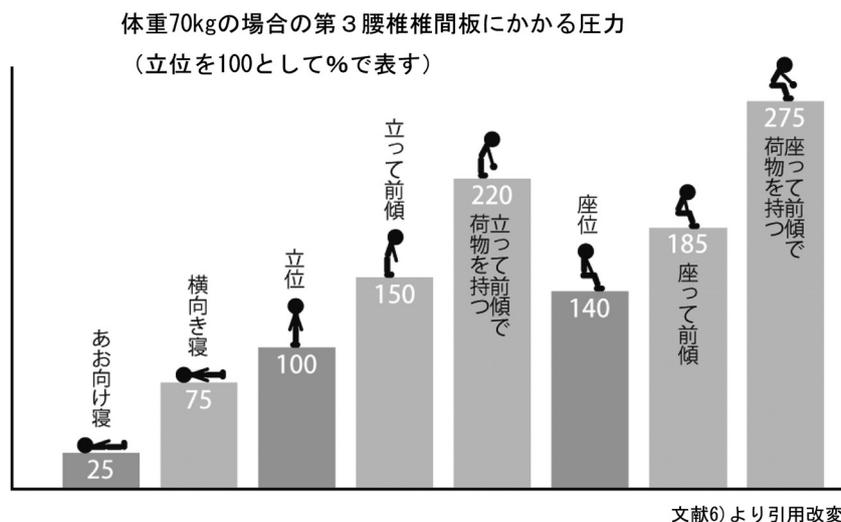


図2. 姿勢の違いによる腰への負担の大きさ

頸椎の屈曲角度と頸椎全体への負荷の関係

〔Cosmosworksによるシミュレーションモデル〕

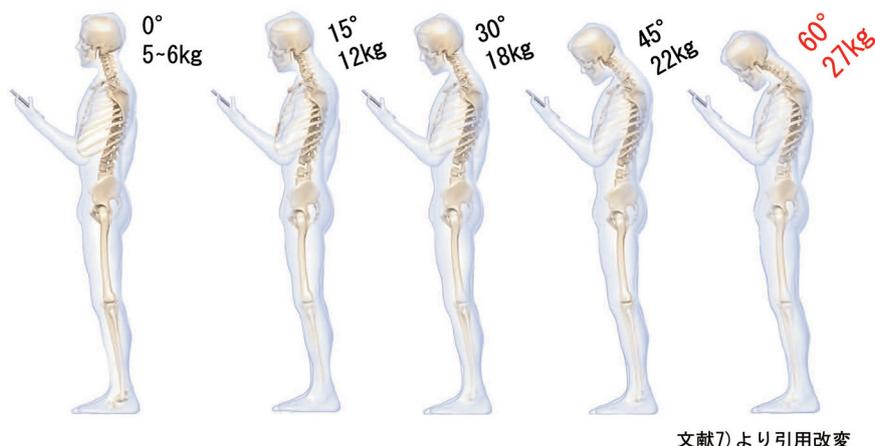


図3. 姿勢の違いによる首への負担の大きさ

保持する、それがピラティスによる運動療法のねらいとなる。具体的には、ピラティスを行う際に、脊柱の長軸方向の伸長 (axial elongation: AE) と分節的な動き (spine articulation: SA)、さらに筋・筋膜スリング (連結) による全身の統合 (integration) を意識した動的・静的なMCを習得し習慣化することで、腰椎や頸椎などの安定性と胸椎や股関節など隣接部位の可動性が高まり、その結果、局所へのメカニカルストレスが分散・軽減される。

また、ピラティス専用器具を用いると、軽強度から高強度まで負荷を多段階に調整できるため比較的早期にリハビリテーションへ導入できるとともに、姿勢や動作を容易に単純化・複雑化できるため日常生活からスポーツまで幅広い動作のパフォーマンス向上が期待できる。

なお、ピラティスを行う際は、脊椎の各々の動きにおいて不耐の疾患 (その動きを避けることが望ましい疾患) が原則的に分類されている⁴⁾ (表)。例えば椎間板ヘル

ニアに対しては屈曲動作が、脊柱管狭窄症に対しては伸展動作が禁忌となる。その上で临床上は個々の症例に応じた対応が必要である。

ピラティスによる運動療法の具体例

〔股関節分離運動〕

図5-aは、背筋を正しく伸ばして（軸の伸長を意識して）行う股関節分離運動の例である。ピラティス専用機器のリフォーマー上で仰臥位になり脊柱や骨盤を安定させて軽負荷で行うことができるため腰椎に負荷が掛からず、術後の比較的早い段階から実施可能である。一方、図5-bは脊柱と骨盤の正しい姿勢を常に保ったまま片脚立位でバランスを取り、スプリングの抵抗に応じてもう一方の下肢を屈伸させる必要があるため、アスリート

など上級者向けのエクササイズである。

〔胸椎伸展運動〕

図6-aは腰椎に過剰な負担が掛からないよう胸椎を反らせる（伸展させる）エクササイズである。肩甲骨を上手くコントロールする（肩甲骨を内側に少し寄せてお尻の方に下げる）ことが動作の鍵となる。一方、図6-bは上肢～体幹～下肢まで全身をコントロール（統合）する必要がある、野球の投球、バレーボールやテニスのサーブなどさまざまなスポーツに応用可能な上級者向けのエクササイズである。

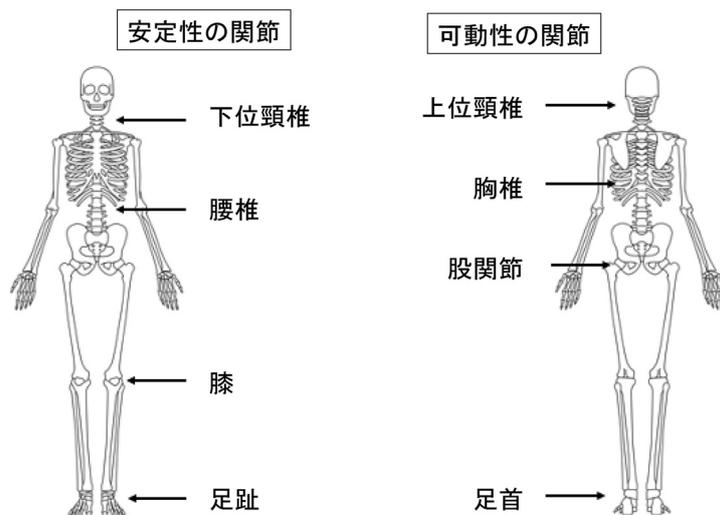
〔胸椎側屈運動〕

図7-aは腰椎に過剰な負担が掛からないよう胸椎を横に傾ける（側屈させる）エクササイズである。腰から横に傾けるのではなく、できるだけ背筋を長く伸ばして（軸の伸長）両方の座骨を着けたまま、みぞおち辺りから胸椎をしなやかに側屈させるよう意識する。一方、図7-bは側屈側がスプリングの抵抗を受けるため、相反神経抑制により反対側の体幹側部の柔軟性向上が期待できる。

表. 脊柱の動きにおける不耐の疾患カテゴリーの基本例

屈曲	椎間板ヘルニア, 骨粗鬆症,	神経緊張
伸展	脊柱管狭窄症,	脊椎すべり症, 脊椎分離症
側屈	椎間関節症,	脊柱管狭窄症, 骨粗鬆症
回旋	椎間板ヘルニア, 骨粗鬆症	

文献4)より引用改変



文献8)より引用改変

図4. Joint by Joint Theory



図5-a. フットワーク（使用機器：リフォーマー）

難易度
← 低 → 高



図5-b. フォワードランジ（使用機器：チェア）

図5. ピラティスによる運動療法の例〔股関節分離運動〕

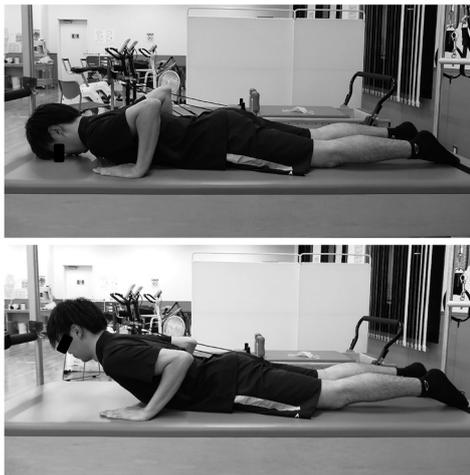


図6-a. スワン（使用機器：マット）

難易度
← 低 → 高

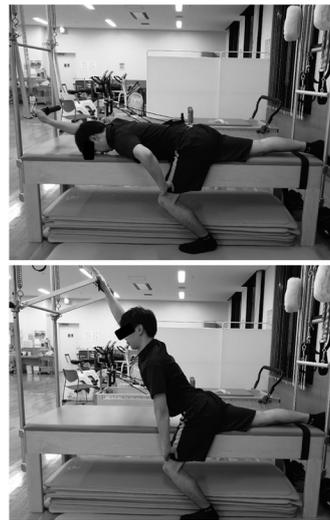


図6-b. スワン（使用機器：トラピーズテーブル）

図6. ピラティスによる運動療法の例〔胸椎伸展運動〕



図7-a. マーメイド（使用機器：マット）

難易度
← 低 → 高



図7-b. マーメイド（使用機器：チェア）

図7. ピラティスによる運動療法の例〔胸椎側屈運動〕

おわりに

これまで、非特異的慢性腰痛者を対象としたシステマティックレビューにおいて、ピラティスの有効性が示唆されている^{9,10)}が、他のエクササイズより優れているとまでは言及されていなかった。最近、Haydenら¹¹⁾はネットワークメタアナリシスを用いて11種類のエクササイズを比較し、ピラティスとマッケンジー体操が他のエクササイズと比較して、痛みの軽減や身体機能の向上に有効であると報告している。

このようにピラティスによる運動療法の有効性に関するエビデンスは徐々に蓄積されつつあるが、わが国における研究は決して十分とは言えない。そこで、2021年11月より徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学および徳島大学病院整形外科・リハビリテーション部を中核に、連携4病院（稲次病院、美摩病院、田岡病院、きたじま田岡病院）にピラティス専用機器を設置し、ピラティスによる運動療法の推進とそのための指導者養成を行うとともに、四国大学（整形外科・スポーツ医学研究室）、徳島文理大学（理学療法学科）の協力を得てピラティスの有効性を検証するプロジェクトを始動させた（図8）。この取り組みをきっかけに、徳島県が運動器疾患における日本一の高度先進リハビリテーション都市になることを目指していきたい。

文 献

- 1) Sairyo, K., Kawamura, T., Mase, Y., Hada, Y., *et al.*: Jack-knife stretching promotes flexibility of tight hamstrings after 4 weeks: A pilot study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.*, 23(6): 657-63, 2013
- 2) 日本整形外科学会, 日本腰痛学会: 腰痛診療ガイドライン2019. (日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 腰痛診療ガイドライン策定委員会 編), 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2019, pp.53-55
- 3) Anne Shumway-Cook・Marjorie H.Woollacott: モーターコントロール. 研究室から臨床実践へ(田中繁・蜂須賀研二監訳), 原著第5版, 医歯薬出版, 東京, 2020, pp.3-22
- 4) ジョセフ.H.ピラティス: Return to Life Through Contrology. ピラティスで, 本来のあなたを取り戻す! (日本ピラティス研究会訳, 武田淳也翻訳監修・編著), 現代書林, 東京, 2010, pp.39-42, pp.62-63
- 5) 厚生労働省: 2019年国民生活基礎調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html> (2022年2月2日検索)
- 6) Nachemson, A.: The lumbar spine. An orthopaedic challenge. *Spain.*, 1: 59-71, 1976
- 7) Hansraj, K. K.: Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head.

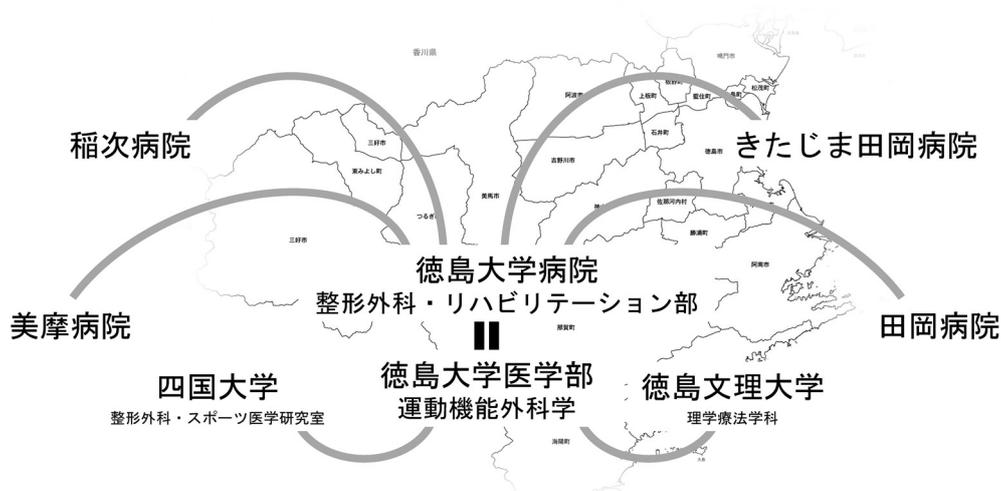


図8. ピラティスによる運動療法の推進および効果検証のためのプロジェクト

- Surg Technol Int., 25 : 277-279, 2014
- 8) 倉持梨恵子 : Joint by Joint Theory—mobility joint と stability joint. 臨床スポーツ医学, 38(3) : 248-253, 2021
- 9) Paolucci, T., Attanasi, C., Cecchini, W., Marazzi, A., *et al.* : Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise : a literature review. J Pain Res., 12 : 95-107, 2019
- 10) Byrnes, K., Wu, P-J., Whillier, S. : Is Pilates an effective rehabilitation tool? A systematic review. J Bodyw Mov Ther., 22 : 192-202, 2018
- 11) Hayden, J. A., Ellis, J., Ogilvie, R., Stewart, S. A., *et al.* : Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain : a network meta-analysis. J Physiother., 67(4) : 252-62, 2021

Pilates : Preventing musculoskeletal diseases through motor control

Junzo Fujitani¹⁾, Ken Tomonari²⁾, and Koichi Sairyō³⁾

¹⁾*Department of Community Medicine for Musculoskeletal and Sports, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Rehabilitation Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Orthopedics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In recent years, exercise therapy using Pilates (= motor control) has been attracting attention. In the human skeleton, stability joints and mobility joints are arranged alternately (Joint by Joint Theory). The aim of Pilates exercise therapy is to improve the stability of the cervical and lumbar spine, which tend to be over-mobile, and to improve the mobility of the thoracic spine and hip joints, which tend to be under-mobile, in order to achieve and maintain a neutral position (physiological kyphosis) of the spinal column. Dynamic and static control of the spine through Pilates, with an awareness of axial elongation (AE) and spine articulation (SA), can be used to stabilize the affected area and increase the mobility of adjacent body parts. In addition, the use of specialized Pilates equipments can be introduced to rehabilitation at a relatively early stage because it can assist in multiple levels of movement. It can easily simplify and complicate posture ; thus, it can be expected to improve performance in a wide range of activities from daily life to sports.

Key words : pilates, motor-control, axial elongation, spine articulation

総 説

終末期高齢がん患者の在宅移行期に関する文献レビュー

今井芳枝¹⁾, 濱田紗季²⁾, 妙見芽衣²⁾, 宇根まりん²⁾, 松下恭子¹⁾,
長谷康子³⁾, 井口和子⁴⁾, 板東孝枝¹⁾, 高橋亜希¹⁾, 井上勇太¹⁾,
阪本朋香⁴⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

²⁾徳島大学保健学科看護学専攻

³⁾徳島大学大学院保健科学教育部博士前期課程, 咲くら訪問看護リハビリテーション

⁴⁾徳島大学病院

(令和4年2月9日受付) (令和4年4月12日受理)

本研究の目的は、在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献から、在宅移行期の定義と状況特性における終末期高齢がん患者の移行期における特徴を明確化し、在宅移行期に向けての効果的な看護支援を検討することである。研究方法は、医学中央雑誌 Web 版および PubMed を用いて文献検索し、2010年~2020年期間とした。内容は、移行期間および状況特性、阻害要因、促進要因に関する記述部分をそのまま抜き出し、記述内容の類似性に注目しながらカテゴリー化した。結果、在宅移行期間は退院後1週間~1年という文献記載があった。移行期の状況特性は“生活を再構築する時期”ゆえに“不安定になる時期”ということが示されていた。在宅移行期に向けての阻害要因および促進要因では6つのカテゴリーが抽出された。双方の抽出されたカテゴリー結果を概観すると、【身体マネジメント】【患者・家族の意思】【在宅療養体制】【家族の在宅へのコミット】【連携体制】【看護者の在宅経験】の共通性が示唆された。

高齢多死社会となる2025年に向けて地域医療構想や在宅医療の拡充など医療提供体制が整備され、可能な限り住み慣れた地域で医療や療養が送れる環境が推進されている¹⁾。現在の病院中心医療から地域中心医療へのパラダイム・シフトより新たな社会環境の構築が求められているといえる。このような、高齢多死社会到来により治

療・療養の場の変遷が起こりつつある現状は、多岐に渡る複雑な療養選択や意思決定を迫る医療情勢が展開されることが予測される。加えて、高齢であることは、がん罹患率を増加させる要因でもあり、現に主な疾患別死亡率の割合では悪性新生物が第一位であることから²⁾、必然的に在宅移行期における高齢がん患者の支援が喫緊の課題である。

在宅移行期に関する研究は患者・家族を対象とした研究や看護師・訪問看護師に焦点を当てた研究がなされており、移行期における阻害要因や促進要因に関する研究も多数行われている³⁻⁶⁾。しかし、これまでの移行期における知見を概観している研究は見当たらず、文献により移行期の定義の相違が生じている。また、高齢者のがん治療特有の問題点として、治療に対する忍容性や意思決定能力、標準治療適応の限界、治療合併症の対応、疾患特異的な問題、社会的支援の必要性が報告されている⁷⁾。加えて、がん患者は非がん患者と異なり死亡前数週間まで Activities of Daily Living が維持される場合が多く、出現する症状も多様であることが報告もある^{8,9)}。このような背景を踏まえると、在宅移行期においても、年齢や疾患により違った特徴が生じるのではないかと考えられる。特に、人生統合と絶望というライフタスクを抱えた上での高齢がん患者の在宅移行期は統合的な観点も含まれて調整する必要性が示唆される。森本は、外来

がん治療では高齢がん患者に焦点を当てた先進的かつ専門的な支援が受けられ難い状況にあることを指摘しており^{10,11)}、このことから移行期においても高齢がん患者に対する特徴を加味した支援がなされにくい状況が透けて見えてくる。

先行研究で、高齢がん患者の移行期に焦点化している研究としては、松本¹²⁾の研究があるが、1事例の研究である。今後、多くの高齢がん患者が病院施設から在宅への移行期を向かえていくことを考えると、移行期における高齢がん患者の特徴を明らかにし、現在文献で明らかにされている移行期の促進要因と阻害要因を包括することは、今後の高齢がん患者の移行期におけるアプローチを考える視点となる。がん患者の60%近くが人生の最後の1ヵ月間に少なくとも1回の病院での再入院を経験しており、ケアの不連続性を生み出し、人生の最終段階における不適切な病院での治療のリスクを高めているという報告もある¹³⁾。移行期をシームレスに行うことは高齢がん患者のQuality of lifeを考える上でも欠かせない視点である。そこで、本研究では在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献レビューを通して、今後の在宅移行期における効果的な看護支援を検討することを目的とした。

研究目的

1. 在宅移行期に関する文献を検討し、移行期間や移行期の状況特性を明確にする。
2. 在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献を統合し、在宅移行期における高齢がん患者の特徴を明確化し、効果的な看護支援を検討することである。

研究方法

1. 対象文献の選定

1) 在宅移行期に関する文献

医学中央雑誌 Web 版で「在宅移行期」「原著論文」を検索キーワードして80件の文献を選択し、論文内の記述内容を確認しながら18件を対象とした。

海外文献は Pubmed で「discharge planning」「nursing」「transition」を検索キーワードして142件の文献を選択し、アブストラクトを読み、5件を対象とした。

2) 在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献

医学中央雑誌 Web 版で過去10年（2010～2020）に該当する文献を対象として、①「在宅移行期」「がん患者」のキーワードで11件、②「在宅移行期」「高齢者」のキーワードで37件の文献を選択し、論文内の記述内容を確認しながら、「会議録・症例報告・事例」「高齢者以外（AYA・小児・成人）」「移行期のがん以外（精神科疾患・脳血管疾患・治療期）」「それ以外（シュミレーション教育・尺度開発）」を除き、ハンドリサーチも加えて、最終的に28件を対象とした。なお、本研究での移行期は終末期の在宅に向けた移行期とした。

海外文献は Pubmed で「Elderly Cancer Patients」「discharge planning」「nursing」「transition」を検索キーワードして6件の文献を選択し、アブストラクトを読み、1件を対象とした。

2. 分析方法

1) 在宅移行期に関する文献

分析項目は、移行期間および状況特性に関する記述部分をそのまま抜き出し、整理した。

2) 在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献

分析項目は、阻害要因、促進要因に関する記述部分をそのまま抜き出し、独自にレビュー用紙を作成して文献毎に整理した。更に、抜き出した記述内容の類似性に注目しながらカテゴリー化した。カテゴリー化に関しては、がん看護学領域の研究者および地域看護学領域の研究者、地域医療連携に携わる看護師および訪問看護認定看護間で、適宜、文献の意味内容およびカテゴリー内容についての検討会を実施し、妥当性と信頼性の確保に努めた。文献を取り扱う際には、著作権を侵害することがないよう配慮した。

結 果

1. 在宅移行期に関する文献

1) 移行期間

表1に示すように、在宅移行期間に関する14文献では、

移行期を退院後1週間～長くて1年という文献記載があった。対象疾患をみると、終末期がん患者は退院後1週間までを移行期として定義しており、脳血管障害や悪性腫瘍患者等は退院後1ヵ月から1年と比較的移行期間が長かった。

2) 移行期の状況特性

表2の内容より、移行期の状況特性を記述していた11文献を概観すると、在宅移行期の状況特性は“生活を再構築する時期”ゆえに“不安定になる時期”ということ

が示されていた。

2. 在宅移行期における終末期高齢がん患者に関する文献

1) 在宅移行期に向けての阻害要因について

表3に示す高齢がん患者の移行期の阻害要因に関する記述をしていた15文献を対象とした。高齢がん患者・家族・看護師・保健師の阻害要因をカテゴリー化したところ、【身体的状態への対応が必要である】【患者の本当の意思が掴めない】【在宅療養の体制が整わない】【家族の療養への不安がある】【医療関係との連携・調整不足】【看

表1. 移行期間

期間 (退院準備開始～)	記述内容	対象疾患
1週間	在宅ホスピスケアの開始後1週間を準備期・開始期①	終末期がん患者
	退院1週間後まで②	肝硬変、終末期がん患者
	開始期は退院日から1週間まで③	終末期がん患者
1～2週間	在宅療養が安定する退院後1～2週間まで④	終末期がん患者
2週間～1ヵ月	退院後2週間と1ヵ月まで⑤	frail elders participated
2週間～3ヵ月	退院後の2週間から3ヵ月まで⑥	patients with brain tumour
1週間～3ヵ月	退院後1週間から3ヵ月まで⑦	oral cavity cancer patients
1ヵ月	1ヵ月を導入期⑧	脳血管障害、神経難病、認知症等
	退院後1ヵ月間⑨	脳血管障害、認知症
	退院後30日間の急性期後の期間⑩	呼吸器疾患、尿路感染症等19疾患
1～2ヵ月	在宅生活開始直1ヵ月半から2ヵ月⑪	脳血管障害、悪性腫瘍
1～3ヵ月	退院後1～3ヵ月間は介護者ニーズの認識把握が重要な期間⑫	悪性腫瘍患者
6ヵ月	退院直後から退院後6ヵ月⑬	脳血管障害、悪性腫瘍、神経難病、慢性腎不全等の患者
1年	退院後1年間⑭	脳血管障害患者

表2. 移行期の状況特性

論文内の具体的内容
症状や生活を利用者や家族が自己管理するために生活を再構築する時期で不安な状況になりやすい時期②
移行期は療養の場が変化するため患者の状態が変化しやすい③
医療の場や医療専門職と時間的・空間的に隔たりのある生活環境（自宅）へと生活の場を移行していく時期⑨
特に以前の生活世界が崩壊し再構成する際と新しい生活世界構造を構築する際に、専門家の援助を必要とした時期⑪
慣れない介護に振り回され介護を中心とした生活に介護者が疲労困憊する日々が続く時期①
在宅ケアを円滑に行うための鍵となる時期である。⑬
あらゆる生活行為の場面で家族介護者が感じる困難が大きく、援助を必要としている時期⑭
療養環境が変化の中で、病状や生活管理を患者・家族が自己管理するため、生活を再構築する時期で不安定な状況になりやすい時期⑮
入院前の自分自身と決別し生活を新たに再構築しなければならない危機をはらんだ時期⑯
利用者・家族が、入院中から新たな在宅生活の再構築に取り組む時期⑰
介護者にとって退院後の介護に必要な医療的ケアの知識や技術を習得する時期⑱

表3. 在宅移行期に向けての阻害要因

カテゴリー	コード	記述内容
身体的状態への対応が必要である	対応が必要な身体的状態	Performance Status・全身状態の悪化 ²⁰ 、身体的な症状に関する不安 ⁴ 、身体的側面に集中しなければならない状態 ²¹
	予測できない状態悪化	急変に遭遇することへの不安 ⁴
	症状マネジメント不足	身体的な症状に関する不安 ⁴ 、患者の身体症状や苦痛に十分に対応できない ²³ 、在宅療養における症状緩和(症状・病状悪化への対応の難しさ) ²⁹
患者の本当の意思が掴めない	患者の意向が不明瞭	患者のニーズの確認不足 ²¹ 、認知症により患者の認識・意思の確認ができない ²⁴ 、家族中心のインフォームド・コンセント ²⁵ 、患者は自己の欲求を訴えない ²⁵ 、患者が望む療養場所の意思決定支援の問題(患者の意思不明) ³¹
	患者・家族の意向調整困難	代理意思決定をする家族の意思に患者の意見が反映されない ²⁴ 、患者と家族の療養生活に関する意見の相違 ²⁵ 、患者が家族を気遣う ²⁵ 、患者・家族の希望が一致しないために介入が遅れた ²⁷ 、家族への気遣い ²⁸ 、療養に対する家族の価値観(入院を重視する) ²⁸ 、家族内の感情の調整の難しさ ²⁸ 、患者と家族・家族間の在宅移行に関する意向のずれ ²⁹ 、在宅療養の開始の意思決定(患者・家族)に関わる問題 ³⁰
	病気の未受容	スピリチュアルペインを感じる(死を受容できない) ²³ 、患者・家族が病状を受け止められない ²⁵ 、退院について納得し気持ちの切り換えができるかどうか ²⁴
在宅療養の体制が整わない	不十分な社会資源	在宅サービスに関する不安 ⁴ 、不十分な在宅サービスから望ましい療養生活が送れない ²³ 、在宅療養をする上で社会資源をうまく活用できない状況 ²⁹
	経済的な負担状況	先進治療を経済的・社会的な理由で受けられない ²⁴ 、在宅介護に伴う経済的負担 ³⁰
	地域での支援体制の未確立	社会生活上の不安(就労) ⁴ 、終末期がん患者の在宅療養に対する住民意識の未成熟 ³⁰
	在宅医療への懸念	医療に関する不安 ⁴ 、治療の場から離れることに対する心残り ²⁸ 、在宅療養における医療処置への困難性 ²⁹ 、医療材料の確保の困難さ ³⁰ 、終末期における積極的治療の実施・選択(治療の希望や期待があるため移行できない) ³⁰
家族の療養への不安がある	日常生活維持が不安定	食生活上の不安 ⁴ 、日常生活上の不安(患者が一人になること) ⁴ 、患者の日常生活維持の不十分さ(患者の能力不十分) ²⁹ 、患者が一人で過ごすことへの不安 ³⁰
	介護力不足	家族の健康上の不安 ⁴ 、介護に関する身体的な負担を強いられる ²³ 、介護と仕事のバランスが取れず仕事を犠牲にせざるをえない ²³ 、患者に対する家族のマンパワー不足 ²⁵ 、介護負担に対する調整の難しさ ²⁸ 、家族の介護力不足 ²⁹
	複雑な家族関係	介護者と親族の関係に不調和が生じる ²³ 、患者・家族関係の複雑さ ²⁵
	介護への不安	介護に関する不安 ⁴ 、在宅介護に伴う家族の心身の負担(介護への不安) ³⁰
医療関係との連携・調整不足	在宅での看取りへの不安	在宅での看取りに関する不安 ⁴ 、療養者の死に遭遇することへの不安 ⁴ 、看取り後の葬儀について予期的に不安を抱く ²³ 、家族の緩和ケアに対する正しい認識が得られにくい ²⁴ 、家で“患者”を看ることに対する不安 ²⁸ 、死が近づくと本人と向き合うのは苦しい ³²
	医療機関との連携不足	病院と在宅間でのコミュニケーション不足 ²¹ 、病院と在宅間での責任に関する不確実さ ²¹ 、病院の医師との信頼関係が築かれない ²³ 、切れ目のない緩和ケアの連携に関する問題(病院と地域連携ない) ³¹
	在宅かかりつけ医との連携不足	往診医との良好な関係が築かれない ²³ 、往診医の不十分な対応から安心した療養生活が送れない ²³ 、認知症患者だと開業している医師の支援が不十分になる ²⁴ 、顔の見えない在宅医に対する不安 ²⁶ 、患者がかかりつけ医をもたない ³⁰ 、診療所医師の体制や連携の困難さ、終末期がん患者の在宅療養に対応できる診療所医師の不足 ³⁰ 、在宅緩和ケアや看取りを担う診療所の不足 ³⁰
	在宅医療の導入の遅れ	代行者がないことによる在宅移行に向けた手続きの遅延 ⁴ 、訪問看護の導入時期の遅れ ³⁰
	医療者間の連携不足	医療者間の連携不足 ²⁵ 、看護師の価値観の相違 ²⁵ 、医療者による療養場所支援時期のズレ ²⁵ 、カンファレンスが実施できていないという認識 ³³ 、家族支援を実践するにあたり看護師間・多職種間での調整や連携が困難 ³³
	医療者と患者・家族の関係性の不足	親交の欠如と認識の違いによる不信感 ²¹ 、医療者の事務的な態度に対するあきらめ ²² 、訪問看護師との良好な関係が築かれない ²³ 、ヘルパーを利用することで療養生活に不満や戸惑いを抱く ²³ 、患者・家族は看護師に応じて対応を変える ²⁵ 、見捨てられた・追い出されたと感じる医療者の態度 ²⁶
	医師の説明不足	医師によってギアチェンジについての説明が様々である ²⁴ 、医師がギアチェンジ期を明確にしない ²⁵ 、退院後の療養生活に関する具体的説明の不足 ²⁸ 、主治医が病状や今後の見通しを適切な時期に説明しない ³⁰ 、がん患者の在宅療養に対する主治医の意識の低さ ³⁰
看護師の在宅支援に対する経験不足	在宅関連の知識不足	病院医療者の療養場所に関する知識・認識の問題 ³¹ 、在宅療養移行支援を行うための知識不足があるという認識 ³³ 、家族看護に関する知識不足により家族看護実践が困難であるという認識 ³³
	看護師の対応能力不足	看護師が患者の代理意思決定における代弁者の役割を果たせていない ²⁴ 、ギアチェンジの説明に予後予測を求められても答えられない ²⁴ 、在宅療養移行に向けての家族支援に対して自分の捉え方で関わる認識(人生経験不足・過去に悩みや後悔等) ³³ 、在宅療養移行支援を行うための経験不足があるという認識 ³³

【看護師の在宅支援に対する経験不足】の6つのカテゴリーが抽出された。

2) 在宅移行期に向けての促進要因について

表4に示す高齢がん患者の移行期の阻害要因に関する記述をしていた18文献を対象とした。高齢がん患者・家族・看護師・保健師の促進要因をカテゴリー化したところ、【身体的状態が安定している】【患者・家族の意思を理解している】【患者を取り巻く地域支援の基盤がある】【家族の介護体制が整っている】【在宅まで繋がりが見える連携体制】【看護師の在宅支援に対する経験値】の6つのカテゴリーが抽出された。

3) 在宅移行期に向けての阻害要因と促進要因について

表5に示すように、双方の抽出されたカテゴリー結果を概観すると、【身体マネジメント】【患者・家族の意思】【在

宅療養体制】【家族の在宅へのコミット】【連携体制】【看護師の在宅経験】の共通性が示唆された。

考 察

1. 在宅移行期に関する文献について

文献を概観すると移行期を退院後1週間～長くて1年という記載であり、期間に幅があることが示されていた。文献の対象疾患をみると終末期がん患者は退院後1週間までを移行期として定義しており、脳血管障害や悪性腫瘍患者等は退院後1ヵ月から1年と比較的移行期間が長いことが示されており、疾患により移行期間を規定する傾向が伺えた。わが国の在宅でのエンド・オブ・ライフケアの期間はがんで平均約42日、非がんで平均183日と

表4. 在宅移行期に向けての促進要因

カテゴリー	コード	記述内容
身体的状態が安定している	自宅で過ごせる身体状態	PerformanceStatus ²⁹
	急変時の予測と対処	患者の急変に対応できる体制を整える ³⁵ 、予後予測 ²⁹ 、病状の悪化に備える ³⁶
	良好な症状マネジメント	患者自身が症状を管理できるようにする ³⁵ 、がんの進行に伴う症状の緩和に努める ³⁶
患者・家族の意思を理解している	患者・家族の意向を把握	患者・家族の代弁者になる ³⁶ 、患者・家族の意向を擦り合わせる ³¹ 、家族の一員である患者の思いを優先して、患者の意向を汲み取る支援を行う認識 ³³ 、個々の家族の意向を把握する認識 ³³ 、残された命の時間での特別な願いを大切にしたい ³² 、家族のもつ認識を理解し、尊重しながら関わること ³² 、在宅療養移行について、家族の思いを傾聴 ⁴⁰ 、コミュニケーションをとり積極的に患者に関わる ⁴⁴
	最後は「家に」という意思	在宅療養の希望 ²⁹ 、患者・家族の在宅移行に伴う意思決定への支援 ²⁹ 、自宅は本人にとって一番良い場所 ³² 、家族として限界まで介護しよう ³² 、在宅療養に対して少しずつ前向きなる ³⁷ 、入院継続と在宅療養を天秤にかけ在宅療養に傾く思い ³⁷ 、「今しかない時期」と在宅療養移行を決意 ³⁷ 、患者本人の“家に帰りたい願望”を叶えたい思い ³⁷ 、在宅療養に対する意思の表面化の促進 ³⁸ 、治療の場から退き過ごす場所を検討する ³⁹ 、家族が患者を在宅で看取することは大切であるため、患者と家族に在宅療養移行を勧める必要性 ⁴⁰
	患者らしい最後を重視	本人らしくいられるよう支えたい ³² 、覚悟と未練の狭間で揺れながら進む(死の受容・価値観を大事にする) ³⁹ 、自分らしい生活を大切にしたいという思い ³⁴
患者を取り巻く地域支援の基盤がある	現状をカバーできる社会資源	患者が一人で生活できるように周囲の力(社会資源・環境)を組み入れる ³⁵ 、在宅療養を円滑に進めるための社会資源の利用・活用に向けた支援 ²⁹ 、終末期の在宅療養生活の実行を可能にする環境の構築 ³⁸ 、在宅資源利用についての思い ³⁴ 、患者の病状に適したケアを可能とする制度や施設の充実 ³⁰ 、リソースナースとの連携 ¹³ 、がん患者の在宅療養を支援できる診療所の増加 ³⁰ 、経済的負担軽減を目的とした手続きの迅速化や助成制度の充実 ³⁰ 、麻薬を取り扱う薬局の増加と情報提供 ³⁰
	地域住民の支援体制	がん患者の在宅療養支援を目的とした地域啓発やボランティアの育成 ⁴⁰
	安楽な日常生活の維持	安楽に在宅療養生活を送るための援助 ⁴² 、安心して在宅療養生活を送るための援助 ⁴²
家族の介護体制が整っている	家族が持つ介護力の抽出	家族の協力を程度に合わせて自宅での生活を支える方略を周囲の人に提案する ³⁵ 、在宅移行・療養に向け患者・家族のもつ力の発揮を促す支援 ²⁹ 、在宅療養に必要なセルフケア(家族)への支援 ²⁹ 、家族レジリエンスを高め家族をエンパワメントすること ³⁸
	家族との良好な関係性	最期に家族としての繋がりをもって過ごせるようにする ³⁵ 、在宅に移行するときには家族の支援体制の評価が不可欠 ³⁶ 、患者・家族との関係性の構築を図る ³³ 、死を意識し家族との絆を大切に ³⁹ 、家族とコミュニケーションを図り、在宅療養についての情報提供を行う ⁴⁰ 、家族員同士の対立への調整を行う ⁴⁰ 、キーパーソンと連携を図り、患者・家族と共に在宅療養移行に関わる ⁴⁰ 、家族の個別性を重視し、家族を全体として捉える必要性 ⁴⁰

表4. 在宅移行期に向けての促進要因

カテゴリー	コード	記述内容
在宅まで 繋がりが見える 連携体制	訪問看護師との 充実した連携	医療依存度の高い患者の症状緩和や医療的ケアの連携について病棟看護師をサポートし、訪問看護師との連携の窓口となる③④、在宅でも医療介護専門職者による継続支援が得られる安心感③⑦、訪問看護制度の改善と24時間対応の訪問看護ステーションの充実③⑩
	バックベッドになる 医療機関との連携	いつでもこの場所に戻ってこられる安心感③⑦、がん患者が利用できる短期入院・入所施設・デイサービスの増加③⑩
	医療者間の連携体制	患者のニーズや今後予測される病状を共有し院内外が多職種で連携する③⑤、院内外のチームを調整する③⑥、患者・家族の認識を多職種と共有③①、病棟看護師の役割と他に委ねる役割を再認識する③⑨、看護師間や多職種間でカンファレンスを行い、チームで連携を図る④⑩、職種間連携の強化や職種の強みを生かした協働を勧めていくこと④③、関連職種連携力の発揮④③、チームでケアができるよう調整を行う④④
	家族と医療者の 積極的な連携	家族が代理決定できるように環境と支援チームを調整する③⑥、医療者のリードによるめまぐるしい在宅療養準備への取り組み(家族が医療者に委ねる)③⑦、多職種と家族で連携して在宅療養移行に関わる必要性④⑩、家族にも積極的に関わる④④
	早期からの移行調整	終末期がん特有の時間の有限性に依拠した時機の重視③⑧、より早期から終末期の療養場所を考慮しておくことが必要③⑦、退院計画の遅れは連携の妨げになる④②
看護師の在宅 支援に対する 経験値	看護師の在宅支援経験	人生経験を積んだ上で在宅療養移行支援を考慮する認識③③、在宅療養移行支援の体験④③、がん患者の在宅療養移行経験の有無④③
	在宅関連の知識	病院看護師が退院後の患者の情報を得たり療養のイメージをもつための場を設定する④①、在宅療養移行支援に関する知識を持った上で家族へ情報提供を行う認識④③、家族看護に関する学習経験(病院内)④③、看護基礎教育における在宅看護論履修の有無④③、知識やアドバイスを得る④④
	患者・家族への精神的支援	患者の最期の過ごし方への揺れる思いに寄り添う④⑤、患者や家族の思いを捉え、在宅移行・療養に伴う心理・情緒的支援④⑨、ありのままの気持ちを支える④⑥、認知症の有無にかかわらずギアチェンジの選択時に心理的ケアを行う④⑥、早期から患者・家族の思いや不安・負担の内容を把握し支援を行う必要性④⑩
	患者の死に向き合う 過酷さを引き受ける	関わりに不全感を残して見守る④⑨、患者を家族に返す重さを感じる④⑨、死後の世界観④③、忘れることや諦めて自分の気持ちに対処する④④、相談やかかわりの中で自分の気持ちに対処する④④
	先行きを見据えた 実践能力	今後の支援の方向性を捉える④⑥、それぞれの理想とする移行のあり方を思い描く④⑨、患者と対話する看護師の力量④③、具体的判断能力④③、実践能力④③、患者と家族を中心に見据えた看護実践④③
	役割開発への意識	治療に関わる病棟看護師の役割を自覚する④⑨、在宅療養支援をコーディネートする人材の育成と充実④⑩、自己の立場を自覚した行動(自覚的行動・役割範囲・後輩指導)④③、役割開発への取り組み(自己課題・啓発)④③

表5. 在宅移行期に向けての阻害要因と促進要因

阻害要因のカテゴリー	共通	促進要因のカテゴリー
身体的状態への対応が必要である	身体マネジメント	身体的状態が安定している
患者の本当の意思が掴めない	患者・家族の意思	患者・家族の意思を理解している
在宅療養の体制が整わない	在宅療養体制	患者を取り巻く地域支援の基盤がある
家族の療養へのコミットメントの不足がある	家族の在宅へのコミット	家族の介護体制が整っている
医療関係との連携・調整不足	連携体制	在宅まで繋がりが見える連携体制
看護師の在宅支援に対する経験不足	看護師の在宅経験	看護師の在宅支援に対する経験値

いう報告¹⁴⁾や終末期がん患者の在宅療養日数は49日(±48.1日)であり、在宅移行後の累積死亡率は、移行後30日で45%、60日で70%であったという報告¹⁵⁾や、終末期がん患者の在宅療養期間100日以内55名(75.4%)、30日以内は34名(45.9%)という報告¹⁶⁾、看取り希望場所別における全生存期間中央値は自宅/病院/未定が50日/58

日/65日であり、看取り希望場所別における在宅生存期間の中央値はそれぞれ46日/35日/27日であった、実際に在宅医療に移行できた症例に限ると、在宅生存期間の中央値はそれぞれ60日/50日/70日であったという報告¹⁷⁾が示されている。このような先行研究の結果を踏まえると、終末期がん患者の移行期間を1ヵ月以上とくと死亡す

る状況が増えることが考えられ、退院後1～2週間を移行期とする方が状況を捉える上で妥当な移行期の時期ではないかと考えられた。

移行期の特性では、“生活を再構築する時期”ゆえに“不安定になる時期”が共通して示されており、疾患や年齢による特徴ではなく、一般的な特性が明らかになった。

以上から、高齢がん患者の移行期を対象とする場合は、退院後1～2週間とし、生活を再構築する不安定な時期という特性を踏まえる必要性が示されていた。

2. 終末期高齢がん患者の在宅移行期に向けての阻害及促進要因の特徴について

今回は阻害要因と促進要因に共通する内容として見いだされた6つについて、移行期の終末期高齢がん患者の特徴を考察していく。

終末期高齢がん患者の在宅移行期に関する阻害及促進要因の特徴としては、『身体マネジメント』が抽出された。Lunneyが死亡の数週間前までの機能は保たれ、以後急速に低下することを報告している¹⁸⁾。がん患者の突然の急速な身体機能低下という特徴が『身体マネジメント』という形で示されていたと考える。特に高齢者の場合は、先行研究においても高齢がん患者の身体的機能低下より増悪しやすいことは示されている¹⁹⁻²²⁾。終末期高齢がん患者の移行期において、そのような変化の特徴があることが『身体マネジメント』が重要になることに繋がっていると考える。

また、終末期高齢がん患者の在宅移行は実際に一人では生活できない現状として『在宅療養体制』『家族の在宅へのコミット』『連携体制』を示していると考えられる。統計的な報告でも、終末期高齢がん患者の在宅移行期間の短さ¹⁴⁻¹⁷⁾やEnd of Lifeの患者の症状出現状況をみても身体コントロールの重要性²³⁾が示唆できる。また、『身体マネジメント』に加えて、患者の生活を支援する枠組みが整っていないと捉えなければならないことが伺える。これより、終末期高齢がん患者の在宅移行期においては、終末期がん患者の特徴でもある急激な身体変化に対してのマネジメントとそれに対応する周囲の状況をいかに捉えておくのが重要であると考えられる。

次に、『患者・家族の意思』ということから、終末期高齢がん患者が治療の場から在宅に行くということは、

終焉を迎えることを承諾するという意味合いも込めている。単なる家に戻るではなく、最後をどう迎えるのかという意味合いを含む移行になるからこそ、患者家族の意思が重要になるのではないかと考えられた。このことから、対象となる患者自身の覚悟を掴んでおくという担保が必要不可欠であるということが推察できる。また、このような一人の人生を左右するような調整であり、病態的にも時間が限られている中で移行支援をするからこそ、看護者の実践力が問われる現状があることが推察され、『看護者の在宅経験』という特徴が示されていたと考えられる。特に、阻害および促進要因の具体的な表記には、“不全感を残して”“返す重さ”“覚悟と未練の狭間”などの移行に関わる中で看護者が苦悩している一面が示されていた。『患者・家族の意思』にも関わることであるが、高齢者の倫理的問題の背景にある要因²⁴⁾として、身体機能の低下に伴う自立(independence)と自律(autonomy)の低下、経済力の低下、高齢者との関わり方の低下、エイジズム(高齢者差別)、パターンリズム(父権主義)、高齢者制度やケアシステム整備の遅れ(介護者の負担増加)、家族介護力の低下、エイジング教育や倫理教育の不足等があげられるが、それらが移行期において絡んできているということが推察できる。単なる在宅移行ではなく、これらの倫理問題にも対処できる実践力が必要であることが示唆された。

3. 看護の示唆

終末期高齢がん患者の在宅移行期においては、身体マネジメントの重要性が示唆された。特に、変動する可能性を考えると退院後1ヵ月において変化が富むことが予測され、いかにマネジメントするかが鍵となる。それは単なる身体状態ではなく、在宅の状況・家族を含めて患者の身体の支援を含めて整えていくという調整であった。これより、終末期高齢がん患者の身体状況を見越した在宅移行時期の検討の必要性や、どこまで、マネジメントできるのかという家族の持つ自己効力感など含めて身体マネジメントができるように調整力を発揮することが重要であるといえる。また、在宅の経験値で患者の生の終わり人生の締めくくり、倫理的事象に対する感受性を持っておくことの必要性が示唆された。これは患者・家族だけではなく看護師自身の心の調整の必要性を示して

いた。以上より、双方に共通することとして、終末期高齢がん患者の在宅移行期においては、調整力の必要性が何よりも重要なことが示唆された。

本研究の限界

本研究は文献レビューであり、検索用語や文献期間等により限られたデータとなっていることは否めない。また、文献により詳細に内容が記載されていない場合もあり、在宅の捉え方が自宅や福祉施設など多様であることも、本研究の限界である。

結 論

終末期高齢がん患者の在宅移行期に関する文献を概観することで、終末期高齢がん患者の移行期はがん疾患ゆえの急な身体変化に対することへの対応やそのことを見越して、周囲を取り込んでいく必要性が示されていた。また、人生統合という意味合いも含む在宅移行であることを踏まえつつ、倫理的感性を高めて関わる必要性が示唆された。

文 献

- 1) 厚生労働省：地域包括ケアシステム。1. 地域包括ケアシステムの実現へ向けて
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha_chiiki-houkatsu/ (2021/10/22検索)
- 2) 厚生労働省：令和2年(2020) 人口動態統計月報年計(概数)の概況。(2) 死因。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/dl/gaikyouR2.pdf> (2021/10/22検索)
- 3) 久保田千景：一般病棟で終末期がん患者の在宅療養移行に向けての家族への看護実践を促進する認識と阻害する認識。日本医学看護学教育学会誌, 28(1) : 20-28, 2019
- 4) 山本莉沙, 吉岡さおり, 岩脇陽子, 山中龍也：終末

- 期がん患者の在宅療養移行が困難な要因についての文献的考察。京都府立医科大学看護学科紀要, 25 : 35-40, 2015
- 5) 井上菜穂美：急性期病院から在宅移行する終末期がん患者の退院支援における看護援助内容と課題。せいいい看護学会誌, 6(1) : 1-7, 2015
 - 6) 平松瑞子, 中村裕美子：療養者とその家族の退院に関連する療養生活への不安。大阪府立大学看護学部紀要, 16(1) : 9-19, 2010
 - 7) 小川朝生：高齢がん患者のこころを支える。日社精医誌, 22 : 480-485, 2013
 - 8) Seow, H., Barbera, L., Sutradhar, Howell, D., *et al.* : Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. J Clin Oncol., 29(9) : 1151-1158, 2011 doi: 10.1200/JCO.2010.30.7173. Epub2011Feb7.
 - 9) 森田達也, 白土明美：第1章 死亡までの過程と病態についてのエビデンス。死亡直前と看取りのエビデンス, 第1版, 医学書院, 東京, 2015, pp. 12-14
 - 10) 森本悦子, 石橋みゆき, 小山裕子：一般病院に通院する後期高齢がん患者の療養支援における専門職の課題と取り組み。高知女子大学看護学会誌, 43(2) : 62-69, 2018
 - 11) 森本悦子, 井上菜穂美：地方都市で外来化学療法を継続する高齢がん患者の困難とニーズ。関東学院大学看護学会誌, 1(1) : 1-7, 2014
 - 12) 松本仁美：終末期がん患者の在宅療養調整における特徴と注意点。ヒューマンケア研究学会誌, 8(1) : 59-63, 2016
 - 13) Casotto, V., Rolfini, M., Ferroni, E., Ghiotto, M. C., *et al.* : End-of-Life Place of Care, Health Care Settings, and Health Care Transitions Among Cancer Patients: Impact of an Integrated Cancer Palliative Care Plan. J Pain Symptom Management, 54(2) : 167-175, 2017
doi : <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.004>
 - 14) 島内節, 葉袋淳子：在宅エンド・オブ・ライフケア(終末期ケア)利用者のアウトカムと専門職の実践

- 力を高めるケアプログラムの応用. *イニシア* : 11-27, 2008
- 15) 沼田久美子 : 緩和医療 終末期患者の緩和ケアと在宅療養移行. *東京女子医科大学雑誌*, 77(4) : 213-218, 2007
- 16) 鈴木央 : 何が在宅での看取りを可能にするのか当院における末期がん在宅ターミナルケア74事例の検討. *プライマリ・ケア*, 28(4) : 251-260, 2005
- 17) 津田享志, 平川麻美, 丹下みつる, 保科かおり 他 : がん患者の終末期医療における看取り場所の聴取後の在宅がん緩和医療移行の実態. *ホスピスケアと在宅ケア*, 25(2) : 88-95, 2017
- 18) Lunney, J. R., Lynn, J., Foley, D. J., Lipson, S., *et al.* : Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA* : 289(18), 2003
doi : 10.1001/jama.289.18.2387
- 19) 堀田知光 : 高齢化時代におけるがん診療の現状と将来展望. *総合健診*, 44(2) : 341-348, 2017
- 20) 森一恵, 杉本知子 : 高齢がん患者の終末期に関する意思決定支援の実際と課題. *岩手県立大学看護学部紀要*, 14 : 21-32, 2012
- 21) 長尾みゆき, 清水裕子, 坂東修二 : 入院中の高齢肺癌患者の健康状態と主観的健康観, 主観的幸福感の検討. *香川大学看護学雑誌*, 21(1) : 77-86, 2017
- 22) 森本悦子, 石橋みゆき, 小山裕子 : 一般病院に通院する後期高齢がん患者の療養支援における専門職の課題と取り組み. *高知女子大学看護学会誌*, 43(2) : 62-69, 2018
- 23) 柏木哲夫 : 緩和ケアマニュアル. 第4版, 最新医学社, 東京, 2001, pp. 2-3
- 24) 奥野茂代 : 老年看護学. 第5版, ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2014, pp. 17-18

A Literature Review on Periods of Hospital-to-home Care Transition for Elderly Cancer Patients

Yoshie Imai¹⁾, Saki Hamada²⁾, Mei Myouken²⁾, Marin Une²⁾, Yasuko Matsushita¹⁾, Yasuko Hase³⁾, Kazuko Iguchi⁴⁾, Takae Bando¹⁾, Aki Takahashi¹⁾, Yuta Inoue¹⁾, and Tomoka Sakamoto⁴⁾

¹⁾*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

²⁾*Tokushima University Health sciences, Tokushima, Japan*

³⁾*Tokushima University Graduate School of Health sciences Master of Health Sciences, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study was to characterize periods of hospital-to-home care transition for elderly cancer patients by extracting definitions of such periods and their characteristics as situations from the literature, and to discuss effective nursing support toward hospital-to-home care transition. Relevant research papers published within the period between 2010 and 2020 were searched for using Ichushi Web and PubMed. Descriptions related to periods of transition, characteristics of situations, and hindering/promoting factors were extracted without any changes and categorized based on descriptive content similarities. In these papers, a period of hospital-to-home care transition was described as 1 week to 1 year after discharge. As a situation, it was characterized as “a time when the patient rebuilds his/her life”, and therefore, “a time of instability”. Factors hindering and promoting hospital-to-home care transition were represented by 6 categories, which suggested the following commonalities between them: [physical management], [patients'/families' intentions], [home care systems], [other family members' commitments to home care], [collaboration systems], and [nurses' home care experience].

Key words : Elderly Cancer Patients, Hospital-to-home Care Transition, Literature Review

総説 (教授就任記念講演)

筋萎縮性側索硬化症の病態解明・治療法開発への試み

和 泉 唯 信

徳島大学大学院臨床神経科学分野 (脳神経内科) 教授

(令和4年3月17日受付) (令和4年3月30日受理)

著者は1995年に徳島大学を卒業し広島大学、住友病院などで研修を行った。2000年に徳島大学の脳神経内科初代教授として梶龍児先生が赴任された。2001年に著者は広島大学大学院を修了し、母校に戻り梶先生の教室に合流した。

徳島大学では筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の研究として自然歴, 神経生理, MRI, 超音波, 液性バイオマーカー, 遺伝子, 神経病理, iPS細胞などの研究を行い治療法開発につとめている (Tokushima ALS Research)。

われわれは新規治療候補薬としてメチルコバラミンのALSに対する効果を検証してきた。2017年から発症1年未満のALS患者を対象に高用量メチルコバラミンの有効性を検討することを目的として「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-」を実施した。その結果, 高用量メチルコバラミン群はプラセボ群と比較して有害事象の発生に差はなく, 主要評価項目であるALS機能評価スケール改訂版の合計点数の低下を有意に抑制し, ALSに対する高用量メチルコバラミンの安全性と有効性が示された。

今後, ALSの病態解明, より強力な治療法の開発, 非運動症状の対応に取り組む予定である。

はじめに

著者は1995年に徳島大学を卒業し広島大学、住友病院などで研修を行った後, 2001年に広島大学大学院を修了した。その頃取り組んでいたのは脊髄小脳変性症やパーキンソン病の遺伝子研究であった。

2000年, 徳島大学の脳神経内科初代教授として梶龍児先生が赴任された折, 卒業生である著者にも声をかけていただき母校に戻るご縁をいただいた。着任時に梶先生

から筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の研究に誘われたことが本疾患との関わりの始まりである。

Tokushima ALS Research

ALSは上位および下位運動ニューロンの変性により全身の筋萎縮・筋力低下をきたし, 舌や喉頭筋の障害による球麻痺 (構音障害, 嚥下障害), 呼吸筋麻痺による呼吸障害を生じる。発症から人工呼吸器装着あるいは死亡までの期間は20-48ヵ月とされる¹⁾。ALSの病因は解明されていないため, 徳島大学ではTokushima ALS Researchとして自然歴, 神経生理, MRI, 超音波, 液性バイオマーカー, 遺伝子, 神経病理, iPS細胞などの研究を行い治療法開発につとめている。

遺伝子研究では, 広島大学との共同研究により常染色体劣性遺伝の可能性のあるALS家系にホモ接合体マッピングを実施し原因遺伝子 *optineurin* を同定した²⁾。*Optineurin*は開放隅角緑内障の原因遺伝子として知られていたが変異によってはALSの原因になることを明らかにした。ALSと類似の症状をきたす遺伝性の疾患にhereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvementがあるが, 東京大学との共同研究によりその原因遺伝子 *TRK-fused gene* を同定した³⁾。さらに研修医時代のサンプルを解析し常染色体劣性遺伝による脊髄小脳変性症の原因遺伝子のひとつである *SYNE 1* が変異によってはALSと同様の上位および下位運動ニューロン障害をきたすことを報告した⁴⁾。

家族性ALSの原因遺伝子のいくつかには核酸医薬が実用化されつつあるため遺伝子研究の重要性は今後益々高まることが予想される。

ALS の新規治療法開発～高用量メチルコバラミン

ALS の保険適用薬としてリルゾールとエダラボンがある。リルゾールは生存期間を2-3ヵ月改善するが経過中の症状改善を認めない⁵⁾。エダラボンは経過中のALS機能評価スケール改訂版 (ALS Functional Rating Scale Revised: ALSFRS-R) の改善を認めるが⁶⁾、生存期間への影響は不明であり現在市販後調査によって検証中である。このようにその有効性が十分でないため世界中で新規治療薬の開発が進められている。

われわれは長年メチルコバラミン (活性型ビタミン B₁₂) の ALS に対する効果を検証してきた。メチルコバラミンは「末梢性神経障害」と「ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血」に対して既に保険適用がある。ALS は中枢神経が障害される神経変性疾患であるが、恩師故亀山正邦先生 (京都大学脳神経内科初代教授) が「通常より多いメチルコバラミンを投与することにより ALS の重要な所見である線維束性収縮 (fasciculation) が減少する」ことを見出しその有効性を示唆したことから ALS 治療候補薬としての研究がスタートした。

Kaji らは ALS 患者24例にメチルコバラミン0.5又は25mg を14日間連続で筋肉注射し、4週後 (投与終了2週間後) の複合筋活動電位を比較したところ、投与前値と比較して、25mg 群では有意に増大した⁷⁾。2000年11月に梶先生が徳島大学に赴任し2001年4月に著者も徳島大学に着任した (図1)。梶先生のすすめで ALS 研究を始めることにし、まず高用量メチルコバラミンの長期投与の効果オープン非ランダム化対照試験で検証した。そ



図1：2001年4月徳島大学脳神経内科発足時
右端が梶龍児教授。左から2番目が著者。

の結果、メチルコバラミン50mg を週に2回投与した群は非投与群に比べて死亡または人工呼吸器装着までの期間が有意に延長することを示した⁷⁾。

以上の結果を踏まえてエーザイ社は2006年12月から2014年3月まで全国51施設で高用量メチルコバラミン (25mg または50mg) の ALS 患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験 (E0302-J081-761) を実施した⁹⁾。対象は El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で definite, probable, laboratory supported probable のいずれかで発症から3年までを対象とした。結果として有効性の主要評価項目 (イベント (非侵襲的呼吸補助装置の終日装着, 侵襲的呼吸補助装置の装着または死亡), 観察期終了時からの ALSFRS-R 合計点数の変化量) の解析において、メチルコバラミン25mg 群および50mg 群ではプラセボ群を上回る傾向は認められたものの、優越性を示すことができなかった。しかしながら、ALS 発症から治験開始日までの期間が12ヵ月以下の部分集団では、イベント発生までの期間と ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性に有効性が認められた。部分集団解析の結果ではあるものの、早期に診断されて治験に登録された ALS 患者で高い有効性が示されたことは臨床的に意義あるものと考えられた。

高用量メチルコバラミンの医師主導治験

高用量メチルコバラミンなど治療候補薬の有効性を確認するためには ALS の早期診断、早期治療が重要である。しかし現実には必ずしも ALS は早期診断されていない。その要因として初診する診療科と診断基準の問題がある。Kano らは、日本では四肢の障害で始まる ALS 患者が受診する診療科は一般内科と整形外科がともに35.5%で最も多く、脳神経内科 (25.8%) はそれに次々と報告した¹⁰⁾。加えて ALS においては脊椎病変の合併が非常に多いと報告されている¹¹⁾。これらの結果からは、四肢の筋力低下で発症した ALS 患者は整形外科や一般内科に受診し、検査の結果として整形外科疾患である脊椎病変を認めるため脳神経内科を受診することがさらに遅れる可能性がある。そのため後述する医師主導治験の開始にあたり西良浩一教授に依頼して整形外科教室と症例検討会を定期的開催するとともに、整形外科医を対象に講演会を実施して ALS の啓発活動にもつとめた。

早期診断には脳神経内科を早く受診することに加えて、より優れた診断基準が求められる。ALS の診断基準と

してはEl Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が広く受け入れられ¹²⁾、E0302-J081-761を始めとして多くの治験において診断基準として採用されているが、診断感度の低さが問題となっていた^{13,14)}。梶先生はALSの早期診断を実現するために2006年に兵庫県淡路島で国際会議を開催し(図2)、新しい電気生理学的診断基準(Awaji 電気診断基準)を作成した¹⁵⁾。われわれの研究ではAwaji 電気診断基準ではEl Escorial 改訂 Airlie House 電気診断基準より約6ヵ月早く診断できることを確認した¹⁶⁾。現在はAwaji電気診断基準とEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準を齟齬なく組み合わせるためのアルゴリズムとしてupdated Awaji 診断基準が用いられるようになって¹⁷⁾。



図2：2006年11月 ALS を早期診断できる新しい診断基準を作成するために淡路島で国際会議を開催した。

われわれは2017年から日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)の助成により、発症1年未満のALS患者を対象に高用量メチルコバラミンの有効性を検討することを目的として「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-(Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS)」を実施した¹⁸⁾。診断基準に治験としては世界で初めてupdate Awaji 基準を用いた。本治験は前向き、多施設共同、プラセボ対象、二重盲検、ランダム化比較第Ⅲ相試験であり、国内25施設が参加した(図3)。発症後1年以内で、updated Awaji 基準のdefinite, probable, probable-laboratory supportedに該当する孤発性又は家族性ALSを対象とした。観察期間(12週間)中にALSFRS-



図3：高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験の参加施設 全国25施設で実施した。

Rが1-2点低下した患者が治療期に進み、16週間にわたりメチルコバラミン50mgもしくはプラセボを週2回筋肉注射する。主要評価項目は割付日から16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量であり、安全性評価項目は有害事象、臨床検査所見、バイタルサインである。治療期終了後は同意が得られた被験者に対して、継続投与期として2024年3月までのメチルコバラミン50mgの投与を行う。継続投与期には、訪問看護師による在宅訪問注射、および本人または家族による自己投与も可能とした。観察期登録された203例のうち130例が治療期に進み予定期間内に登録を終了した。治療期登録後にALSでないことが判明した1例を除いた129例を対象として解析を実施した結果、高用量メチルコバラミン群はプラセボ群と比較し16週間の治療期間でALSFRS-Rの低下を約43%抑制させた¹⁹⁾。有害事象および副作用の発生率はメチルコバラミン群で62%、8%、プラセボ群で66%、2%であり、両群に差はなく、メチルコバラミンの高い安全性が示された¹⁹⁾。現在ALSの第3の薬剤として承認申請の準備が進められている。

今後の取り組み

最後に教授在任中に取り組む、ALSの病態解明、より強力な治療法の開発、非運動症状への対応、を取り上げたい。

高用量メチルコバラミンの有効性は確認できたが、根治薬にはならない。より強力な治療法を開発するためには未解明のALS病態を明らかにしたい。Tokushima

ALS Researchとしてさまざまな角度からアプローチしているが、新たな方法として治療薬に対するバイオマーカーの変動を確認することに取り組んでいる。住友ファーマはALSに対する新たな治療薬として抗酸化薬EPI-589を開発し治験を実施予定である。薬剤投与によってALSのバイオマーカーがどのように変動するのかを確認できれば、薬剤の未確認の作用機序やALSの病態解明の一助になる可能性がある。しかしながら、通常の治験においてはコスト面や参加者の負担を考慮して幅広くバイオマーカーを測定することは困難である。そのため住友ファーマとの共同研究で少人数のALS患者を対象にEPI-589の安全性および有効性を確認する医師主導治験を企画し、評価項目として血液、脳脊髄液、MRIによる幅広いバイオマーカーも測定することにして（EPI-589 Early Phase 2 Investigator-initiated Clinical Trial for ALS: EPIC-ALS）²⁰⁾、2021年9月から全国3カ所の参加施設で実施している。

より強力な治療法を開発するためには新しい技術も用いたい。住友病院研修中の指導医であった井上治久先生（京都大学iPS細胞研究所教授）とも新規治療薬開発に取り組んでいる。iPS細胞を用いた薬物スクリーニングにより2017年に慢性骨髄性白血病の治療薬であるボスチニブをALS治療候補薬として発表し²¹⁾、2018～2021年まで徳島大学など全国4施設で第I相医師主導治験を行った²²⁾。2022年4月からは第II相医師主導治験を予定している。

ALSは全身の筋力低下・筋萎縮をきたす疾患であり、他覚的感覚障害、眼球運動障害、直腸膀胱障害、褥瘡は生じにくく陰性徴候と称される。しかし実際には直腸膀胱障害は少なからず認めるし、臥床状態が長ければ褥瘡をきたすこともある。さらに、痛み、認知症、情動調節障害、流涎といった運動障害以外の非運動症状とも呼ぶべき症状をきたすこともある²³⁾。これらはALSの治療ターゲットとしては重要視されていないが患者の主訴になっている場合もある。2021年からテイジン社はボツリヌス毒素の唾液過多症に対する治験を開始した。対象疾患にALSも含まれており、ようやく運動障害以外のALSの症状も治療対象として扱われるようになった。2022年から徳島大学病院もこの治験に参加予定である。

むすび

これまでALSの新規治療開発に取り組む高用量メチ

ルコバラミンの有効性を確認することができた¹⁹⁾。2021年から2年間徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクトとして「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療薬開発及び治療薬開発拠点の設立」が採択された。期待される成果・効果は図4の通りであるが、ALSの運動症状のみならず非運動症状についても取り組んでいく所存である。

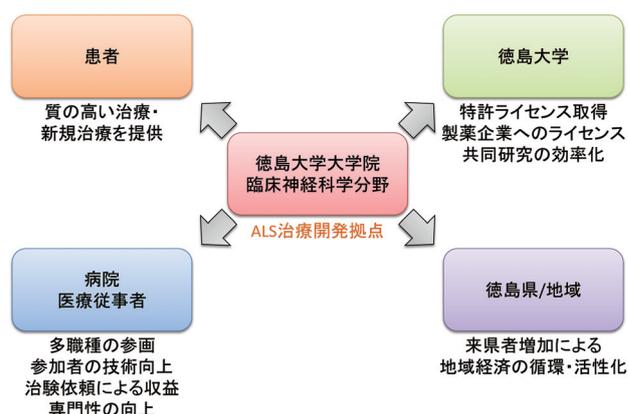


図4：徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクト「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療薬開発及び治療薬開発拠点の設立」の期待される成果・効果

本研究はAMEDの課題番号19ek0109252h0003, JP191K0201083, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（研究代表者 中島健二）、徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクトの支援を受けた。

文 献

- 1) Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., *et al.*: Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.*, 10 : 310-323, 2009
- 2) Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., *et al.*: Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.*, 465 : 223-226, 2010
- 3) Ishiura, H., Sako, W., Yoshida, M., Kawarai, T., *et al.*: The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.*, 91 : 320-329, 2012

- 4) Izumi, Y., Miyamoto, R., Morino, H., Yoshizawa, A., *et al.*: Cerebellar ataxia with *SYNE 1* mutation accompanying motor neuron disease. *Neurology.*, **80** : 600-601, 2013
- 5) Miller, R., Mitchell, J., Moore, D.: Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.*, **2012(3)** : CD001447, 2012
- 6) Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, **16** : 505-512, 2017
- 7) Kaji, R., Kodama, M., Imamura, A., Hashida, T., *et al.*: Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve.*, **21** : 1775-1778, 1998
- 8) 和泉唯信, 梶龍兒: 筋萎縮性側索硬化症に対するメチルコバラミン大量療法. *神経内科*, **61** : 341-344, 2004
- 9) Kaji, R., Imai, T., Iwasaki, Y., Okamoto, K., *et al.*: Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, **90** : 451-457, 2019
- 10) Kano, O., Iwamoto, K., Ito, H., Kawase, Y., *et al.*: Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC Neurol.*, **13** : 19, 2013
- 11) Haverkamp, L. J., Appel, V., Appel, S. H.: Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain.*, **118** : 707-719, 1995
- 12) Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L.: World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*, **1** : 293-299, 2000
- 13) 野寺裕之, 梶龍兒: ALSの電気生理学的検査. すべてがわかるALS・運動ニューロン疾患. (祖父江元 責任編集, 辻 省次 総編集), 初版, 中山書店, 東京, pp.31-41, 2013
- 14) Costa, J., Swash, M., de Carvalho, M.: Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.*, **69** : 1410-1416, 2012
- 15) de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., *et al.*: Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.*, **119** : 497-503, 2008
- 16) Okita, T., Nodera, H., Shibuta, Y., Nodera, A., *et al.*: Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci.*, **302** : 29-32, 2011
- 17) Geevasinga, N., Loy, C. T., Menon, P., de Carvalho, M., *et al.*: Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clin Neurophysiol.*, **127** : 2684-2691, 2016
- 18) Oki, R., Izumi, Y., Nodera, H., Sato, Y., *et al.*: The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.*, **7** : e12046, 2018
- 19) Oki, R., Izumi, Y., Fujita, H., Miyamoto, R., *et al.*: Efficacy and Safety of Ultra-High Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* in print.
- 20) Haji, S., Fujita, K., Oki, R., Osaki, Y., *et al.*: The protocol of EPI-589 early Phase 2 Investigator-initiated Clinical trial for ALS (EPIC-ALS): A multi-center, open-labelled, 24-week, single-group, exploratory study to evaluate the efficacy, safety, and biomarkers of EPI-586 in amyotrophic lateral sclerosis. in preparation
- 21) Imamura, K., Izumi, Y., Watanabe, A., Tsukita, K., *et al.*: The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med.*, **9** : eaaf3962, 2017
- 22) Imamura, K., Izumi, Y., Banno, H., Uozumi, R., *et al.*: Induced Pluripotent Stem Cell-Based Drug Repurposing for Amyotrophic Lateral Sclerosis Medicine (iDReAM) Study: Protocol for a Phase I Dose Escalation Study of Bosutinib for Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *BMJ Open.*, **9** : e033131, 2019

- 23) 和泉唯信, 藤田浩司: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 5-9, 2021
治療の現状と目指すべきもの. 難病と在宅ケア, 27:

To elucidate the pathophysiology and develop new treatments of amyotrophic lateral sclerosis

Yuishin Izumi

Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

I graduated from Tokushima University in 1995 and trained at Hiroshima University and Sumitomo Hospital. In 2000, Professor Ryuji Kaji was appointed as the first professor of the Department of Neurology, Tokushima University. In 2001, I graduated from Hiroshima University Graduate School and returned to Tokushima University. At the Department of Neurology, Tokushima University, we have been investigating natural history, neurophysiology including neuromuscular sonology, MRI, liquid biomarkers, genes, neuropathology, iPS cells, and new treatments as research on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Tokushima ALS Research). We have examined the effect of methylcobalamin on ALS as a new therapeutic candidate. A phase III study, Japanese Early-stage Trial of ultra-high dose methylcobalamin for ALS (JETALS), was carried out. Patients with ALS diagnosed within 1 year of onset by the updated Awaji criteria were initially enrolled. Of those, patients fulfilling the following criteria after 12-week observation were eligible for randomization: 1- or 2-point decrease in ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRRS-R) total score, a percent forced vital capacity over 60%, no history of noninvasive respiratory support and tracheostomy, and being ambulant. Methylcobalamin 50 mg or placebo was intramuscularly injected twice weekly for 16 weeks. The primary endpoint was change in ALSFRRS-R total score from baseline to week 16. As a result, the least-squares mean difference in ALSFRRS-R total score at week 16 of the randomized period was 1.97 points greater with methylcobalamin than placebo. The incidence of adverse events was similar between the two groups.

In the future, we plan to work on elucidating the pathophysiology of ALS, developing more powerful treatments for ALS, and dealing with non-motor symptoms of ALS.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, methylcobalamin

原 著

介護施設高齢者のエネルギー・水分摂取量と活動機能

梅本 誠彦¹⁾, 吉田 秀美¹⁾, 三笠 マチ子¹⁾, 佐藤 勝彦¹⁾, 河野 和代²⁾,
岩瀬 真菜美³⁾, 川上 歩花⁴⁾, 堤 理恵⁴⁾, 宇山 公人¹⁾, 武田 英二²⁾

¹⁾社会福祉法人健祥会グループ, 老人保健施設健祥会ハート

²⁾専門学校健祥会学園

³⁾むくの木クリニック

⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究所・代謝栄養学分野

(令和4年2月24日受付) (令和4年3月29日受理)

高齢者では栄養不良や脱水がよく見られ, フレイル, サルコペニアおよび予後不良の誘因になっている。本研究では, 介護施設に入居している高齢者51名(男性10名, 女性41名, 年齢 86.0 ± 8.1 歳, 59-97歳)のエネルギー摂取量および水分摂取量を多量群, 中等量群, 少量群の3群に分けて, それぞれの身体指標および活動機能を比較した。エネルギーおよび水分摂取量が多いほど, 体重, BMI, トイレ移乗機能, 活動機能は高く, 介護度およびおむつ装着率は低下した。以上より, 栄養・水分摂取量は活動機能およびおむつ装着などの自立機能の保持に重要と考えられた。

高齢化に伴い介護施設に入居する高齢者が増えている。介護施設では種々の専門職により食事, 排便・排尿, 移動, 等が支援されQOLおよびADLの保持改善が試みられている。ヒトは加齢とともに筋肉量および筋力は低下し, サルコペニアやフレイルを呈するようになる^{1,2)}。このような筋肉量および筋力の低下は高齢者に見られる歩行障害や嚥下障害などの機能障害や自立障害に結びつく³⁾。

フレイルやサルコペニアによるADLが低下する要因として栄養不良や脱水が重要である。栄養不良は, 食欲, 食事摂取量, 健康に対する意欲, 社会的介護サービス, 等の低下と関連している。栄養不良ではフレイルやサルコペニアに加えて, 転倒, ヒトに世話になる自立障害,

長期入院, 創傷治癒の遅延, 感染の併発, QOL低下, 死亡率の増加と関連している⁴⁾。介護施設入居高齢者で見られる栄養不良の頻度は14%から30%⁵⁾と報告されているが, その意義についてはあまり認識されていない。

さらに, 高齢者では若年者や中年成人に比して口渇感や尿濃縮力は低下し, 水分摂取量が少ないので脱水症をおこしやすい⁶⁾。そのため, 介護施設入居の高齢者では, 慢性的な脱水症も大きな問題と考えられる⁷⁾。そこで, 本研究では介護施設高齢者のエネルギー摂取量および水分摂取量と移動機能の関係について検討した。

対象と方法

対象

介護施設に入居している100名の高齢者のうち, 身長, 体重, BMI, 介護度, エネルギー摂取量, 水分摂取量, トイレ移乗機能, 活動機能, おむつ装着について, 全てのデータが得られた51名(男性10名, 女性41名, 年齢 86.0 ± 8.1 歳, 59-97歳)について解析した。51名のエネルギー摂取量および水分摂取量を多量群(17名), 中等量群(17名), 少量群(17名)に3等分して, それぞれの身体指標および移動機能をまとめた(表1, 表2)。

表1 エネルギーの生体指標におよぼす効果

	全体 (n = 51)	少量群 (n = 16)	中等量群 (n = 18)	多量群 (n = 17)	少量 vs 中等量	少量 vs 多量	中等量 vs 多量
摂取エネルギー量 (kcal/日)	1177 (982-1342)	982 (891-982)	1177 (1136-1189)	1530 (1342-1600)	-	-	-
性別 (女), n (%)	41 (80.4)	14 (87.5)	17 (94.4)	10 (55.6)			
年齢 (歳)	87.0 (82.0-92.0)	87 (83.3-92.3)	88.5 (83.8-94.3)	84 (79.0-91.0)	0.695	0.582	0.217
体重 (kg)	39.6 (35.2-47.5)	37.2 (32.2-41.0)	37.9 (34.3-41.1)	50.2 (47.1-56.5)	0.789	<0.001	<0.001
BMI (kg/m ²)	18.8 (17.0-20.5)	17.8 (16.0-20.0)	17.6 (16.8-19.4)	20.4 (18.4-23.0)	0.949	0.070	0.026
介護度	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (2-4)	0.978	0.042	0.059
介護度, n (%)							
1	1 (2.0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)			
2	6 (11.8)	1 (6.3)	0 (0)	5 (27.8)			
3	15 (29.4)	4 (25)	5 (27.8)	6 (33.3)			
4	16 (31.4)	5 (31.25)	6 (33.3)	5 (27.8)			
5	13 (25.5)	6 (37.5)	6 (33.3)	1 (5.6)			
トイレ 移乗機能 (点)	2 (1-2.6)	1 (1-2)	1.8 (1-2.2)	2 (1.7-3)	0.341	0.005	0.125
おむつ装着率, (%)	80 (0-100)	100 (85-100)	100 (25-100)	0 (0-40)	0.531	<0.001	0.005
おむつ装着状況, n (%)							
なし	15 (29.4)	1 (6.3)	3 (16.7)	11 (61.1)			
一部装着	12 (23.5)	3 (18.8)	5 (27.8)	4 (22.2)			
終始装着	24 (47.1)	12 (75)	10 (55.6)	2 (11.1)			
活動得点 (点)	3 (2.0-3.1)	2 (1.8-3.0)	2.5 (1.6-3)	3 (2.7-4)	0.999	0.052	0.039
全体水分量 (ml/日)	2361 (2176-2680)	2141 (1996-2270)	2366 (2253-2498)	2827 (2570-2993)	0.004	<0.001	<0.001

中央値 (IQR), Steel-dwass 検定

表2 水分摂取量の生体指標におよぼす効果

	全体 (n = 51)			少量群 (n = 17)			中等量群 (n = 17)			多量群 (n = 17)			P 値		
	数	中央値 (IQR)	標準偏差	数	中央値 (IQR)	標準偏差	数	中央値 (IQR)	標準偏差	数	中央値 (IQR)	標準偏差	少量 vs 中等量	少量 vs 多量	中等量 vs 多量
全体水分量 (ml/日)	2361	(2176-2680)		2130	(1898-2198)		2361	(2316-2452)		2827	(2661-2993)		-	-	-
性別 (女), n (%)	41	(80.4)		15	(88.2)		15	(88.2)		11	(64.7)		-	-	-
年齢 (歳)	87.0	(82.0-92.0)		88.0	(83.5-93.5)		86.0	(81.5-91.5)		86.0	(79.0-91.5)		0.854	0.609	0.910
体重 (kg)	39.6	(35.2-47.5)		36.6	(31.9-40.6)		37.9	(34.1-43.4)		49.0	(40.8-53.0)		0.410	<0.001	0.010
BMI (kg/m ²)	18.8	(17.0-20.5)		18.4	(16.2-20.1)		17.6	(16.7-19.2)		20.4	(18.4-22.7)		0.685	0.131	0.017
介護度	4	(3-5)		4	(3-5)		4	(3-4.5)		3	(2-4)		0.848	0.023	0.027
介護度, n (%)															
1	1	(2.0)		0	(0)		0	(0)		1	(5.9)				
2	6	(11.8)		1	(5.9)		0	(0)		5	(29.4)				
3	15	(29.4)		4	(23.5)		5	(29.4)		6	(35.3)				
4	16	(31.4)		5	(29.4)		8	(47.1)		3	(17.6)				
5	13	(25.5)		7	(41.2)		4	(23.5)		2	(11.8)				
トイロ 移乗機能 (点)	2.0	(1.0-2.6)		1.4	(1.0-2.0)		1.7	(1.0-2.0)		3.0	(1.7-3.0)		0.839	0.011	0.023
おむつ装着率, (%)	80	(0-100)		100	(50-100)		100	(22.5-100)		0	(0-45)		0.548	0.001	0.020
おむつ装着状況, n (%)															
なし	15	(29.4)		1	(5.9)		3	(17.6)		11	(64.7)				
一部装着	12	(23.5)		4	(23.5)		5	(29.4)		3	(17.6)				
終始装着	24	(47.1)		12	(70.6)		9	(52.9)		3	(17.6)				
活動得点 (点)	3.0	(2.0-3.1)		2.0	(1.8-3.0)		2.0	(1.6-3.0)		3.1	(2.7-4.0)		0.992	0.024	0.037
摂取エネルギー量 (kcal/日)	1177	(982-1342)		982	(894-1087)		1177	(1080-1189)		1433	(1325-1600)		0.002	<0.001	<0.001

中央値 (IQR), Steel-dwass 検定

解析方法

1) エネルギー・水分摂取量

エネルギー摂取量は食事献立（普通食は1600kcal, 軟食は1445kcal, おかゆは775kcal）と摂取量から計算した。水分摂取量は食事からの水分量, お茶, 水, スープ等の飲水量, および代謝による水分生成量を200mlとして計算した。

2) おむつ装着

おむつを終日装着しているときは1点, 限られた時間だけ装着しているときは0.5点, 終日装着しないときは0点とし, 装着率を算出した。

3) トイレ移乗機能

トイレへの移動, 便座への移乗, 排便・排尿機能を点数化した。自分でトイレに行き排便・排尿が自分できたときは3点, 一部介助したときは2点, 全介助では1点とした。

4) 移動機能

施設内の移動方法を活動得点として評価した。自立歩行で移動できたときは4点, 車椅子で自走できたときは3点, 車椅子で全介助が必要なときは2点, ベッドから移動できないときは1点とした。

5) 統計解析

統計解析には JMPsoftware を用いた。年齢, 体重(kg), BMI, 介護度, エネルギー摂取量 (kcal/日), 水分摂取量 (ml/日), おむつ装着率, トイレ移乗機能, 移動機能, それぞれの項目で, エネルギー摂取量と水分摂取量の多量群, 中等量群, 少量群の比較を Steel 検定および順序ロジスティック回帰分析にて解析した。p<0.05を有意差ありとした。

6) 倫理規定の遵守

本研究は徳島大学病院の臨床研究倫理委員会の承認（承認番号384）を受けている。本研究への参加者には研究内容を説明し, 書面で了解を得た。

結 果

1) エネルギー摂取量による群分けと各群の身体指標の比較

1日の平均エネルギー摂取量について, 多量群, 中等

量群, 少量群に分けた(表1)。各群におけるエネルギー摂取量の中央値は, 多量群では1530kcal (29.1kcal/kg), 中等量群では1177kcal (30.8kcal/kg), 少量群では982kcal (25.9kcal/kg)であった。

また, 表1に示すように, エネルギー摂取量が多量群から中等量群および少量群の順に, 体重, BMI, 水分摂取量は低下し, 介護度およびおむつ装着率は増加した。エネルギー摂取量と活動機能との関係では, エネルギー摂取量が多量群から中等量群および少量群の順に, トイレ移乗機能, 活動得点として示した移動機能は低下した。

2) 水分摂取量による群分けと各群の身体指標の比較

1日の平均水分摂取量について, 多量群, 中等量群, 少量群に分け, 身体指標を比較した(表2)。

1日の水分摂取量の中央値は多量群では2827ml (58.7ml/kg), 中等量群では2361ml (59.2ml/kg), 少量群では2130ml (55.4ml/kg)であった。水分摂取量においても, エネルギー摂取量ごとの比較と同様に, 多量群から中等量群および少量群の順に, 体重, BMI, エネルギー摂取量は低下し, 介護度およびおむつ装着率は増加した。水分摂取量と移動機能との関係では, 水分摂取量が多量群から中等量群および少量群の順に, トイレ移乗機能, 活動得点として示した移動機能は低下した。

3) エネルギー摂取量および水分摂取量に与える因子の検討

エネルギー摂取量および水分摂取量に与える影響因子について, 順序ロジスティック回帰分析にて検討した(表3)。食事摂取量を従属変数とした場合, 性別, BMI, おむつ装着率が有意な関連を示し, 性別を考慮してもおむつ装着率がエネルギー摂取と関連していると示唆された。一方で水分摂取量においてはいずれの項目も有意な説明変数とならなかった。

考 察

本研究において, 介護施設入所者の高齢者において, エネルギー摂取量, 水分摂取量によるおむつ装着率を含む身体指標を比較した。高齢者ではエネルギーおよび水

表3 順序ロジスティック回帰分析

従属変数	説明変数	P値
食事摂取量	性別	0.038
	年齢(歳)	0.760
	BMI(kg/m ²)	0.061
	おむつ装着率(%)	0.005
	介護度	0.411
水分摂取量	性別	0.288
	年齢(歳)	0.268
	BMI(kg/m ²)	0.312
	おむつ装着率(%)	0.164
	介護度	0.277

分摂取量の低下と、体重、BMIが低下し、介護度が増加、加えて、トイレ移乗機能、移動機能の低下し、おむつ装着率の高値の関連性が示唆された。特にエネルギー摂取量に対しては、性別や体格を考慮しても、おむつ装着率は明らかな影響因子であることが示された。

介護施設に入所する高齢者は、認知機能や身体機能の低下も影響因子となり、食事が低下し栄養不良になりやすく⁸⁾、10年以上にわたる栄養摂取不足の累積は、体重減少、感染、転倒、褥瘡、等の問題を呈することになる⁹⁾。栄養摂取不足は、加齢に伴う筋肉量、筋力、機能の低下を加速させ、活動機能や自立機能の低下を増悪させることになる。エネルギー摂取不足は、サルコペニアやフレイルの誘導因子にもなり得るため¹⁰⁾、ヨーロッパ静脈経腸栄養学会のガイドラインでは65歳以上の高齢者においては、体重kgあたり30kcalのエネルギー摂取の確保が必要であるとされている⁴⁾。ヨーロッパにおける先行研究では、介護施設入居高齢者の平均エネルギー摂取量は1624-1762kcal/日、たんぱく質摂取量は60-64g/dayであり、本研究の対象者よりも多く、必要量を充足している割合も高いことが推測されるが、それでもMNA (mini nutritional assessment;簡易栄養状態評価表)あるいはMNA short-formで評価すると16-17%が栄養不良とされている¹⁰⁾。しかし、ヨーロッパにおいて推奨される30kcal/kgのエネルギー必要量と比較すると、本研究で対象となった高齢者の3分の1であるエネルギー摂取量が多い群でのみ、必要エネルギー摂取量を充足できていることになる。

加齢に伴う筋肉量および筋力の低下により、運動機能も低下していく^{11,12)}。高齢者では、4日間筋肉を使用しないだけで明らかな筋力低下が認められる¹³⁾。筋力は高齢者の身体機能、活動度、生きる力を維持改善する最も重要な指標であることから¹⁴⁾、筋肉を使うことの少ない介護施設高齢者に対する十分な栄養と運動の介入は、筋肉量と筋力を保持改善するために非常に重要であるといえる。

一方、高齢者では運動機能の低下とともに尿失禁の増加も認められるようになる¹⁵⁾。尿失禁を有する介護施設高齢者では車いす使用者が多く、歩行の補助が必要とされる¹⁵⁾。したがって、尿失禁は運動機能の低下を増悪させ、ADLが低下し、さらにADLや運動機能の低下によりトイレにタイミングよく行けないことを助長することで、尿失禁およびおむつの継続的な装着につながる可能性があり、運動機能とADLはおむつの装着と関連性があると考えられる。

高齢者では長期にわたる水分摂取不足により慢性脱水症の危険性があるが、これに対して注意が払われていないことが指摘されている¹⁶⁾。高齢者では、脱水症の発症率は20-30%と高く、脱水により、身体機能障害、有病率や死亡率は高くなる¹⁷⁾。さらに、脱水は便秘の原因にもなる¹⁸⁾。脱水により筋機能、骨格筋力といったサルコペニアに関連する指標が低下するが、一方で筋肉の76%が水分であり、骨格筋は体内水分の主な貯蓄組織であることから、サルコペニアであることも脱水の原因となり得る。また、自立度の指標であるBarthel Index (BI)も、脱水により低下すると報告されており¹⁹⁾、高齢者においては特に水分摂取が重要であると考えられる。本研究においても、水分摂取が多い群においてトイレ移乗機能、活動得点として示した移動機能は高く、水分摂取と移動機能との関連性が示唆された。

本研究の限界点として、活動性の評価として車椅子や自力歩行など移動機能でのみ評価されたこと、移動機能やトイレの移乗などについて独自の評価方法を用いたこと、また、横断研究であることが挙げられる。また、エネルギー摂取とサルコペニアや運動機能との関連を考察したが、対象者のサルコペニアについて評価できておらず、その関連を明確にできなかった。今後はこのパイロッ

ト試験に基づき、さらに症例数を増やした継続的な研究が必要であると考えらる。

エネルギーおよび水分を十分摂取して運動機能を保持することは、疾患を予防し、機能障害を軽減し、身体機能を改善するので、健康的な加齢にとって重要である²⁰⁾。以上より、エネルギーおよび水分摂取不足により運動機能低下や排便・排尿障害による便失禁・尿失禁に至ることから、おむつ装着率の増加に影響をおよぼすことが考えられた。

文 献

- 1) Sato, M., Morishita, T., Katayama, T., Satomura, S., *et al.*: Relationship between age-related decreases in serum 25-hydroxyvitamin D levels and skeletal muscle mass in Japanese women. *J Med Invest.*, **67** (1. 2) : 151-157, 2020
- 2) Morishita, T., Sato, M., Katayama, T., Sumida, N., *et al.*: Cut-off values for skeletal muscle strength and physical functions in Japanese elderly with walking difficulty. *J Med Invest.*, **68**(1. 2) : 48-52, 2021
- 3) Puig-Domingo, M., Serra-Prat, M., Merino, M. J., Pubill, M., *et al.*: Muscle strength in the Mataró ageing study participants and its relationship to successful ageing. *Ageing Clin. Exp. Res.*, **20** : 439-446, 2008
- 4) Volkert, D., Beck, A. M., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., *et al.*: Kiesswetter, E.; Maggio, M.; Raynaud-Simon, A.; Sieber, C. C.; *et al.*: ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin. Nutr.*, **38** : 10-47, 2019
- 5) L. Christensson, M. Unosson, A. C. Ek : Malnutrition in elderly people newly admitted to a community resident home. *J Nutr Health Aging.*, **3** : 133-139, 1999
- 6) Lorenzo, I., Serra-Prat, M., Yébenes, J. C. : The Role of Water Homeostasis in Muscle Function and Frailty : A Review. *Nutrients.*, **11** : 1857, 2019
- 7) Botigué, T., Masot, O., Miranda, J., Nuin, C., *et al.*: Prevalence and Risk Factors Associated With Low Fluid Intake in Institutionalized Older Residents. *J Am Med Dir Assoc.*, **20** : 317-322, 2019
- 8) Sloane, P. D., Ivey, J., Helton, M., Barrick, A., *et al.*: Nutritional issues in long-term care. *J Am Med Dir Assoc.*, **9** : 476-485, 2008
- 9) Kayser-Jones, J.: Care of the institutionalized aged in Scotland and the United States: A comparative study. *West J Nurs Res.*, **1** (3) : 190-200, 1979
- 10) Bell, C. L., Tamura, B. K., Masaki, K. H., Amella, E. J. : Prevalence and measures of nutritional compromise among nursing home patients: weight loss, low body mass index, malnutrition, and feeding dependency, a systematic review of the literature. *J Am Med Dir Assoc.*, **14**(2) : 94-100, 2013
- 11) Berkemeyer, K., Wijndaele, K., White, T., Cooper, A. J., *et al.*: The descriptive epidemiology of accelerometer-measured physical activity in older adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.*, **13**(1) : 2, 2016
- 12) Doherty, A., Jackson, D., Hammerla, N., Plotz, T., *et al.*: Large Scale Population Assessment of Physical Activity Using Wrist Worn Accelerometers: The UK Biobank Study. *PLoS One.*, **12**(2) : e0169649, 2017
- 13) Hvid, L. G., Suetta, C., Aagaard, P., Kjaer, M., *et al.*: Four days of muscle disuse impairs single fiber contractile function in young and old healthy men. *Exp Gerontol.*, **48** : 154-161, 2013
- 14) Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., *et al.*: The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, **61** : 1059-1064, 2006
- 15) Jerez-Roig, J., Santos, M. M., Souza, D. L., Amaral, F. L., *et al.*: Prevalence of urinary incontinence and associated factors in nursing home residents. *Neurourol Urodyn.*, **35**(1) : 102-107, 2016
- 16) Paulis, S. J., Everink, I. H. J., Halfens, R. J., Lohrmann, C., *et al.*: Prevalence and Risk Factors of Dehydration Among Nursing Home Residents: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.*, **19** : 646-657, 2018
- 17) Hooper, L., Bunn, D., Jimoh, F. O., Fairweather-Tait,

- S. J. : Water-loss dehydration and aging. *Mech. Ageing Dev.*, **136** : 50-58, 2014
- 18) Goulet, E. D. B., Mélançon, M. O., Lafrenière, D., Paquin, J., *et al.* : Impact of Mild Hypohydration on Muscle Endurance, Power and Strength in Healthy, Active Older Men. *J Strength Cond Res.*, **32** : 3405-3415, 2018
- 19) Botigué, T., Masot, O., Miranda, J., Nuin, C., *et al.* : Prevalence and Risk Factors Associated With Low Fluid Intake in Institutionalized Older Residents. *J Am Med Dir Assoc.*, **20** : 317-322, 2019
- 20) Gulsvik, A. K., Thelle, D. S., Samuelsen, S. O., Myrstad, M., *et al.* : Ageing, physical activity and mortality—a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol.*, **41** (2) : 521-30, 2012

Relationship between the amounts of energy and water intake and physical function in care home residents

Nobuhiko Umemoto¹⁾, Hidemi Yoshida¹⁾, Machiko Mikasa¹⁾, Katsuhiko Sato¹⁾, Kazuyo Kono²⁾, Manami Iwase³⁾, Ayaka Kawakami⁴⁾, Rie Tsutsumi⁴⁾, Kimihito Uyama¹⁾, and Eiji Takeda²⁾

¹⁾*Kenshokai Group, Nursing home “Center Villege” for aged persons, Tokushima, Japan*

²⁾*Kenshokai Gakuen College for Health and Welfare, Tokushima, Japan*

³⁾*Kenshokai Group, Mukunoki-Clinic, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Department of Metabolic Nutrition, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Malnutrition and dehydration in old person are common and are associated with frailty, sarcopenia and poor health outcomes. Relationship between the amounts of energy and water intake and physical function was examined in care home residents. Each amount was positively associated with body weight, BMI, the ability to reach the restroom timely and physical activity, and negatively associated with care-needs levels under long-term care insurance and the rate to use diaper. Thus, nutrition and hydration play an important role in preserving physical function and independence in care home residents.

Key words : nutrition, water, physical function, diaper use

症例報告

自然気胸を契機に発見された AYA 世代肺癌の一例

澤田 徹, 監崎 孝一郎, 藤本 啓介, 久保 尊子, 法村 尚子,
林 章人, 六車 博昭, 三浦 一真, 山本 晃義

高松赤十字病院呼吸器センター

(令和4年3月1日受付) (令和4年3月18日受理)

【はじめに】思春期・若年成人 (AYA: adolescent and young adult) 世代の肺癌は症例が少なく, 20歳未満で発症する肺癌は非常にまれである。また, 自然気胸を契機に発見される肺癌も比較的少ない。今回, われわれは自然気胸を契機に発見された AYA 世代肺癌症例を経験したのでここに報告する。【症例】18歳, 男性。既往歴・内服歴なし。胸痛を自覚し, 近医受診したところ左気胸を指摘され当院紹介となった。精査目的に胸部 CT 検査を施行したところ, 左 S⁸に0.8cm のすりガラス型陰影を認めた。また, 離れた位置にブラも認めた。胸腔ドレナージを施行し, 改善を認めたため退院するも, 2週間後に気胸再発し再入院となった。短期間による再発, 腫瘍も存在することから, 手術を選択し部分切除を行った。術中所見も腫瘍とブラは離れた位置に認めた。最終病理結果は adenocarcinoma in situ とブレブであった。術後再発は認めていない。【結論】若年者, 特に10歳代においても胸部異常陰影を認めた場合は肺癌の可能性を考慮する必要がある。また, 自然気胸に併発する肺癌もあり, 胸部 CT 検査を行う必要がある。

はじめに

思春期・若年成人 (AYA: adolescent and young adult) 世代の定義は, がん領域においては15歳から40歳未満と定義されることが多い。日本の AYA 世代の肺癌は非常に症例が少なく, 全体の0.4%にすぎない。その中でも20歳未満となると全体の0.01%であり, 非常にまれである¹⁾。また, 原発性肺癌における気胸の合併頻度は

0.25%~4.4%²⁻⁴⁾とされており, 自然気胸を契機に発見される肺癌も比較的少ない。今回, われわれは自然気胸を契機に発見された20歳未満の AYA 世代肺癌症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患者: 18歳, 男性

主訴: 胸痛

既往歴: 特記事項なし

内服歴: 特記事項なし

生活歴: 喫煙歴なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 朝から胸痛を自覚し症状が持続するため近医を受診した。胸部 X 線検査を施行したところ左気胸を指摘され, 当院に紹介となった。

胸部単純 X 線検査 (Fig. 1): 左肺に中等度の虚脱を認めた。

胸部 CT 検査 (Fig. 2): 左肺気胸あり。左 S⁸に0.8cm のすりガラス型結節 (pure ground-glass nodule, pGGN) あり。

治療経過: 中等度の気胸であり, 胸腔ドレナージを施行した。胸腔ドレナージを留置したところ, 肺の膨張を得られエアリークも消失した。気胸と pGGN の併発ではあるが, 若年者であり気胸は初回発症であること, pGGN は後日消失する可能性もあり, 保存的加療を行う方針とした。経過は良好で, ドレナージ挿入後2日目にドレナージ抜去, 3日目に退院となった。しかし, 退院から2週間

後に左気胸の再発を認め再度受診した。胸部単純X線検査では、中等度の左肺虚脱を認めたため、胸腔ドレナージを施行した。ドレイン挿入後、胸部CT検査を施行したところ、pGGNと全く関連のない左肺下葉(S⁶)にブラを認め、左S⁸のpGGNも消失せず存在していた。ブラが存在すること、短期間に再発したこと、pGGNも消失せず存在していることから手術の方針となった。手術所見：完全鏡視下3portで手術を行った。左肺下葉(S⁸)の臓側胸膜に毛細血管増生を伴う胸膜変化を認めた。病変を見失わないようにソフト凝固メスで腫瘍の頭尾側にマーキングをおき、胸腔鏡下手術用肺把持鉗子で腫瘍を把持し、腫瘍から十分マージンをとるように左肺下葉部分切除を施行した。摘出標本から、腫瘍が十分切除できていることを確認した。次に気胸の治療に移り、



Fig. 1. Chest radiography showing a left moderate pneumothorax.

腫瘍と離れたS⁶に大畑分類IV型のブラを認め、小孔テストを施行したところエアリークを確認した。ここを今回の気胸の原因と判断し、部分切除術施行し、切除部分にカバーリングを行い手術終了した。

病理所見(Fig. 3)：左肺腫瘍は約8×3mmの範囲でII型肺胞上皮細胞やクララ細胞に類似した腫瘍細胞の肺胞上皮置換性増殖がみられ、異型腺腫様過形成が鑑別に挙がるが、細胞密度が高い領域がみられる点や腫瘍径が5mmを超える点から上皮内癌と診断された。切除断端は陰性であった。

また、S⁶のブラは臓側胸膜内に気腫性嚢胞がみられ、線維化や単核球浸潤を伴っておりプレブの像であった。プレブ周囲に腫瘍性病変は認めなかった。以上から、左下葉肺癌 pTiscN0cM0, Stage 0 と診断した。

術後経過：術後問題なく第4病日に退院した。現在1年経過しているが気胸、肺癌共に再発せず経過観察中である。

考 察

今回、われわれは18歳の自然気胸を併発した肺腺癌の1例を経験した。20歳未満の肺癌切除症例は非常にまれであり、肺癌と関連のない気胸を合併した症例もまれである。

国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターでの2014年の全国がん登録によると、40歳未満では0.4%、20歳未満では0.01%であった¹⁾。当院においても、2011年1月から2021年8月まで肺癌手術症例705例のうち、40歳未満症例は10例(1.4%)、20歳未満とな

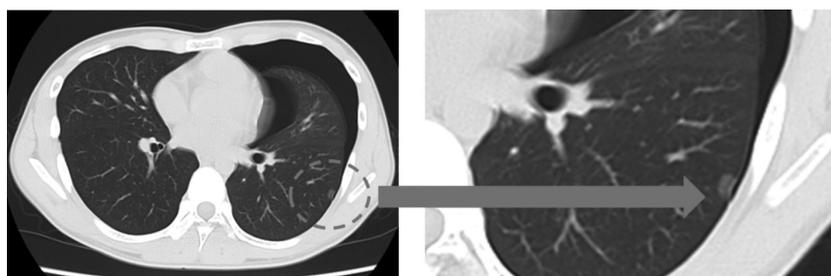


Fig. 2. Chest computed tomography showing a ground-glass nodule in segment 8 of the left lung.

ると本症例 (0.14%) しか認めなかった (Table. 1)。40 歳未満の10例中、男性2例、女性8例で全例腺癌だった。右側8例、左側2例であり腫瘍占拠部位は右上葉2例、右中葉2例、右下葉4例、左上葉1例、左下葉1例であった。進行度は stage 0 が3例、stage I A1 が6例、stage I B が1例だった (Table. 1)。男女別では女性に多いと言われており、組織型は腺癌が50-80%との報告があり^{5,6)}、当院の症例においても女性が多く、組織型は全例腺癌であった。

AYA 世代肺癌において、以前では若年者は PS が良好であるがために発見が遅れ、進行した状態で肺癌が発見されるため予後不良との報告が多かったが、近年の報告では病期別の予後は非 AYA 世代肺癌とほぼ同等とされ、早期発見・早期治療の重要性が指摘されている^{7,8)}。

本症例も偶発的に発見されたが stage 0 の症例であった。治療についても、非 AYA 世代肺癌と大差なく、本症例も末梢に発生した pGGN 症例であり、部分切除で問題ないと思われる。AYA 世代肺癌は喫煙や環境因子に左右されにくく、発癌に寄与するとされる遺伝子の不安定性や DNA の増幅・欠失などの異常が有意に高率であるとの報告があり、AYA 世代肺癌の発生には環境因子に左右されない遺伝子異常がより強く影響している可能性が示唆される⁵⁻⁷⁾。

また、原発性肺癌における気胸の合併頻度は0.25%～4.4%との報告がある²⁻⁴⁾。今回は癌の占拠部位とブラの発生部位が離れており、偶発的に癌が発見できた症例であった。気胸合併肺癌の多くはブラ内に癌の浸潤を認めた報告が多いが、今回のように癌占拠部位と気胸発症部

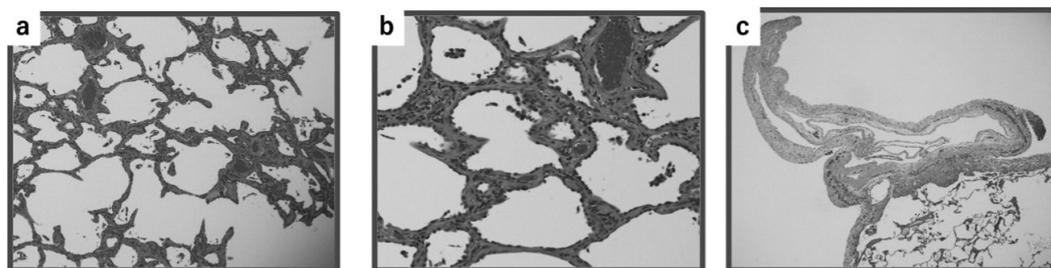


Fig. 3. Microscopy showing an adenocarcinoma in situ with a lepidic pattern. a : Hematoxylin and eosin staining (H. E.) low-power field, b : H. E. high-power field. Microscopic findings consistent with those of a bleb. c : H. E. low-power field

Table 1. Cases of lung cancer in AYA patients.

	Sex	Age	Pathology	Part	Segment	Stage	Ope. Method
1	M	18	ad	lt	S8	0	partial
2	F	24	ad	rt	S5	IIB	lobectomy
3	F	26	ad	rt	S2	I A1	segmentectomy
4	M	32	ad	rt	S8	0	partial
5	F	33	ad	rt	S1	I A1	partial
6	F	35	ad	rt	S6	0	lobectomy
7	F	35	ad	rt	S9	I A1	lobectomy
8	F	36	ad	rt	S6	I A1	lobectomy
9	F	36	ad	rt	S5	I A1	lobectomy
10	F	36	ad	lt	S1+2	I A1	partial

ad : adenocarcinoma

位が異所性同時発症はまれである。

自然気胸と肺癌が関連する可能性を示唆する因子に、40歳以上の重喫煙者、慢性気管支炎、気腫性肺嚢胞、ドレナージ後再膨張不良例、40歳以下でも気胸再発を繰り返す症例などが挙げられるが⁹⁾、本症例においては気胸の再発以外は当てはまらなかった。

気胸合併肺癌症例における気胸の発生機序については、これまでも文献的にさまざまな考察がなされているが、主に次のように分けられる。1) 腫瘍自体の浸潤・壊死、もしくは腫瘍近傍の肺炎・肺膿瘍の胸腔内穿破による気管支胸膜瘻。2) 腫瘍によるチェックバルブ機構による末梢肺の過膨張や、無気肺に伴う他肺葉の過膨張など腫瘍による気管支狭窄・閉塞に関連した変化。3) 既存のブラ・ブレブの破裂による自然気胸と肺癌が偶然併存するものである^{10,11)}。本症例では、病理学的に腫瘍の胸膜への浸潤、腫瘍周囲の炎症、および腫瘍による気管支の狭窄・閉塞を認めず、気胸の原因として前二者によるものは否定的で、既存のブラ・ブレブの破裂と考えるのが妥当と思われた。

本症例は自然気胸を契機に偶発的に行ったCT検査からpGGNを発見した。本症例は肺が虚脱した状態でもGGNを認めたが、GGNの占拠部位によっては虚脱肺のみのCTでは異常陰影を見逃す可能性もあり、肺が十分膨張した状態で再度CT検査を行う必要がある。また、15mm未満の肺小結節影を認めた場合、部分充実型結節(part-solid nodule)であれば3ヵ月後のCT再検にて縮小や消失の有無の確認が必要であり、pGGNでは3ヵ月後のCT再検が推奨されている¹²⁾。本症例は気胸が再発したこともあり、発見から2週間後に手術を行った。手術を選択したことは問題ないと考え、今回のようなadenocarcinoma in situ (AIS) の場合GGNが多発する報告もみられるため¹³⁾、術後経過観察はAIS症例でも通常より長期間フォローを行う必要があると考える。

結 語

自然気胸を契機に発見されたAYA世代肺癌の1例を経験した。若年者、特に10歳代においても胸部異常陰影を認めた場合は肺癌の可能性を考慮する必要がある。自

然気胸に併発する肺癌も認めることから、胸部CT検査を行い精査する必要がある。

文 献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん登録・統計. 2015
- 2) Hyde, L., Hyde, C. I.: Rare occurrence of simultaneous pneumothorax and lung cancer. *JAMA.*, **239**: 1421, 1978
- 3) 塚本東明, 佐藤徹, 山田敬子, 長沢正樹: 自然気胸を初発症状とした原発性肺癌症例の検討. *日胸疾患会誌*, **33**: 936-9, 1995
- 4) 藤沢武彦, 山川久美, 斉藤博明, 小川利隆 他: 肺癌に合併した自然気胸症例に関する検討. *肺癌*, **27**: 645-52, 1987
- 5) Sekine, I., Yokose, T., Ogura, T., Suzuki, K., *et al.*: Microsatellite instability in lung cancer patients 40 years of age or younger. *Jpn J Cancer Res.*, **88**: 559-63, 1997
- 6) Lindstrom, I., Nording, S., Nissen, A. M., Tammilehto, L., *et al.*: DNA copy number changes in lung adenocarcinoma in younger patients. *Mod Pathol.*, **15**: 372-8, 2002
- 7) 細野達也, 大野彰二, 中澤晶子, 押川克久 他: 20歳代の若年者肺癌の2例. *日呼吸会誌*, **42**: 859-64, 2004
- 8) 渡辺洋宇, 小田誠, 林義信: 若年者肺癌. *臨床外科*, **46**: 1317-25, 1991
- 9) Steinhäuslin, C. A., Cuttat, J. F.: Spontaneous pneumothorax. A complication of lung cancer? *Chest.*, **88**: 709-13, 1985
- 10) Yeung, K. Y., Bonnet, J. D.: Bronchogenic carcinoma presenting as spontaneous pneumothorax: case reports with review of literature. *Cancer.*, **39**: 2286-89, 1977
- 11) 渡辺健寛, 濱田利徳, 岡田英, 広野達彦: 自然気胸を契機に発見された22歳女性肺癌の1例. *肺癌*, **44**: 705-8, 2004

- 12) 肺癌診断基準部会. 低線量 CT による肺癌検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方 第5版. 日本 CT 検診学会. 2017
- 13) Nakahara, R., Yokose, T., Nagai, K., Nishiwaki, Y., *et*

al.: Atypical adenomatous hyperplasia of the lung : a clinicopathological study of 118 cases including cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax.*, **56** : 302-305, 2001

AYA-generation lung cancer in a patient presenting with spontaneous pneumothorax : A case report

*Toru Sawada, Koichiro Kenzaki, Keisuke Fujimoto, Takako Kubo, Shoko Norimura, Akihito Hayashi,
Hiroaki Muguruma, Kazumasa Miura, and Akiyoshi Yamamoto*

Chest Medical Center, TAKAMATSU Red Cross Hospital, Kagawa, Japan

SUMMARY

Background : Surgery for young patients (i.e., <20 years of age) with early-stage lung cancer is extremely rare. To the best of our knowledge, only a few cases of lung cancer initially presented with spontaneous pneumothorax. Here, we report a case of AYA (adolescent and young adult)-generation lung cancer in a patient who presented with spontaneous pneumothorax.

Case : An 18-year-old male was admitted to our hospital for new-onset left pneumothorax. Chest computed tomography incidentally revealed a pure ground-glass nodule (pGGN) in the left lower lobe (S⁸) with a bulla near the nodule. While chest tube drainage improved his condition, pneumothorax recurred two weeks later, prompting surgical for video-assisted partial resection of the left lung. Intraoperative findings showed that the bulla and nodule were distant. Histopathologic analysis was consistent with a diagnosis of adenocarcinoma in situ with a bleb.

Conclusion : This study highlights the importance of considering the possibility of lung cancer in patients with irregular chest shadows, even those less than 20 years of age. Computed tomography plays an important role in the diagnosis of lung cancer in patients with spontaneous pneumothorax.

Key words : adolescent and young adult, lung cancer, spontaneous pneumothorax

症例報告

ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症した1例

森本雅美, 石川正志, 田代善彦, 武知浩和, 松山和男,
宮内隆行, 北川哲也

公立学校共済組合四国中央病院外科

(令和4年4月1日受付) (令和4年4月25日受理)

症例は70歳代女性。胃癌再発に対してニボルマブが投与された16日後に高CK血症をきたし、30日後に眼瞼下垂、嚙下障害、下肢・頸部筋力低下が出現した。ニボルマブによって惹起された重症筋無力症と診断した。抗アセチルコリン受容体抗体および筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体は陰性であった。ステロイド治療で速やかにCK値は正常化し、重症筋無力症状は軽減した。ニボルマブ投与後の重症筋無力症は急速に重症化して致死的となる場合があり、迅速な対応が望まれる。

ニボルマブは抗programmed cell death-1 (PD-1)抗体で、がん抗原特異的なT細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を示す免疫チェックポイント阻害薬である。一方、自己抗原特異的なT細胞を活性化することが原因の一つと言われている免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) を、全身のあらゆる臓器に惹起することがある。神経領域では、irAEは中枢神経から末梢神経に至るあらゆる部位に出現し、重篤なものとして重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG)、筋炎、自己免疫性脳炎、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性ニューロパチーが知られている¹⁾。われわれは、ニボルマブ投与後に高CK血症を伴うirAE-MGを発症し、ステロイド治療で寛解を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳代、女性

主 訴：両側眼瞼下垂、嚙下障害、下肢・頸部筋力低下、易疲労性

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

アレルギー：アルコール

現病歴：近医で施行した癌検診で胃癌と診断を受け、大学病院へ紹介された。術前PET-CTで大動脈周囲リンパ節転移を指摘され、S-1+オキサリプラチン (SOX) 療法を開始した。SOX療法12コース後に大動脈周囲リンパ節腫大が消失したため、腹腔鏡下胃全摘術、D2郭清、大動脈周囲リンパ節郭清術を施行した。術後にも骨髄抑制が遷延しており、補助化学療法は行わず経過観察の方針とした。術後1年9ヵ月からCA19-9が上昇し始めたが、画像上再発病変はみられず経過観察を継続した。術後2年3ヵ月に施行したPET-CTで左副腎にFDG集積を認め左副腎転移が疑われ、術後再発治療目的に当院に紹介となった。

オキサリプラチンの蓄積毒性、アルコールアレルギーを考慮し、nab-パクリタキセル+ラムシルマブで加療を開始した。2コース終了した時点で、高度の倦怠感および食思不振による食事摂取不良が遷延し継続困難と判断した。次治療としてニボルマブを選択した。Day15に2コース目の投与を受け、Day31に自覚症状はないものの高CK血症を認めたため3回目の投与を延期した。Day45受診時に、左側優位の眼瞼下垂、頸部筋力低下を認めた。さらに、下肢脱力感、強い倦怠感および嚙下困難感を訴えた。ニボルマブ投与に関連したMGの発症が疑われ入院となった。

入院時現症：体温 38.6℃、身長 144.8cm、体重 38.6kg、血圧 154/89mmHg、脈拍 103回/分・整。意識清明。四肢・体幹の皮膚に湿潤・発赤・皮疹は認めなかった。甲状腺腫大なし。高度の眼瞼下垂 (左>右) を認め、左は開眼困難、眼球運動は不明瞭であった。複視なし。嚙下障害、構音障害を認め、その他の脳神経症状はみられ

なかった。頸部は屈曲し自力での伸展はできなかった。検査所見：血液性化学検査では WBC 7100/ μ l と正常値であったが、CKは2579U/lと高値であった。抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）および筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体（Musk 抗体）は陰性であった。甲状腺機能は正常範囲内であった。心電図は陳旧性の下壁梗塞の可能性を指摘されたが、心臓超音波検査で心拍出量は60%と保たれており、心肥大や壁運動異常はみられなかった。胸部造影 CT で胸腺腫はみられず、左副腎腫大を認めるのであった。脳 MRI では明らかな梗塞巣や転移巣は指摘できなかった。

経過（図1）：臨床所見と検査結果から、ニボルマブ投与によって惹起された高CK血症を伴うMG（CTCAE² Grade3と判断した。入院当日より3日間ステロイドミニパルス療法（メチル・プレドニゾン：mPSL 500 mg/day）を行った。CK値は279U/lまで低下したが、嚥下障害の改善が乏しく mPSL 40mg/day を継続した。Day53には立ち上がり動作、立位保持、車椅子移乗には介助が必要であるものの、2時間以上の坐位保持が可能となった。自力開眼不可能であった左眼瞼下垂は、Day55に行ったアイステストでは4mm開眼可能となった（図2a, b）。Day56からPSL 5 mg/dayとし、Day59にADL動作の改善を目的にリハビリを開始した。Day65には歩行器歩行が可能となった。食事摂取に約2時間、内服に10分間を要するが自覚的な嚥下障害や構音障害の増悪はなかった。眼瞼下垂や頸部筋力低下は日内変動を認め残存するものの、退院希望が強くDay66に自宅退院された。

退院後4週間はPSL 5 mgを継続し、頸部筋力低下は改善し左眼瞼下垂は軽度残存するまでとなった（図2c）。

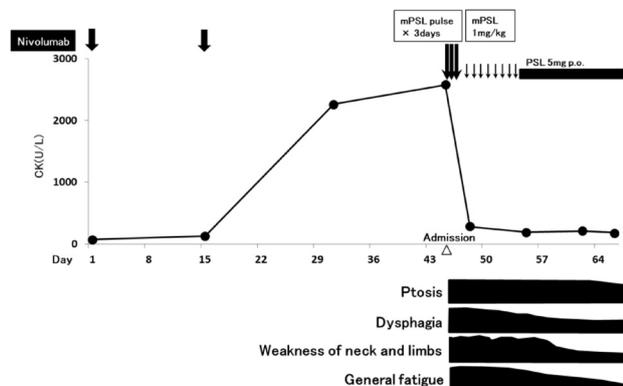


図1 臨床経過

mPSL：メチル・プレドニゾン，PSL：プレドニゾン

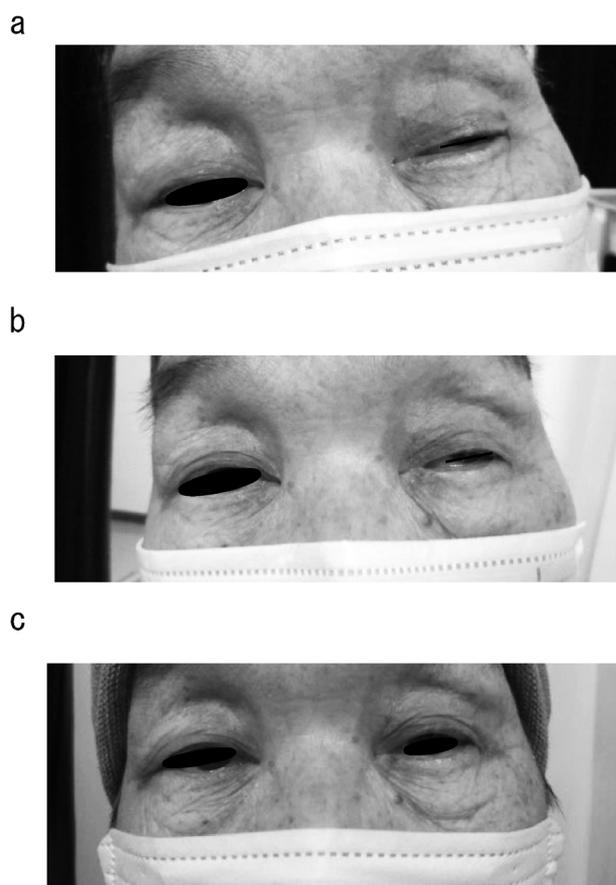


図2 左眼瞼下垂の経過写真

- Day55 アイステスト前：自力開眼不可能
- Day55 アイステスト後：2分で4mm開眼可能
- Day104 眼瞼下垂は改善

PSL 終了後に症状の増悪は認めていない。現在、胃癌再発治療として nab-パクリタキセル+ラムシルマブで加療を再開している。

考 察

自己への不適切な免疫応答を抑制する免疫チェックポイント分子として、T細胞上にPD-1や cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)、腫瘍細胞上にprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) などの受容体が存在する。国内で承認されている免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICI）には、抗PD-1抗体であるニボルマブとペンブロリズマブ、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブ、抗PD-L1抗体であるアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブがあり、免疫チェックポイント機構を阻害することで抗腫瘍効果を発

揮する³⁾。2022年2月の時点で、ICIsの適応疾患は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中脾腫、MSI-highの結腸・直腸癌、食道癌へと広がっている。一方で、ICIsは免疫寛容を抑制することで過度な免疫応答を引き起こし、全身のさまざまな臓器にirAEを引き起こす^{4,5)}。ICIsの神経系有害事象の頻度に関して59の臨床試験を含むメタ解析がされており、抗PD-1抗体で6.1%、抗CTLA-4抗体で3.8%、両者の併用で12%と報告されている^{6,7)}。CTCAE²⁾に基づくGrade1あるいは2レベルの有害事象では、頭痛、めまい、感覚障害などの非特異的症状が多く、臨床上問題となるCTCAE²⁾ Grade3、4レベルの有害事象は1%以下であった^{6,7)}。鈴木らによると、本症例のようにニボルマブ単剤投与後に発症するirAE-MGは0.12%でありごく低頻度であった⁸⁻¹⁰⁾。またニボルマブの投与量が通常の1/10以下でirAE-MGを発症した報告があり、少量でもirAEを発症する可能性が示唆される¹¹⁾。MG以外の神経系のirAE発症の頻度は、自己免疫性脳炎が0.1-0.2%、無菌性髄膜炎が約0.1-0.2%、末梢神経障害が約3%、ギランバレー症候群が0.1-0.2%と報告されている¹²⁾。脱髄性ニューロパチーのなかでも慢性炎症性脱髄性ニューロパチーの報告は少ない。神経系のirAEは頻度は少ないが病変が多彩で、一般的な病態と比較し進行が早く重症化しやすい点に注意が必要である。病態機序を速やかに見極め、適切な対応をとることが重要である。

本症例は、ニボルマブ投与後に先行する高CK血症に続いてMG症状が出現したirAE症例で、抗AChR抗体およびMusk抗体は陰性であった。ニボルマブ投与後に発症するMGの特徴として①初回投与から3回以内かつ最終投与から1ヵ月以内に発症すること、②眼瞼下垂や複視など眼筋症状を伴い、急速に増悪してクリーゼに陥ること、③MGに加えて筋炎・心筋炎を合併する症例があり高CK血症を伴うことが報告されている¹¹⁾。本症例は2回目投与後1ヵ月以内にMG症状を発症し、眼筋症状を伴っていた。ニボルマブ投与後に抗AChR抗体価が上昇しMGを発症した症例においては、ニボルマブが抗AChR抗体産生に影響している可能性が示唆されている¹³⁾。その一方、抗AChR抗体が陰性が極めて低値である症例が多く、重症化は抗AChR抗体価とは必ずしも相関しないことが指摘されている^{8,14,15)}。抗titin抗体や抗Kv1.4抗体などの抗横紋筋抗体を認める症例では、高率に筋炎や心筋炎を合併し、症状が重症

化しやすく、抗AChR抗体陰性かつ抗横紋筋抗体陽性症例では、ニボルマブが抗AChR抗体の産生修飾とは異なる機序でMGを惹起する可能性があることが述べられている¹⁶⁾。本症例は抗AChR抗体陰性であることは確認できたが、抗横紋筋抗体は未測定である。筋線維の病理学的評価を実施していないため、筋炎の合併については言及できていない。MGによる症状と筋炎による症状を区別することは非常に難しいが、神経系のirAEは急速に重症化し致死的になる症例があるため、早期から濃密な治療介入が望ましい¹⁷⁻²⁰⁾。

irAEによるMGや筋炎に対して確立した治療はないが、原因薬剤の中止・休止とステロイドを中心とした免疫抑制療法が基本となる⁸⁾。がん免疫療法ガイドラインによるとCTCAE²⁾ Grade3の免疫関連神経・筋障害に対しては、原因薬剤を永続的に中止し、入院のうえ直ちに全身性ステロイド投与(PSL 1-2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤)を開始することが明記されている。全身性ステロイド投与にも関わらず改善がみられない場合あるいは悪化した場合には、免疫抑制治療(免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬)の追加・併用を要する²¹⁾。われわれは急速な重症化を懸念しステロイドパルス療法を選択して治療を開始した。その後症状の増悪は認めず、PSL内服へと移行した。慢性期の投与量については、PSL 10mg/日以下であればICIsの抗腫瘍効果に影響はないと報告はあるが、本症例では再投与の予定はない²²⁾。PSLの長期服用については、日常生活に支障のない軽微症状までの改善を治療目標として、少ないステロイド使用(PSL 5mg/日)が求められている²³⁾。重篤な症例では、血液浄化療法の中でも免疫グロブリン静注療法や免疫吸着療法は有効ではなく、単純血漿交換療法が奏効するとの報告がある¹¹⁾。また担癌患者が呼吸障害を起こした場合の人工呼吸器管理には、悪性腫瘍の予後を考えたくて特別な配慮が必要となる。本症例ではステロイドパルス療法後にMG症状が増悪した場合、速やかに単純血漿交換療法を導入すること、呼吸障害出現時にはまずはNIPPVでの呼吸補助を施行することを、患者および家族と話し合っていた。

今後ICIsの適応病変の拡大にしたがい、ICIsを使用する患者の増加、irAE発症者の増加が予想される。各医療機関に多科横断的なirAE対策チームをつくることが望ましいが、コンサルトを受ける側の専門医が常勤していない場合もあり、全irAEに対応可能な医療機関は

限られていると思われる。そのためにはあらかじめ近隣医療機関との連携を強化させることが重要である。患者に対しては、irAE症状を早期発見するために、十分な患者教育を行う必要がある。

文 献

- 1) Siyuan, F., Haitao, R., Luo, Z., Jian, Y., *et al.* : Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors : a review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol.*, **16** : 291-298, 2020
- 2) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0
- 3) Sharma, P., Allison, J. P. : The future of immune checkpoint therapy. *Science.*, **348** : 56-61, 2015
- 4) Naidoo, J., Page, D. B., Li, B. T., Connell, L. C., *et al.* : Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.*, **26** : 2375-2391, 2015
- 5) Weber, J. S., Postow, M., Lao, C. D., Schadendorf, D. : Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents. *Oncologist.*, **21** : 1230-1240, 2016
- 6) Cuzzubbo, S., Javeri, F., Tissier, M., Roumi, A., *et al.* : Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors : Review of the literature. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990).*, **73** : 1-8, 2017
- 7) Haanen, J. B. a. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., *et al.* : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology.*, **28** : iv119-iv142, 2017
- 8) Suzuki, S., Ishikawa, N., Konoeda, F., Seki, N., *et al.* : Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.*, **89** : 1127-1134, 2017
- 9) 鈴木重明 : 【「重症筋無力症Up to date」】免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症. *臨床神経生理学*, **46** : 101-104, 2018
- 10) 鈴木重明 : 重症筋無力症と筋炎 (PD-1ミオパチー). *癌と化学療法*, **47** : 219-223, 2020
- 11) Fumie, K., Shigeaki, S., Yoshinori, N., Haruhiko, H., *et al.* : A case of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol).*, **57** : 373-377, 2017
- 12) Astaras Christophoros, de Micheli Rita, Moura Bianca, Hundesberger Thomas, *et al.* : Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors : Diagnosis and Management. *Current Neurology and Neuroscience Reports.*, **18** : 3, 2018
- 13) Takushi, S., Tasuku, S., Fuminao, K., Nana, S., *et al.* : Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol.*, **46** : 86-88, 2016
- 14) Zimmer, L., Goldinger, S. M., Hofmann, L., Loquai, C., *et al.* : Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.*, **60** : 210-225, 2016
- 15) Polat, P., Donofrio, P. D. : Myasthenia gravis induced by nivolumab therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve.*, **54** : 507, 2016
- 16) Takamatsu, K., Nakane, S., Suzuki, S., Kosaka, T., *et al.* : Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol.*, **5** : 1421-1427, 2018
- 17) Isami, A., Uchiyama, A., Shimaoka, Y., Suzuki, S., *et al.* : A case of anti-titin antibody positive nivolumab-related necrotizing myopathy with myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol).*, **59** : 431-435, 2019
- 18) Kao, J. C., Liao, B., Markovic, S. N., Klein, C. J., *et al.* : Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol.*, **74** : 1216-1222, 2017
- 19) Touat, M., Talmasov, D., Ricard, D., Psimaras, D. : Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol.*, **30** : 659-668, 2017
- 20) Psimaras, D. : Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitors. *Presse Med.*, **47** : e253-e259, 2018
- 21) 日本臨床腫瘍学会. *がん免疫療法ガイドライン 第2版* 金原出版株式会社, 東京, 2019, pp. 43-46
- 22) Johnson, D. B., Sullivan, R. J., Menzies, A. M. : Immune

checkpoint inhibitors in challenging populations.
Cancer, 123 : 1904-1911, 2017

委員会：重症筋無力症ガイドライン. 南江堂, 東京, 2014, pp. 26-29

23) 日本神経学会. 「重症筋無力症ガイドライン」作成

A case of myasthenia gravis induced by nivolumab

Masami Morimoto, Masashi Ishikawa, Yoshihiko Tashiro, Hirokazu Takechi, Kazuo Matsuyama, Takayuki Miyauchi, and Tetsuya Kitagawa

Department of surgery, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers

SUMMARY

A 70s female suffering from recurrent gastric cancer presented with ptosis, dysphagia and lower limb and neck muscles weakness with elevation of serum CK levels after second treatment with the immune checkpoint inhibitor nivolumab. The symptoms suggested myasthenia gravis (MG), although anti-acetylcholine receptor antibody and muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody were negative. Steroid treatment quickly normalized CK levels and relieved MG symptoms. Nivolumab-induced MG can rapidly become severe and potentially fatal, and a prompt and accurate response is desirable.

Key words : nivolumab, immune-related adverse events, myasthenia gravis

学会記事

第48回徳島医学会賞及び第27回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第48回徳島医学会賞および第27回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第265回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：TIEN VAN NGUYEN
生 年 月 日：昭和62年1月20日
出 身 大 学：ベトナム国立タイビン医科薬科大学
所 属：徳島大学大学院医学研究科予防医学分野

研 究 内 容：メタボリックシンドロームおよび代謝的に不健康な肥満とがん死亡率との関連
受賞にあたり：

この度は第48回徳島医学会賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考頂きました先生方、ならびに関係者各位の皆様に深く御礼申し上げます。

がんは40代以上の日本人において最も一般的な死因です。がん死亡率は、がんの健康への影響の重要な指標です。疫学研究からメタボリック症候群（Metabolic Syndrome, MetS）とがん死亡率との関連が疑われておりますが、いまだ一貫した結果が得られていない状況です。また、近年、代謝的に健康な肥満（Metabolically Healthy

Obesity, MHO）や代謝的に不健康な肥満（Metabolically Unhealthy Obesity, MUHO）のように患者を肥満や代謝危険因子の有無で層別化し、疾患のリスクを比較することが注目を集めています。そこで本研究では、MetS、MUHOとがん死亡率との関係を日本多施設共同コホート（Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort, J-MICC）研究の大規模な日本人集団のデータにより調査しました。研究対象集団は、35～69歳のがん、心筋梗塞、脳卒中の既往のない28,554人（男性14,103人および女性14,451人）でした。本研究では、MetSは、米国のNational Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III（NCEP-ATP III）および日本肥満学会（Japan Society for the Study of Obesity, JASSO）の基準に基づいて、腹囲の代わりにBody Mass Index（BMI）を使用して診断しました。

平均6.95年の追跡期間中に、192人のがん死亡がありました。日本肥満学会の基準によるMetSはがん死亡率と正の関連がありました（ハザード比 1.51, 95%信頼区間1.04-2.21）。しかし、NCEP-ATP III基準が使用された場合はがん死亡率との間に関連は見られませんでした（ハザード比 1.09, 95%信頼区間0.78-1.53）。これは、2つの基準間で、肥満をMetSの必須項目とするかどうか、および血糖値のカットオフ値が異なることなどが影響した可能性があります（NCEP-ATP IIIの場合は $\geq 100\text{mg/dL}$ 、JASSOの場合は $\geq 110\text{mg/dL}$ ）。代謝危険因子の数、空腹時血糖値の上昇、およびMUHO（肥満ありで代謝危険因子1つ以上あり）とがん死亡率と正の相関がありました。

この研究にはいくつかの限界があります。まず、腹囲のデータがすべての調査地域で利用できるわけではなかったため、MetSの診断に腹囲の代わりにBMIを使用しました。第二に、合計（192人の被験者）および部位特異的ながんによる死亡の数は比較的少なかったことが挙げられます。そのため、MetSとその構成要素と部位特異的ながん死亡率との関連を調べることは困難でした。上述のような限界はありますが、この結果は、MetSおよびMUHOを有する患者の、がんによる死亡の予防に役立つと考えられます。

最後になりましたが、J-MICC研究にご参加いただきました対象者の皆様に深く感謝いたします。そして、ご指導賜りました有澤孝吉教授をはじめとする徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野のスタッフの皆様に、心より厚く御礼申し上げます。

(医師会関係者)



氏 名：島田祐希
 生年月日：昭和63年9月28日
 出身大学：吉備国際大学保健科学
 学研究科理学療法学
 専攻
 所 属：徳島県鳴門病院リハビ
 リテーション技術科

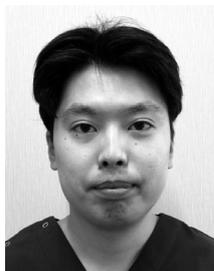
研究内容：腰部脊柱管狭窄症患者における立位脊椎
 アライメントと大腿四頭筋柔軟性の関係
 受賞にあたり：

この度は、第48回徳島医学賞に選考頂き、誠にありがとうございます。御選考頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く御礼申し上げます。

本邦は、超高齢化社会を迎えており、退行変性によって生じる腰部脊柱管狭窄症(LSS)は、リハビリテーションでも多く経験する疾患の一つとなっております。当院では、手術目的で入院される方が大部分を占めており、周術期にはリハビリテーションを実施させていただいております。LSS患者のSagittal Vertical Axis(SVA)は健康関連QOLに関連すると報告されており、立位脊椎アライメントの改善が求められます。一方で、LSS患者の立位脊椎アライメントに影響を及ぼす機能的な要因に関しては、十分な見解が得られていないのが現状です。本研究は、骨盤運動と密接に関与する大腿四頭筋の柔軟性と立位脊椎アライメントとの関係について検討しており、SVAおよび骨盤傾斜角(PT)との関連が示されました。このことから、理学療法介入により、大腿四頭筋柔軟性を向上させることが、LSS患者の良好な立位脊椎アライメントを獲得させる可能性が示唆されました。先行研究において、術前SVAの過度な増大は、術後SVAの改善に影響を及ぼす要因であることが明らかにされています。今後は、大腿四頭筋柔軟性の向上が、術後の良好な立位脊椎アライメント獲得につながるかを検討することで、医師の診療支援に貢献できると考えております。

最後になりましたが、この度の医学会受賞は、脊椎疾患の研究活動において、ご指導賜りました徳島県鳴門病院脊椎脊髄センターの千川隆志先生、眞鍋裕昭先生をはじめとする共同研究者の先生方に心より御礼申し上げます。また、日頃よりご支援を頂いております整形外科病棟及び整形外科外来職員の皆様へ深く感謝申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：石田晃基
 生年月日：平成6年10月30日
 出身大学：自治医科大学
 所 属：徳島県立中央病院医
 学教育センター

研究内容：当院における新型コロナウイルス感染症
 院内クラスターの経験

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第27回若手奨励賞に選出いただき、誠にありがとうございます。選考頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く御礼申し上げます。

今回の発表では、2021年4月に当院で発生したCOVID-19院内クラスターの経験をまとめ、考察しました。クラスター発生当時は、徳島県内で新規発症患者が1日10人程度であり、また全国でワクチン接種も進み、COVID-19のパンデミックも徐々に収束するのではないかと予想されていた頃でした。われわれ医療スタッフもやや安堵しかけていた最中発生した事例であり、実際に経験したからこそ考えたことや感じたことを共有したいと思い、発表させていただきました。

まず院内で感染拡大を許した要因について、感染者の見逃し、基本的な感染対策への意識不足、感染判明後の対応の遅れが挙げられました。発端となった患者は、1回の抗原定性検査のみでCOVID-19を否定しており、また医療スタッフの標準予防策が不十分であり、感染判明後も院内がパニックになったことで、数日間ゾーニングやPPE選択基準が曖昧になっていました。現在では、検査体制を拡充し、24時間365日抗原定量検査とPCR検査ができるようになってきました。また、コロナであつてもうつらない、うつさないをスローガンに全職員対象に感染教育を行い、感染リテラシーの向上に努めました。そして、感染判明後に迅速に行動できるように、災害時に使用するアクションカードに発想を得て、各部署ごとに院内感染が起こった際にすべきことを列挙したアクションカードを作り、実際に初動訓練も行いました。

今回の経験から、特に個々の感染対策への意識が大切だと感じました。私自身、今後職場を異動しても、感染予防対策の知識、適切なPPEの選択や着脱は必須になってきます。感染症診療を行う医師として、恥ずかしくないような行動ができるように努めたいと思います。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えてくださり、ご指導賜りました徳島県立中央病院の中瀧恵実子先生をはじめとする呼吸器内科の先生方に心より感謝申し上げます。



氏 名：高原由実子
 生年月日：平成9年3月28日
 出身大学：徳島大学
 所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：HIV感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題

受賞にあたり：

この度は第264回徳島医学会学術集会第27回若手奨励賞に選出していただき、誠にありがとうございます。選考委員の先生方、並びに関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

抗HIV薬の進歩によりHIV感染症および後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の予後は飛躍的に改善しました。一方で、患者高齢化やAIDS指標疾患を契機に診断される「いきなりAIDS」の発症率増加などの課題も残ります。本研究では、AIDS中核拠点病院（徳島大学病院、徳島県立中央病院）におけるHIV感染症とAIDS患者の発症状況と臨床的特徴を後方視的に検討しました。その結果、徳島県ではいきなりAIDS発症率が全国平均に比して高く、AIDS指標疾患としてはニューモシチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症などが多く、血液内科以外の診療科で診断された症例を多く認めました。またCOVID-19の影響で2020年以降は県内保健所でのHIV抗体検査数が減少しており、無症候性HIV感染患者を把握できていない可能性が示唆されました。HIV/AIDSの早期診断のためには血液内科、呼吸器内科、消化器内科、皮膚科、泌尿器科、歯科など医師間の情報共有と疾患認知度の向上が必要です。今後は患者数の増加や高齢化に伴い、看護師や薬剤師、MSWなど多職種連携を通じた長期的な療養体制の構築が喫緊の課題と考えられます。

最後になりましたが、この度貴重な発表の機会を与えてくださり、ご指導くださいました徳島大学病院三木浩和先生をはじめとする諸先生方に、この場を借りて感謝申し上げます。

学会記事

第264回徳島医学会学術集会（令和3年度冬期）

令和4年2月20日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

ストレングスに焦点を当てた生活習慣病予防の取り組み

岡久 玲子（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域看護学分野）

地域看護学分野は、公衆衛生看護学と在宅看護学の二つの領域で構成されており、公衆衛生看護学領域では、地域で生活する個人、家族、集団、組織、そして地域全体を対象とした看護の展開および活動技術について研究している。その重要な研究課題の一つに、生活習慣病予防が挙げられる。現在、生活習慣病予防の保健指導では、人々の生活習慣や健診結果の改善等、アウトカム評価を重要視している。しかし、行動変容は一人ひとりの生き方そのものを反映するものであり、長年の生活習慣を変えることは難しい。そこで、一人ひとりのライフスタイルを踏まえ、本人のもつ力（以下、ストレングス）に働きかける保健指導により、生活習慣変容過程を支援していく取り組みを進めている。

ストレングスとは、人の全人性、主体性、個別性を表す概念であり、これまで障がい者や高齢者を対象に社会福祉の領域において発展してきた。先行研究では、ストレングスは自分自身を回復させ、変化を生み出し、人の生活の質や達成、満足等に寄与すると述べられている。生活習慣病予防の取り組みにおいても、ストレングスに焦点を当てた支援により、主体性と自分らしさの獲得、自己効力感の向上により、行動変容へとつなげることが可能になると考える。

これまでの研究では、生活習慣病の一次予防におけるストレングス概念の構築、生活習慣変容過程におけるストレングス測定尺度およびストレングスアセスメントシートの作成を行った。本尺度を用いた調査では、ストレングスと生活習慣および主観的健康管理能力等に関連が認められ、生活習慣病予防の保健指導にストレングス概念を導入することの有用性が示唆された。継続研究では、生活習慣病予防の保健指導にこれらのツールを用い、

個別保健指導への活用とその効果検証、ポピュレーションアプローチとセルフモニタリングを取り入れたストレングス視点型生活習慣変容プログラムの開発に取り組んでいる。

教授就任記念講演 2

筋萎縮性側索硬化症（ALS）病態解明・治療法開発への試み

和泉 唯信（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野（脳神経内科））

私は1995年に徳島大学を卒業し広島大学、住友病院などで研修を行った後、2001年に広島大学大学院を修了した。その頃取り組んでいたのは脊髄小脳変性症やパーキンソン病の遺伝子研究であった。

2001年、徳島大学の脳神経内科初代教授として梶龍児先生が赴任された折、卒業生である私にも声をかけていただき大学に戻るご縁をいただいた。着任時に梶先生から筋萎縮性側索硬化症（ALS）の研究を誘われたことが本疾患との関わりの始まりである。

ALSは上位および下位運動ニューロンの変性により全身の筋萎縮・筋力低下をきたす。そのため舌や喉頭筋の障害による球麻痺（構音障害、嚥下障害）、呼吸筋麻痺による呼吸障害をきたすが、現在承認されている薬剤は効果に乏しく発症から2～5年で呼吸不全によって死亡することが多い。ALSは病因も解明されていないため、徳島大学では自然歴、生理検査、MRI、エコー、液性バイオマーカー、遺伝子、病理、iPS細胞などの研究を行い治療法開発につながるよう努力してきた。

所属していた広島大学のチームとともに常染色体劣性遺伝の可能性のあるALS家系にホモ接合体マッピングを実施し原因遺伝子optineurinを同定し2010年にNature誌に発表した。

2017年からはALSの新規治療薬候補である大量ビタミンB12の第III相医師主導治験を全国25の実施施設で行った。徳島大学が医師主導治験を主管するのは初めてのことが期限内の被験者登録を完了し有効性を確認できた。

住友病院研修中の指導医であった井上治久先生（現 京都大学iPS細胞研究所教授）とも新規治療薬開発に取り組んでいる。iPS細胞を用いた薬物スクリーニングによ

り2017年に慢性骨髄性白血病に治療薬である bosutinib を ALS 治療候補薬として発表し、2018～2021年まで徳島大学など全国4施設で第I相医師主導治験を行い、さらに第II相試験も予定している。

これからも ALS の病態解明・治療薬に取り組んでいく所存である。

教授就任記念講演 3

心房細動の新しい診断・治療法の開発を目指して

添木 武 (徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野循環器不整脈学)

心房細動は临床上最も多く認められる不整脈の1つである。心房細動の診断法は携帯型心電図や植込型心電図など様々なツールが使用可能となり、治療法は抗凝固療法やカテーテルアブレーションの進歩によりそれぞれ目覚ましく発展している。しかしながら、その病因・病態についてはまだ不明な部分も多く、診断・治療法もさらに進歩する余地がある。心房細動のリスク因子として様々なものが報告されているが、臨床背景、心電図指標、心エコー指標を総合的に評価したものはほとんどなく、検証したところ、年齢、上室期外収縮1日総数、最大RR間隔、左房径が独立して心房細動発症のリスクを高めることが分かった。実際、これらの因子を点数化したスコアが高くなるにしたがって心房細動発症の発症率は高くなっており、新たなリスクスコアを提唱している。また、心房細動では病態発現の共通基盤として慢性炎症が存在すると考えられている。我々は、心房細動患者では局所の炎症を反映するバイオマーカーであるPentraxin 3の左心耳内での濃度が末梢よりも高いことを報告し、この仮説を裏付けるデータを示した。続いて、心房細動患者において、L型カルシウムチャネルをターゲットとするmicroRNA-328の左心耳内での値が左房のリモデリングを反映しており、心房の構造的リモデリングに関与している可能性を見出した。さらに、凝固因子が血栓形成のみならずProtease-activated receptors (PAR) を介して炎症反応にも関与することから、活性化第X (Xa) 因子-PAR-2シグナルが心房細動の発症に寄与するという仮説を立て調べた。その結果、PAR-2欠損マウスは野生型マウスよりも心房細動の誘発率が低く、心房の線維

化が抑制されていること、高血圧ラットにおいてXa阻害薬のリバーロキサバン投与群はワルファリン投与群や無投薬群に比べ心房細動誘発率が低いこと、心房での線維化が抑制されていることを見出した。これらのことから新しい機序による心房細動治療薬としてのXa阻害薬の可能性が示唆された。今後も心房細動を中心に新しい視点での不整脈の診断・治療法開発に向けて取り組んでいきたい。

合同シンポジウム

徳島県民が知っておくべき予防医学 ～病気にならないための秘訣～

座長 有澤 孝吉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野)

西良 浩一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能外科学分野)

1. 肥満から読み解く高齢者の栄養の問題点と管理

阪上 浩, 黒田 雅士, 堤 理恵 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

阪上 浩 (徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター食品・栄養素研究分野)

阪上 浩, 堤 理恵 (徳島大学病院栄養部)

日本人の食生活が、第二次世界大戦以降約50年間に高塩分・高炭水化物・低動物性蛋白質という旧来の食事パターンから、動物性蛋白質や脂質の増加等、大きな変化を遂げたことは、感染症や脳出血などの減少の一因となりました¹⁾。しかし一方で、現在、がん、心疾患、脳卒中、糖尿病などの生活習慣病の増加が深刻な問題となってきており、これらの発症に栄養や食生活の関連がみられるものも多いと言われています¹⁾。一方で高齢者と言っても年齢的には大きな幅があり、画一的に論じることは難しいと考えられますが、前期高齢者と後期高齢者では身体的な特徴も異なり、栄養に対する考え方も大いに異なると考えられています²⁾。

50歳以上を18年間フォローして解析した米国の報告³⁾では、50～65歳の成人では総カロリーの中の蛋白質が占める割合で低蛋白群 (10%未満) に比較して、中等度群 (10～20%未満)、高蛋白群 (20%以上) では全死亡の

相対リスクがそれぞれ1.34倍, 1.74倍増加し, がんによる死亡の相対リスクについてもそれぞれ3.06倍, 4.33倍増加することが示されています。ところが66歳を超えると, この関係が逆転し, 低蛋白群と比較した全死亡の相対リスクは, 中等度群が0.79倍, 高蛋白群が0.72倍であり, がんによる死亡の相対リスクも0.67倍, 0.4倍と蛋白質摂取が増加するとリスクが低下します。さらには心血管死においても同様な結果であったことが報告されています。高蛋白食一つをとっても, 成人期の健康障害から高齢期の寿命延長効果への変化をどのように考えるのかについては, 多くの議論すべき点がありますが, 一つには高齢期の体重からの考察も可能かもしれません。

今回シンポジウムでは, 「肥満」というキーワードを用いて, 「高齢者の栄養」から「病気にならないための秘訣」を皆様と一緒に考えてみます。

参考文献など

- 1) 健康日本21-厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko_21_11/bl.html
- 2) 葛谷雅文. 日本医事新報 4797: 40-47. 2016
- 3) Levine ME, *et al.* Cell Metab. 19: 407-417. 2014

2. 糖尿病とメタボリックシンドロームの予防

吉田守美子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学)

糖尿病は, インスリン分泌低下やインスリン抵抗性が関与しますが, 複数の遺伝因子に, 過食, 運動不足, 肥満, ストレスなどの環境要因さらに加齢が加わり発症します。メタボリックシンドロームは, 内臓脂肪蓄積が中心的な役割を果たし, 高血糖や脂質代謝異常, 血圧高値などの心血管疾患の危険因子が重複した病態を指します。メタボリックシンドロームが強く疑われる者とその予備軍の年代別の割合をみると, 男性では30歳代から, 女性では40歳代から加齢に伴い増加し, 40~74歳全体では男性では2人に1人, 女性では5人に1人が該当します。このため, 生涯にわたって健康的な生活を送るためには, できるだけ早い年代から生活習慣への介入によるメタボリックシンドロームを予防し, 発症後も重症化や合併症への進行を取り組むことが重要です。

体重減少を目標とした生活習慣への介入により, メタボリックシンドロームの新規発症が有意に抑制されたという研究報告もあります。生活習慣改善によって, 現在

の体重から3~5%の減量させることで, メタボリックシンドロームの構成要素である, 高血糖, 脂質代謝異常, 血圧高値, さらに高尿酸血漿, 肝機能障害などが改善します。肥満の方は標準体重 (BMI 22) まで落とすことを目標にする場合もありますが, アジア人ではBMIが低くても内臓脂肪蓄積を来しやすいため注意が必要です。内臓脂肪はCTで正確に測定することができますが, 簡便な指標としてウエスト周囲長の測定が行われます。

内臓脂肪には体重減少により早期から減少しやすいという特徴があり, 数%の体重減少により内臓脂肪の減少が期待できます。減量には, まずは体重測定を習慣化することが重要です。摂取エネルギーを減らす食行動として, 1日3食規則的に食べる, 早食い・ながら食い・まとめ食いを避ける, よく噛んで食べる, 周りに食べ物を置かず食環境のけじめをつける, 腹八分目を守る, 寝る前の2時間は高カロリーのものを食べない, 食物繊維の多い食材を先に食べるなどを意識してください。運動では, スポーツだけでなく日常の身体活動量を増やすことや, 座位時間を減少させることも重要です。有酸素運動, レジスタンス運動, ストレッチング, バランス運動など自分が楽しめて習慣化できるものを見つけるとよいでしょう。

3. 動脈硬化から見た予防医学 (アンチエイジングとウエルエイジング)

栗飯原賢一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域医療・医科学分野)

腹部肥満を基盤として生ずるメタボリックシンドロームや糖尿病の患者さんは, 動脈硬化症を来しやすく, 特に脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などの大血管障害と言われる血管合併症は, 一度発症すると後遺症を残し得る深刻な疾患です。普段から動脈硬化症の発症予防を念頭ににした対策が必要ですが, 実際に現在ご自身の動脈硬化症の有無や, 動脈硬化の進展度が, いかほどかを早い段階で評価することも大変重要です。これらを正しく判断するためには, 血管機能の評価が必要になります。簡便で, できるだけ多くの方に, 血管機能の評価を行うためには, 造影剤やカテーテルを用いずに, 患者さんの身体に負担の少ない検査を効率的に行う必要があります。そこで私どもが, よく診療で使用するのは, 頸動脈エコー検査, 血管内皮機能検査, 脈波伝播速度検査です。これらの検

査は、血管機能の異なる側面を見ることが出来、複数組み合わせることで、総合的な血管機能や動脈硬化症の進展度の把握が可能になります。またその結果、患者さんに生活習慣指導や薬物治療を行なった際の効果判定にも役立ちます。

一方、動脈硬化症を基盤にした心血管合併症の予防のためには、糖尿病患者さんの場合、HbA1c 7.0%未満を目標とする血糖コントロールももちろん重要ですが、肥満の是正（体重 (kg)/身長 (m)²が25未満）、血圧の管理（糖尿病患者さんの診察室血圧の目標値 130/80 mmHg 未満、家庭血圧の目標値 125/75 mmHg 未満）、脂質管理（LDL コレステロール 120mg/dL 未満、空腹時の中性脂肪 or トリグリセリド 150mg/dL 未満、HDL コレステロール 40mg/dL 以上）などの包括的なコントロールに加え、喫煙者は禁煙することが必要です。

また動脈硬化症予防を効果的に達成し、アンチエイジング及びウエルエイジングにつながる健康維持のためには、適切な日々の食事・運動療法が必須であり、各種がんの発症予防にもつながることが明らかになっています。本公開講座では、一人ひとりの方が、どのような点に留意して、動脈硬化症予防に取り組むべきかを概説したいと思います。

4. 骨粗鬆症からみたロコモの予防

佐藤 紀（徳島大学病院リハビリテーション部）

“ロコモ”という言葉をご存知でしょうか？

ロコモとは、ロコモティブシンドロームのことで、運動器の機能低下によって、歩行機能が低下し、介護・介助が必要となる状態、または、そうなる危険性が高くなる状態をいいます。運動器とは、骨・軟骨・筋肉・靭帯・神経など体を動かすのに関わる器官のことです。ロコモの原因として、①骨の脆弱化（弱くなること）、②関節・椎間板の変性、③筋・神経系の機能低下が挙げられます。これらのうち、本日は、骨の脆弱化に伴うロコモについてお話をします。

骨粗鬆症とは、骨が弱くなり、骨折しやすくなる病気です。日本には、約1200万人以上の患者さんがいるといわれています。骨粗鬆症になると、骨折がおこりやすくなり、脊椎椎体骨折（背骨の骨折）、大腿骨近位部骨折（股の付け根の骨折）、橈骨遠位骨折（手首の骨折）などが骨折しやすい部位として挙げられます。「骨粗鬆

症なんて、たいしたことない！」と誤ってしまいがちですが、決してそうではありません。例えば、背骨の骨折がおこると、動きづらくなり、筋力と骨が弱くなり、姿勢の変化によって、さらに動きづらくなるという悪循環に陥ることがあります。また、骨折は死亡率を上げてしまうということが既に分かっています。

それでは、どうすれば骨粗鬆症を予防することができるのでしょうか？また、骨粗鬆症はどのように診断され、骨粗鬆症と診断されたらどうすればよいのでしょうか？

普段からバランスのとれた食事を摂取し、日々運動することにより、骨粗鬆症になる時期をできるだけ遅らせます。しかしながら、加齢とともに骨粗鬆症になることは避けられず、骨粗鬆症かどうかの診断は、病院で骨密度検査と脊椎のレントゲン撮影等で診断します。骨粗鬆症と診断されれば、病態に応じて、内服薬や注射薬で治療を行い、さらなる骨密度の低下を防ぎます。ここで、忘れてはならないのが、転倒防止です。骨粗鬆症の骨折は、“ちょっと転んだだけ”のような小さな外力によるものが多く、室内でおこることが多いです。転ばないようにするためには、自宅内の環境整備、普段から筋力やバランス力を培っておくこと、転倒についての知識を得ることなどが大切です。

本講演では、骨粗鬆症とロコモについて正しい知識を身につけ、予防の仕方、早期発見・診断、治療の方法について説明いたします。また、転倒とロコモを予防するための日々の運動療法について分かりやすくお話いたします。心身ともに自立して健やかな日常生活を送れる期間を少しでも長く保つためにも、骨粗鬆症を放置せず、適切に治療を受けるようにしましょう。

5. ピラティス：モーターコントロールで運動器疾患予防

藤谷 順三（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域運動器・スポーツ医学講座）

運動器に対するメカニカルストレスが主因で生じる外傷、障害の予防・治療方法として、西良らの「ジャックナイフストレッチ」をはじめ様々な運動療法が推奨されている。腰痛診療ガイドライン2019（改訂第2版）のClinical Question 4「腰痛に運動療法は有用か？」に対して、エビデンスの強さはB（効果の推定値に中程度の確信がある）、推奨の強さは1（強い：行うことを強く推奨する）とされている。ただし、これは慢性腰痛に限定

されたものであり、急性・亜急性腰痛に対する運動療法のエビデンスレベルは低く、慢性腰痛においても現時点で効果的な運動療法の種類まで明確に示す論文は少なく、長期的な効果は明らかになっていない。

こうした中、近年、運動療法の理論として「モーターコントロール（運動制御：MC）」が注目されている。MCとは「運動の幹的メカニズムを統制もしくは指揮する能力」と定義されており、また、「運動するために必要なさまざまな機構を調整する能力」とされている。このMC機能の向上に有効かつ具体的な運動療法の種類として期待されているのが「ピラティス（Pilates）」である。

ピラティスとは、リハビリテーション医学の概念がない1900年代初頭にJ. H. Pilates氏が創った“Contrology”（コントロール学）である。“control”に、接尾語“-logy”（理論）を加えたPilates氏の造語であるが、脊椎を中心に四肢も含めたメカニカルストレスを分散・軽減し、腰痛など運動器の機能不全を予防・改善できる可能性を秘めている。

我々ヒトの骨格は、安定性（stability）を要する関節と、可動性（mobility）を要する関節が交互に並んでいるが（Joint by Joint Theory）、過可動となりがちな頸椎・腰椎は「安定性の向上」、低可動となりがちな胸椎・股関節は「可動性の向上」により、脊柱neutralポジション（生理的湾曲）を獲得・保持する、それがピラティスによる運動療法のねらいとなる。

ピラティスを行う際は、脊椎の各々の動きにおいて不耐の疾患（その動きを避けるか抑えることが望ましい疾患）が原則的に分類されている。例えば椎間板ヘルニアに対しては屈曲動作が、脊柱管狭窄症に対しては伸展動作が禁忌となる。ただし、臨床上是個々の症例に応じた対応が必要である。

ピラティスによるMCで、脊柱の長軸方向の伸長（axial elongation：AE）と分節的な動き（spine articulation：SA）を意識した動的・静的制御を習慣化することで、患部の安定化を図ると同時に隣接する身体部位の可動性が高まる。また、専用器具を用いると動作を多段階でアシストできるため比較的早期にリハビリへ導入できると共に、姿勢を容易に単純化・複雑化できるため日常生活からスポーツまで幅広い動作のパフォーマンス向上が期待できる。

1. 介護施設入所者における Geriatric Nutritional Risk Index, Albumin, Body Mass Index の評価：特に日常生活活動度・認知機能との関連について

井上 徹（栗整形外科病院内科）

渡邊 毅，有澤 孝吉（徳島大学予防医学分野）

石川 賀代（HITO 病院内科）

【背景】栄養関連リスク指標 GNRI は、栄養状態評価指標（MNA）の値と相関し、かつ簡易に算出できるため、介護施設に入所した高齢者の栄養状態を評価する際に有用である。介護施設入所者の健康状態を考える上で、栄養状態だけではなく生活の自立状況や認知機能も考慮に入れることが望ましいが、GNRI とこれらとの関連については十分に検討されていない。

【目的】介護施設入所者において GNRI の他、栄養状態の指標である血清アルブミン値、BMI を同時に評価し、自立生活の指標である ADL、介護度、認知機能の指標である改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）との関連を検討することを目的とした。

【対象と方法】介護施設入所者207名（男性40名、女性167名）を2019年6月～2020年8月の期間に横断調査した。HDS-R、BMI、口腔機能、定期薬剤数、ADL（入浴、着替え、排泄、整容、食事、移動）を評価し、血算と血清アルブミン値を測定した。GNRI は血清アルブミン値、BMI を用いて算出した。統計解析は、目的変数を GNRI、血清アルブミン値、BMI とし、各評価項目との関連を重回帰分析により検討した。

【結果】GNRI は年齢、ADL 合計点との有意な負の関連が見られ、HDS-R と正の関連が見られた。血清アルブミン値は年齢、ADL 合計点との有意な負の関連が見られた。

BMI は HDS-R と正の関連が見られた。

【結語】GNRI は栄養状態のリスク指標であるが、本研究では自立生活や認知機能との関連もみられた。このことから、GNRI が介護施設入所者の栄養状態のみではなく、生活の自立や認知機能も含めた健康状態を検討する上でも有用である可能性が示唆された。

2. ロコモティブシンドローム啓蒙活動と認知度

橋 敬三，宇都宮正登，坂東 智子，鶴尾 美保，

岡田 祐司, 加藤 憲治, 新居 大(徳島市医師会)
西良 浩一(徳島大学大学院医歯薬学研究部運動機能
外科学分野)
田村 茂, 森 史子, 松下由喜代(徳島市健康長
寿課)

【目的】ロコモティブシンドローム(以下ロコモ)は「運動器の障害によって、移動機能が低下した状態」をいう。進行すると人の生活活動の自立性を阻害する。介護が必要となるリスクを高め、あるいは介護が必要となる。2007年10月に日本整形外科学会が提唱した概念である。よって早期に運動介入しロコモの予防、改善が必要である。徳島市医師会は市民へロコモを啓蒙し、認知度を上げる活動を行ってきたので報告する。

【方法】徳島市民にロコモを認知してもらうため、平成30年1月29日より計2回の市民公開講座をふれあい健康館で行い、さらに徳島市発刊の高齢者のための便利手帳「あんしん、及び健康手帳にロコモを掲載した。認知度は、徳島市医師会の会員施設に来院した方及び徳島市来庁者、保険センター事業参加者に平成29年度より令和2年度まで4年間で9,132名(有効回答8,704人)に、アンケート調査を行った。

【結果】ロコモ認知度は、平成29年度38.6%(男性30.7%, 女性43.6%), 平成30年度41.9%(男性36.1%, 女性44.7%), 令和元年40.0%(男性31.7%, 女性45.4%), 令和2年度42.8%(男性36.2%, 女性47.5%)であった。男性では20才台, 30才台で認知度が比較的高く、女性では50才台を中心に高かった。

【結語】認知度は経年的に上がっているが、厚生労働省が目標とする認知度80%にはほど遠く、更に啓蒙活動が必要である。

3. 徳島県における植え込み型心臓デバイス症例への火葬時の対応について

香川 高之(社会医療法人川島会川島病院4階病棟)
飛梅 威(同 循環器内科)

【研究の背景及び目的】植え込み型心臓デバイス症例死亡時、当院ではデバイスの摘出を行っているが、他県では大半の火葬場で、事前の申告があればデバイスの摘出なしでも火葬可能と報告されている。そのため今回、徳島県内の火葬場にアンケートを行い県内の実態調査を

行った。

【方法】徳島県内16か所の火葬場にアンケートを行い、火葬の可否・理由・申請方法・火葬時のリスクなどに関し調査した。

【結果】本研究の回答率は15/16か所(93.8%)であった。徳島県内15火葬場では、「摘出なしでは火葬不可」という施設はなく、事前の申告は必要ではあるものの、摘出なしでの火葬は可能であった。

【考察】従来、植え込み型心臓デバイス症例の火葬においては、デバイス破裂による職員の負傷や釜の損傷が問題とされていたが、近年の火葬技術の進歩により、相応の対応にてこれらのリスクは予防可能となっている。最近、在宅での看取りも増加し、自宅でデバイスを摘出せざるを得ない状況も生じているが、デバイスの摘出なしで火葬可能であれば、死後に御遺体を損壊する必要もなく、御遺族の心理的負担も軽減されると思われる。しかしながら、火葬場職員の安全を守ることも必要であり、県内の医療機関に周知し事前申告を徹底する必要がある。

【結語】徳島県内の殆どの火葬場においても、他県同様事前の申告があれば、植え込み型心臓デバイスの摘出を行わずに火葬を行うことは可能であった。

4. 徳島大学形成外科における母指多指症の中長期成績 - 最適な初回手術方法を考える -

安倍 吉郎, 橋本 一郎(徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学)

母指多指症は手の先天異常において最も頻度が高く、一般的にレントゲン上の分類である Wassel 分類や、日本手外科学会による手の先天異常分類を用いて診断されることが多い。しかし、これらの分類は骨の重複分岐部を見ているに過ぎず、筋肉や関節の形態を含めた実際の病態は症例ごとに異なっている。したがって、治療の際には分岐形態以外の要素も考慮し、さらに瘢痕を含めた整容性も評価する必要がある。

当科にて術後1年以上追跡できた75例の中長期成績を検討すると、約16%に二次修正術が行われていた。最多は骨切り術などの軸偏位を矯正する手術だが、関節の不安定性に対する靭帯形成術や外転力不足に対する筋肉移行術も行われていた。これらの二次修正術は初回手術時から軸偏位が強い症例に多く、矯正後も偏位傾向が残存していたことから、関節軟骨の変形や筋肉・腱の低形成

も影響していることが伺えた。

これらの結果を踏まえ、特に治療する機会が多いWassel IV型の初回手術において、現在演者が行なっている手技の要点を列挙する。1. 瘢痕の整容性向上：mid-lateral line上の直線切開と皮膚縫合時の確実なdog-ear処理、2. 関節面の適合性改善：変形した中手骨頭の関節軟骨面をshaving、3. 軸偏位の矯正：母指-示指間のtip pinchの位置を基準とする短母指外転筋の縫着位置決定と、20°以上の骨軸偏位に対するclosing wedge osteotomy、である。今後も、引き続き最適な初回手術方法を検討していきたい。

5. 徳島県における医学生の孤独感の実態と関連要因に関する疫学的研究

辻 真紀子, 尾形 翔, 森岡 久尚 (徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野)

【目的】

Covid-19感染拡大を背景に、孤独感は公衆衛生学上の問題として注目されている。そこで、徳島県内の大学に通う医学生を対象に孤独感の実態と関連要因に関して検討した。

【方法】

2021年6月から8月までの間にインターネットによるWeb調査を実施した。対象は徳島大学医学部医学科1-6年次までの731名で、392名(53.6%)から回答を得た。

孤独感の指標には、日本語版UCLA孤独感尺度(第3版)(短縮版)を用いた。24点満点で16点以上の者を孤独感が高いと定義した。

多重ロジスティック回帰分析を用いて、従属変数を孤独感が高い、独立変数を学年、性別、メンタルヘルス、キャンパス内外友人数、ネット使用時間、運動習慣、同居者の有無、喫煙可能性として、関連を解析した。統計ソフトはIBM SPSS Statistics version27を使用した。

【結果】

医学生の孤独感の点数は平均値13.3点(得点率54.1%)であった。

毎日5時間以上のインターネットを使用する者はそうでない者と比べ調整オッズ比が有意に高く($p < 0.05$)、週1日以上運動する者はそうでない者と比べ調整オッズ比が有意に低かった($p < 0.05$)。

キャンパス内親友数に関しては、3-5人と6人以上

の群で3人未満と比べて調整オッズ比が有意に低く($p < 0.05$)、キャンパス外親友数では有意な関連を認める群は存在しなかった。

【考察】

Covid-19感染拡大後の医学生の孤独感は比較的高く、それらと生活習慣の乱れが関連している可能性がある。また、3人以上のキャンパス内親友の存在は孤独感を防ぐ可能性がある。

6. Campylobacter jejuni感染による宿主上皮細胞の栄養シグナル変動について

炭山 優子, 下畑 隆明, 福島 志帆, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬研究部予防環境栄養学分野)
下畑 隆明 (福井県立大学海洋生物資源学部)

<目的>Campylobacter jejuni (Cj)は日本の細菌性食中毒事件数の約7割を占め、食中毒予防の観点で重要な細菌である。Cjはアミノ酸に強い嗜好性を示し、このエネルギー代謝がCjの独特な感染機構に寄与すると考えられている。Cj感染細胞では、効率的なアミノ酸獲得のためタンパク異化経路促進が予想される。本研究では感染細胞の栄養飢餓シグナルおよび下流Lysosome関連シグナルの動態とそれらがCj感染に与える影響を明らかにすることを目的とした。

<方法>Cj感染HeLa細胞を用い、栄養シグナルはWestern Blotting (WB)によるmTORC1シグナル伝達の評価、CE-MS解析による細胞内アミノ酸量の分析を行った。Lysosome関連シグナルは、Lysosome転写因子のTFEB核内移行をWBおよび蛍光免疫染色によって確認した。

<結果>CE-MS(キャピラリー電気泳動-質量分析計)解析によりCj感染時に細胞外アミノ酸量の減少が確認された。WBではmTORC1下流シグナルのp70S6Kで脱リン酸化が見られ、Cj感染による栄養飢餓シグナルの活性化が示唆された。また、Lysosomeでは、TFEBの核内移行が観察された。

<考察>本研究から、Cj感染では、菌と宿主が栄養競合に陥り宿主ではmTORC1シグナル活性が変化し、飢餓シグナルが動くことが明らかになった。またmTORC1シグナル活性により、TFEBを介したリソソーム合成が促進され、細胞内異化経路がさらに活性化されることが

示唆された。本研究で明らかとなった細胞内栄養シグナル変動は、感染時の宿主の代謝に注目し、栄養学的視点から治療法を考案する上で重要な基礎データとなりうる。

7. 歩行補助ロボットを装着した歩行が呼吸循環応答に及ぼす影響

高田 昌寛 (医療法人平成博愛会博愛記念病院リハビリテーション部)

高田 昌寛, 三浦 哉, 松村 祐介, 新居 直輝
(徳島大学大学院応用生理学研究室)

【はじめに】

歩行補助ロボットの活用が普及しているが、歩行誘導中の酸素摂取量に及ぼす影響は十分に検討されていない。本研究は、歩行補助ロボットを装着した歩行が呼吸循環応答に及ぼす影響を検証した。

【方法】

健康成人男性8名が歩行補助ロボットを装着し、トレッドミル上で3.0 km/h から6.0 km/h まで2分毎に0.5 km/h 上昇させる加速歩行を2条件で実施した (OFF 条件:アシストなし, ON 条件:アシストあり)。歩行中、自動呼吸ガス分析装置を用いて、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を測定した。

【結果】

両条件とも $\dot{V}O_2$ は増加傾向を示し (OFF 条件, $3.0 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1} = 11.8 \pm 1.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $6.0 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1} = 24.8 \pm 3.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; ON 条件, $3.0 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1} = 9.9 \pm 1.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $6.0 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1} = 21.7 \pm 3.2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。OFF 条件と比較して ON 条件において、高速域に移行するほど低値を示し、両条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

【考察】

歩行補助ロボットによる定量的サポートが効率的な下肢運動を誘発し、歩行速度上昇に伴う $\dot{V}O_2$ の急激な上昇を抑止する効果が示された。このことから、歩行補助ロボットは、歩行困難者だけでなく、低体力者に対して、歩行距離延長および持久力改善を目的に活用できる可能性が示唆された。

8. 当科での脈管奇形に対する硬化療法の治療成績

生島 健太, 山下雄太郎, 記本 明静, 板東 真由, 美馬 俊介, 松村 辰彦, 山崎 裕行, 長坂 信司,

峯田 一秀, 石田 創士, 安倍 吉郎, 橋本 一郎
(徳島大学病院形成外科・美容外科)

【背景】脈管奇形は従来まで海綿状血管腫やリンパ管腫と呼称されていた病態であり、血管内皮細胞の増殖のない脈管異常を示す。2014年の新 ISSVA 分類により血管腫と混在されていた定義が明白化された。脈管奇形の治療には単純切除のみならず硬化療法や塞栓療法、レーザー治療の選択肢があり、病型や部位を考慮して選択する。特に硬化療法の有効性は近年多く報告されており、頭頸部の病変では第一選択になることが多い。しかし現在のところ本邦での保険適応はリンパ管奇形に対するビシバニールのみである。当科では主に静脈奇形に対して硬化療法を行う症例が増加しており、切除困難で保存的治療のみが適応であった症例においても適応が広がっている。今回、2018~2021年の当科での脈管奇形の治療経験について報告する。【方法】2018~2021年に当科で硬化療法を施行した20症例を病態別に分け有効率、画像上の縮小率、合併症を検討した。【結果】20症例の内訳は静脈奇形 (VM) 14例, リンパ管奇形 (LM) 3例, 毛細血管奇形 (CM) 3例であり、総試行回数は39回であった。有効率はVM64%, LM66.7%, CM66.7%で、画像上の有効率はVM76%, LM66.7%であった。合併症は全症例において舌のびらんの1例のみであった。【考察】硬化療法は有効率が高く合併症の少ない治療法であった。本邦においても硬化療法の保険収載が望まれる。今後はより多くの症例で病態や部位別での統計的な治療効果の検討を行う必要がある。

9. 有害事象自発報告データベースを活用したラモトリギンによる皮膚障害発生リスクに影響を与える因子の探索

宮田 晃志, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学)

坂東 寛, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 小川 淳, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

濱野 裕章 (同 総合臨床研究センター)

中馬 真幸, 新田 侑生, 田崎 嘉一 (旭川医科大学病院薬剤部)

座間味義人 (岡山大学病院薬剤部)

石澤 有紀 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学)

【目的】 てんかん等に適応を有するラモトリギン(LTG)は、副作用として重篤な皮膚障害が現れることがある。LTG誘発皮膚障害は血中濃度の急激な上昇が関与しており、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)阻害作用を示すバルプロ酸との併用でリスクが高いことが知られている。しかし、UGT阻害作用を示す薬剤は他にも睡眠薬など多数存在し、それらの薬剤併用による皮膚障害への影響は不明である。本研究では、医療ビッグデータ解析と徳島大学病院診療情報を用いてUGT阻害作用を示す薬剤がLTG誘発皮膚障害発症に与える影響を検討した。

【方法・結果】大規模副作用症例報告データベース(FAERS:FDA Adverse Event Reporting System)を用いてLTG誘発皮膚障害の報告数を上昇させる薬剤を探索した。さらに徳島大学病院診療録よりLTGを服用した患者を対象に、併用薬、皮膚障害の有無などを調査した。FAERS解析からLTGとの併用により皮膚障害リスクの上昇が示唆される薬剤として、バルプロ酸(ROR:2.98, 95%CI:2.63-3.37)、フルニトラゼパム(ROR:5.93, 95%CI:4.33-8.14)およびニトラゼパム(ROR:2.09, 95%CI:1.24-3.51)が抽出された。また、病院診療情報の解析からLTG服用が開始された患者の内、フルニトラゼパム併用患者では皮膚障害発生頻度が上昇する傾向が認められた。

【考察】フルニトラゼパムはLTGの皮膚障害リスクを上昇させている可能性があり、また、睡眠薬であることから精神科領域で併用する可能性があるため、睡眠薬の選択や併用時の副作用モニタリングに注意を要すると考えられる。

10. 腰部脊柱管狭窄症患者の全脊柱アライメントが動的立位バランスに及ぼす影響

橋本 祐司, 島田 祐希, 出口 憲市, 田村 靖明,
安部 一也, 野々瀬翔吾, 宮崎 友望(徳島県鳴門病院リハビリテーション技術科)
眞鍋 裕昭, 千川 隆志(同 脊椎脊髄センター)

【目的】腰椎変性疾患患者は脊柱のアライメント不良を有し、転倒のリスクが高くなることが報告されているが、全脊柱アライメントと動的立位バランスとの関連性について検討している報告はない。近年、動的立位バランス評価について、重心動揺計による姿勢安定度評価指標

(IPS)があり、定量的なバランス能力を測定することができる。そこで本研究は、腰部脊柱管狭窄症(LSS)患者の全脊柱アライメントが動的立位バランスに及ぼす影響について検討した。

【方法】対象は、LSSの手術目的で入院した55名(男性28名,女性27名,年齢 64.8 ± 12.7)とした。測定項目は、術前に全脊柱アライメント指標であるSagittal Vertical Axis(SVA)、骨盤傾斜角(PT)、骨盤形態角(PI)、腰椎前弯角(LL)、PI-LL、胸椎後弯角(TK)を計測した。IPSの測定は、望月らの基準に準じ、裸足で軽度開脚立位後、中心および前後左右に自身で重心移動できる限界点で各10秒間保持するように指示し、全脊柱アライメントとIPSの関連性を検討した。統計処理は正規分布の検定後、Spearmanの相関係数を算出し、有意水準は5%未満とした。

【結果】IPSはSVA($r=-0.282; p<0.05$)およびPI-LL($r=-0.348; p<0.01$)とそれぞれ負の相関が認められた。その他の全脊柱アライメント指標とIPSとの間に相関関係は認められなかった。

【考察】今回の結果は、過度な体幹前傾位およびPI-LLの基準値からの逸脱は動的立位バランス能力を低下させる可能性があり、転倒予防の観点から姿勢安定化に対してもリハビリテーション介入する必要性を示唆した。

11. 腰部脊柱管狭窄症患者における立位脊椎アライメントと大腿四頭筋柔軟性の関係

島田 祐希, 橋本 祐司, 出口 憲市, 田村 靖明,
安部 一也, 野々瀬翔吾(徳島県鳴門病院リハビリテーション技術科)
眞鍋 裕昭, 千川 隆志(同 脊椎脊髄センター)
後藤 強(徳島文理大学保健福祉学部理学療法学科)

【はじめに】

腰部脊柱管狭窄症(LSS)患者におけるSagittal Vertical Axis(SVA)は、健康関連QOLに関連すると報告されている。また、LSS患者の術後SVAに関与する因子の1つに、術前SVAの過度な増大があるため、その機能的な原因の調査が必要である。大腿四頭筋は骨盤運動に密接に関与しており、柔軟性低下によって立位姿勢に影響を及ぼす可能性がある。そこで本研究では、大腿四頭筋柔軟性と脊椎アライメントの関係を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は、LSS患者30名（男性16名、女性14名、年齢 65.6 ± 12.1 歳）とした。測定項目は、大腿四頭筋柔軟性の指標として踵臀間距離（HBD）、立位脊椎アライメント指標としてSVA、骨盤形態角（PI）、腰椎前弯角（LL）、胸椎後弯角（TK）および骨盤傾斜角（PT）を全脊柱X線側面像から計測した。また、HBDと各立位脊椎アライメント指標との関係性についてSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。

【結果】

HBDはSVA（ $r=0.45$, $p<0.05$ ）およびPT（ $r=0.39$, $p<0.05$ ）とそれぞれ正の相関関係が認められた。

【考察】

HBDとSVAおよびPTの間に正の相関関係を認めたことから、大腿四頭筋柔軟性低下と骨盤前傾位は関連しており、立位姿勢では骨盤前傾、体幹前傾となることでSVAが増大している可能性が示唆された。したがって、術前からの理学療法介入により、大腿四頭筋柔軟性を向上させることが、LSS患者の良好な立位脊椎アライメントを獲得させる可能性がある。今後は、術後の良好な立位脊椎アライメント獲得につながるかを検討する必要がある。

12. 徳島県における医学生の喫煙への感受性とその関連要因についての疫学的研究

尾形 翔, 辻 真紀子（徳島大学医学部医学科）

森岡 久尚（徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野）

将来的な喫煙開始の予測因子である喫煙への感受性（susceptibility to smoking）について、日本の医学生が対象の研究は行われていない。そこで、徳島大学医学部医学科学生の喫煙への感受性とその関連要因について明らかにすることを目的とし、2021年7～8月に徳島大学医学部医学科に在籍する全ての学生（731人）を対象にアンケート調査を行った。

有効回答者392人（回答率53.6%）のうち、喫煙率は6.4%、非喫煙者における喫煙への感受性の有訴者率は22.4%であった。カイ二乗検定を行うと、男性、家族に喫煙者がいる人、喫煙の有害性を認識していない人、受動喫煙への不快感がない人、起床時刻が午前9時以降である人、飲酒回数が多い人、キャンパス内の友人が3人

未満である人、キャンパス外の友人が6人以上である人が喫煙への感受性の有訴者率が有意に高かった（ $p<0.05$ ）。多重ロジスティック回帰分析を行うと、男性、家族に喫煙者がいる人、受動喫煙への不快感がない人、起床時刻が午前9時以降である人、飲酒回数が多い人、キャンパス内の友人が3人未満である人、キャンパス外の友人が6人以上である人が喫煙への感受性と有意に関連していた（ $p<0.05$ ）。本研究により、医学生の中で将来的な喫煙開始のリスクが高い集団の特徴が明らかとなったため、今後の喫煙防止対策への活用が期待される。

13. 「脳卒中・循環器対策基本法」下で、心疾患の診療は？

本田 壮一, 高橋 啓輝, 影治 好美（美波町国民健康保険美波病院内科）

高橋 啓輝（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

橋本 崇代（美波町国民健康保険美波病院外科）

河南 真吾（徳島県立海部病院総合診療科）

影治 好美（同 内科）

小倉 理代, 細川 忍（徳島赤十字病院循環器内科）

佐田 政隆（徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野）

【目的】脳卒中・循環器対策基本法下での心疾患診療を考える。【方法】2009年に、徳島大学は「海部郡における脳卒中・心疾患のための最適救急体制の開発」プログラムを行い、当院も症例を登録し、良質の医療連携の維持が重要と結論づけた。約10年後の医療体制や症例を示す。【結果】住民の高齢化が進んだ。日和佐道路が開通し、ドクターヘリやMobile ICUの利用が可能となった。[症例1] 74歳女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常。x年6月、胸苦と嘔吐のため救急車で来院。熱中症を疑い輸液を行ったが、心室細動となった。急性冠症候群を疑い、ドクターヘリで徳島赤十字病院へ搬送。経皮的冠動脈形成術が行われ、救命された。[症例2] 89歳女性。陳旧性心筋梗塞、僧帽弁狭窄症兼閉鎖不全症、心房細動、うっ血性心不全。y-3年に本州から移住。y-1年心不全（ステージD）となり、当院や徳島赤十字病院、県立海部病院へ入退院を繰り返した。経口薬の効果がなく、カテコラミン持続点滴が必要となった。在宅医療も試みたが、浮腫の増悪で再入院。y年10月に永眠。【考察】救急搬送が、高規格道路やヘリなどで便利になった。郡部

の病院では人手不足が続くが、引き続き連携を強化したい。高齢化に伴う心不全が増加しており、みとりを含めた議論が必要と感じる。【結論】徳島県循環器病対策推進計画（2021年10月）に基づき、循環器疾患の診療レベルを上げたい。

14. Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: Results of prospective cohort study in Japanese population.

Tien Van Nguyen, Kokichi Arisawa, Sakurako Katsuura-Kamano, Takeshi Watanabe, Masashi Ishizu for the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. (Department of Preventive Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences)

Purpose: The relationship between metabolic syndrome (MetS) and the risk of death from cancer is still a controversial issue. The purpose of this study was to examine the associations of MetS and metabolically unhealthy obesity (MUHO) with cancer mortality in a Japanese population.

Methods: We used data from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. The study population consisted of 28,554 eligible subjects (14,103 men and 14,451 women) aged 35-69 years. MetS was diagnosed based on the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and the Japan Society for the Study of Obesity (JASSO), using the body mass index instead of waist circumference. The Cox proportional hazards analysis was used to estimate adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for total cancer mortality in relation to MetS and its components. Additionally, the relationships of obesity and the metabolic health status with cancer mortality were examined.

Results: During an average 9-year follow-up, there were 192 deaths from cancer. The presence of MetS was significantly correlated with increased total cancer mortality when the JASSO criteria were used (HR = 1.51, 95% CI 1.04-2.21), but not when the NCEP-ATP III criteria were used (HR = 1.09, 95% CI 0.78-1.53).

The number of metabolic risk factors, elevated fasting blood glucose, and MUHO were positively associated with cancer mortality ($P < 0.05$).

Conclusion: MetS diagnosed using the JASSO criteria and MUHO were associated with an increased risk of total cancer mortality in the Japanese population.

15. 朝食欠食および睡眠時間とメタボリック症候群との関連: J-MICC Study

釜野 桜子, 有澤 孝吉, 石津 将, 渡邊 毅, Nguyen Van Tien, for the J-MICC Study Group (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防医学分野)

【目的】 朝食欠食や睡眠時間についてメタボリック症候群との関連を男女別に検討し、またその組み合わせの影響を検討した。

【方法】 日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) の参加者 (35~69歳) のうち、データの欠損、既往歴のある者、睡眠薬の使用、総エネルギー摂取量の極端な値のある者を除外した、男性14,913名、女性14,886名のデータを男女別に解析した。朝食摂取状況、睡眠時間等は自記式質問票にて尋ねた。メタボリック症候群の判定には、改訂版 NCEP ATP III を一部改変 (腹囲の代わりに BMI を使用) して用いた。朝食摂取状況は週に ≥ 6 日 (摂取群) または週に < 6 日 (欠食群) の 2 群で検討し、睡眠時間は < 6 時間, ≥ 6 かつ < 8 時間, ≥ 8 時間の 3 群に分類した。メインの解析では多変量ロジスティック回帰分析を用い、統計学的有意性は $P < 0.05$ とした。

【結果】 朝食欠食について男性ではメタボリック症候群と正に関連し、女性では有意な関連はなく肥満とのみ正に関連していた。また男性において短時間睡眠はメタボリック症候群と正に関連し、女性において短時間睡眠は肥満と、長時間睡眠は中性脂肪高値ならびに HDL コレステロール低値と正に関連していた。組み合わせの効果については、男性において朝食欠食かつ長時間睡眠の群でメタボリック症候群の有病率が高かったが、交互作用は有意ではなかった。

【結論】 今回の結果では性差が認められたが、その要因を明らかにするにはさらなる研究が必要と考えられる。

16. 高齢者進行・再発非小細胞肺癌に対するPemetrexed + Bevacizumab 併用療法の有効性と安全性の検討

矢葺 洋平, 大塚 憲司, 軒原 浩, 西岡 安彦
(徳島大学病院呼吸器・膠原病内科)

竹内 栄治 (国立病院機構高知病院臨床研究部)

葉久 貴司 (徳島県立中央病院呼吸器内科)

兼松 貴則 (松山赤十字病院呼吸器内科)

西村 直樹 (聖路加国際病院呼吸器センター呼吸器内科)

豊田 優子 (高知赤十字病院呼吸器内科)

埴淵 昌毅 (四国中央病院呼吸器内科)

【背景】高齢者非小細胞肺癌に対する Bevacizumab (Bev) 併用療法の有効性や安全性について十分な検討がされていない。【方法】75歳以上の進行・再発非扁平上皮非小細胞肺癌で、化学療法未施行かつ Performance Status (PS) 0-1を対象とした。Pemetrexed (PEM) (500 mg/m²) + Bev(15mg/kg) を3週毎に投与した。主要評価項目は奏効率とした。【結果】2012年9月~2020年10月までに計29名が登録され、投与前に不適格となった2例を除外した27例を解析対象とした。年齢中央値は80歳(75-88歳), 男性/女性が17/10例, 組織型は腺癌/その他が25/2例, 臨床病期はⅢB/Ⅳ期/術後再発が3/23/1例, 喫煙歴あり/なしが14/13例, PSは0/1が7/20例であった。投与サイクル数の中央値は6.5であり, 奏効率は40.7%であった。無増悪生存期間中央値は8.8カ月, 全生存期間中央値は27.2カ月であった。Grade3以上の有害事象としてはAST・ALT増加が3例, 好中球数減少, 血小板数減少, 口腔粘膜炎, 高血圧, 蛋白尿が各2例, 貧血, 発熱性好中球減少症, 倦怠感, 肺感染, 血栓塞栓症, 末梢性感覚ニューロパチーが各1例認められた。また, Grade2の間質性肺炎が3例で認められた。有害事象で死亡した症例は認めなかった。【結論】PSが良好な高齢者非小細胞肺癌における PEM+Bev 併用療法の有効性は既報と同等であり, 安全性プロファイルも類似していた。

17. 徳島県勤労者の大豆イソフラボン摂取量とメタボリックシンドロームとの関連

山田 佳奈, 中本真理子, 中本 晶子, 酒井 徹(徳島大学大学院医歯薬学研究部実践栄養学分野)

秦 明子, 安藝菜奈子, 四釜 洋介, 坂東由記子,

船木 真理 (徳島大学病院糖尿病対策センター)

四釜 洋介 (国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部)

市原多香子 (香川大学医学部)

南川 貴子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部療養回復ケア看護学分野)

田村 綾子 (四国大学看護学部)

桑村 由美 (徳島大学大学院医歯薬学研究部女性の健康支援看護学分野)

【目的】徳島県勤労者のイソフラボン及び大豆製品摂取とメタボリックシンドローム (MetS) との関連を明らかにすることである。

【方法】2010年度に実施した調査に参加した徳島県の勤労者1460名のうち, 解析に必要な項目に欠損がない1439名 (男性1060名, 女性379名) を対象とした。食事摂取量は食物摂取頻度調査によって評価した。12種の大豆制品摂取量とイソフラボン換算係数から, 各イソフラボン摂取量を算出し総和を求め, イソフラボン総量を算出した。12種の大豆制品摂取量の総和を求め, 総大豆製品摂取量を算出した。MetS有病者の定義には, 日本内科学会等8学会合同策定基準を用いた。イソフラボン総量, 総大豆製品について4分位により4群に分け, 第1四分位数未満を対照群とした場合のMetSまたはMetS構成因子のオッズ比を, ロジスティック回帰分析により推定した。すべての解析は性で層別化して行った。

【結果】大豆製品及びイソフラボン摂取とMetSとの関連を検討したところ, 男女ともに有意な関連はみられなかった。同様にMetSの各構成因子との関連を検討したところ, 血圧高値に関して, 男性でのみイソフラボン総量, 総大豆製品は用量依存的な負の関連が認められた(それぞれ p for trend = 0.009, 0.002)。

【結論】徳島県男性勤労者において, イソフラボン及び大豆製品摂取はMetS構成因子のひとつである血圧高値リスクの低下に関与する可能性が示唆された。

18. Stress fracture of the contralateral pedicle with unilateral lumbar spondylolysis in 4 cases.

Shinya Nakagawa, Masatoshi Morimoto, Kosuke Sugiura, Takashi Inokuchi, Fumitake Tezuka, Kazuta Yamashita, Koichi Sairyō (Tokushima university hospital, department of orthopedics)

【Introduction】

Lumbar spondylolysis is one of the causes of low back pain in adolescent athletes. The frequency of this lumbar spondylolisthesis is high, and its pathophysiology is well recognized. However, pedicle fractures are less frequent and often overlooked. Unilateral spondylolysis is generally considered to be clinically benign. However, we have encountered four patients who were suffered from stress fracture of the contralateral pedicle with unilateral lumbar spondylolysis. Therefore, this time, we reported those cases.

【Case】

4 cases (all men), mean age 18 years old (17-20 years old), Treatment : 3 cases ; conservative treatment, 1 case ; operation

Case1 : 20 years old, man, college baseball player. The patient first experienced right low back pain as a 16 year old high school student and was diagnosed as right unilateral lumbar spondylolysis in the terminal stage at L5. After his low back pain had subsided with conservative treatment, he returned as the baseball player. Two years later, his low back pain reappeared during baseball practice, this time with left-sided pain. His low back pain was diagnosed as sacroiliac joint pain by local doctor. However, because his symptom could not be improved with conservative treatment, he was introduced to our hospital. We diagnosed as left pedicle fracture due to spondylolysis of right L5. We performed minimally invasive direct repair surgery of spondylolysis using the smiley face rod method. After operation, his low back pain had subsided and he was able to return as the competition.

Case2 : 20 years old, man, professional baseball player. The patient was suffered from right low back pain for several years. Because the previous hospital could not diagnosed the cause of low back pain, he was introduced to our hospital. We diagnosed as right pedicle fracture due to spondylolysis of left L4. After conservative treatment, he was able to return as the competition.

【Discussion】

Contralateral pedicle fractures associated with unilateral spondylolysis are relatively rare. The four patients we experienced also had unilateral spondylolysis, and it is

probable that the pedicle fracture was caused by the increased load on the contralateral side. If an athlete with unilateral spondylolysis complains of persistent low back pain, we should be aware that they may have a contralateral stress pedicle fracture.

19. Full-endoscopic resection for lumbar facet joint cysts : Effectiveness of indigo carmine injection into the facet joint before operation

Kohei Ota (Department of Orthopedics, Tokushima University)

Introduction :

Surgical treatments of lumbar facet joint cysts has become minimally invasive from conventional laminectomy to microscopic and endoscopic treatment. In order to make it even less invasive, we have recently started full-endoscopic resection of lumbar facet joint cyst under local anesthesia.

Objective :

When performing full-endoscopic resection of lumbar facet joint cysts, we injected indigo carmine into the lumbar facet joint before surgery to stain the inside of the cyst, so that the position of the cyst is clearly visualized and can be resected adequately. We will demonstrate our representative case and report our surgical techniques.

Clinical features :

A 50-year-old woman had pain and numbness of the right leg due to lumbar spinal canal stenosis for years. She hoped for less invasive surgical treatment and visited our department. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated the right lumbar facet joint cyst at L4/5 level. We planned full-endoscopic resection of the lumbar facet joint cyst under local anesthesia.

Intervention and Outcome :

Before surgery, indigo carmine was injected into the right L4/5 facet joint under fluoroscopic guide. Indigo carmine flowed out when the L5 superior articular process (SAP) was excavated with high-speed drill through the transforaminal approach. Further excavation of the SAP clearly revealed a cystic wall stained in blue, so that we could resected the cystic wall as much as possible.

Discussion :

Facet joint cysts are highly adherent to the dura and often have unclear boundaries under endoscopic view. In those cases, insufficient resection of the cyst or dura tear may occur. However, by staining the facet joint cyst with indigo carmine before surgery makes it possible to remove the cystic wall adequately without losing the localization of the cyst even in full-endoscopic narrow view.

Compared with conventional open surgeries, full-endoscopic spine surgeries are feasible under local anesthesia with less invasion with a 8 mm skin incision. Therefore, early return to daily social activity is possible.

Conclusion :

When performing full-endoscopic resection of a lumbar facet joint cyst, it is effective to inject indigo carmine into the facet joint in order to stain the cyst before operation.

20. Future prospect and our experience of augmented reality microscope for spine surgery

Takuma Abe, Fumitake Tezuka, Kosuke Sugiura, Takashi Inokuchi, Masatoshi Morimoto, Kazuta Yamashita, and Koichi Sairyō (Department of Orthopedics, Tokushima University)

Background : With the development of information and communication technology (ICT), the advanced techniques such as augmented reality (AR) or virtual reality (VR) technologies have been applied in the medical field. AR is a novel technology of overlaying the virtual information in the real world and recently available in the clinical setting. Thanks to the development of the operating microscope, microscope-based AR was used in cranial neurosurgery in 1990s. Implementation of AR microscope support in spine surgery have been reported since 2018.

Objective : The objective of this study is to demonstrate the utility of the spine surgery using AR technology.

Case presentation : Patient is a 72 years old female. She has past medical history of second-time tumor resection for dumbbell type schwannoma of the cervical spine at the left C5-C6 level. Ten years after her 2nd operation, epidural tumor recurred and compress the spinal cord,

which resulted in having symptoms such as numbness of the both hands and walking difficulty. She underwent epidural tumor resection safely using AR microscope which could visualize the 3D reconstructed tumor, dura matter, and left vertebral artery created by preoperative Gadolinium-enhanced T1-MRI and CT angiography on the heads-up display. Postoperative course was uneventful and her preoperative symptoms were improved.

Discussion : AR microscope can visualize the anatomical structures such as muscle, nerve, bone, vessel, and tumor reconstructed by preoperative MRI or CT image on the surgical field through the heads-up-display. Therefore, we could safely resect the recurred epidural tumor in the surrounding scar tissue. This technology helped us to understand the anatomical landmark during revision surgery. AR microscope is now available for these complicated cases. In the future, the application of AR technology in spine surgery is expected to expand, and it must be used appropriately.

21. Effectiveness of the new training system of full endoscopic spine surgeries using NIPRO Bone Model. Kosuke Sugiura, Masatoshi Morimoto, Takashi Inoguchi, Fumitake Tezuka, Kazuta Yamashita, Koichi Sairyō (Department of Orthopedics Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

Full endoscopic spine surgeries (FESS) are ones of the most minimally invasive spine surgeries and have been widespread. However, because there is an original learning curve in FESS with the unique approaches, procedures, and complications, we have some troubles in acquiring operative tips of FESS.

In order to master the operative techniques of FESS, we have held fresh cadaver training seminar regularly before surgeons began FESS. Fresh cadaver training seminar brought us valuable chances to learn FESS procedures. In addition, we have recently introduced the new training system by NIPRO. NIPRO Bone Model is an elaborate lumbar spine model covered with skin-colored sponge into the water tank. Because we perform all FESS under the local anesthesia through transforaminal

approach, we practice operative procedures from the insertion of the endoscope to intervertebral disc through tranforaminal approach, to the drilling of articular process using NIPRO Bone Model. Not only cortical bone but cancellous bone inside the model look real. By training FESS procedures using NIPRO Bone Model before fresh cadaver training, we can expect more improvement of FESS techniques than only fresh cadaver training.

22. エミシズマブ投与中にインヒビター活性が低下し、
外傷性筋肉内出血に対し凝固第 VIII 因子製剤が有効であった血友病 A の一例

蔭山 武史（徳島県立中央病院医学教育センター）
水口 慎子，八木ひかる，賀川久美子，柴田 泰伸，
尾崎 修治（徳島県立中央病院血液内科）

【緒言】血友病 A は凝固第 VIII 因子（F8）の欠損や活性低下により、幼少時から関節内・筋肉内出血を来す疾患である。通常、F8の補充療法が行われるが、インヒビターを保有した場合は治療に難渋する。エミシズマブは第 IXa/X 因子に対するヒト化二重特異性モノクローナル抗体で、インヒビターの有無にかかわらず F8の機能を代替し出血を抑制する。今回、エミシズマブ投与中にインヒビター活性が低下し、F8が有効であった 1 例を経験した。【症例】45歳，男性。小児期に血友病 A と診断され、F8の補充療法を受けていたがインヒビター産生のため無効となり、関節内出血による肘・膝・股関節症をきたし杖歩行の状態であった。20XX 年よりエミシズマブ治療を開始したところ、日常の出血症状は著明に改善した。20XX+3 年，転倒時に右大腿部を打撲し、腫脹と疼痛が増悪したため受診した。CT では右大腿部の筋肉内，外側広筋内に血腫を認めた。入院の上で保存的に加療していたが筋肉内血腫は増大し，貧血が進行した。F8補充療法の中止に伴いインヒビターは低力価であったことから F8製剤を持続投与したところ，止血が得られ血腫の縮小を認めた。【考察】エミシズマブはインヒビター保有血友病 A 患者の出血予防に有効であるが，外傷性出血などの場合には補充療法が必要となる。本例のようにインヒビター活性が低下した例においては，F8の有効性が期待される。

23. 当院における新型コロナウイルス感染症院内クラスターの経験

石田 晃基（徳島県立中央病院卒後臨床研修センター）
坂東 紀子，宮本 憲哉，稲山 真美，柿内 聡司，
葉久 貴司（同 呼吸器内科）
中瀧恵実子（同 感染制御センター）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2019年末に中国武漢市で発生し、世界中に拡大したウイルス疾患である。COVID-19は発症前より感染性があるため、感染者を覚知したときには既に周囲に感染が広がっていることがあり、対策が難しい。特に院内で起こった場合には、入院患者の転帰を悪化させ、病院機能も著しく低下させるため、予防策や拡大防止策が非常に重要である。

当院では2021年4月8日に入院患者に COVID-19が覚知された。最終的に、在院患者 8 名，退院後患者 4 名，合計12名が感染した。5月24日の収束宣言まで、約 1 ヶ月半を要した。

端緒となった患者は、発熱のみで呼吸器症状が乏しい時期に、他疾患を疑われて入院した。徐々に呼吸器症状が出現・増悪したが、COVID-19が診断されたのは入院 8 日目であった。

院内での感染経路は、同室者はエアロゾルまたは飛沫感染で、他病室の患者は環境や医療器具，職員の手指等を介した接触感染が考えられた。感染拡大の要因は、第 1 に一度の検査陰性で COVID-19を除外された患者が、感染を覚知されることなく 8 日間にわたり院内に滞在したこと，第 2 に職員の標準予防策遵守が不十分であったことが挙げられた。

我々は COVID-19院内クラスター発生を経験し，COVID-19の早期覚知，感染予防等の再発防止策を講じた。当院での取り組みを報告する。

24. Open abdominal management で救命し得た ASA-PS 5の症候性巨大結腸症の 1 例

岡本 尚裕（徳島県立中央病院医学教育センター）
太田 昇吾，横田 典子，山田 亮，住友 弘幸，
松下 健太，森 勇人，川下陽一郎，坪井 光弘，
宮谷 知彦，荒川 悠佑，大村 健史，井川 浩一，
広瀬 敏幸，八木 淑之（同 外科）
太田 昇吾，森 勇人，川下陽一郎，大村 健史，

井川 浩一（同 救急外科・外傷センター）

【はじめに】症候性巨大結腸には循環不全・呼吸不全を呈する重症例も存在する。今回、Open abdominal management（以下、OAM）を適用し全身状態不良だが救命に成功した症例を経験したので報告する。

【症例】50代男性。統合失調症で紹介元である精神科病院に入院中、意識障害・ショック状態となり当院救急外来へ紹介となった。全身状態不良でCTで全結腸の著明な拡張を認め症候性巨大結腸症と診断された。

内視鏡的減圧処置後に内科的集学治療を行うも、更に全身状態の悪化を認め緊急手術となった。結腸は高度に拡張・黒変し壊死が疑われ亜全摘したが、高容量のカテコラミン投与を要するショック状態であり、残存腸管の計画的再評価および手術時間短縮を目的としてOAMを行った。OAM中に循環・全身状態は著明に改善し、再手術でも壊死腸管を認めず、回腸単孔式人工肛門を造設し閉腹した。重症合併症はなく術後38日目に紹介元へ転院した。

【考察】敗血症性ショックを呈する重症腹部疾患の緊急手術は全身状態不良のために一期的手術に時間の制約があり、遅発的な腸管壊死により再手術を要する症例がしばしば経験される。従来、外傷におけるダメージコントロールの方法として行われてきたOAMは再手術が容易でこのような症例に近年応用されており、本邦でもその報告を認めている。

【まとめ】OAMを行い救命に成功した症候性巨大結腸症を経験した。当院でのこれまでの成果も踏まえ文献的考察を加えて報告する。

青田 桂子（同 口腔内科）

尾崎 修治（徳島県立中央病院血液内科）

【背景】抗 HIV 薬の進歩により HIV 感染症および後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の予後は飛躍的に改善した。一方で、患者高齢化や AIDS 指標疾患を契機に診断される「いきなり AIDS」の発症率増加などの課題も多い。【目的】AIDS 中核拠点病院（徳島大学病院、徳島県立中央病院）における HIV 感染症と AIDS 患者の発症状況と臨床的特徴を後方視的に検討した。【結果】男性74例、女性10例、年齢16-85歳、感染経路は同性39例、異性32例、不明13例。診断契機はいきなり AIDS 34例（40.5%）、保健所からの紹介18例、2020年以降に発症した4例は全例いきなり AIDS であった。AIDS 指標疾患は、ニューモシスチス肺炎21例、CMV 感染症9例、カンジダ症6例などで、60歳以上の患者は全例が AIDS を発症していた。その他の合併症として、梅毒17例、B型肝炎12例、帯状疱疹8例などを認めた。【考察・結語】いきなり AIDS 発症率は40.5%と全国平均（約30%）よりも高く、また COVID-19の影響で県内の保健所での HIV 抗体検査数が減少しており（2019年657件、2020年317件）、無症候性 HIV 感染患者を把握できていない可能性が示唆された。HIV/AIDS の早期診断のためには血液内科、呼吸器内科、消化器内科、皮膚科、泌尿器科、歯科など医師間の情報共有と疾患認知度の向上そして本症を鑑別に挙げ診断を試みる事が重要である。今後は患者数の増加と高齢化に伴い、看護師、薬剤師、MSW など多職種連携を通じた長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

25. HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題

高原由実子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）

中村 信元（徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野）

中村 昌史、住谷 龍平、大浦 雅博、曾我部公子、高橋真美子、丸橋 朋子、原田 武志、藤井 志朗、安倍 正博（徳島大学病院血液内科）

岡本 秀樹（同 患者支援センター）

岡田 直人、矢野由美子、高橋 真理（同 感染制御部）

26. 胆管癌と鑑別が困難であったhepatic peribiliary cyst の一例

三宅 哲有（徳島県立中央病院医学教育センター）

荒川 悠佑、横田 典子、山田 亮、太田 昇吾、

住友 弘幸、森 勇人、松下 健太、川下陽一郎、

宮谷 知彦、坪井 光弘、大村 健史、井川 浩一、

広瀬 敏幸、八木 淑之（同 外科）

Hepatic peribiliary cysts（以下 HPBC）は肝内胆管付属腺より発生し、比較的大きな胆管周囲に多発する嚢胞であり、良性であるが悪性疾患との鑑別が困難な症例が報告されている。

症例は60歳代男性，発熱，倦怠感を主訴に近医を受診し，炎症反応上昇及び腹部超音波検査で肝左葉 S3に3x1.8cmの辺縁高エコーで内部低エコーを示す腫瘤を指摘され紹介となった。腹部造影CT検査では辺縁不整で境界不明瞭，早期相で造影効果に乏しく，平衡相で辺縁有意に漸増性の造影効果を伴う腫瘤として認められた。腫瘤の末梢側では肝内胆管の拡張を伴っていた。EOB-MRIでは腫瘤はEOBの取り込みが低下していた。腫瘍マーカー CEA，CA19-9は正常範囲内であったが，画像所見より肝内胆管癌を疑い，悪性疾患の可能性が否定できないことから，肝左葉切除術を施行した。術中に左肝管の切離断端を迅速病理に提出し，悪性所見がないことを確認した。切除標本では肉眼的に肝左葉に明らかな腫瘍性病変は認めず，S3グリソン周囲から末梢肝実質にかけて暗赤色の色調変化があり，グリソンに沿って小嚢胞の集簇を認めた。顕微鏡的にはグリソン周囲から肝門部にかけて，胆管周囲に胆管周囲付属腺の増殖及び拡張を認めた。同部位の胆管上皮は一部で軽度乳頭状に増殖しているものの異型性はそれほど目立たず，悪性所見は認めなかった。以上よりHPBCと診断された。

27. FAST-ED Tokushima～地方における最適な病院前脳主幹動脈閉塞診断スケールの検討～

板東 夏生，西 京子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

山本 雄貴，山本 伸昭，黒田 一駿，和泉 唯信（同脳神経内科）

山口 泉，宮本 健志，曾我部 周，島田 健司，兼松 康久，西 京子，高木 康志（同脳神経外科）

板東 夏生，山本 雄貴，山本 伸昭，黒田 一駿，山口 泉，宮本 健志，曾我部 周，島田 健司，兼松 康久，西 京子，和泉 唯信，高木 康志（同脳卒中センター）

【目的】血栓回収療法の適応となる脳主幹動脈閉塞（LVO）を病院前評価で判別し，治療可能な病院へ搬送するため，病院前診断スケールが利用されている。今回我々は徳島県における体制整備の一環として，FAST-EDスケールを元に，地域の医療体制に適合した診断スケールを考案した。【方法】2021年1月から8月までの期間に，徳島大学病院脳卒中センターに直接搬送された

102例を対象とした。後方視的にFAST-EDスケールの診断精度を評価した。血栓回収療法の適応となるLVOをより高感度に判別するための改良点を検討した。【結果】102例のうち脳梗塞/TIAが47例，脳出血が23例，くも膜下出血が7例，非脳卒中が25例であった。血栓回収療法は18例で施行された。FAST-ED4点以上では非脳卒中の除外はできたが，LVOと脳出血の鑑別は困難であった。収縮期血圧200mmHg以上あるいは意識レベルJCSⅢ桁以上の症例はほとんどが重症脳出血あるいはくも膜下出血であり，これらを除外した上で症状を評価すると，4点以上ではLVOの感度72.7%，特異度78.8%，陽性的中率48.5%であった。【考察】修正したスケールでは出血性脳卒中が予想される症例を除外（通常の病院選定）とすることで，スケール4点以上では約2人に1人の確率で治療を要するLVOを予測でき，治療可能病院への選択的な搬送が可能となる。

28. 診断に苦慮した burned-out testicular tumor の一例

笠井 嘉人（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

笠井 嘉人，三橋 遼太，音見 暢一，新家 崇義，原田 雅史（同放射線科）

【背景】精巣原発の胚細胞性腫瘍では転移巣のみが見られ原発病変が退縮した burned-out testicular tumor と呼ばれる稀な病態が存在する。腹痛を契機に腹腔内腫瘍が発見され，burned-out tumor と診断した症例を経験したので報告する。【症例】症例は34歳男性。右側腹部痛を主訴に前医を受診し，USにて腹部大動脈周囲の腫瘍を認め当院紹介となった。造影CTにてSMA分枝近傍から総腸骨動脈分岐部にかけて大動脈周囲や下腸間膜動脈周囲に沿って伸展する造影効果の乏しい軟部腫瘍を認めた。hCGとNSEの上昇を認め，burned-out tumorなどの原発不明癌を疑い腹腔鏡下腫瘍生検施行され，seminomaと診断された。病歴より過去に一時的な右陰嚢腫大があったことやUSにて血流低下が見られたことから右高位精巣摘除が行われ，病理組織学検査の結果 burned-out testicular tumor と診断された。その後化学療法を開始されている。【考察】本疾患は若年男性に見られる稀な疾患で，精巣胚細胞腫の1.4%に相当する。画像所見ではほぼ全例で後腹膜への転移が認められ，原発巣に微小な石灰化や退縮した腫瘍が高エコー域として描出される場合がある。若年男性において原発不明の腹腔内腫瘍

が見られた際にはburned-out tumorの可能性も考慮して各種検査を検討する必要がある。

29. 外科的治療が血行動態改善に有用であった滲出性収縮性心膜炎の1例

折野 逸人, 門田 宗之 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

折野 逸人, 西條 良仁, 吉田 知哉, 手束 一貴, 志村 拓哉, 瀬野 弘光, 高橋 智紀, 松本 和久, 数藤久美子, 門田 宗之, 川端 豊, 松浦 朋美, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同循環器内科)

佐村 高明, 秦 広樹 (同 心臓血管外科)

高橋 智子 (吉野川医療センター循環器内科)

症例は79歳 男性。数年前より労作時呼吸困難感を自覚されていたが、症状増悪のため紹介元を受診。心嚢液貯留を認め、心嚢ドレナージを施行するも症状の改善が乏しく、精査加療目的に当院へ紹介となった。心エコー図検査では、全周性の高度心膜液貯留、右室基部の心膜と横隔膜の癒着を認めた。精査目的に施行した心臓カテーテル検査では、右房圧および左室・右室の拡張末期圧の上昇、吸気時の右室圧上昇および左室圧低下を認め心室間相互依存性の増大が示唆された。また、心臓MRI検査では臓側および壁側心膜の肥厚、心嚢液の貯留を認めた。以上の所見より、滲出性収縮性心膜炎と診断し、心膜開窓術を行う方針とした。術中所見として、心膜液ドレナージおよび心膜切開術で2段階の中心静脈圧低下を認め、心膜液貯留および心膜肥厚が血行動態的に影響を与えていたと考えられた。病理学的検査では、心膜の肥厚(最大3mm)および炎症性細胞浸潤、線維性成分の増加を認め、滲出性収縮性心膜炎に矛盾しない所見であった。今回、心嚢穿刺および心膜切開による外科的治療によって中心静脈圧の改善がみられた滲出性収縮性心膜炎の1例を経験した。論文的考察を加え報告する。

30. 心膜遊離脂肪織被覆が有用であった、右下葉切除後気管支断端瘻の1例

寺澤 翠, 河北 直也, 鳥羽 博明, 宮本 直輝, 坂本 晋一, 高嶋 美佳, 井上 聖也, 藤原 聡史,

後藤 正和, 吉田 卓弘, 川上 行奎, 近藤 和也, 滝沢 宏光 (徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科)

寺澤 翠 (同 卒後臨床研修センター)

【はじめに】気管支断端瘻は肺葉切除後の重篤な合併症であるものの、予防方法は確立されていない。また、発症すると有癭性膿胸となり、高頻度に再手術を要する。今回、右下葉切除後気管支断端瘻を発症するも、術中に被覆した心膜遊離脂肪織により重篤化を免れた1例を経験したので報告する。

【症例】75歳男性。1年半前に食道癌に対して食道亜全摘、胸壁前経路胃管再建をされた。術後経過観察中に右下葉の肺結節増大を指摘され、気管支鏡で腺癌の診断となった。右下葉肺癌に対しX年7月13日に右下葉切除を施行した。その際、既往の食道癌手術のため、断端虚血が予想されたため、心膜脂肪織を断端に被覆した。退院後、同年8月21日に右胸水貯留、炎症反応上昇にて入院となった。

【経過】入院時CTで気管支断端の脂肪周囲にわずかなairを認めており断端瘻を疑いドレーン留置を行ったが、気瘻は認めなかった。気管支鏡では気管支断端の部分離開を認め、気管支腔内に脂肪が露出していたが、胸腔内との交通はなかった。その後炎症の改善を認め、9月7日にドレーンを抜去した。その後、薬剤性間質性腎炎を併発しステロイド投与を要した。10月28日に気管支鏡を施行し、断端の離開は入院時よりさらに進み、ほぼ断端全離開となっているものの、脂肪を含む周囲結合組織に覆われ胸腔内との交通は閉ざされており、治癒と判断した。

【結語】心膜遊離脂肪織は気管支断端瘻に対して有用な被覆材と思われた。

31. 季節性の肝機能障害を契機に診断された骨髄性プロトポルフィリン血症の1例

吉本 奈央 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

吉本 奈央, 谷口 達哉, 横山 怜子, 野田 和克, 田中 宏典, 田中 貴大, 友成 哲, 高山 哲治 (同 消化器内科)

【症例】18歳, 男性。【現病歴】15歳の夏に発熱と肝機能障害を認め、近医受診。各種血液, 画像検査や背景肝

生検を施行されたが、特異的な検査所見は認めなかった。その後も夏になると肝機能障害と黄疸が増悪するため、精査目的で当科紹介となった。外来受診時に、両耳介と両手背に苔癬化病変、暗紅色斑を認め、病歴聴取にて幼少期より日光過敏症であることが判明した。血中プロトポルフィリン、尿中ポルフィリン、コプロポルフィリンは異常高値であり、肝生検では、肝組織中に褐色調の沈着物がみられ偏光が観察されたため骨髄性プロトポルフィリン血症（EPP）と診断された。また、肝組織は軽度の炎症細胞浸潤と門脈域の拡大や架橋性線維化を呈し

ており、肝線維化の進行を認めた。【考察】EPPは不完全常染色体優性遺伝でありFECH遺伝子の異常により発症する。ヘムの前駆体であるプロトポルフィリンⅨが肝内に蓄積することで約10～20%の症例に肝障害が出現する。肝障害が持続する症例は肝硬変に移行する場合があるが、現時点ではEPPに対する根治的な治療はなく、徹底した遮光が唯一の対処法である。季節性に変動する肝機能障害を呈する症例に対しては、本疾患を念頭において皮膚所見を観察し、骨髄性プロトポルフィリン症を疑う必要がある。

表紙写真コラム

【写真の説明】

上：論文検索人工知能「Amanogawa」、下：創薬支援人工知能「CascadeEye」

上：論文検索人工知能「Amanogawa」：写真は“COVID-19”を検索したもの。

PubMedに掲載されている論文数は2019年時点で3,000万件を超えており、年々増加する膨大な医療情報を適切に把握することは困難です。FRONTEO社が開発した人工知能「Amanogawa」による論文検索支援は、膨大な論文を情報ごとに区分して可視化することで、情報収集に必要としていた多大な時間と労力を軽減します。Amanogawaが可能とする論文検索の機能として、単語ごとの重み付け、不要な概念の引き算機能、文章の認識、論文TitleやAbstractのフィルター機能、ヒトと動物の研究の区別などがあります。これらの機能で実用的なものとして、ヒトと動物の区別機能によって臨床研究と基礎研究を高精度で区別するため、研究目的に応じた検索を可能とします。また、Amanogawaは自然言語を解析する人工知能であり、単語だけでなく文章の認識をも可能とします。これにより、似た論文を探したいときに、論文のAbstractを検索することで似た論文を探したり、それを応用して自身が論文を作成した折には、既に似た論文が報告されていないか調べることができます。その他に、Discussionで議論したい内容がある場合には、その内容を検索することで引用文献の探索にも活用することができるでしょう。ユニークな機能として、引き算機能があります。例えば、DPP4阻害薬を検索するときに、糖尿病を引き算すると、DPP4阻害薬の糖尿病以外の知見を得ることが可能です。これはドラッグリポジショニング研究への応用が期待される機能です。

下：創薬支援人工知能「CascadeEye」：写真は“COVID-19”を検索したもの。

FRONTEO社は、Amanogawaのように自然言語を解析する人工知能として、より創薬支援にフォーカスした「CascadeEye」を提供しています。CascadeEyeは、PubMedの膨大な論文情報に加えて、遺伝子データベースやパスウェイデータベースを学習させており、疾患に関連した遺伝子をピンポイントかつ的確に提案することが可能です。写真はCOVID-19に関連する遺伝子を調べておりますが、検索結果にはCOVID-19の標的となるJAK1が抽出されています。それだけでなく、JAK1のアイコンをクリックすると、JAK1に作用する薬剤がピックアップされるのですが、中には日本でもCOVID-19治療薬として承認を受けているBaricitinibが含まれています。この機能によってピックアップされる薬剤には、COVID-19に対する有効性が既に論文報告があるものもあれば、未知の化合物も提案されており、ドラッグリポジショニングの研究領域をさらに発展させるものとなるでしょう。

徳島大学臨床薬理学分野では、Amanogawaを2020年10月から、CascadeEyeを2022年1月から運用を開始しています。これらの導入は、国立大学を含めたアカデミア機関では国内として初めてであり、今後は治験に結びつくような治療薬の探索に活用していくことを計画しています。

徳島大学 臨床薬理学 石澤 啓介

四国医学雑誌投稿規定

(2021年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. 資料、報告、その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説、資料、報告、その他の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってCDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第78巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

令和4年4月20日 印刷

令和4年4月25日 発行

発行者：西岡安彦

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 橋本一郎

印刷所：グランド印刷株式会社

78巻1, 2号 目次

特集：徳島県民が知っておくべき予防医学～病気にならないための秘訣～

巻頭言	有澤孝吉 西良浩	1
肥満から読み解く高齢者の栄養の問題点と管理	阪上浩他	3
糖尿病とメタボリックシンドロームの予防	吉田守美子	9
動脈硬化から見た予防医学 (アンチエイジングとウェルエイジング)	栗飯原賢一	15
骨粗鬆症からみたロコモの予防	佐藤紀他	21
ピラティス：モーターコントロールで運動器疾患予防	藤谷順三他	27
総説： 終末期高齢がん患者の在宅移行期に関する文献レビュー	今井芳枝他	35
総説：教授就任記念講演 筋萎縮性側索硬化症の病態解明・治療法開発への試み	和泉唯信	45
原著： 介護施設高齢者のエネルギー・水分摂取量と活動機能	梅本誠彦他	51
症例報告： 自然気胸を契機に発見されたAYA世代肺癌の一例	澤田徹他	59
ニボルマブ投与後に重症筋無力症を発症した1例	森本雅美他	65
学会記事： 第48回徳島医学会賞受賞者紹介	TIEN VAN NGUYEN	71
	島田祐希	72
第27回若手奨励賞受賞者紹介	石田晃基	
	高原由実子	73
第264回徳島医学会学術集会（令和3年度冬期）		74
投稿規定		

Vol. 78, No. 1, 2

Contents

<i>Special Issue : Preventive medicine for Tokushima residents : The secret of good health</i>	
K. Arisawa and K. Sairyō : Preface to the Special Issue	1
H. Sakaue, et al. : Understanding of nutrition problems and managements in the elderly by analyzing its obesity	3
S. Yoshida : Prevention of diabetes and metabolic syndrome	9
K. Aihara. : Assessment and Treatment of Vascular Dysfunction for Prevention of Atherosclerosis in Patients with Metabolic Syndrome.....	15
N. Sato, et al. : Treatment of osteoporosis and prevention of locomotive syndrome	21
J. Fujitani, et al. : Pilates : Preventing musculoskeletal diseases through motor control	27
 <i>Reviews :</i>	
Y. Imai, et al. : A Literature Review on Periods of Hospital-to-home Care Transition for Elderly Cancer Patients	35
Y. Izumi : To elucidate the pathophysiology and develop new treatments of amyotrophic lateral sclerosis	45
 <i>Originals :</i>	
N. Umemoto, et al. : Relationship between the amounts of energy and water intake and physical function in care home residents.....	51
 <i>Case reports :</i>	
T. Sawada, et al. : AYA-generation lung cancer in a patient presenting with spontaneous pneumothorax : A case report	59
M. Morimoto, et al. : A case of myasthenia gravis induced by nivolumab	65