

# 日本医科大学医学雑誌

第19巻 2023年2月 第1号

目次

INDEX

● 特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制〕		
巻頭言	鈴木 俊治	2
総論	鈴木 俊治	3
産科救急（母体救急・胎児救急）	倉品 隆平	7
安全で快適な分娩を目指して～日本医科大学武蔵小杉病院での無痛分娩導入～	角田 陽平 他	10
知っておきたい最近の「出生前検査」をめぐる状況	川端伊久乃	15
あたらしい家族に、はじめから寄り添い、ずっと支える～新生児医療の立場から～	島 義雄	20
● 橘桜だより		
しあわせキャリア支援センターの現在と未来	土佐眞美子	28
● グラビア		
永続する形態異常を残しうる乳児血管腫に対する早期治療介入の重要性	西本あか奈 他	30
● 綜 説		
糖尿病薬物治療の新展開	岡島 史宜	32
がん等の身体疾患で死別した遺族に医療従事者が実施する心理社会的介入研究	浅井真理子	42
● 話 題		
脳一腸一腸内細菌軸と過敏性腸症候群	眞野あすか 他	53
● 関連施設だより		
地域に密着した病院を目指して	齋藤 整	54
● JNMSのページ		
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 3 Summary		56
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 4 Summary		59
● 会 報		65

# 令和5年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和5年2月15日

会 員 各 位

日本医科大学医学会  
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

## 1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、本会会員歴3年以上、満45歳以下とし、個人またはグループとします。

## 2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ<sup>\*1</sup>を含む）に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

## 3. 締切期日 令和5年5月15日（月）

## 4. 申込先 〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医科大学医学会事務局<sup>\*2</sup>

## 5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。  
（授賞内定期日は令和5年7月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授与式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。  
（授与式は、9月2日（土）に開催予定の「第91回日本医科大学医学会総会・学術集会」にて行う予定です。）
- (3) 総会・学術集会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

<sup>\*1</sup> 書類は、本会ホームページから出力してください。

（<https://www.nms.ac.jp/ma/>）

<sup>\*2</sup> 原本は、日本医科大学医学会事務局（大学院棟地下1階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 小久保  
電話 03-3822-2131（内線5111）  
FAX 03-5814-6765  
E-mail manms@nms.ac.jp

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（1）〕—



## 巻頭言

鈴木 俊治

日本医科大学女性生殖発達病態学

日本医科大学武蔵小杉病院は、1937年に日本医科大学付属丸子病院として開設され、2006年に地域密着した現名称にかわり、そして、2021年9月に現在の新病院に移転しました。武蔵小杉病院は、若い人たちに人気のタワーマンションが連立する川崎市中原区において、安全で質の高い医療を提供する診療科17科（許可病床数372）の地域中核病院です。救命救急センター（CCM）や集中治療室（ICU/CCU）を擁するだけでなく、新生児集中治療病床（NICU）15床を要する地域周産期母子医療センターとして、出産前後の母体および胎児・新生児・小児に対して高度で専門的な医療を提供できる機能も整備されています。さらに、小児外科手術が必要となった場合も、常勤の専門医と連携して対応することが可能です。

妊娠・分娩・育児期の医療およびケアは、安全性と快適性のバランスが重要です。わが国の分娩の約半数は、快適性を求めて診療所で行われているのが実状です。確かに全妊娠の60～70%は、医療介入が全くなくとも無事に経過して自然分娩となりますが、一方、いつでも誰にでも予期せぬ急変となる可能性が潜んでいます。そして、わが国の周産期を取り巻く環境自体が、ハイリスク妊産婦の増加やニーズの多様化、さらには

産婦人科医・新生児科医の不足等によって、多くの課題が山積しているのが実状です。そのような背景のもと、周産期母子医療センターが各妊産婦の安全性と快適性を保証できるためには、急変に対して「備える」医療体制の確立が必須であり、そのためには、周産期合併症や異常に対するシミュレーションを繰り返して実施し、地域の診療所等のバックアップを十分に賄える体制の構築等が求められます。

日本医科大学武蔵小杉病院では、新病院に移転するにあたって、周産期母子医療センターとして地域中核病院に求められる役割を改めて意識した診療体制を構築しました。今回、その中心となったスタッフに、「周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制」というテーマで、新病院医療体制を例にあげながら、主として産科救急、無痛分娩、出生前診断、そして新生児医療という視点から、わが国の周産期医療の展望を概説してもらうことを企画しました。

新病院の医療体制を文章化することが、これからの周産期・小児医療を担う世代の道標となり、未来につながる周産期・小児医療の確立および母子の心身の健康に貢献できることを願っております。

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（2）〕—



## 総論

鈴木 俊治

日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科

## はじめに

2018年に、成長過程にある子どもおよびその保護者、ならびに妊産婦に対して、必要な成育医療を切れ目なく提供するための施策を総合的に推進することを目的とした理念法である「成育基本法」が成立した。成育医療とは、妊娠・出産・育児に関する問題等を包括的に捉えて適切に対応する医療、保健、これらに密接に関連する教育、福祉などに係るサービスであり、本法の基本方針では、相談支援や健診等を通じて将来の妊娠のための健康管理に関する情報提供を推進するとともに、妊娠期から産後育児期における母と子の関係性を重視した母子の健全な成育過程形成に資するような体制整備を図ることが掲げられている。

妊娠・出産・育児期は、女性の一生において心身の不調がおこるリスクが最も高い時期のひとつである一方で、自分よりも大切な存在を体内に宿した女性が改めて自身の健康や人生を見つめ直すよい機会でもある。周産期医療は、この時期に母子に起こりうる現象や疾患に対して連続的かつ総合的に支援していくことを目的としており、本領域に関連した多職種が連携することによって、妊産婦の心身の支援を行うことからスタートする。

現在、妊産婦の高年化がすすみ、ハイリスク妊娠・分娩（＝母子のいずれかまたは両方に重大な予後が予想される妊娠・分娩をいい、医学的ハイリスクおよび社会的ハイリスクに分類される）が増えてきているのが実状である。これらを背景として、わが国の周産期医療における課題や展望について、日本医科大学武蔵小杉病院をはじめとした日本医科大学関連病院での取り組みを例にあげながら概説する。

## 母子のメンタルヘルスケア

「成育基本法」の理念からも、周産期医療の喫緊の課題は母子のメンタルヘルスケアである。

例えば、2005～2014年の東京都23区の妊産婦（～産後1年未満）の自殺の実態を異常死から検討した調査結果によると、10年間の妊産婦の自殺は63件であっ

た<sup>1</sup>。妊娠中の自殺者は23人で、うち12例が妊娠2カ月に集中し、一方、自殺した産婦は40人で、産後3～4カ月に自殺のピークを認めた。妊娠中の自殺は予期せぬ妊娠等の社会的経済的問題が内在していることが多く、産後は分娩後の生活が日常に戻り、周囲のサポートが薄くなる頃に一致していた。また、例えば出産後1年未満に自殺した女性の6割に精神疾患の通院歴があり、その半数が産後うつ病であった。うつ病をはじめとしたメンタルヘルスに問題を抱えている女性は自ら受診したり支援を求めたりしないことが特徴である。とすると、精神疾患合併妊産婦はデータ以上に存在していたことになる。東京の自殺した妊産婦数を外挿しただけでも、妊産婦10万人のうち8.7人が自殺で亡くなっていた計算となり、これは年間妊産婦死亡数の1.5～2倍に相当することから、周産期医療としての妊産婦メンタルヘルスケアの重要性が再認識されることとなった。

周産期のうつは、妊娠・出産・育児を契機として、十分な支援がないと誰にでも高頻度（10～15%）で発症する。ほとんどが軽症例で適切な支援があれば産科医療機関における多職種連携のみで重症化を予防できることが知られているが、一旦重症化すると、妊娠・授乳期であっても薬物療法や入院管理等が必要となる<sup>2</sup>。その臨床的特徴として、前述したように彼女たちは決して自ら支援を求めて来ないばかりか、特に精神障害の既往がなければ抑うつ状態の自覚にさえないことがある。そのため、彼女たちに対して、医療者側から、主としてエジンバラ産後うつ病質問票（Edinburgh Postnatal Depression Scale：EPDS）などのツールをコミュニケーションあるいはスクリーニングに活用した積極的なアプローチを実施することが勧められており、EPDS使用が産婦健康診査助成を行うための必要条件としている市区町村も多い。

日本医科大学各付属病院や関連病院においても各々の時期に合わせてEPDSを活用し、妊産婦のメンタルヘルスの不調に関する要因を傾聴して解決策を話し合い、必要があれば地域行政機関や精神科につないでい



図1 産科病棟のナースセンターに設置されている胎児心拍数陣痛図モニタ



図3 緊急帝王切開移送シミュレーション（旧病院にて撮影）



図2 総合医局内に設置されている胎児心拍数陣痛図モニタ



図4 日本医科大学武蔵小杉病院の分娩室と手術室をつなぐ廊下

る。

将来的には、育児に対する十分な支援がないことからメンタルヘルスの不調や育児不安等を抱える母子を対象として、母親の心身のケアや育児サポートを実施する産後ケア（事業）に対して、大学病院として参画できるかを検討している。

#### 安全と快適性を考えた妊娠・分娩管理

胎児心拍数陣痛図（cardiotocography：CTG）は、1958年にEdward Honによって発明された胎児の状態をリアルタイムで評価する分娩管理の必須アイテムである。世界中で分娩中の胎児および母体管理の場で用いられており、日本でも、ほぼ100%の分娩で使用されている。現在、日本産科婦人科学会では、CTG所見の判読を5段階レベル法に定めて、経膈分娩の継続の可否や急速遂娩の判断基準等としての使用を推奨している。今後は、AI（artificial intelligence）等を用いた判読のコンピュータ化が期待されている分野でもある。

特に分娩中の急変は誰にでも起こり得ることであり、一方、いつ発生するのかも不明である。そのため、

日本医科大学武蔵小杉病院では、分娩監視装置からの母体・胎児情報を集中監視できるよう、産科病棟（図1）のみでなく、産科外来、総合医局（図2）、および当直室にモニタを設置し、迅速な評価ができるようにしている。もちろんすべての電子カルテからも閲覧可能である。

現在、周産期母子医療センターに対しては、例えば胎児機能不全（かつての胎児仮死）が発症した場合、麻酔科・新生児科医等を緊急招集して帝王切開等で児を娩出・蘇生できるような準備を、おおよそ30分以内でできることが施設基準としても求められている。日本医科大学武蔵小杉病院の周産期フロアー（4F）は、このことを意識した設計となっており、分娩室は手術室や新生児病棟と隣接して、緊急時は直ちに新生児科医や麻酔科医が駆け付けたり、妊産婦を特別な導線で手術室に移送したりできるような構造となっている（図3）。さらに、胎児機能不全発症時の連絡網の確認や分娩室等から手術室への搬送に関するシミュレーションを繰り返し実施している（図4）。

一方、母子ともに無事であることが担保される「安全性」と比較して、分娩の「快適性」については定義が難しい。安全からくる安心感が快適なのか、医療介入がない方が快適なのか、あるいは、無痛分娩で陣痛

を緩和することが快適なのか等様々な状況が考察されるが、最終的には妊産婦と医療者とのコミュニケーションに基づいた個々に合わせたケアの提供が快適性につながるものと考えられている。

日本医科大学武蔵小杉病院では、快適な分娩への選択肢のひとつとして、麻酔科医と協働した「計画無痛分娩」を2021年4月より実施している。無痛分娩は、2017年頃の無痛分娩の事故を扱ったマスコミ報道によってあたかも危険な出産法だという誤解を受けたが、実際には分娩中の高血圧を予防でき、また、妊産婦の陣痛に対する恐怖やストレスを軽減させる効果を持っている。他の付属病院でも計画無痛分娩を開始、あるいは準備を進めているが、快適な無痛分娩を安全に実施するためには、麻酔科医・助産師と繰り返して事例検討やシミュレーションを行ったうえでの急変に対する「備え」が重要である。

### 周産期救急搬送システム

総分娩数の約半分が診療所で行われているわが国において、周産期救急搬送運用システムの確立は重要である。10年以上前に発生した‘妊産婦たらい回し事例’を教訓として、診療所や一般病院から周産期母子医療センターへの救急搬送は急速にシステム化され、近年は比較的円滑な病診連携等が取れるようになってきている。前項とも関連するが、周産期救急においては、異常等の発見や診断から処置開始までの時間をできるだけ短くできるように、緊急時連絡経路の確認やシミュレーションおよび周辺の分娩機関との情報交換や提携等、日頃から速やかに周産期搬送できるための体制づくりに取り組むこと等が推奨されている。

東京都においては、通常の周産期搬送システムに加えて、胎児救急搬送システムや母体救急搬送システム（ルール）が定められている。前者は、胎児の緊急性が高い常位胎盤早期剥離（疑い）や妊娠37週未満の胎児機能不全等の場合で、依頼があれば、周産期母子医療センターでは、たとえNICUが満床であっても、手術室が空いている限りまず受諾し、それから院内での対応策を考えるというルールであり、後者は、緊急に母体救命処置が必要なケースを対象として、当番となった施設は必ず搬送を受け入れる「スーパー母体搬送」と呼ばれるシステムである。胎児救急搬送システムについては、日本医科大学関連病院である葛飾赤十字産院（現・東京かつしか赤十字母子医療センター）が当初より採用し、常位胎盤早期剥離等の搬送依頼があれば即時に受諾し、妊婦を手術室前室まで救急隊に搬送してもらい、超音波検査で胎児心拍が確認されればそ

のまま移床して帝王切開の準備を行っている。以降、病院到着から5～20分の間に児を娩出して蘇生を開始できることが可能となった<sup>3</sup>。

神奈川県においても、東京都のシステムに準じて県内を6ブロックに区分し、各々機能別に「基幹病院」、「中核病院」、そして「協力病院」を指定し、分娩時の予期できない急変等に施設間搬送を原則とした対応を24時間体制で確保している。日本医科大学武蔵小杉病院は、川崎地区の基幹病院である聖マリアンナ医科大学病院を補完し、中等症以上の患者を中心に原則として24時間体制で受け入れる中核病院として機能している。

産後母体搬送の主たる疾患は産科危機的出血である。産科危機的出血の治療におけるIVR（Interventional Radiology）の認知度は近年高くなっており、日本医科大学各付属病院をはじめとして、多くの総合病院での施行数が増加してきている。2021年にフィブリノゲン製剤の使用が産科危機的出血にともなう後天的フィブリノゲン血症に対して保険適用となり、「産科危機的出血対応指針2022」も改訂されたことから、スムーズな搬送体制の構築に向けた周辺の分娩機関とのコンセンサスの再形成が必要と考えられる。

### 周産期カンファレンスとプレネイタルビジット

リスクのある児の院内出産が予想・決定されると、母親となる妊産婦の不安を解消して安心した育児にかなげるために、予約制で新生児科・NICUによる出生前保健相談が実施される。妊産婦は、NICUへの訪問によって、出産後の児の状態やケアをイメージすることができるだけでなく、NICUスタッフとの信頼関係を出産前から築くことが可能になり、さらには母子関係の確立をスムーズにすることができるようになる。

日本医科大学武蔵小杉病院や東京かつしか赤十字母子医療センターにおいても必須のケアとして実施されているが、適切な時期に効果的なプレネイタルビジットが行われるためには、児の疾患や治療方針についての多職種間の共有が重要であり、産科および小児科病棟間での連携が求められる。

例えば、日本医科大学武蔵小杉病院では毎週月曜日の午後5時から周産期カンファレンスと称して産科および新生児科、症例に応じて小児科や外科と合同カンファレンスを実施し、注意が必要な妊産婦や新生児に対する情報を共有し、症例によっては治療方針決定の場としている（図5）。



図5 周産期カンファレンスの様子

### 出生前診断

これまで出生前検査について妊婦に積極的に情報を提供することが否定されてきたわが国において、多くの妊産婦が出生前検査について十分な支援を得られてきていないのが実状であり、そればかりか、医療者さえも出生前診断の進歩に追いつけていない印象がある。

2013年より臨床試験として開始された母体血中 cell-free DNA を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査 (Non Invasive Prenatal genetic Testing: NIPT) に対する厚生労働省専門委員会報告書を踏まえて、日本医学会によって2022年からNIPT認証制度の運用等が開始されることとなり、初年度は日本医科大学付属病院および武蔵小杉病院が基幹施設として認定された。

これまで、システムが確立されていないことから無認可施設等や一部の産科施設で不十分な説明のままの非確定的検査実施であるNIPTの実施が放任されてきた状況と比較して、妊産婦やパートナーの知る権利や選択権に対してより正確な情報提供がなされるという利点が保障されるものとなった。一方、彼女たちのメンタルヘルスケアについてはいまだ不十分であることに十分配慮したカウンセリングが必要である。

一方で、着床前遺伝子検査法の進歩は、不妊症および不育症に悩む夫婦が妊娠成立の可能性の向上や流産の回避につながる可能性が期待されている。そのなかで、着床前遺伝子異数性 (Preimplantation genetic testing for aneuploidy: PGT-A) 検査は、体外受精で採取し胚盤胞に発育した受精卵の一部から染色体の本数を調べる検査であるが、日本医科大学付属病院でも特別臨床研究が実施されてきた<sup>4</sup>。現在、着床前遺伝的

検査法に関する見解・細則が固まったことから、生殖補助医療に関して十分な実績を有すること等を施設要件として、先進医療としての保険適応に向けた臨床研究施設認定が進められている。

### おわりに

かつては助産師の旧称であった産婆に助けられていた出産は、ハイリスク妊産婦の増加以上に進歩した診断・診療技術によって安全に行われるのが当然と考えられ、さらには個々に合わせた快適性が求められることが一般的となってきた。一方で、不確かな情報の氾濫や過剰が妊産婦の不安を煽り、さらには、近年の核家族化、地域コミュニティの希薄化、妊娠の高年化や貧困家庭の増加等によって妊娠中から心身の支援を必要とする妊産婦の割合は増えてきている。

これらを背景として、すべての母子関係が健やかに育まれていくよう、「成育基本法」の理念に基づいた連続的かつ総合的なケアを提供できるような他科・多職種との連携、さらには病診・病病連携に努めていくことが周産期医療にかかわる私たちに一層求められているのが実状である。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. 竹田 省: 妊産婦死亡“ゼロ”への挑戦. 日産婦誌 2016; 68: 1815-1822.
2. 鈴木俊治: 周産期メンタルヘルス診療指針 2017. 日産婦誌 2018; 70: 2265-2268.
3. 鈴木俊治: 常位胎盤早期剥離症例における「胎児救急」搬送. 日産婦誌 2015; 67: 2074-2076.
4. 竹下俊行: PGT-A はわが国の不育症診療を変革するか. 日本生殖医学会雑誌 2022; 65: 223.

(受付: 2022年7月19日)

(受理: 2022年7月19日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（3）〕—



## 産科救急（母体救急・胎児救急）

倉品 隆平

日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科

日本医科大学武蔵小杉病院は2021年9月1日に新病院に移転致しました。4階には産科病棟とLDR5つ、同じフロアにNICU、手術室、ICUが配置され、分娩室から手術室、NICUへの動線が同じフロアに位置しており、まさに周産期医療に重点を置いた設計となっております。当院は救命救急センターを要する地域周産期母子医療センターであり、神奈川県川崎市の周産期医療の中核施設として新たに始動しました。当院の周産期医療の体制は、鈴木俊治教授以下15名体制で、24時間365日ハイリスクを含めた分娩管理や、県内医療機関からの母体搬送を受けています。新病院に移転してから分娩件数も増加し、年間分娩件数は約900件、母体搬送受けいれ数も60件となっております。神奈川県内でもトップクラスを誇ります。ローリスクの分娩から、周産期母子医療センターとして、妊娠高血圧症候群、前置胎盤、多胎妊娠や合併症を持った妊婦さんの周産期管理など、ハイリスク症例も非常に多くなってきています。リスクの有無にかかわらず、妊娠・出産では時に状況が急変し、安全な出産と母児の救命のために迅速な対応が必要になることがあります。わが国における周産期医療体制の変遷から当院での産科救急への体制や取り組みについてご紹介させていただきます。

わが国の妊産婦死亡率は世界的に見ても非常に低く、日本は世界中でも最も安全に出産ができる国になりました。2010年からわが国の妊産婦死亡数は40~60人を推移していましたが、2020年は31人、2021年には35人と40人を下回っています。厚生労働省の発表では、妊産婦死亡率は1950年に176.1（出産10万例あたり）であったものが2020年には3.2まで低下し、世界でもトップクラスとなっております。この中で、わが国における妊産婦死亡の原因は長らく分娩後異常出血が約1/4を占め、原因疾患の第一位でした。これは脳出血、肺血栓塞栓症が妊産婦死因の上位となっている欧米とは対照的です。これは、日本の分娩の約半数が一次施設で行われているという、世界でも例を見ない周産期医療体制によるものと考えられてきました。有床診療所での分娩の割合が多いため、妊産婦急変時に

高次医療機関への搬送に時間がかかったり、病態を過小評価して対応が遅れたりするケースがあります。しかし、ここ10年ほどで、妊産婦死亡の原因疾患の割合として分娩後異常出血が減少し、脳出血や肺血栓塞栓症、感染症が増加しました。ただ、2020年から2021年にかけて再び分娩後異常出血の割合が増加しています。わが国では年々分娩件数が減少して少子高齢化が大きな問題となっておりますが、分娩総数が減少しても妊婦の高齢化、生殖補助医療による妊娠の増加、合併症を持った妊婦の増加など、産科に関わる医療従事者が急変・重症症例を対応しなくてはならない機会は減少していないのではないかと思います。一方で、世界で最も安全にお産ができる国、となった結果、社会全体でお産が安全に行われるのは当然と考えられるようになり、貴重なお産を快適に満足のいく形で経験したいという人が増えてきています。また、インターネットの普及により情報が氾濫し、正確でない情報によって誤った思い込みをしてしまったり、結果が悪かった場合に医療機関への不信となりトラブルとなるケースも少なくありません。そうした中で2006年2月、福島県立大野病院の産科医が逮捕されるという事件が起きました。前置癒着胎盤の帝王切開で出血多量により妊婦が亡くなるという痛ましい事例でした。しかしその後、執刀医が業務上過失致死と医師法違反の疑いで逮捕されるという事件に発展したのです。医療行為に対して刑事罰が適用されたという、われわれ産婦人科医にとっても衝撃的なことであり、ベストを尽くして医療行為を行っても、結果が悪ければ刑事罰となり犯罪者にされてしまうかもしれない、ということから、産科医不足に悩む地方の病院では、産科医療に対して萎縮することとなり、分娩取り扱いを中止する医療機関が相次ぎました。さらにこの年の8月に奈良県町立大淀病院事件が起きます。分娩のために入院した女性が頭痛を訴え意識消失し、高次医療機関に搬送を受け入れ要請を行ったものの、18の医療機関に受け入れを断られ、数時間後に約60 km離れた大阪府の国立循環器病センターが受け入れたものの、患者は脳出血にて死

亡しました。この事件がマスメディアで報道され、「妊婦のたらい回し」「搬送拒否」という言葉が注目を浴びてしまうこととなりました。しかしこの奈良県での事例は「地方で産婦人科医が不足して起きたこと」という捉え方をされていました。しかし、2008年に東京都立墨東病院において、脳出血の妊婦が産科医不足のため当初搬送受け入れを断られ、都内で複数の周産期母子医療センター、大学病院に受け入れを断られた結果、妊婦死亡に至ったという事例が発生しました。この報道によって、わが国における周産期医療の危機が地方でなく東京にも生じていることが広く報道され、多くの人たちが、「お産は安全」「日本では安全に出産ができる」と当然のように思っていたことが、そうではないという衝撃となり、妊産婦死亡というニュースに対しての一般の関心が高くなりました。

これら以降、妊産婦死亡を防ぐために各自治体での周産期救急への体制整備が進み、それまで敬遠されてきた「産科」に対して、救命救急、集中治療、麻酔、脳神経外科、放射線科など他科の医師が周産期救急に積極的にかかわって下さるようになりました。昨今の生殖補助医療の進歩などにより、高齢の方、内科合併症をもった方など、以前には妊娠出産を諦めなければならなかった方が出産できるようになりました。その一方でハイリスク妊婦が増え、周産期管理に難渋するケースが増えたのも事実です。言うまでもなく妊産婦が内科合併症を持っている場合や、出血性ショック、脳卒中、肺血栓塞栓症、敗血症などの重篤な疾患を発症した場合には産婦人科医だけで救命することはできません。

先ほど述べた日本全国での妊産婦死亡が起こった2008年頃までは、妊産婦の急変や重症症例に対して産婦人科と救命救急科との垣根は高いものがありました。「妊婦は特別」「妊娠中・産後は産婦人科に任せる」このような暗黙の了解が数多くの病院の中であったのではないかと感じていました。しかし、様々な事案がマスコミに多く報道された結果、日本全国で妊産婦死亡を防ぐために様々な取り組みがなされるようになってきました。その取り組みの一つがシミュレーション教育システムであります。従来救急、心肺蘇生の領域においては、BLS・ACLS・ICLS、外傷領域ではJATEC・JPTECなどがあります。産科領域においても母体救命を目的としたシミュレーション講習が開催され、現在では日本全国に広がっています。日本医科大学産婦人科学教室においても、産科医のみならず助産師、看護師、そして救命救急センターや麻酔科の先生方とも一緒に母体救命のシミュレーションコースを開催してきました。

重症な母体を救命するためには、妊婦さんに日々接している産科医や助産師がいかに異変を早く察知できるか、急変時にいかに対応できるのか、にかかっていると思います。産科のみならず、多くの妊産婦の急変や死亡は振り返ってみると、急変の前に何かしらの早期警告サインを発していることが多いことが分かっています。そうしたわずかな重症化の前の異変に気づいて介入し重症化させないことが、妊産婦を守る重要な点です。そのためには、産科医・助産師はどうしても経陰的な産科診察に集中しがちで、意識レベルや呼吸を診ることが苦手です。そういったバイタル異常の早期発見に努め、全身管理を行えるようになることが母体救命への第一歩になります。

しかしながら急変の早期発見、医療介入を行っても全身状態が重篤化することはあります。生命にかかわる重篤な状態となった妊婦の救命や、さまざまな合併症を有する妊婦さんを管理するには、産婦人科医のみでは不可能です。産婦人科医そして助産師は出血性ショックや意識障害、気道・呼吸管理は不得意です。これらの全身管理は救命救急医、集中治療医、放射線科医、合併症の専門の診療科医師など多くの診療科と密接な連携を取ることが必要不可欠です。一方で産婦人科以外の医師は「妊婦」に対しての抵抗があることも事実です。産婦人科医が他科の先生を含めた他職種と日常よりコミュニケーションをとり、救命救急科の先生には産科のことを理解していただく、ということが重要なことです。日常から産婦人科医と救命救急医などの他職種が同じテーブルで議論し、シミュレーションを行って、産科の特殊性や病態について相互理解を深めていくことが、重症妊婦の救命に繋がることだと思います。武蔵小杉病院女性診療科・産科ではまずは多職種間のコミュニケーションを大切にしています。産科における母体急変時の対応として、新病院に移転して間もない2021年11月28日に、日本母体救命システム普及協議会J-CIMELS (<https://www.j-cimels.jp>) 公認ベーシックコースを開催致しました。受講生は院内の産婦人科医、助産師、麻酔科医が参加しました。このシミュレーションコースは、分娩室で妊婦が急変したというシナリオを通して、初期対応から全身管理を含めた管理を学ぶコースです。インストラクターには必ず救命救急医が参加することがコース開催の条件となっていて、受講生を含め、産婦人科医と救命救急医が妊婦の急変対応について議論することができる貴重な場です。コロナ禍でなかなか対面での講習会を開催するのが困難な状況ではありますが、今後も定期的な開催を予定しています。

また、当院ではこのシミュレーションコース以外に

も若手を中心として、超緊急帝王切開や、分娩後異常出血、無痛分娩時の母体急変対応など、産婦人科医、助産師、麻酔科医、新生児科医などとの多職種合同シミュレーションを定期的に開催し、院内連携の強化に力を入れています。分娩進行中に胎児の状態が急変し、超緊急帝王切開が必要となった場合、当院では「Grade A 帝王切開」としてはいますが、胎児救命のため迅速な決断と安全確実に手術を行うことが必要になります。当院では、産婦人科医が「Grade A」と宣言すれば麻酔科医、手術室スタッフ、新生児科医が「適応疾患が何であれ、可能な限り早く帝王切開が必要な状況であり、麻酔方法は通常の脊髄も膜下麻酔ではなく全身麻酔で行う」ことを共通認識としています。いつ起きるかわからない緊急事態に迅速に対応するため、妊娠中期にすべての妊婦から超緊急帝王切開の説明と同意書を取得しています。胎児の救命のため、帝王切開を決定してから10分程度での胎児娩出を目標に、連絡網や手順の確認を行う院内シミュレーションを定期的に行っています。また、分娩時異常出血に対するシミュレーションも行っています。分娩後の急激な多量出血に迅速に対応するためのシナリオ作成を行い、分娩時の出血に対するオキシトシン投与や止血剤、輸血、産科的止血手技の確認に加え、急変時のコミュニケーションや、医師のリーダーシップなどのノンテクニカルスキル向上を目指しています。

当院は370床の病院であり、診療科を超えた風通しが非常に良好で、超緊急帝王切開も手術決定から胎児娩出まで約10~15分で可能な体制となっています。また、他院からの重症症例の搬送受け入れに関しても、救命救急センターの先生方と連携し、迅速な受け入れ体制を整えています。また、大量出血などの際には放射線科のInterventional Radiology (IVR) 専門医による動脈塞栓術や、大動脈内バルーン留置による止血 (Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA)) などに対応して下さっています。

さらには、最近のわが国の妊産婦の大きな問題は、メンタルヘルスケアです。先ほどまで述べた妊産婦死亡の定義は、妊娠中または妊娠終了後満42日未満の女性の死亡で、妊娠の期間および部位には関係しないが、妊娠もしくはその管理に関連したまたはそれらによって悪化したすべての原因、というのが定義です。しかし産褥1年までの死亡原因を見ると、自殺が第一位というデータがあります。当院も様々な精神疾患を有する方を管理しています。精神科医やリエゾン認定看護師とも連携し、妊娠中から産後まで不安を抱える妊婦さんと家族に対して、切れ目のない支援を行い、ケア

を行っています。大学病院でありながら、他科との連携が迅速に行えるのが、日本医科大学の強みであります。

次に胎児救急への当院の体制ですが、当院の新生児集中治療室は新病院ではNICU15床、GCU6床と大幅に増床となりました。妊娠25週以降の新生児に対応可能です。先ほど述べた超緊急帝王切開を含め、ハイリスク分娩の際にも、必ず新生児科の先生が手術室で立ち会いをして下さり、迅速な児の蘇生、治療をして下さいます。毎週月曜日に新生児科との合同カンファレンスを行い、密な連携を取っています。当院のもう一つの特徴として、週1回行っている胎児超音波外来に、新生児科の島義雄教授が同席して下さる事かと思えます。胎児超音波外来は、胎児発育不全、先天性心疾患などがあり、通常の妊婦健診ではなく時間をかけて専門性高く胎児超音波を行って、診断と周産期管理の方針を決めていく外来です。お腹の赤ちゃんに何か異常があるかもしれないので詳しく超音波を見ていきましょうと言われると、妊婦さんやご家族は強い不安を抱えてこの胎児超音波外来を受診されます。その際に新生児科医と一緒に胎児超音波を担当し、産科医と一緒に赤ちゃんの状態や出生後に予想される治療・管理方法について説明をすることで、大きな安心に繋がっています。

武蔵小杉病院が新病院になって旧病院時代よりもさらに周産期母子医療センターとして充実した医療を提供できているのも、新病院において周産期医療に非常に力を入れた設計をして下さった事が非常に大きな点で、心より感謝を申し上げます。また、診療科、職種を超えて産科医療にご理解ご協力を頂いているすべての皆様に御礼を申し上げます。また、地域の中核病院としての責任を全うするため、多忙な中でもハイリスク症例の搬送を何とか受け入れるために日々奮闘している女性診療科・産科の医局員を非常に誇りに感じています。今後も更なる発展とすべての妊婦さんに安全安心な分娩を提供できるよう努力して参りたいと思います。今後ともご指導ご鞭撻の程よろしくお願い致します。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

(受付 : 2022年12月15日)

(受理 : 2022年12月16日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（4）〕—



## 安全で快適な分娩を目指して ～日本医科大学武蔵小杉病院での無痛分娩導入～

角田 陽平<sup>1</sup> 大角 真<sup>2</sup> 鈴木 俊治<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科

<sup>2</sup> 日本医科大学武蔵小杉病院麻酔科

### 緒言

近年、わが国において無痛分娩を希望する妊婦が増加しており、2009年に2.9%<sup>1</sup>だった無痛分娩が2017年には6.1%<sup>2</sup>まで上昇した。しかし、海外では無痛分娩はごく一般的な分娩様式であり、米国では70%以上の妊婦が区域麻酔を用いて分娩を行っている<sup>3</sup>と報告されている。米国においては産科麻酔を専門とする医師が院内待機もしくはオンコール待機となっており、24時間体制で区域麻酔の無痛分娩を提供していると言われる<sup>3</sup>。一方で、日本では無痛分娩を希望する妊婦が増加傾向であるものの、麻酔科医が絶対的に不足しており、病院での無痛分娩は5.1%とより低く診療所での無痛分娩のほうが多い現状である<sup>2</sup>。最近の傾向として、分娩について安全性だけではなく快適性についても妊産婦より求められており、妊産婦のニーズが多様化している中で無痛分娩が期待されている。しかし、無痛分娩は分娩の快適性が向上する一方で硬膜外麻酔による合併症や産科合併症のリスクがあり、安全な無痛分娩を達成するためには産婦人科医はもちろんのこと、麻酔科医や看護スタッフとの連携や日頃のシミュレーションが非常に重要である。当院では2021年9月より新病院開院にあわせ無痛分娩システムを立ち上げ運用を開始した。しかし、当院は産科麻酔を専門とした麻酔科医は常駐しておらず、計画分娩のみの無痛分娩で産婦人科医と麻酔科医の協力体制のもと無痛分娩を妊婦に提供している。本稿では当院での無痛分娩システム構築までの経緯、当院の無痛分娩の現状、今後の課題について報告したい。

### 当院での無痛分娩システム構築までの経緯

川崎市の分娩可能施設で総合病院における無痛分娩は当院立ち上げ前で2病院のみしか対応されておらず、地域における妊婦の無痛分娩ニーズも増加していた。それゆえに、日本医科大学武蔵小杉病院での無痛分娩立ち上げの機運が高まっていた。そこで、無痛分

娩システムを構築するために、立ち上げチームを産婦人科、麻酔科、助産師から代表者を選出し、連携を密に行う体制を形成した。2020年7月に立ち上げチームを発足させ、無痛分娩システムを構築するために必要な事柄を議論した。無痛分娩の安全な実施のために必要な施設の体制については産婦人科ガイドラインで明確に示されており、人員体制の構築、無痛分娩実施のためのマニュアル作成、危機対応シミュレーションの実施、無痛分娩の説明書・同意書の作成、産婦の麻酔合併症対応のための設備と医療機器、救急用薬品と母体用生体モニターを整えることが記載されている<sup>4</sup>。そこで、チーム発足当初より上記に挙げたような準備を部署間でコミュニケーションを密にしながら行った。さらに、他院における無痛分娩の現状を見学した。具体的には産婦人科医のみが計画無痛分娩を管理し、トラブル時に麻酔科医も対応に参画するシステムを構築している総合病院と産科麻酔科専門医師が日中に従事し計画無痛分娩を行っている大学病院である。他院のマニュアルも参考にしながら当院での現状を鑑み、具体的な無痛分娩システムを構築した。

### 当院での無痛分娩

当院では無痛分娩を安全に提供するためにマニュアルに沿って、一律の方法で分娩管理を行っている。無痛分娩対象妊婦は妊娠38～39週で計画分娩としている。当院では夜間の当直人員が少なく、産婦人科医は2名、麻酔科医1名、分娩室助産師が4名で対応している。ゆえに、当院では24時間体制での安全な無痛分娩を提供することは困難と考えられ、計画分娩における無痛分娩システムを構築した。また、当院では硬膜外麻酔のみによる区域麻酔で無痛分娩を行い、Patient controlled epidural analgesia (PCEA) と Programmed intermittent bolus (PIB) で無痛分娩を管理している。PCEAは妊婦が疼痛を感じた時に自分でボタンを押し、薬剤が投与される概念で鎮痛を得るという目的に



Fig. 1 硬膜外麻酔副作用対応シミュレーションの様子



Fig. 2 多職種による無痛分娩カンファレンスの様子

において最も少ない合計投与量でコントロールでき<sup>5</sup>、薬剤による副作用も最小に抑えることができる。無痛分娩においてはPCEAをスタンダードな管理法として採用している施設が多い。しかし、PCEAは持続投与を行わないので妊婦に疼痛があってもボタンを押すことを躊躇したり、分娩が急激に進行すると突発痛をきたしやすく鎮痛のコントロールが困難になることがある<sup>6</sup>。そこで、当院ではPCEAのボタンを押さなくても一定の時間が経過したら硬膜外にボラス投与される仕組みであるPIBを導入し、鎮痛のコントロールを行いスタッフの負担軽減や妊婦の満足度上昇に役立っている。

当院の体制においては、無痛分娩にて陣痛促進剤投与当日に硬膜外カテーテル挿入処置を麻酔科医により施行し、テストドーズおよび初期鎮痛はカテーテルを挿入した麻酔科医により行われる。原則的に無痛分娩担当の産科医が立ち会い、その後の鎮痛の維持と管理は担当の産科医が行っている。また、分娩対応も無痛分娩担当の産科医が行っている。突発痛対応もフローチャートを作成し、状況別に産婦人科医が対応できるようにしている。さらに、午後に入る前に産科担当医と麻酔科医、担当助産師でミーティングを行い、コミュニケーションをとることでより安全に無痛分娩を行えるように努力している。定期的に産婦人科医と助産師向けにマニュアルの確認や副作用対応、無痛分娩の除痛に関する勉強会を開催し知識の再確認を行っている。また、院内において急変シミュレーション講習(産科大出血時のシミュレーション、Grade A帝王切開シミュレーション、硬膜外麻酔急変シミュレーション)を行い有事に備えている(Fig. 1)。そして、無痛分娩では吸引分娩や鉗子分娩のリスクが高まることも報告されているため<sup>7</sup>、院内で吸引分娩・鉗子分娩のシミュ

レーションも定期的に行っている。

入院前の無痛分娩説明は当初は専門外来を創設しカウンセリングを行うことを検討していたが、分娩数の増加に伴い対応が困難になったため説明動画を収録したDVDを作成し、外来にて視聴しさらなるケアの必要性や質問対応があればカウンセリング外来に案内することとした。また、コロナ禍により院内の面会制限で夫や家族への説明が困難であることも踏まえ当院の無痛分娩特設ページを作成し、説明動画がいつでも参照できるように配慮した。そして、無痛分娩プロトコルや副作用マニュアルも当院のホームページに無痛分娩専用Webページで、いつでも参照できるように公開している。

部署同士の連携と無痛分娩における問題点の見直しと解決のために月に1回のペースで産婦人科、麻酔科、看護部共同のカンファレンスを行っている(Fig. 2)。カンファレンスの結果、プロトコルの見直しと定期的に修正を行い質の高い無痛分娩の達成を目指している。

#### 無痛分娩が開始されてから起きた課題とその解決策

当院で2021年9月から無痛分娩を開始し、様々な課題が認められた。課題に対して、無痛分娩カンファレンスで産婦人科、麻酔科、看護部で解決策を協議したうえで、方針決定し、試行したうえでプロトコルの修正を行っている。主な課題と修正点について論ずる。

#### ①夜間の頸管拡張により夜間陣痛発来し、無痛分娩が導入できなかった事例

当院では夜間の硬膜外カテーテル挿入は原則的には対応していない。無痛分娩予定の妊婦は陣痛促進予定日前日に入院としているが、頸管熟化不良であれば当

院ではバルーンによる器械的頸管拡張を行っている。しかし、頸管拡張により夜間に陣痛発来し無痛分娩が導入できない事例が散見されたため、当院では頸管拡張の除外基準を決め熟化不良例のみに器械的頸管拡張を行うこととした。具体的には初産婦では Bishop score 7 点以上もしくは子宮口 3 cm 以上開大している場合とし、経産婦は明らかに人工破膜できる所見であれば器械的頸管拡張は行わないこととした。

#### ②経産婦において人工破膜後に急速に分娩進行し、除痛が間に合わない事例

経産婦において人工破膜後に急速に分娩進行し、除痛が間に合わずに分娩に至る事例も散見された。十分な除痛が達成されないまま分娩されると妊婦の満足度が低下する可能性も考慮し、対応を考えた。最近、Dural puncture epidural technique (DPE) による除痛方法が報告されている<sup>8,9</sup>。DPE は Combined spinal epidural analgesia (CSEA) の手技のように脊髄くも膜下麻酔用の針で硬膜穿刺を行うが、脊髄クモ膜下腔に薬剤投与せず硬膜外カテーテルを硬膜外腔の留置する手技である。DPE による無痛分娩は硬膜外麻酔単独の無痛分娩に比較して麻酔レベルが広がりやすく効果に左右差が出にくいメリットがあり<sup>9</sup>、CSEA に比べ血圧低下や胎児徐脈の出現、搔痒感の副作用が少ないと報告されている<sup>10</sup>。DPE により除痛効果がより早く発現するという報告もある<sup>11</sup>。最近の報告から当院では経産婦に対する硬膜外カテーテル挿入処置の際に DPE を行うこととした。DPE 施行により麻酔発現がより早くなっており、安全性と快適性を両立した無痛分娩管理を達成できている。

#### ③初産婦において日勤帯で分娩が終了せず、夜勤帯にまで分娩が継続した事例

初産婦において日勤帯で分娩が終了せず夜勤帯にまで無痛分娩が継続した事例があり、助産師および産婦人科医の負担が強いられた事例が散見された。できる限り日勤帯 (17 時まで) に分娩を終了するための方策として人工破膜の時間をできる限り早くすることを考慮した。最近、頸管拡張後の人工破膜を 1 時間以内に行うことでより早く分娩に至ることが示された研究が報告されていた<sup>12</sup>。そこでわれわれも初産婦においては人工破膜を日勤帯のはじめに行うこととしたところ、日勤帯での分娩終了をするケースが増え始めている。

#### ④硬膜外カテーテル留置後、日勤帯で陣痛発来せず夜間に陣痛発来した事例

初産婦において人工破膜後に陣痛発来せず、夜勤帯になってしまうことも散見された。当院において、夜勤帯の人員は明らかに少なくなり無痛分娩対応が困難になる。しかし、2 日目の陣痛促進剤投与日に当院では硬膜外カテーテル挿入を行っているため、カテーテル留置された状態であるため、できるのであれば妊婦の求めに応じて除痛を達成したいという意見もあった。そこで、麻酔科、看護部とも協議し対応策を練った。まず、分娩されなかった場合はカルテに無痛分娩を中止する旨を必ず記載し、就寝できる状況であれば PCA は行わない方針とした。しかし陣痛発来していなかったとしても産婦が痛みを訴え休息できない状況であれば産科当直医によりボーラスで局所麻酔薬を投与することを許容した。さらに、夜間に陣痛発来し、産婦が除痛を求めている場合は病棟夜勤看護師とよく相談し無痛分娩を許可されれば麻酔科当直医に報告の上 PCA を導入することを許可した。

無痛分娩は産婦人科医のみならず、麻酔科医、助産師、妊婦を交えたチーム医療の実践が重要であり他部署間のコミュニケーションを重視し運用している。そこで、コミュニケーションを円滑にするために前述のように 1 カ月に 1 回カンファレンスを行い課題の抽出とよりよい解決方法の検討をチームで行うこととしている。さらにシミュレーションも定期的に行うことによりチームの結束力を高めることや緊急対応の確認を行うことで安全性の向上を目指している。このように当院の産婦人科・麻酔科・助産師が他部署同士がチームを組み、一丸となって無痛分娩の質と安全性の向上のために努力している。

#### 産婦へのアンケート調査

当院では、産婦の満足度を測るために無痛分娩後のアンケートを行っており、より良い無痛分娩体制の構築のために利用している。アンケートの集計結果を示す (Fig. 3)。アンケートは 36 例で集計された。アンケートの内容は、無痛分娩の情報源、無痛分娩を決めた時期、無痛分娩を選択した理由、当院での分娩を選択した理由、硬膜外麻酔への不安、麻酔への不安と気持ち、無痛分娩の満足度について集計した。無痛分娩の情報源は主にインターネットや口コミサイト、SNS であり 50% を占めており、無痛分娩を決めた時期は妊娠後からが多い。無痛分娩を選択した理由は様々であったが、主に産後の体力回復の早さを期待したことが理由であり、前回出産が辛かった経験も関係してい

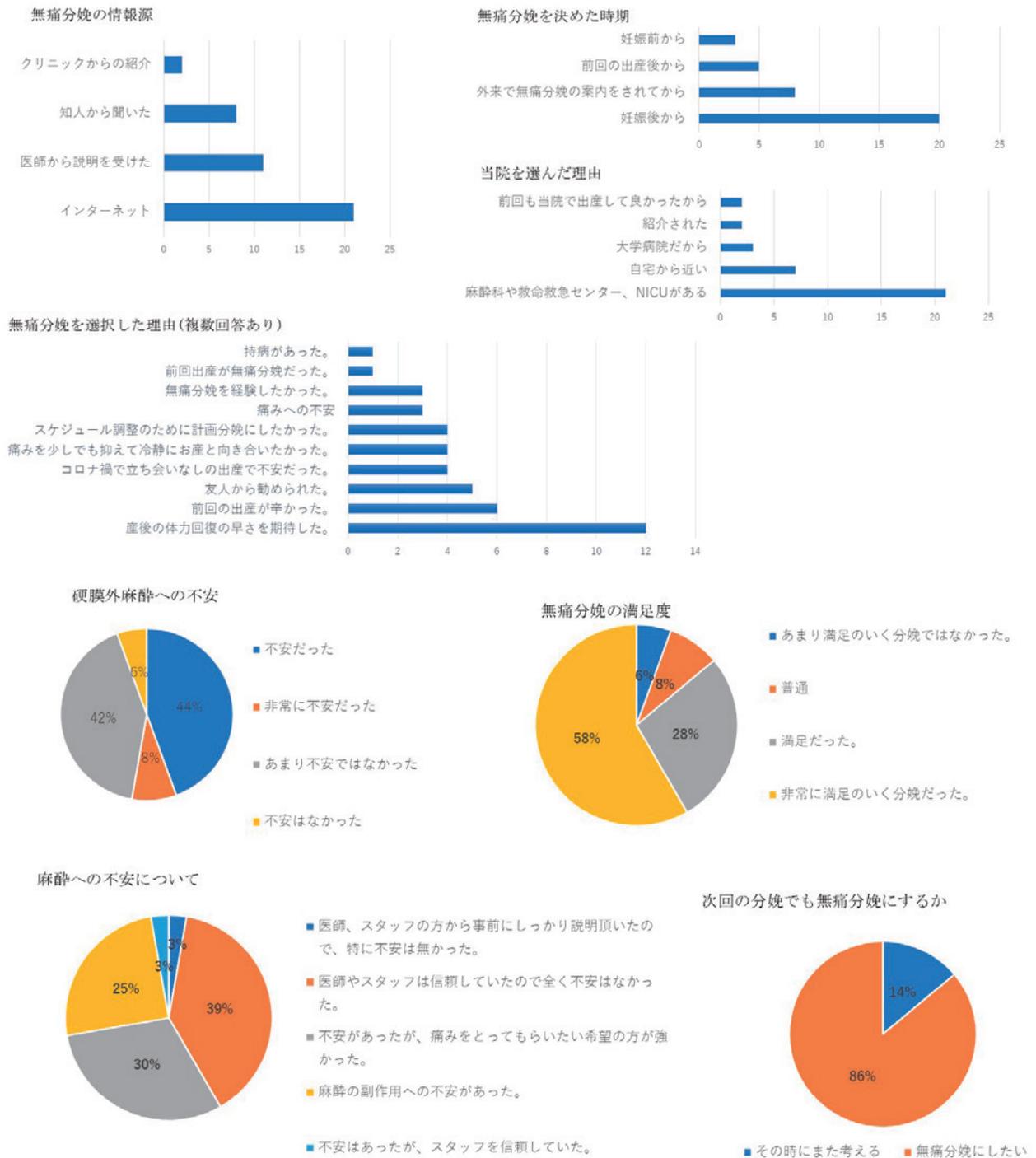


Fig. 3 当院での無痛分娩後の産婦アンケート (N=36)

ることも示唆された。当院を選んだ理由は主に施設が整っていることが要因であることが伺える。また、硬膜外麻酔への不安は52%で見られたものの、その気持ちは麻酔の副作用への不安が25%、そして不安はあるものの痛みをとってもらいたい希望が強かったり、スタッフを信頼している様子がアンケート結果から見て取れた。また、産婦の83%が当院の無痛分娩に対して満足しているという回答を得ていた。そして、次回の

分娩では無痛分娩にするかどうかについては86%もの産婦が無痛分娩希望であり、その快適性と安全性が両立できれば非常に満足度の高い分娩管理を達成できると考えられた。

アンケート結果から、よりよい無痛分娩の説明のためにウェブページをわかりやすく提示することや無痛分娩の安全性を強固なものにするための体制構築し、妊婦の不安に寄り添うことが重要であると考えられた。

### 今後の課題

妊婦のアンケート結果ではニーズをとらえ、おおむね満足度の高い無痛分娩を提供していると考えられる。しかし、今後より一層の安全性向上のために助産師・産科医・麻酔科医のスタッフ全体の体制強化のための教育、スタッフのモチベーションを上げるための取り組み、無痛分娩例数を増やすための院内体制の構築が課題として挙げられる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. Terui K: Comparison of the obstetric anesthesia practice between Japan and U.S.A. *Masui* 2009; 58: 1473-1475.
2. 日本産婦人科医会医療安全部会：分娩に関する調査。 [http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/12/20171213\\_2.pdf](http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/12/20171213_2.pdf). (2022年7月アクセス)
3. Traynor AJ, et al: Obstetric anesthesia workforce survey: A 30-year update. *Anesth Analg* 2016; 122: 1936-1946.
4. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.
5. Van der Vver M, Halpern S, et al: Patient-controlled epidural analgesia versus continuous infusion for labor analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2002; 89: 459-465.
6. Sia AT, Lim Y, Ocampo CM: A comparison of a basal infusion with automated mandatory boluses in parturient-controlled epidural analgesia during labor. *Anesth Analg* 2007; 104: 673-678.
7. Anim-Somuah M, Smyth RM, John L: Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour.

*Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD000331.

8. Cappoello E, O'Rourke N, Segal S, et al.: A randomized trial of dural puncture epidural technique compared with the standard epidural technique for labor analgesia. *Anesth Analg* 2008; 107: 1646-1651.
9. Bernards CM, Kopacz DJ, Michel MZ: Effect of needle puncture on morphine and lidocaine flux through the spinal meninges of the monkey in vitro. Implications for combined spinal-epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 853-858.
10. Chau A, Bibbo C, Huang CC, et al.: Dural puncture epidural technique improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and combined spinal techniques: A randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2017; 124: 560-569.
11. Song Y, Du W, Zhou S, et al.: Effect of dural puncture epidural technique combined with programmed intermittent epidural bolus on labor analgesia onset and maintenance: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2021; 132: 971-918.
12. Gomez Slagle HB, Fonge YN, Pfeuti CK, et al.: Early vs expectant artificial rupture of membranes following foley catheter ripening: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 724e1-724e9.

(受付：2022年9月28日)

(受理：2022年12月16日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学雑誌が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（5）〕—



## 知っておきたい最近の「出生前検査」をめぐる状況

川端伊久乃<sup>1,2</sup><sup>1</sup> 日本医科大学付属病院女性診療科・産科<sup>2</sup> 日本医科大学遺伝診療科

妊娠初期の産科外来でよくある会話です。「ご妊娠おめでとうございます。体調はどうですか？つわりとかは大丈夫ですか？」「なんとか大丈夫です。でも、高齢妊娠だからいろいろ心配で…。出生前検査とか受けた方がいいんですかね…」「どんなことが具体的に心配ですか？」「う～ん、なんか障害のある子とかだと…。高齢妊娠だから最後まで面倒みられないと思うし、仕事もありますし…。でも…受けるのも心配で…」

日本では少子高齢化が進んでいることは知られていますが、都市部で特にその傾向は顕著です。2020年のわが国の第一子の平均出産年齢は30.7歳、東京都では32.3歳、合計特殊出生率（1人の女性が生涯に出産する人数）は全国平均で1.36、東京都では1.15です<sup>1,2</sup>。出産された方の14人に1人は高度生殖補助医療からの妊娠であることも報告されています<sup>3</sup>。そして妊娠に至る背景は様々でも、妊娠がわかればお腹の赤ちゃんが健康で無事生まれて欲しいという気持ちはどの妊婦さんも同じです。

## 出生前検査とは

出生前検査とは、妊娠中に胎児に先天疾患があるかどうかを調べる検査です。先天疾患を持って生まれてくる新生児の頻度は3～5%と言われています。その原因として40%が多因子遺伝、25%が染色体疾患、20%が単一遺伝子疾患と言われています（図1）。

胎児に先天疾患があるかどうかの可能性を判断するものとしては、問診（先天疾患のリスクのある薬剤の使用や遺伝性疾患の家族歴の有無の聴取など）、血液検査（風疹やトキソプラズマ感染症などの抗体検査など）、胎児超音波検査、羊水や絨毛を用いた染色体検査などがあります。その中で明確な診断がつく検査が超音波検査と染色体検査です。

## 出生前検査と胎児超音波検査

超音波機器の性能の向上に伴い、胎児の身体構造についてはだいぶ詳しくわかるようになりました。従来、妊婦健康診査（妊婦健診）の際に行う超音波検査は、

胎児の大きさ、胎位、胎盤の位置などを見るもの（通常超音波検査）でしたが、妊婦健診の際に予想外に胎児の先天疾患がわかる場合もあります。日本産科婦人科学会は、産科の超音波検査には通常超音波検査と胎児の疾患を診断する胎児超音波検査の2つ別の目的の検査があること、できれば妊婦さんに超音波検査の目的・意義および異常発見時の告知範囲について説明し、文書で同意を得ることを推奨しています（図2）。妊娠11～15週ごろであっても、超音波検査でわかる先天疾患（無脳症、全前嚢胞症、単心室、臍帯ヘルニアなど）もあり、こうした産科の超音波検査についての説明や同意は、初診で超音波検査を行う前に確認するような流れになってきています。

武蔵小杉病院では、胎児超音波検査として妊娠20週前後と28～30週ごろに妊婦健診の際に、あらかじめ決めている胎児超音波所見の項目のチェックを行っています。そこで何か気になる所見があれば、胎児超音外来で超音波精査を行います。超音波精査は、産科医と新生児科医と一緒に担当しています。このため、妊婦は新生児科医から、出生後の児の管理方法、合併症や治療内容・期間などについて診断とともにすぐ説明を受けることができます（プレネイタルビジット）。先天性心疾患など疾患によっては、治療可能な病院へ紹介します。武蔵小杉病院は、小児外科があるため消化器や泌尿生殖器系などの外科的疾患についても対応可能です。先天性心疾患は付属病院で対応できます。

## 出生前検査（出生前遺伝学的検査）と妊婦の高齢化

卵原細胞は第一減数分裂の途中までを胎児期に行い、そこから長い休止期に入ります（原子卵胞）。思春期に入ると、原子卵胞の1つが選ばれてその後の減数分裂を開始し、卵子が形成されます。高齢妊娠では卵子の休止期間が長くなるため減数分裂がうまくいかず、染色体異常性を有する受精卵ができる割合が上昇します。高齢妊娠が増加している中、染色体疾患は先天疾患の中では因果関係がわかりやすいこと、羊水や絨毛を用いた染色体検査を行えば明確な診断結果が出

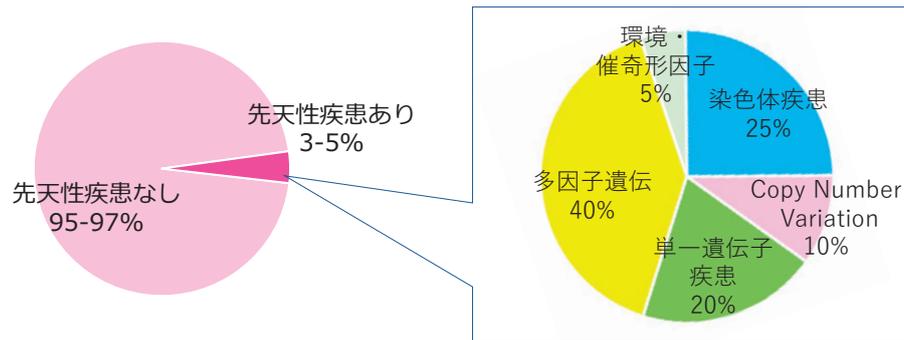


図1 先天性疾患とその原因

妊娠中の超音波検査についての説明書

日本医科大学付属病院  
女性診療科・産科

ご妊娠おめでとうございます。当院では毎回の妊婦健康診断（妊婦健診）の際、その他にも必要に応じて超音波検査を行っています。妊婦さんと赤ちゃんの状態を把握するために、超音波検査はとても重要な検査です。

妊娠中の超音波検査には、2つの意味の検査があります。

➤ 通常超音波検査  
赤ちゃんの推定体重や羊水量の測定、心拍の有無、胎動の有無を確認する検査です。子宮口の形態や子宮頸管の長さ、胎盤の位置、臍帯と胎盤に位置関係などの確認も含まれます。子宮筋腫や卵巣腫瘍の有無も確認します。妊娠の経過が順調か何か問題があるかを判断することが目的です。  
例) 双胎妊娠、切迫早産、前置胎盤、胎児発育不全、子宮筋腫の有無など

➤ 胎児超音波検査  
赤ちゃんの形態的な疾患（身体の臓器の構造などが異なる病気）を確認するための検査です。初期（妊娠10-13週頃）中期（妊娠18-22週頃）、後期（妊娠28-31週頃）を中心に、そのほかにも適宜行います。  
この検査は広い意味での出生前診断であり、超音波の所見から赤ちゃんの先天疾患（生まれながらに持っている病気）がわかることがあります。原則として妊婦さんとご家族の希望に基づき実施されますが、より良い赤ちゃんの管理のため、当院では検査を受けていただくことをお願いしております。ただし、赤ちゃんの姿勢や位置の影響や、ごく小さいものなど赤ちゃんの機嫌の全てが診断できるわけではなく、出生後に初めてわかるものもあることはご理解ください。万が一なんらかの所見が赤ちゃんに疑われる場合には、胎児超音波外来（隔週木曜日・金曜日午後）の受診をお願いする場合があります。  
胎児超音波検査をご希望されない場合は、当院での妊婦健診の進め方について別途ご相談させていただきます。

通常超音波検査でも、偶然赤ちゃんの形態的な疾患がわかる場合もあります。このため上記をご理解いただいた上で、知りたい内容・知りたくない内容のご希望を別途同意書に基づいてお願いしています。知らせて欲しくないという内容だったとしても、分娩方法に関わること、赤ちゃんに生まれてすぐ治療が必要な疾患が疑われる場合、当院での対応が

## 妊娠中の超音波検査に関するご同意書

日本医科大学付属病院 院長 殿

## 妊娠中に行われる超音波検査について

妊娠中に行われる超音波検査について、説明書の内容を理解しました。超音波検査の結果について、以下の内容を希望します。（希望される項目に☑をしてください）

- 通常超音波検査・胎児超音波検査で確認できた診断内容について原則知らせて欲しい
- 胎児超音波検査は希望しない  
（当院での妊婦健康診断の進め方についてご相談させていただきます）
- 超音波で確認できた診断内容であっても、以下の項目については知らせて欲しくない。（内容により当院での妊婦健診の進め方についてご相談させていただきます。）
- 赤ちゃんの性別（超音波の所見は100%確定ではありません）
- 赤ちゃんの染色体疾患（ダウン症候群など）に関わる内容
- 妊娠中に胎内で亡くなってしまいう可能性が高い重篤な赤ちゃんの所見
- 命に関わらないような軽度の赤ちゃんの所見
- 妊娠・出産の経過とは関係がない母体の所見（小さな子宮筋腫など）
- その他（ ）

図2 妊娠中の超音波検査についての説明と同意書  
\*この説明と同意書は日本医大付属病院のものです

ることから、出生前検査といえは胎児の染色体疾患の有無を調べる検査（出生前遺伝学的検査）のことを指している場合が多くみられます。

## わが国で行われている

## 出生前遺伝学的検査について（表1）

胎児の染色体疾患の有無を調べる検査には、確定検査と非確定検査があります。確定検査は羊水染色体検査と絨毛染色体検査です。胎児、または絨毛の細胞を採取・培養した上で、染色体の本数と形状を調べる検査です（G分染法）。しかしこの方法は、破水や感染などをきたし流産に至るリスクがわずかながらにあります。こうしたリスクなしに胎児の染色体疾患の可能性を調べる検査が非確定検査となります。

非確定検査には、表1にある3つの検査があります。

現在主流となっているのがNIPT（non-invasive prenatal genetic test：無侵襲的出生前遺伝学的検査）です。NIPTは母体血中に含まれる胎児のcell free DNAを解析することで、母体血から胎児の染色体異数性を調べる検査です。日本医学会が認定している施設では、胎児の21/18/13番染色体の異数性を調べることができます。胎児にこれらの染色体異数性が疑われる場合は、検査陽性との結果になります。検査陰性の場合の陰性的中率は99.99%以上であり、この検査で問題なければ胎児に21/18/13番染色体の異数性は無いと判断できます。

クアトロテストは、母体のAFP・βhCG・エストリオール・インヒピンAの測定値と母体年齢などの因子により胎児が21または18トリソミー、開放性二分脊椎罹患している確率を推定する方法です。羊水染色体

表1 胎児の出生前遺伝学的検査

	超音波初期ソフトマーカー検査 コンバインド検査	クアトロ検査	無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT)	絨毛検査	羊水検査
非確定検査/ 確定検査	非確定検査			確定検査	
対象疾患	ダウン症候群 (21トリソミー), 18トリソミー, 13トリソミー	ダウン症候群 (21トリソミー), 18トリソミー, 開放性二分脊椎	ダウン症候群 (21トリソミー), 18トリソミー, 13トリソミー	染色体疾患全般	染色体疾患全般
ダウン症候群に対する感度	75 ~ 80%	80%	99.10%	100%	100%
検査の方法	母体腹部からの超音波検査, (コンバインド検査の場合母体の血液検査を追加)	母体の血液検査	母体の血液検査	母体腹部からまたは経陰的に穿刺	母体腹部から穿刺
血液検査の内容	free βhCG, PAPP-A	AFP・βhCG・エストリオール・インヒビンA	cell free DNA		
安全性	胎児へのリスクはない			流産などの合併率約1%	流産などの合併率約0.2 ~ 0.3%
実施時期	11 ~ 13 週	妊娠 15 ~ 18 週	10 ~ 13 週	11 ~ 14 週	16 ~ 17 週
その他	検査の精度は超音波実施者の技量や胎児の姿勢などにも影響される	偽陽性率が高い (陽性的中率 2.2% 程度)	陰性的中率は99.99% 武蔵小杉病院で検査可能	検査実施施設が少ない 羊水検査よりも早い時期に診断可能である	従来より行われている方法 武蔵小杉病院で検査可能

検査での合併症リスク (1/300) より高い場合に陽性と判断します。羊水染色体検査を実施するかどうかの判断材料の1つとして使用されています。

初期超音波ソフトマーカー検査は、妊娠11~13週ごろの胎児の超音波所見から、NT (Nuchal translucency: 後頸透過像)・鼻骨・静脈管波形・三尖弁・心拍数などの超音波所見から胎児の13/18/21トリソミーの確率を計算する方法になります。NTの厚みの計測値に母体血中のfree βhCG, PAPP-Aの値を加味し精度を高め、18/21トリソミーの確率を計算する検査がコンバインド検査です。胎児の姿勢や実施者の技能にも影響を受けるため、確率計算にはThe Fetal Medicine Foundation (FMF)が認定するライセンスが必要とされます。また、正確な診断には超音波機器の性能も影響します。

いずれの非確定検査でも、胎児染色体の異数性が疑われた場合は、羊水染色体検査や絨毛染色体検査などの確定検査が必要となります。

### 遺伝カウンセリングと

#### 出生前検査認証施設制度について

胎児の先天疾患は3~5%であり、そのうち染色体疾患は1/4程度です。多くの妊婦さんは出生前遺伝学的検査を受けても問題がありません。しかし予期しない

結果であった場合、妊娠の継続をするのか、中断を選ぶのか悩むことになります。また、胎児の疾患については心配だけど、そもそも検査を受けること自体を悪いことのように感じ1人で悩んでいる妊婦もいます。そもそも出生前検査で何がわかるのか、わからないことはなんなのか、情報が溢れている現在の社会ではその整理も難しいと思われます。

遺伝性疾患について医学的に正確な情報提供を行い、医療者側の指示的ではないコミュニケーションを用いてクライアントの心配な点を整理し、自己決定するサポートを行うことを「遺伝カウンセリング」と言います。遺伝カウンセリングは、単一遺伝子疾患だけでなく遺伝性腫瘍、がんゲノム医療など様々な遺伝医療分野で行われています。もちろん出生前検査を受けるにあたって、遺伝カウンセリングは必要です。出生前遺伝学的検査を希望している方・迷っている方に対し、日本医大では、カップルで遺伝カウンセリングを受けていただくことを推奨しています。近年、リプロダクティブヘルスライツ (性と生殖に関する健康と管理) が女性の人権の重要な概念の1つとされ、子供を産む・産まないを決める権利は女性の自己決定にあるとされています。もちろんこの考え方は重要ですが、今後カップルが2人で育児を行っていく予定であるならば、可能な限りカップルで遺伝カウンセリングを受

## 基幹施設

- 出生前検査について十分な知識及び豊富な診療経験を有する産婦人科専門医と小児科専門医が共に常時勤務していること
  - 産婦人科専門医は臨床遺伝専門医であること、小児科専門医は臨床遺伝専門医か周産期（新生児）専門医であることが望ましい。またどちらか1人は臨床遺伝専門医であること
  - さらに医師以外である認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門看護師が在籍していることが望ましい
- 検査の前後に行う遺伝カウンセリングについて十分な時間をとって行う体制が整えられている
- 妊婦が希望する場合には小児医療の専門家の支援を受けられるようにする
- 検査施行後の分娩まで含めた妊娠経過の観察、及び妊婦の希望による妊娠中断の可否の判断及び処置を自施設において行うことができる
- 遺伝診療に関する会議を定期的に行い、関係者の情報共有を図ることができる
- 地域の母子保健担当者と情報交換を行い、連携をとれる体制づくりに努める

## 連携施設

- 出生前検査について十分な知識及び豊富な診療経験を有する産婦人科専門医が常時勤務していること
  - 産婦人科医は臨床遺伝専門医であること、もしくはNIPTを含めた出生前検査に関する研修の修了認定\*を受けていること（\*日本産婦人科遺伝診療学会が主催するロールプレイを含めた研修会受講と統一試験を修了し認定された修了認定医）
- 検査の前後に行う遺伝カウンセリングについて十分な時間をとって行う外来診療体制（一般診療とは別の専門外来）が整えられている
- 所属する基幹施設と密接な連携を維持する
- 継続的な支援のために原則として妊娠健診と分娩の管理に対応している
- 基幹施設が行っている遺伝診療についての会議に6か月に1回程度の頻度で参加する

日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会  
NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針より一部抜粋

図3 出生前検査認証制度等運営委員会が提唱する認証施設条件

けていただき、出生前検査を契機に2人で妊娠・出産・育児について考えていただく契機の1つになることを期待しているからです。(妊婦がシングルマザーとなることを選択した場合など妊婦の状況によってはこの限りではありません。)

検査精度が高いことと、母体の採血のみで検査ができることから、現在出生前遺伝学的検査はNIPTが主流となっています。これまで出生前検査、特にNIPTに関する遺伝カウンセリングは、日本人類遺伝学会や日本遺伝カウンセリング学会が認定する臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが、各施設で特殊外来を立ち上げて担当してきました。しかしわが国ではこの遺伝カウンセリングを実施する体制が整っている施設が少なく、2021年まではNIPTの提供ができる産科施設(日本医学会によるNIPT認可施設)が非常に限られていました。遺伝診療科のある付属病院では検査を行うことができましたが、武蔵小杉病院では行うことができなかったのです。しかし全国の妊婦のニーズが非常に高く、特にNIPTは自費診療で血液検査だけで結果がわかるため、学会の勧告を無視し、周産期医療と全

く関わりがないにもかかわらず検査を行う施設(美容外科、内科など)やNIPTだけを専門に取り扱う施設が数年の間に増加しました。こうした施設の中には十分な説明もないまま、13/18/21染色体以外の常染色体異数性検査、検査精度がまだ確立されていない染色体微細欠失の検査などを高額な費用で行うところもありました。そして頻度が少ないながらも検査結果で予想外の結果が出た場合、検査後のフォローもないまま健診を受けている産婦人科施設に心神喪失状態で相談する例が報告されました。特に単純に胎児の性別が知りたいという理由で性染色体検査を受けた方が、性染色体異数性(Tuner症候群やKlinefelter症候群など)の可能性があるという結果を受け強い抑鬱状態となってしまった方もいます。NIPTで予想外の結果を受けた方の中には十分な医学的説明がないまま妊娠中断を選んだ方もいるとのこと。

そこで日本医学会出生前検査等認証制度運営委員会が立ち上がり、2022年から新たな体制がスタートし、より多くの分娩取り扱い施設で出生前検査希望者に正しい医学的情報提供と遺伝カウンセリングを行うこと

ができるよう制度設計がなされました<sup>4</sup>。新しい出生前検査認証施設には基幹施設と連携施設があります(図3)。2022年に入って初回の申請受付が開始され、7月に全国で基幹施設168施設、連携施設178施設(暫定連携施設26施設)が認定を受けました。そして今後NIPTを行うことができる産科施設が大幅に増加することが見込まれています。新たに申請した施設ではNIPTを提供するための準備や検査を開始しています。

また、出生前検査については医療関係者だけではなく、社会全体で考え、妊婦さんを支えていこうという方向性が示されました。妊娠・出産・子育て全般に関わる包括的な支援の一環として行政も関わっており、出生前検査についての情報提供(チラシ)が母子手帳交付時になされるようになりました。また基幹施設では、遺伝カウンセリングの一環として、希望する妊婦さんに対し、ダウン症などの染色体疾患に関わる患者会やピアサポーターを紹介することも行います。

日本医科大学の関連病院では、2022年7月時点で付属病院と武蔵小杉病院が基幹施設として認証を受けました。これまでは武蔵小杉病院で羊水染色体検査は行うことができましたが、NIPTを希望する妊婦さんは付属病院など他施設で検査を受けていただいていた。現在、臨床遺伝専門医(小児科医2名、産婦人科医(非常勤)1名)、認定遺伝カウンセラー(助産師)1名のほか、出生前検査に関する研修の終了認定を受けた産婦人科専門医1名が在籍、出生前検査に関する遺伝カウンセリングを行うことのできる外来診療体制となりました。2022年11月よりNIPTの検査が開始しています。

### 最後に

出生前検査は胎児の先天疾患の有無に関する検査ですが、一般的には胎児の染色体疾患を調べる検査と捉えられています。しかし、先天疾患における胎児の染色体疾患は1/4に過ぎず、母体年齢とは関係のないほかの原因による疾患の方が多いたことが事実です。超音波検査で多くの先天疾患が診断できるようになりましたが、すべてが診断できるわけではありません。また、先天性代謝疾患や難聴など機能的な疾患は胎児診断ができません。すべてのカップルが健康な子供を望むのは当たり前のことですが、時に予想外の診断結果となることがあります。頻度は少ないながらも、児の疾患

から単一遺伝子疾患の潜性遺伝(劣性遺伝)の保因者同士のカップルであることがわかってしまう場合もあります。

出生前検査を受けるにあたって、妊婦さんの心配や迷いは様々です。中には検査についてパートナーと全く考え方が異なっていたり、カップルで全く話し合いがなされていないことも多く見られます。出生前遺伝学的検査を検討する時期は、妊娠したことを周囲に公表しにくい時期でもあり、胎児の疾患だけではなく、妊娠に至るまでの経過や自身の体調も含め漠然とした不安を抱えている妊婦さんが多いです。遺伝カウンセリングの場を通して、出生前検査に関する正しい情報提供だけではなく、不安だけにとらわれないことができるようなサポートを心がけたいものです。正確な胎児診断のための技術の向上や最新の情報提供ができるよう、また忙しい診療の中でも十分な時間をとって真摯に妊婦さんとそのパートナーに対応していけるよう、周産期医療に関わるスタッフ一同、日々心がけています。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 参考文献

1. 内閣府令和4年度少子化社会対策白書 全体版 <https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/w-2022/r04pdfhonpen/r04honpen.html>
2. 令和3年度東京都人口動態統計年報 <https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/2022/12/06/03.html>
3. 日本産科婦人科学会 ART データブック <https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/data.htm>
4. 日本医学会出生前検査認証制度等運営委員会 NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針 [https://jams-prenatal.jp/file/061\\_2\\_2.pdf](https://jams-prenatal.jp/file/061_2_2.pdf)

(受付: 2022年12月15日)

(受理: 2022年12月16日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際(CC BY NC ND)ライセンス(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## —特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（6）〕—



## あたらしい家族に、はじめから寄り添い、ずっと支える ～新生児医療の立場から～

島 義雄

日本医科大学武蔵小杉病院新生児科

### 1. わが国における新生児医療の現況

医療や福祉・公衆衛生の水準はその地域の乳児死亡率によって推し量ることができるが、この指標でわが国が1980年代から世界の最高に君臨してすでに久しい。これは乳児死亡率の半数を占める新生児死亡がきわめて少ないことが理由で、現在わが国で誕生した新生児が生後1カ月まで（4週未満）に落命するのは1,000件の出産あたりわずか0.8人に過ぎない<sup>1</sup>。平均寿命は「0歳児の平均余命」なので、日本が世界に冠たる長寿大国であるのは小児医療、とりわけ新生児医療の充実を負うところが大きい<sup>2</sup>（図1）。その発展の軌跡は単なる技術革新（薬剤や医療機器）の成果ではなく、産婦人科と小児科のあいだに垣根のない周産期医療の概念が確立したことに基づいている（図2）。いまや全国には、新生児の集中治療に特化したNICU（Neonatal ICU）を備えた周産期センターが配置され、地域の医療システムとして機能するようになってきている。本学でも2013年に、大規模再開発で一躍人口流入地区となった武蔵小杉に立地する当院で、初めての高規格NICUが整えられ、診療部門としても「新生児科」が独立した。本稿ではその実際を紹介しながら、新生児医療の現況について概説する。

### 2. 新生児集中治療の現場

あらためてNICUとは、呼吸管理などを必要とする重症な新生児を24時間体制で診療するために、成人の集中治療室と同様に厚生労働省が定める施設基準に基づいた人員と設備を配した病床単位で、早産・低出生体重児、病的新生児、先天異常を有する新生児を主たる収容対象としている<sup>3</sup>。当科でも表のような入室基準を定めているが、大学病院NICUの特性として、発足当初より合併症のある妊婦から出生した新生児を診察する機会が多い<sup>4</sup>。2021年には新病院への移転に伴い、病床数が18から21に拡大され、より多くの患児の収容が可能となった（図3, 4）。

a. 呼吸管理：自発呼吸の存在を前提とした酸素投与や、経鼻的に呼気終末に陽圧を与えるCPAP（Continuous Positive Airway Pressure）以外に手段のなかった新生児呼吸障害の治療は、専用の人工呼吸器が普及するにつれて確実に成績が向上してゆく。しかし、最大のインパクトは1987年に保険収載された人工肺サーファクタントの登場で、かつては剖検診断名であった「肺硝子膜症」が、治療可能な「呼吸窮迫症候群（RDS：Respiratory Distress Syndrome）」となり、早産児の救命率は飛躍的に向上した。しかも、人工呼吸器からの離脱が促され、最大の合併症であった肺損傷（気管支肺異形成）は激減し、新生児医療における疾患構造さえも大きく変容させた。その後サーファクタントは早産児のRDSに限定せず、成熟児の胎便吸引症候群や帝王切開後の肺水吸収遅延による二次的な欠乏状態に対しても積極的に使用されるようになり、いまやNICUでは不可欠な薬剤となっている。これと並行して人工呼吸器の性能も著しく向上し、独特の理論に基づいた高頻度振動換気（HFOV：High Frequency Oscillation Ventilation）の実用化や、精密な自動制御で自発呼吸を最大限に尊重した補助呼吸が可能となり、「肺にやさしい人工換気」が実現した。CPAPもデバイスの改良により進化を遂げ、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC：High Flow Nasal Canula）とともに、非侵襲的な手段として治療の選択肢が拡大した。これらを組み合わせて、当NICUでも年間50例を超える新生児に対して、単純な酸素投与以上の呼吸管理を実施している。

b. 循環管理：生後間もない新生児は、ガス交換の場が胎盤から肺へと瞬時に転換する特異な適応生理のために、心奇形の有無に関わらず、動脈管の疎通性と肺血管抵抗の変化によって特有の血行動態異常を生じることがある。特に早産児では、循環の破綻は中枢神経での出血・虚血に直結するので、成人さながらに血管作動薬を駆使して血圧や輸液量を調節しなければな

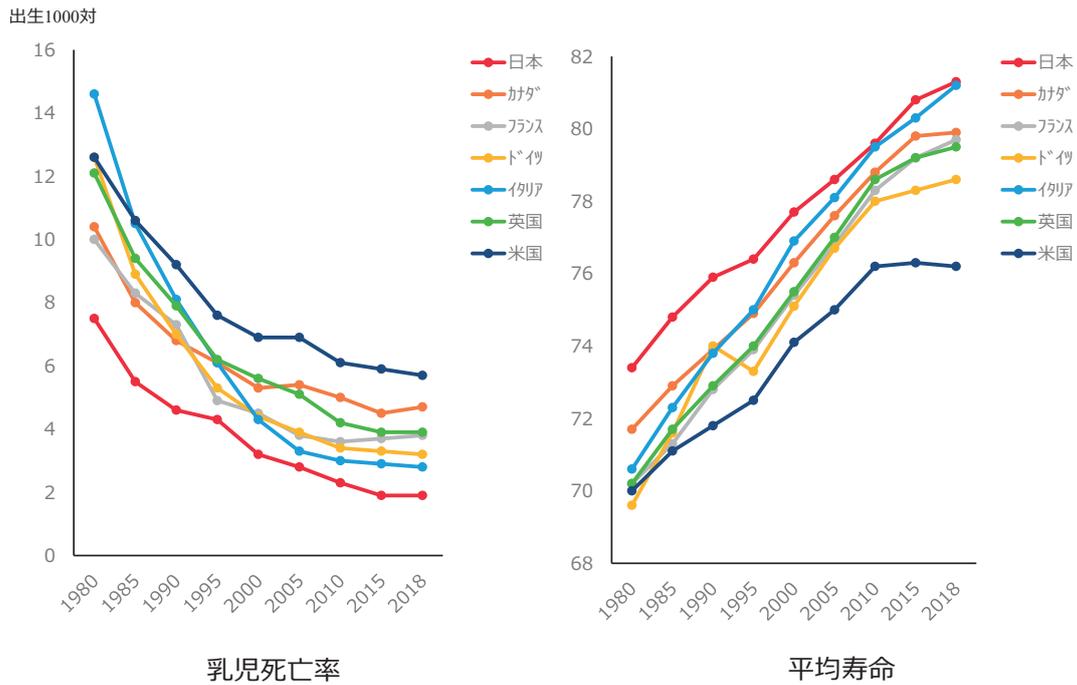


図1 先進主要7カ国の乳児死亡率と平均寿命<sup>2)</sup>

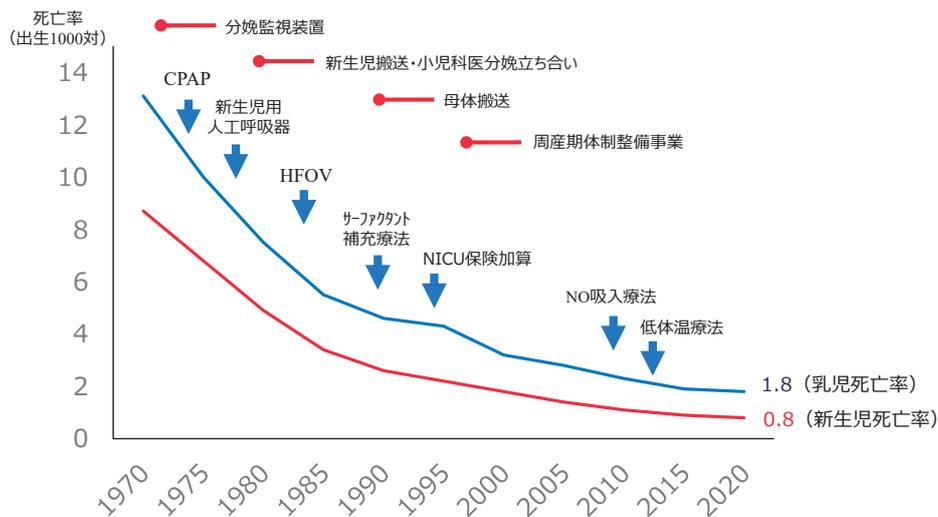


図2 新生児・乳児死亡率の変遷と周産期医療の展開

表 一般的なNICUの入室基準

1. 早産・低出生体重児 (在胎週数と出生体重)
2. 明らかな病的所見 呼吸障害, チアノーゼ, 消化器症状, 体温の異常 高度の黄疸, 外表の奇形など
3. ハイリスク因子を有する新生児の観察と予防措置 低血糖, 周産期感染, 母体の疾患や服薬歴など 胎児異常の指摘
4. その他 (担当医が必要と判断した場合)

らない。この繊細な治療を迅速かつ正確に行うために、新生児科医はNICU内で自ら探触子を手に、繰り返し心臓超音波検査を行っている。こうした慣習は、わが国の新生児医療のきめ細かさを現す際立った特徴のひとつといわれている。当科でもカラードップラー機能を搭載した専用の超音波装置を有し、構造心奇形の診断を含めて、遅滞ない患者評価を行うことを日常としている。

c. 栄養管理：成長と発達の只中にある新生児では、たとえ集中治療下で水分制限が課されていても、必要



図3 新病院 NICU

広々とした NICU (左) では, 重症児対応の際に複数の医療機器が展開できる (右)

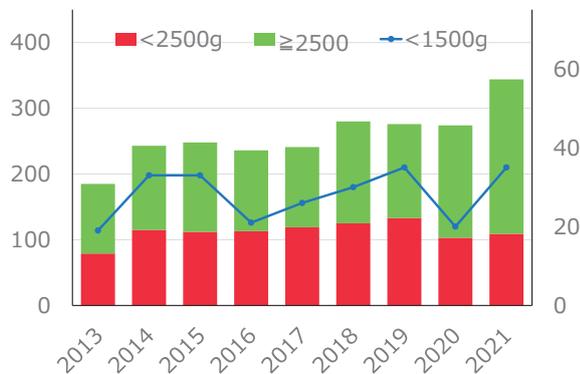


図4 出生体重別 NICU 収容児数の推移

な熱量は確保しなければならない。可能な限り母乳を用いた経腸栄養を試みるが、消化・吸収に関する生理機構は、呼吸と循環の適応が完了するまでは発動しないので、これを待たずに与えるのは消化管の負担となるばかりか、イレウスや腸管壊死のような生命を脅かす合併症に発展する恐れさえある。このため、短期間での栄養確立が困難な事例には静脈栄養を併用する。この際にも、未熟な肝・腎機能を損ねることなく効率良くタンパク同化に導くため、当科では薬剤部門の協力の下、三大栄養素の構成比の調整やビタミン・微量元素の添加を受けた製剤をテーラーメイドで処方している。さらに、極低出生体重児に対しては、良好な腸内細菌叢の早期獲得を目的にプロバイオティクス（ビフィズス菌製剤）の投与も行っている。

#### d. あらたに標準となった治療

上述のような緻密な管理によってもなお、大きな困難として立ちどころ重症新生児仮死（低酸素性虚血性脳症）と肺循環の確立遅延（新生児遷延性肺高血圧）には、それぞれ低体温療法（TH：Therapeutic Hypothermia）と一酸化窒素（NO：Nitric Oxide）吸

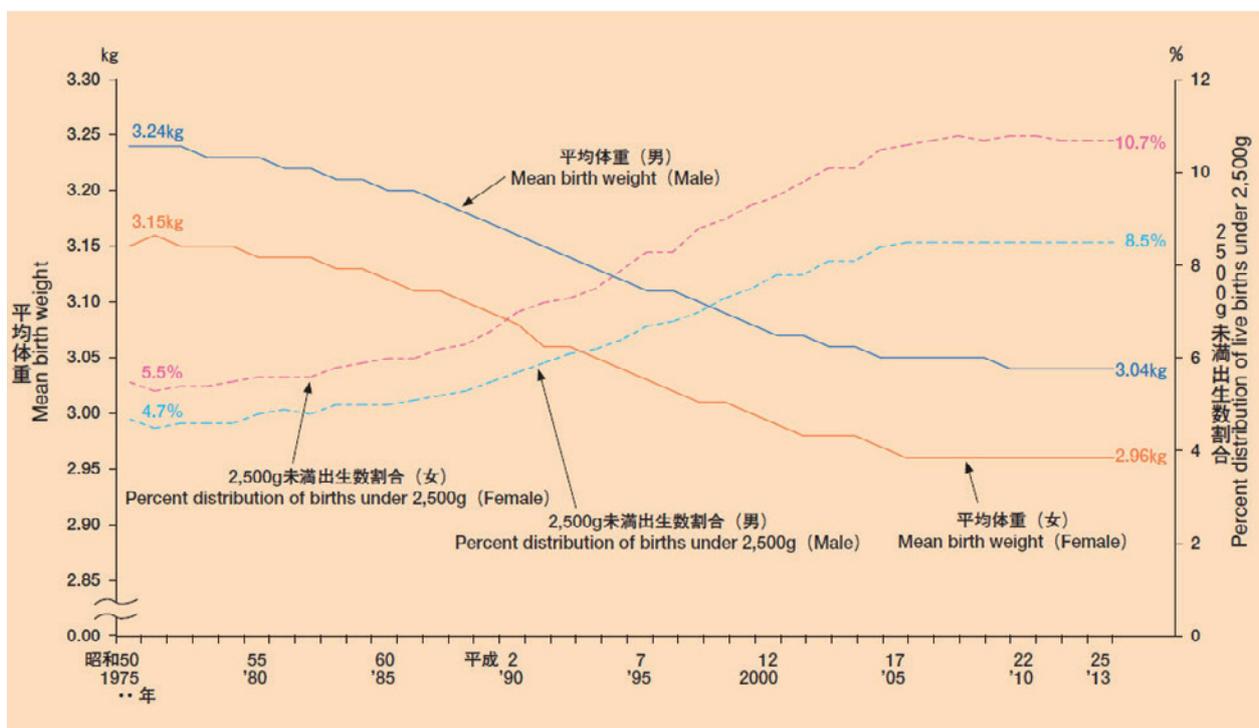
入療法が、高次のNICUでは新しい標準治療となりつつある。THは、根本的な治療法が存在しない脳損傷に対する理論的な神経保護として、成人の救急医学領域で行われていた方法を新生児脳症にも転用したもので、大規模臨床試験を経て2010年には国際的なガイドラインで推奨されるに至っている<sup>5</sup>。NO吸入療法も同じく2010年に保険診療が承認され、選択的な肺血管の拡張効果により血圧操作や人工呼吸器の条件強化に依らない酸素化の改善が得られるので、状態の不安定な新生児には画期的な治療法となった<sup>6</sup>。当科でもきわめて重症度の高い症例には、これらの手段を用いた最大限の努力で治療に臨んでいる。

#### e. 家族を中心とした医療

医療行為が最優先されたかつてのNICUでは、母親でさえ自由に立ち入ることを許されず、わが子を文字通りに取り戻すのは退院の日を待たなければならなかった。早産や重症であるほど長引く母子分離がその後の生活へ与える影響は小さくならず、なかには育児の放棄や虐待にまで発展する苦い経験もあることが判明した。現在ではその反省から、たとえ集中治療の場であっても母子の愛着形成を促すことの意義について論議が深まり、多くのNICUが十分な安全対策を講じたうえで、患児と家族が直接触れ合える機会を設ける努力をしている。また、治療中の新生児にとって、胎内とは異なる過剰で不快な刺激を緩和するために、環境の騒音や照度の見直し、良好な姿勢の保持、処置に伴う痛みへの対応などのきめ細やかなケアが、発達支援の一環として日常から強く意識されている。こうして現在のNICUは、これまでのような医療者だけの殺伐とした集中治療室から、家族も参加できる穏やかな時間の流れる空間が確保されているようになっている（図5）。



図5 新病院 GCU (回復期ケア室)  
 家族もゆったりとした空間で、面会や育児練習参加のために入室が許されている



出典：「平成30年我が国の人口動態」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>)

図6 出生時平均体重および低出生体重児出生数割合の推移<sup>7</sup>

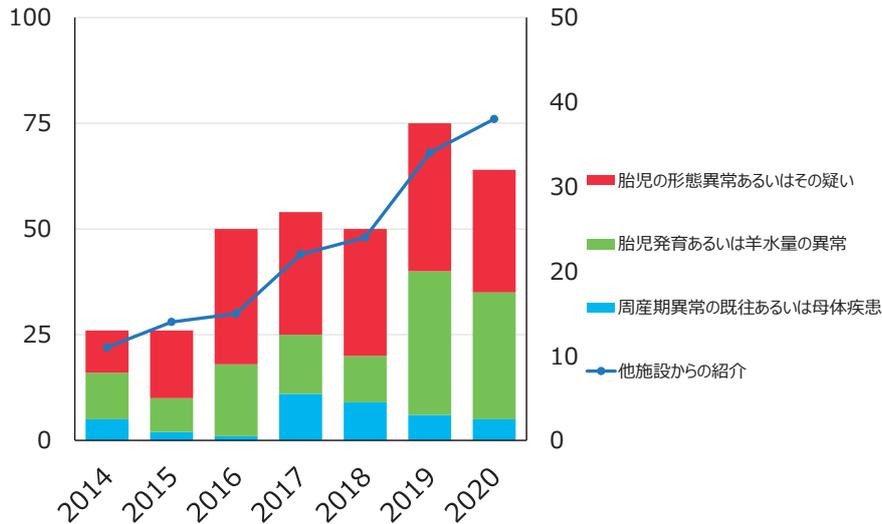


図7 胎児超音波外来における検査件数<sup>9</sup>

### 3. 診療科連携

社会や生活様式の変容によるハイリスク妊娠の増加は、そのままハイリスク新生児の増加となった。実際、わが国では新生児の体格は年々小柄になっている<sup>7</sup> (図6)。低出生体重児は、成人したのちの生活習慣病への罹患率が高いという疫学的事実<sup>8</sup>から、産婦人科との連携は分娩時の救急だけではなく、妊娠中の母体の管理から分娩の時期や方法を協議する場面にまで拡大している。当科ではさらに、胎児超音波外来を展開して主体的にハイリスク妊婦の診療に関与しているのが大きな特徴で、近隣の施設からも出生後のNICU管理を前提とした胎児評価の依頼が増加している<sup>9</sup> (図7)。特に胎児に外科疾患がある場合には、事前情報が得られることの利点はきわめて大きい。当院ではすでに、小児外科部門がNICUの開設に先立って診療を開始していたが、診療科連携の充実によって、さらに専門性の高い新生児外科症例への対応も可能となった。新病院への移転を機に、先天性心疾患に対する診療体制の構築にも着手している。

### 4. 退院後の継続的な支援

NICU卒業生の家族が抱える不安や悩みに寄り添い励まし続けることができるのは、やはり入院中の事情をよく知る立場なので、当科を含めた多くのNICUでは、新生児科医がそのまま退院後のフォローアップも担当している。健康上の問題や発達に懸念が見いだされ、治療あるいは療育介入の必要が生じれば、病院小児科だけでなく福祉や行政、教育などの幅広い職種との連携も主導しなければならない。子育て世代の転入が多い地区に立地する当院ではさらに、全国各地の

NICUからのフォローアップ引継ぎ事例が増加傾向で、なかには在宅酸素や経管栄養などの医療的ケアの必要性や、先天異常、外科疾患を有する卒業生も含まれている。彼らは軽微なトラブルでも再入院となることが少なくないため、普段から地域の実地医家と健診や予防接種歴などの情報を共有することで、生活状況の把握に努めている。近い将来は、疾患を抱えながら成人したのちの支援体制も必ず問題となるので、大学病院NICUは複数の領域にまたがる移行期医療の起点としての役割も担うことになる。

### 5. 地域における施設間連携

高次NICUは、限られた病床で常時の入院要請に応えなければならないので、急性期の集中治療が終了した新生児を依頼元、あるいはその近隣の施設へ「戻り搬送」させることがある。特に遠隔から母体搬送された事例では、母親自身が退院後のNICUへの面会通院や、新生児を退院後に外来受診させるに際し、家族にとっても大きな負担の軽減になる。当科ではこのような「戻り搬送」を奨励するだけでなく、全く同様の理由から、他の高次NICUで回復期にある新生児を積極的に受け入れることで、地域全体での円滑な周産期救急の運営にも貢献している<sup>10</sup>。

### 6. 教育活動

新生児に関する医学教育は、通例では小児科学各論に割り当てられているので、系統講義と臨床実習はこの範囲で行われる。しかし、実際には産婦人科と小児科は、学問的にも実施臨床でも不可分な領域であるうえ、外科系の診療科とも連携する場面が多い。このた

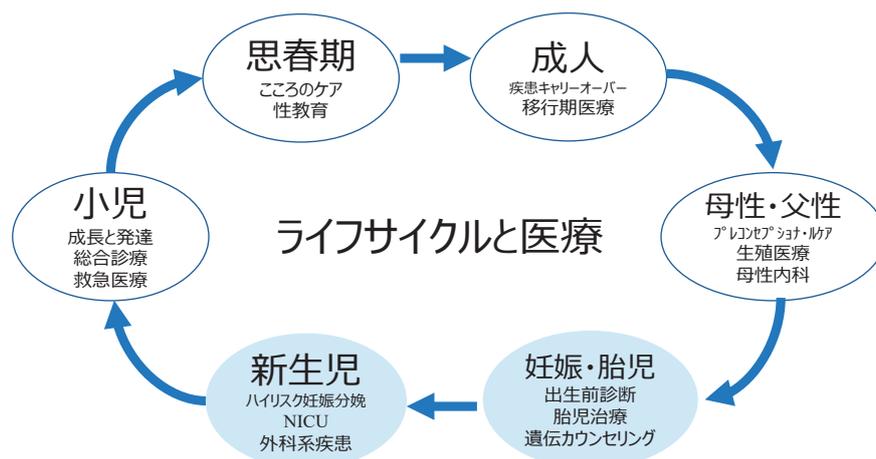


図8 成育医療の概念

め、当科では医学生から研修医に至るまで、配属にこだわらず事例内容に応じて、自由な参加を許可している。また、関連学会（日本周産期・新生児医学会）の監修する新生児蘇生講習会を院内で定期的に開催し、新生児医療に関わる機会がある、あるいは関心のあるすべての職種に広く門戸を開いている。

## 7. おわりに

本稿冒頭で述べたように、死亡率の低さを指標にすれば、わが国の新生児医療は主要先進国の中でも際立って高い水準を維持してきた。その結果、かつては救命が困難であった新生児の生存が可能となり、いわゆる後遺症の問題だけでなく、その特殊な成長・発達の過程に対する理解や支援という、新たな課題が生じた。さらに、出生体重に代表される子宮内での環境が、成人したのちの疾病罹患への感受性など、生涯を通じての健康にも関与することが明らかになっている。折しも、急速に進む超少子・高齢化社会のなかで、次の世代を担う彼らの毎日が豊かで健やかであるために、継続的で包括的な「成育医療」の概念が示された<sup>11)</sup> (図8)。いのちと家族の始まりに関わる周産期・新生児医療は、その根幹となる部分を多くの職種が異なる立場から支えている。このような医療が、大学病院でも行われることの意義はきわめて大きい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. 厚生労働省：令和3年（2021）人口動態統計（確定数）の概況。 [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/03\\_h1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/03_h1.pdf) (参照 2022-12-4)
2. Infant mortality rates, and Life expectancy at birth.

OECD Data. <https://data.oecd.org/> (参照 2022-12-4)

3. 厚生労働省：周産期医療の体制構築に係る指針（令和2年4月）。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000662977.pdf> (参照 2022-12-4)
4. Yoshio Shima, Makoto Migita, Hironobu Asakura, Tsubasa Takahashi, Kentaro Yashiro, Akira Kurokawa: Effect on clinical work practice of establishing a Neonatal Intensive Care Unit at a medical school-affiliated teaching hospital. *J Nippon Med Sch* 2014; 81: 328-332.
5. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al., Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators: Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122 (16 Suppl 2): S516-S538.
6. Rhine WD, Suzuki S, Potenziano JL, Escalante S, Togari H: An Analysis of Time to Improvement in Oxygenation in Japanese Preterm and Late Preterm or Term Neonates With Hypoxic Respiratory Failure and Pulmonary Hypertension. *Clin Ther* 2019; 41: 910-919.
7. 厚生労働省：平成30年我が国の人口動態。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf> (参照 2022-12-4)
8. Barker DJP: The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412-417.
9. Yoshio Shima, Takehiko Fukami, Tsubasa Takahashi, Takashi Sasaki, Makoto Migita: Role of fetal ultrasound clinic in promoting multidisciplinary and interfacility perinatal care. *J Nippon Med Sch* 2022; 89: 338-342.
10. Yoshio Shima, Syohei Matsukawa, Kentaro Yashiro, Makoto Migita: Interfacility neonatal transfer for convalescent care-efforts toward achieving better regionalized care-. *J Nippon Med Sch* 2021; 87: 334-338.
11. 厚生労働省：成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針について。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000735844.pdf> (参照 2022-12-4)

(受付：2022年12月15日)

(受理：2022年12月16日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

---



## しあわせキャリア支援センターの現在と未来

土佐真美子

学校法人日本医科大学しあわせキャリア支援センター長  
日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野 特任教授

2019年よりしあわせキャリア支援センター長を務めさせていただいております。何卒よろしくお願い申し上げます。

学校法人日本医科大学のしあわせキャリア支援センターは、2019年に設立され、現在、日本医科大学と日本獣医生命科学大学の教員28名（男性6名、女性22名）と事務局5名で構成されています。本法人で働く教職員一人ひとりの多様性が大切にされ、しあわせにキャリアを築くことができる環境実現を目指し、ダイバーシティ&インクルージョンに向けた取り組みを行っております。

わが国における女性研究者の割合は、欧米の先進国と比べるといまだ低く、また、女性研究者の上位職への登用も進まない状況であり、大学においても、女性・若手研究者の活躍促進のための環境整備や女性上位職登用促進の取り組みが求められています。

学校法人日本医科大学は、2019年度に文部科学省科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（牽引型）」に採択され、女性研究者の活躍促進とダイバーシティ意識醸成に取り組み、大きな成果を上げてきました。この実績がさらに高い目標を目指す「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（女性リーダー育成型）」2022年度の採択に繋がりました。

女性リーダー育成型は、2027年度の女性教授職比率を25%まで引き上げることなどを目指し、「飛躍的な女性上位職登用」と「女性・若手研究者育成」により、女性医師・研究者の一層の活躍を推進するものです。現在、しあわせキャリア支援センターは、この事業の実働部署としての活動を主に担っております。

以下に牽引型および女性リーダー育成型で行う具体的な取り組みをご紹介します。

### ① ライフイベントと仕事の両立支援

研究支援員配置、病児・病後児保育支援、短時間勤務女性医師の支援

### ② 研究力向上支援

投稿論文校閲費の補助、科研費申請添削支援、共同研究費補助、研究費獲得・プレゼンテーション力向上等のセ





ミナー開催，グローバル人材の育成

③女性・若手研究者の育成支援

女性・若手研究者キャリアデザインプロジェクト，5年後キャリアサポート制度，キャリアフォローシステム，大学院女性フェローシップ

④ダイバーシティ研究環境整備

相談窓口・メンター制度の運営，意識・行動変容を促すシンポジウム・セミナー開催

多くの皆様のご理解とご協力により，少しずつ成果が出てきました。日本医科大学の女性上位職（教授・准教授）は，2019年の18人から2021年は28人に増加しました。また，シンポジウムやセミナーなどのイベントでは多くの皆様にご参加いただき，関心の高さを実感しています。皆様からいただいたご意見は，大学・法人と共有し，より良い運営を目指して参ります。

将来的には，女性だけでなく，すべての教職員に支援を広げ，安心して生き生きと働き続けるための環境整備や，キャリア形成支援に取り組んで参ります。

今後とも，学校法人日本医科大学しあわせキャリア支援センターの活動にご理解とご支援をいただきましたら幸いです。何卒よろしくお願い申し上げます。

（受付：2022年6月23日）

## —グラビア—

## 永続する形態異常を残しうる乳児血管腫に対するの早期治療介入の重要性

西本あか奈<sup>1,2</sup> 小川 令<sup>2</sup><sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院形成外科<sup>2</sup>日本医科大学形成外科学教室

## The Importance of Early Intervention for Infantile Hemangiomas with a High Risk of Permanent Undesirable Residuals

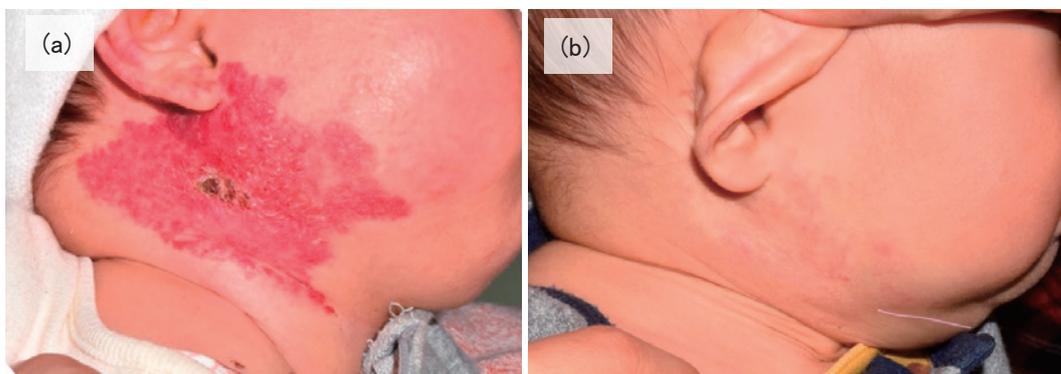
Akana Nishimoto<sup>1,2</sup> and Rei Ogawa<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital<sup>2</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Nippon Medical School

図 1

乳児血管腫 (infantile hemangioma: IH) は乳幼児期における最も頻度の高い良性腫瘍である。本邦での有病率は約 1% とされる<sup>1</sup>。

乳児血管腫は生後数週間で発生し、生後 5 カ月でピークの大きさの約 80% まで急速に増大、1 歳前後を境に自然に退縮期に入り、平均 3 歳ごろまで消退傾向を継続するという特徴的な経過を辿る<sup>2</sup>。そのため以前は、機能的に問題がない場合は無治療経過観察が gold standard とされてきた。しかし治療選択肢が増えた現在では、患児の将来のことを考えて、単純な経過観察ではなく、早期からの適切な治療介入を検討することが大切である。特に隆起が強かったもの (腫瘤型) では皮膚の菲薄化や線維脂肪組織に置換された柔らかい通常皮膚色腫瘤の残存、増大が強くと経過中に皮膚が潰瘍化したものでは目立つ瘢痕、頭部に発生したものは皮下からの内圧による永続的な脱毛、などの整容的・機能的問題が生じることがある (図 1, 2)<sup>3</sup>。

現在乳児血管腫に対しては、色素レーザー照射治療およびプロプラノロール製剤 (ヘマンジオールシロップ®) 内服が保険適用となっている。特にプロプラノロール製剤は、隆起の強い病変やレーザー照射で脱毛の懸念がある頭部、間擦部で潰瘍形成することがある下顎部、目や口の周りなどで機能障害を呈する病変で有用性が高い。しかし低血糖や低血圧などの生命に関わる副作用の可能性もあり<sup>4</sup>、慎重な

導入症例の決定、使用中のフォローが必要である。

われわれは乳児血管腫に対して、年間 400 例以上のレーザー治療や、小児科の協力を得ながら年間 10 例以上のプロプラノロール製剤を用いた内服治療を行っている。今後も適切な治療方法や治療介入開始時期についての検討を行っていく。

**図 1** 右下顎部分節型乳児血管腫 (a. 初診時 0 歳 2 カ月, b. 治療終了時 1 歳 6 カ月)。定頸前の乳児では、内部からの血管腫増大に加え、下顎と頸部の摩擦により潰瘍形成しやすい。一度潰瘍形成すると血管腫消退期まで治療傾向を示さないことが多い。本例はプロプラノロール製剤 6 カ月内服および色素レーザー 5 回照射にて治療したが、潰瘍部のみ皮膚の質感の違いが残った。

**図 2** 右側頭部有毛部内腫瘍型乳児血管腫 (a. レーザー治療 2 回後 0 歳 4 カ月, b. 治療終了時 1 歳 5 カ月)。当初両親がプロプラノロールの副作用への懸念からレーザー治療のみを希望し、開始したが表面の一部白色化はみられるものの隆起の改善には至らず、永続的な脱毛が懸念された。プロプラノロール製剤 6 カ月内服およびレーザー 5 回照射後、ほぼ完全な消退が得られ発毛も確認された。

連絡先: Akana Nishimoto, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-383 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: akana-nishimoto@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)



図 2

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はございません.

### 文 献

1. Kaneko T, Sasaki S, Baba N, et al: Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatr Int* 2017; 59: 869-877.
2. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK: Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 619-624.
3. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS: Clinical Practice

Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143: e20183475.

4. Pandey V, Tiwari P, Imran M, Mishra A, Kumar D, Sharma SP: Adverse Drug Reactions Following Propranolol in Infantile Hemangioma. *Indian Pediatr* 2021; 58: 753-755. PMID: 34465658.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## 糖尿病薬物治療の新展開

岡島 史宜

日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

Paradigm shift of the medical care in diabetes

Fumitaka Okajima

Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

### Abstract

Clinical trials have shown that it is difficult to prevent diabetic complications, especially cardiovascular disease (CVD), when classic anti-diabetic drugs are used to control hemoglobin A1c (HbA1c) levels. Trials have also shown that while new anti-diabetic drugs are effective in significantly lowering HbA1c levels, they vary in their ability to prevent CVD complications, with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors failing to prevent CVD and the progression of renal dysfunction, while glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors succeed. However, SGLT2 inhibitors can cause muscle atrophy and dehydration, especially in older patients. In selecting antidiabetics, therefore, physicians should keep such potential effects in mind.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 32-41)

**Key words:** type 2 diabetes, cardiovascular disease, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium glucose cotransporters 2 inhibitors

### はじめに

糖尿病治療の目標は健康な人と変わらない人生を送ることであるが、その目標を達成する手段として、合併症の予防が必要となる (図 1)。つまり血糖をコントロールすることは、あくまで目標を達成するための手段であって、目標ではないことを忘れてはならない。その上で、糖尿病治療において最も大切なことは、合併症の予防に結びつく治療法を選択することである。本稿では、これまで報告されてきた大規模臨床試験を紐解きながら、合併症を予防するためにどのような治療法を選択すべきかを解説していく。

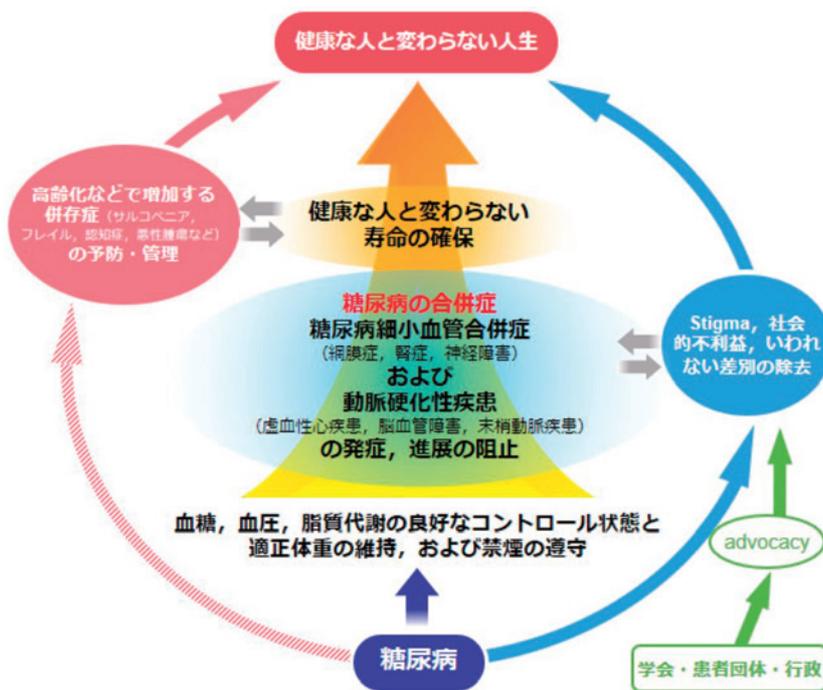
### 高血糖は合併症を惹起する

そもそも糖尿病の診断に用いられる 75 g 経口糖負荷試験では境界型として空腹時血糖 110 mg/dL および負荷後 2 時間血糖値 140 mg/dL、糖尿病型として空腹時血糖 126 mg/dL および負荷後 2 時間血糖値 200 mg/dL が基準値として用いられるが、この血糖値は網膜症リスクの急激な増加をきたす閾値をもとに設定されている。加えて、空腹時血糖値と HbA1c が細小血管合併症 (神経障害, 網膜症, 腎症), 心血管疾患および死亡と有意な関連を認めることも報告されており<sup>1-3</sup>, 高血糖状態は細小血管合併症や大血管合併

Correspondence to Fumitaka Okajima, Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: okaji@mns.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)



日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2020-2021, 文光堂, 2020. P31.

図1 糖尿病治療の目標

症（動脈硬化性疾患）の発症や進展を明らかに惹起する。

### HbA1c の低下と合併症予防

血糖をコントロールすることの合併症予防効果に関しては、1993年に報告された1型糖尿病を対象としたThe Diabetes Control and Complications Trial: DCCT<sup>4</sup>、2型糖尿病を対象に本邦で検討され1995年に報告されたKumamoto Study<sup>5</sup>や英国にて検討され1998年に報告されたUK Prospective Diabetes Study 33: UKPDS 33<sup>6</sup>において、それぞれHbA1cを低下させることが細小血管合併症（神経障害、網膜症、腎症）の発症を有意に抑制することが明らかとなった。一方で、DCCTやUKPDS33においては血糖コントロールの大血管合併症予防効果についても検討されたが、HbA1cを低下させることで大血管合併症の有意な予防効果は認められなかった（表1）。

これに対し、大血管合併症予防を一次エンドポイントに設定した複数の大規模臨床試験が行われ、2008年にThe Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験<sup>7</sup>およびThe Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

(ADVANCE) 試験<sup>8</sup>、2009年にThe Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>9</sup>が報告された。いずれの試験においても厳格にHbA1cを低下させること（強化療法）の大血管合併症に対する効果が検討されたが、いずれの試験においても発症を有意に抑制することはできなかった。特にACCORD試験では中間解析において強化療法群で死亡率が有意に上昇していたことから試験中止となった（図2）。これらの結果は強化療法により体重が増加し、長時間作用型スルホニル尿素薬（グリベンクラミド、グリメピリド）の高用量投与などにより重症低血糖の頻度が増えたことが関連していると考えられており、特に重症低血糖に関しては、それぞれの臨床試験においてサブ解析が行われ、重症低血糖が死亡率の上昇と有意に関連していることが示された（表2）<sup>10-12</sup>。これらのエビデンスは、糖尿病患者において大血管合併症予防の観点から体重増加や低血糖を引き起こさない治療法を選択することが大切であることを示唆している。

### 治療介入終了後の長期間フォローアップにおける大血管合併症予防効果

DCCT<sup>13</sup>やUKPDS<sup>14</sup>では治療介入終了10年後に合併症に関する再調査が行われた（表1）。介入終了後

表1 血糖コントロールの糖尿病合併症予防効果が検討された大規模臨床試験一覧

試験名	対象	罹病期間	ベースラインのHbA1c	介入期間	フォローアップ期間	細小血管合併症		大血管合併症		死亡	
						介入期間	フォローアップ	介入期間	フォローアップ	介入期間	フォローアップ
DCCT	1型糖尿病患者	5.7年	8.8, 8.8, 8.9, 9.0% (1次予防従来療法群, 1次予防強化療法群, 2次予防従来療法群, 2次予防強化療法群)	6.5年	11年	↓	↓	⇔	↓	⇔	⇔
UKPDS	新規2型糖尿病患者	0年	FBS ≥6 mmol/L	10年	10年	↓	↓	⇔	↓	⇔	↓
ACCORD	ハイリスク2型糖尿病患者	10年	8.1%	3.5年	9年	↓	—	⇔	⇔	↑	↑
ADVANCE	ハイリスク2型糖尿病患者	7.9年	7.5%	6年	5.4年	↓	↓	⇔	⇔	⇔	⇔
VADT	コントロール不良の2型糖尿病患者	11.5年	9.4%	5年	9.8年	⇔	—	⇔	↓	⇔	⇔

↓：強化療法群にて減少, ↑：強化療法群にて増加, ⇔：群間有意差なし

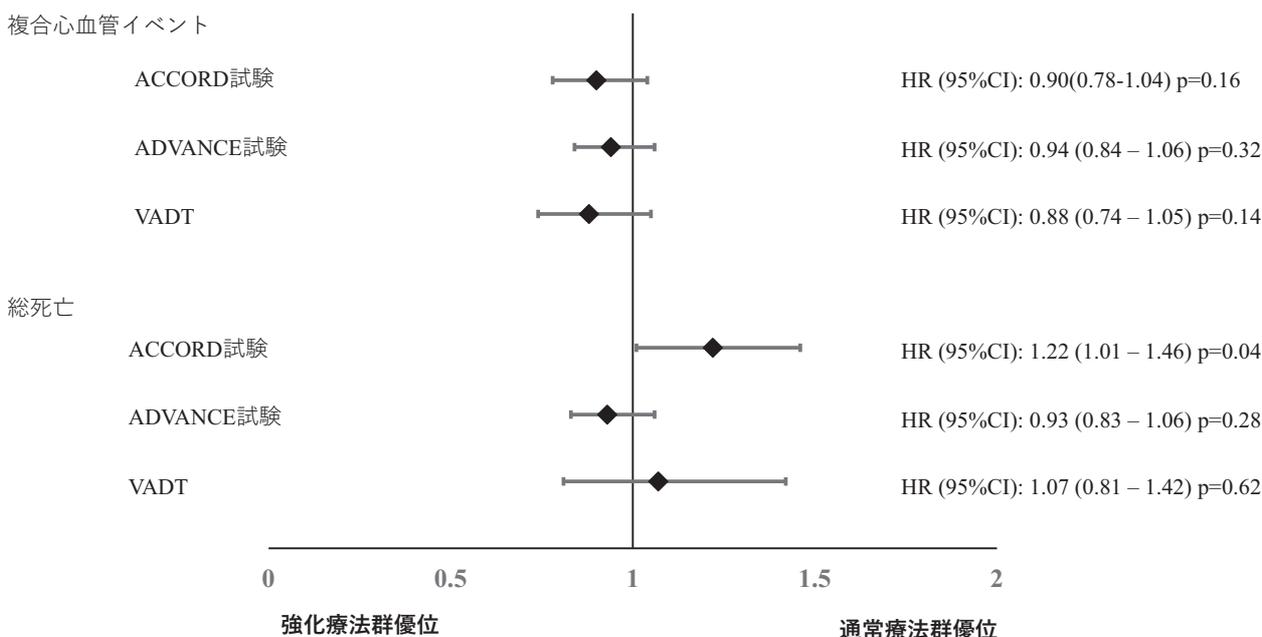


図2 厳格な血糖コントロールの大血管合併症に与える影響

は従来療法群と強化療法群の血糖コントロールに差はなく経過していたが、強化療法群において細小血管合併症発症進展に加え、大血管合併症発症が有意に減少していた(表1)。論文の著者らは、この10年前の治療効果が残存している現象を、論文の中で metabolic memory や legacy effect と表現している。この結果を踏まえ、ACCORD試験<sup>15</sup>、ADVANCE試験<sup>16</sup>およびVADT<sup>17</sup>においてもフォローアップ後の効果が検討された。いずれの試験においても従来療法群と強化療

法群の血糖コントロールに差はなくなっていたが、VADTにおいてのみ大血管合併症予防効果が認められ、ACCORD試験においてのみ元々の試験と同様に強化療法群において心血管疾患死が有意に増加していた。これらの試験の違いとして、施行された時代の違いから標準治療が異なることに加えて、介入開始時の糖尿病の罹病期間の差異があげられる。DCCT 5.7年、UKPDS 0年に比較してACCORD試験10年、ADVANCE試験8年、VADT 11.5年と長く、より早

表2 重症低血糖と心血管イベント

		心血管イベント	HR (95%CI)	心臓血管死	HR (95%CI)	総死亡	HR (95%CI)
ACCORD	全患者	—	—	—	—	—	—
	従来療法群	—	—	—	—	2.87 (1.73 ~ 4.76)	—
	強化療法群	—	—	—	—	1.28 (0.88 ~ 1.85)	—
ADVANCE	全患者	4.05 (2.86 ~ 5.74)	—	4.87 (3.17 ~ 7.49)	—	4.86 (3.6 ~ 6.57)	—
	従来療法群	—	—	—	—	—	—
	強化療法群	—	—	—	—	—	—
VADT	全患者	1.9 (1.06 ~ 3.52)	—	3.7 (1.3 ~ 10.4)	—	2.4 (1.1 ~ 5.1)	—
	従来療法群	2.5 (1.0 ~ 6.1)	—	8.6 (1.9 ~ 37.7)	—	6.7 (2.7 ~ 16.6)	—
	強化療法群	1.7 (0.75 ~ 3.83)	—	2.1 (0.51 ~ 8.9)	—	0.92 (0.23 ~ 3.8)	—

期の介入が効果的だったことが推察される。後者3試験の相違に関しては、現時点で明らかにはなっておらず、今後の検討が待たれる。

### 糖尿病における集約的治療の重要性

160人と少数が対象であるが、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に、血糖コントロールのみならず、血圧、脂質、体重および生活習慣に介入する集約的治療と標準的治療を比較し、8年間の集約的治療およびその後5年間のフォローアップにおいて集約的治療が細小血管および大血管合併症発症を有意に予防することがSteno-2 Studyにより報告された<sup>18</sup>。これに対し、本邦において2,542例の2型糖尿病を対象にJapan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases: J-DOIT3が行われた<sup>19</sup>。本研究ではHbA1c 6.8:7.2%, 収縮期血圧123:129 mmHg, 拡張期血圧71:74 mmHg, LDL-C 85:104 mg/dL (強化療法:従来治療)とそれぞれ有意に低下しており、中央値8.5年と長期間、集約的治療による介入が行われた。この結果、細小血管合併症の発症進展および背景因子で有意差のあった喫煙で補正後の大血管合併症発症を有意に抑制させることが明らかとなり、特に脳卒中の予防効果が顕著であった。このように糖尿病患者において血圧、脂質、体重などを集約的に治療することは大血管合併症予防のために重要であると考えられる。

### 安全で投与しやすく本邦で最も投与されている

#### DPP-4 阻害薬

食後腸管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進させる働きを持つペプチドホルモンであるglucagon like peptide-1 (GLP-1) や glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) はインクレチンと

総称される。インクレチンは腸管から分泌後、分解酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により分解され不活性化される。実際に GLP-1 は腸管で分泌後、門脈に流入する時点で50%、肝臓に到達する時点では25%、体循環への流入時点では10~15%まで減少してしまうため、分泌されたインクレチンの大部分は作用する前に失活している。DPP-4 阻害薬はDPP-4によるインクレチンの失活を阻害し、インクレチンの血中濃度を増加させて作用を増強することで血糖コントロールを行っている。インクレチンはインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制作用を有するが、この作用は血糖依存的であるため、血糖降下作用を有するものの低血糖を惹起しにくい。加えて、胃排遅延作用も有しており、これにより食後血糖の上昇は緩やかになる。さらに、食欲抑制作用も有しており、血糖コントロールによる体重増加に対して相反して作用し、体重増加をきたしにくいといった特徴があげられる。先述したとおり、血糖コントロールを行う上で、低血糖および体重増加を引き起こすことが大血管合併症予防を阻害していることが示唆されており、その観点からも本薬剤は心血管疾患予防に有効な薬剤であることが期待されていた。一方で、DPP-4が分解するターゲットとなる基質は数多く存在し、それらすべてがDPP-4阻害薬投与で増加してしまうため、本薬剤の効果は血糖降下にとどまらなないと考えられ、この明らかとなっていない作用が懸念点として残存している。

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) はチアゾリジン誘導体であるロシグリタゾン投与で心血管イベントが増加することが明らかになった後より、アメリカで販売されるすべての経口血糖降下薬に対し心血管アウトカム試験 (cardiovascular outcome trial: CVOT) の実施を義務付けている (現在2020年の心血管安全性評価ガイドランスの改定案で義務化が見直されている)。このた

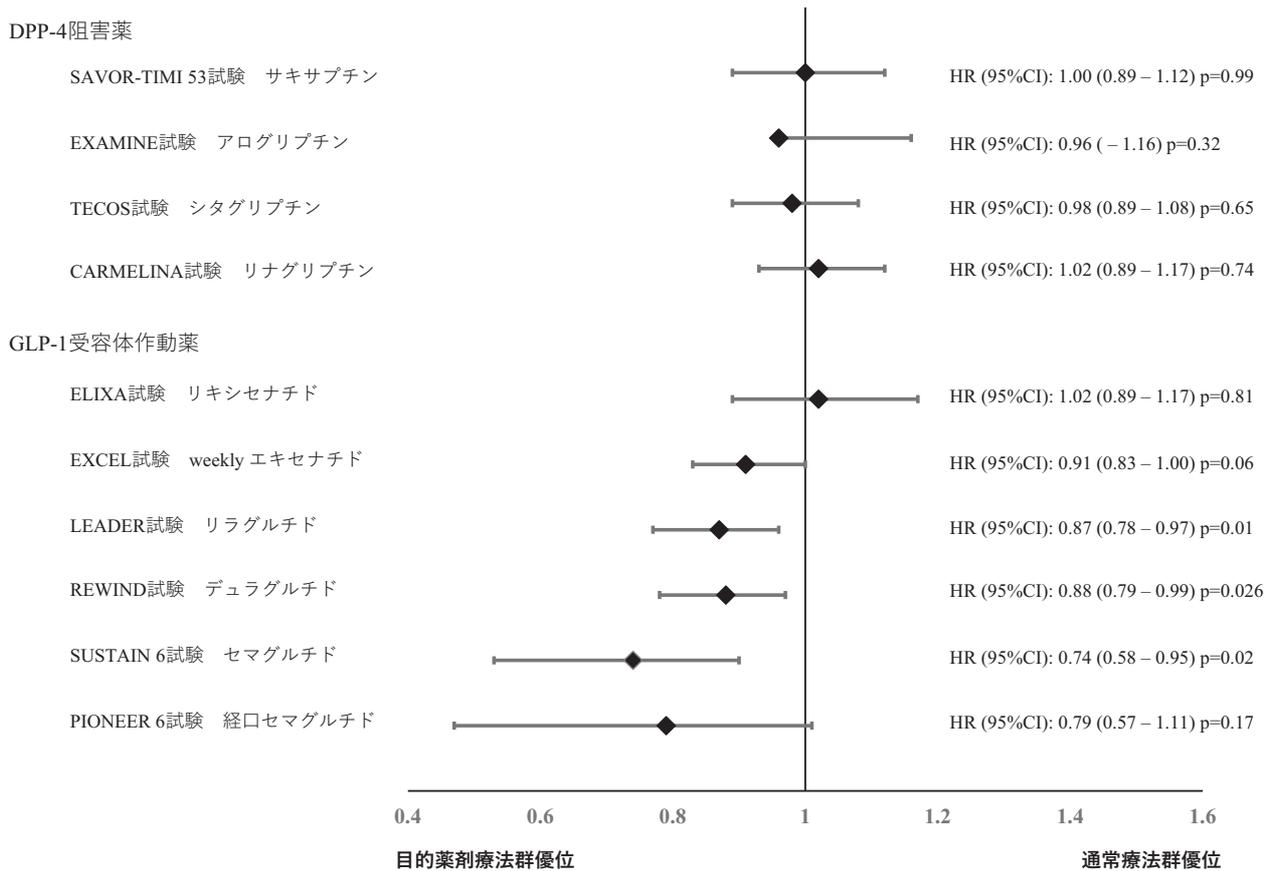


図3 インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬，GLP-1 受容体作動薬）を用いた心血管アウトカム試験（複合心血管イベント発症に対するハザード比）

め，DPP-4 阻害薬 4 剤に対し CVOT が施行された。いずれの試験も 1.5～3 年と介入期間が短く不十分だったかもしれないが，DPP-4 阻害薬投与で期待された心血管イベント発症の抑制は認められなかった（図 3）<sup>20-23</sup>。また，腎症に対する効果に関しては，一部の試験において尿中アルブミンの減少効果が示された（表 3）。

#### DPP-4 により不活化されにくい遺伝子組み換え GLP-1 製剤の大血管合併症予防効果

GLP-1 の DPP-4 による切断部位のアミノ酸配列を遺伝子工学的に組み換えることで DPP-4 により不活化されにくくなった GLP-1 製剤を GLP-1 受容体作動薬と呼ぶ。GLP-1 受容体作動薬はアメリカ毒トカゲの唾液から抽出された GLP-1 作用を有する exendin-4 をもとに遺伝子組み換えが行われ，作用時間が約半日と短いエキセナチドやリキシセナチドと，ヒト GLP-1 をもとに遺伝子組み換えが行われ，作用時間が約 1 日と長いリラグルチドがある。また血中半減期をさらに伸ばし 1 週間に 1 回の投与が可能となった exendin-4

由来の once-weekly エキセナチドおよびヒト GLP-1 由来のデュラグルチド，セマグルチドがあり，これらはすべて注射による投与が必要な製剤であったため，患者にとっては自己注射の壁を越えるというやや高いハードルを越える必要があった。これに対し 1 日 1 回投与の経口セマグルチド製剤が開発され 2021 年 2 月より処方が可能となった。GLP-1 受容体作動薬は GLP-1 の食欲抑制作用を発揮するため，特に高用量投与においては体重減少が期待される。その一方で，胃排泄遅延作用も相俟って，嘔気などの消化管症状の副作用頻度が高く，特にエキセナチドやリキシセナチドなどの短時間作用製剤では胃排泄遅延作用が強く副作用の発現頻度も高い。GLP-1 受容体作動薬の糖尿病合併症に対する効果を図 3 および表 3 に示す<sup>24-29</sup>。試験間の比較は，対象症例の違い，複合エンドポイントの疾患構成の違いなどがあり薬剤間の比較はできないが，これまで行われてきた CVOT の結果から，長時間作用型の GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症に対し予防効果を有していることが示唆される。経口セマグルチドの心血管イベントに対する効果に関しては，観察期間が 1.3 年と短かったため，統計学的な有意差は認め

表3 インクレチン関連薬が用いられた心血管アウトカム試験一覧

試験名	対象	使用薬剤	罹病期間	ベースラインのHbA1c	観察期間	細小血管合併症	
DPP-4 阻害薬	SAVOR-TIMI 53	ハイリスク 2型糖尿病患者	サキサグリプチン	5.7年	8.0%	2.1年	U-ACR 悪化を抑制
	EXAMINE	ハイリスク 2型糖尿病患者	アログリプチン	0年	8.0%	1.5年	有意差なし
	TECOS	ハイリスク 2型糖尿病患者	シタグリプチン	10年	7.2%	3年	有意差なし
	CARMELINA	ハイリスク 2型糖尿病患者	リナグリプチン	15年 (リナグリプチン群) 14.5年 (プラセボ群)	7.9% (リナグリプチン群) 8.0% (プラセボ群)	2.2年	U-ACR 悪化を抑制
GLP-1 受容体作動薬	ELIXA	ハイリスク 2型糖尿病患者	リキシセナチド	9.3年	7.6%	2.1年	U-ACR 悪化を抑制
	EXSCEL	ハイリスク 2型糖尿病患者	once-weekly エキセナチド (海外用量)	10年	8.0%	3.2年	有意差なし
	LEADER	ハイリスク 2型糖尿病患者	リラグルチド	12.8年	8.7%	3.8年	複合腎イベント減少, 網膜症不変
	REWIND	ハイリスク 2型糖尿病患者	デュラグルチド	10.5年	7.3%	5.4年	複合腎イベント減少, 網膜症不変
	SUSTAIN 6	ハイリスク 2型糖尿病患者	セマグルチド	14年	8.7%	2.1年	複合腎イベント減少, 網膜症増悪
	PIONEER 6	ハイリスク 2型糖尿病患者	経口セマグルチド	15年	8.2%	1.3年	有意差なし

U-ACR：尿中アルブミン/クレアチニン比

られなかったが、 Kaplan-Meier 曲線からみると長期投与による発症予防効果が十分に期待され、現在前向き試験が検討されている。また、SUSTAIN6 試験にてセマグルチド投与で網膜症の発症進展が有意に増加していた (表3)。これに関しては、血糖降下速度が速かったためと考察されているが、今後さらなる検討が必要であると考えられる。また腎症に対しても、GLP-1 受容体作動薬が用いられた臨床試験では、一部の試験においてクレアチニンの上昇を含めた複合腎イベントの予防効果が認められており、優れた腎保護効果を有することが推察される。

**インクレチン関連薬と総称される DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は合併症に対し同様の効果を有する薬剤と考えて良いのか？**

DPP-4 阻害薬の血糖降下作用は、主に血中濃度の増加した GLP-1 の作用によるものと考えられている。それでは、ともに GLP-1 作用を増加させる

DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症に対しても同様の効果を有していると考えても良いのであろうか？ 図3 および表3 で示した CVOT は、いずれの検討も観察期間が短く薬剤の効果が十分に検討できているとは言い難いが、その短い観察期間内で一部の長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬は大血管合併症発症を有意に予防している。また、腎症に対しても DPP-4 阻害薬に関しては、尿中アルブミンの減少効果にとどまっていたが、GLP-1 受容体作動薬に関しては、クレアチニンの上昇を含めた複合腎イベントの予防効果が認められている。このように合併症予防の観点からは DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は全く作用の異なる薬剤と考えるべきではなかろうか。

**合併症予防のエビデンスが蓄積した SGLT2 阻害薬**

Sodium Glucose Cotransporter : SGLT は主に腸管および尿細管に発現し、ナトリウムおよびグルコースを腸管内および尿管内から細胞内へと取り込ませる共

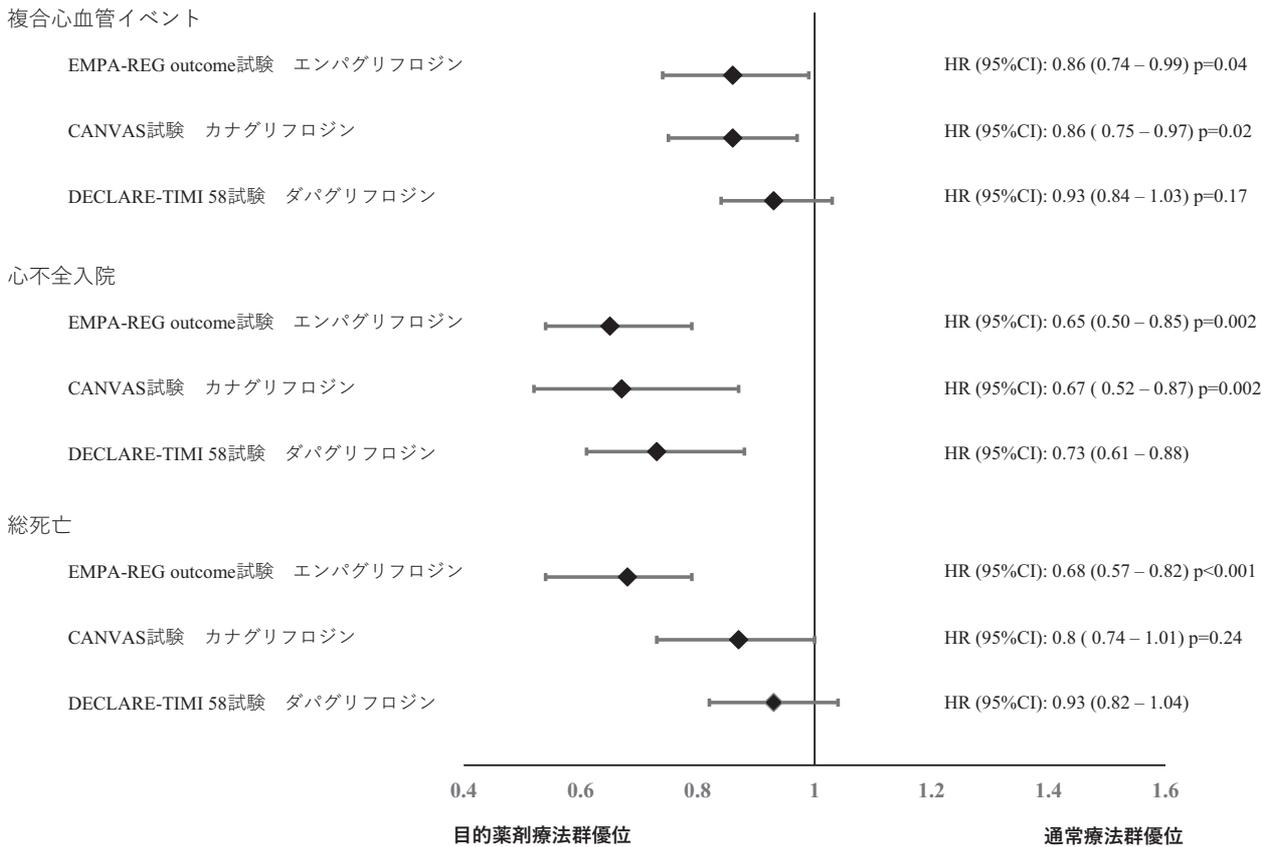


図4 SGLT2 阻害薬を用いた心血管アウトカム試験

輸送蛋白である。もともとリンゴの樹皮の抽出物であるフロリジンはSGLTを阻害することにより尿糖排泄を促進させて血糖値を低下させることが知られていたが、高度の下痢が副作用として発現することから臨床的に使用されていなかった。腎には主にSGLT1とSGLT2が発現しているが、SGLT2は腸管にあまり発現していないことから、SGLT2を特異的に阻害することによって、副作用なく尿糖排泄を促進させることができると考えられ、血糖降下作用に加えて、体重減少作用が期待される薬剤としてSGLT2阻害薬が開発された。薬剤の作用に関連する副作用として、尿路感染症および高齢者のサルコペニア増悪が認められ、本剤投与において最も注意しなければならない。

一方で、SGLT2阻害薬の大血管合併症に対する有害作用がないことを証明するために、エンパグリフロジン<sup>30</sup>、カナグリフロジン<sup>31</sup>およびダパグリフロジン<sup>32</sup>においてCVOTがそれぞれ施行された。当初の予想に反して、より軽症な1次予防の症例を多く対象にしたDECLARE-TIMI 58試験(ダパグリフロジン)を除く2試験で複合心血管イベントの発症が有意に抑制された(図4)<sup>30,32,34,35</sup>。また、すべての試験で心血管イベントに対する顕著な効果として認められたのは、心

不全による入院の減少効果であり、その減少率も30%前後と高率であった。さらに、その後行われたDAPA-HF試験(ダパグリフロジン)では<sup>33</sup>、左室駆出率が40%未満でNYHA II度以上の心不全を有する患者を対象に試験が行われた。本試験でも心不全による入院が有意に抑制されたことから、糖尿病の有無にかかわらず、左室駆出率の低下を伴う心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)に対して有効であることが示された。この結果をもとにダパグリフロジンは本邦においても左室駆出率の低下した心不全に対する保険適用が認められた。

また、3つのCVOTの解析結果から、SGLT-2阻害薬にはCKDの進展予防効果が示された(図5)。この腎保護作用の機序として推定されているのが、1)近位尿細管にてグルコースとともに取り込みが阻害されたNaが、遠位尿細管起始部のマクラデンサに到達し、糖尿病状態で拡張した輸入細動脈を収縮させて、腎糸球体の過濾過を是正する、2)糖尿病状態で過剰発現したSGLT2により尿細管細胞に過剰に取り込まれるブドウ糖を減少させることによる尿細管保護作用などがあげられている。またeGFR>30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で糖尿病腎症を有する2型糖尿病患者を対象にカ

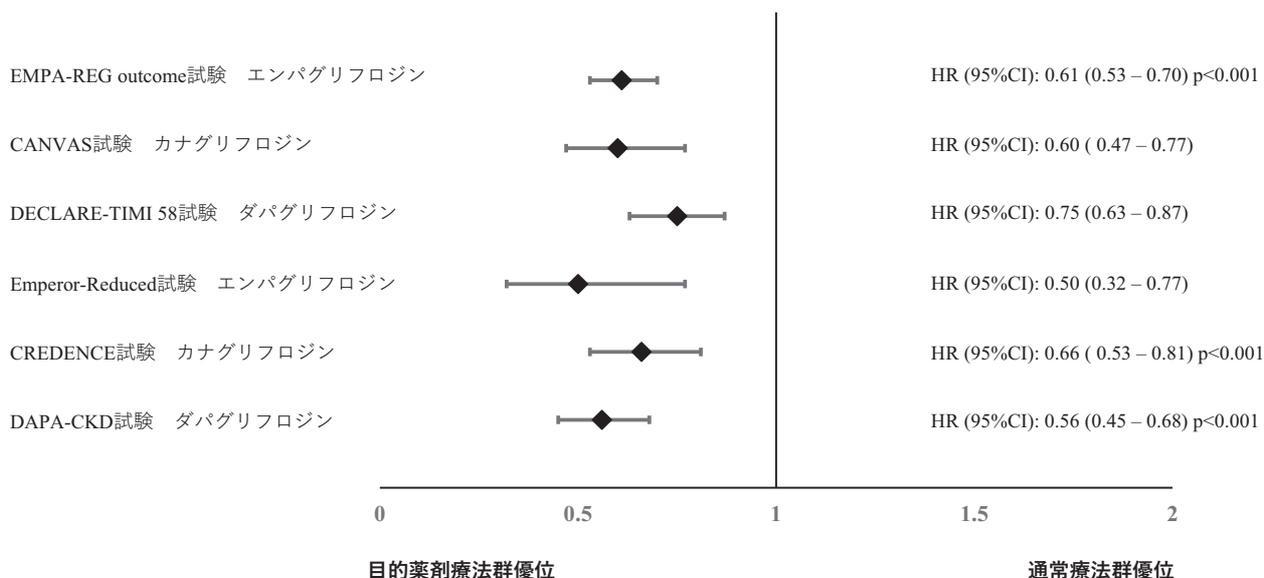


図5 SGLT2 阻害薬の腎症に対する効果（複合腎イベントに対するハザード比）

ナグリフロジンをを用いて行われた CREDENCE 試験では、ほぼすべての患者がレニンアンジオテンシン系阻害薬を内服しているにもかかわらず複合腎エンドポイントの発現を 30% と高率に減少させた。

SGLT2 阻害薬の心不全改善効果および腎保護効果は、現在提唱されている標準治療が行われている患者において、いずれも約 30% と高率に発揮された。心不全に対してはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬やベータ遮断薬、腎障害に対してはレニンアンジオテンシン系阻害薬が治療上の Key Drug として用いられているが、これらの薬剤の大規模臨床試験で証明された予防効果は約 30% 程度であり、SGLT2 阻害薬の効果と同程度である。つまり SGLT2 阻害薬はすでに心不全や腎障害に対する Key Drug であるといっても過言ではないほど充実したエビデンスが蓄積されている。また、これらの作用は治療前の BMI に依存していないことから、体重減少作用とは独立した効果であると考えられ、肥満 2 型糖尿病患者が SGLT2 阻害薬の良い投与対象であるという間違っただ概念を訂正していく必要があると考える。一方で、前述したように本剤投与においては、尿路感染症や高齢者のサルコペニア増悪といった副作用も懸念される。高齢者の心不全の高リスク患者に対しての本剤投与の可否は今後検討していく必要があると考える。一方で腎保護の観点から、非高齢者の 2 型糖尿病患者では、腎症の予防を考慮する場合には本剤の投与を検討する必要があると考える。検討すべき症例の患者像としては、もし当該患者が高血圧を有していた場合に、レニンアンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬とされる症例が、一般臨床で

当てはまる症例ではないかと推察する。

おわりに

本稿でまとめたように、近年糖尿病治療薬それぞれの合併症に対する効果が、大規模臨床試験によって明らかとなってきた。GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬には心血管疾患や腎症を予防するエビデンスが蓄積しているが、DPP-4 阻害薬にはそのようなエビデンスが存在しない。薬剤間でこのような差が明らかになってきており、血糖を「どこまでコントロールするか」から「どうやってコントロールするか」へ変化させることが糖尿病治療に求められている。欧米の糖尿病治療ガイドラインでは腎症や心不全のリスクを有する患者への GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の積極的な投与を推奨しているが、本邦では治療薬の選択にそこまで踏み込んだガイドラインはない。いまだに DPP-4 阻害薬が最も多くの症例で用いられている本邦の現状を鑑みると、糖尿病治療ガイドラインの改定が必要ではないかと考える。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. Bmj 2000; 321: 405-412.
2. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to

- LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96: 3448–3456.
3. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J: Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2018; 169: 156–164.
  4. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 1993; 329: 977–986.
  5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 1995; 28: 103–117.
  6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
  7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2545–2559.
  8. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2560–2572.
  9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 129–139.
  10. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj* 2010; 340: b4909.
  11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1410–1418.
  12. Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, et al.: Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes care* 2019; 42: 157–163.
  13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2643–2653.
  14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 1577–1589.
  15. Group AS: Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes care* 2016; 39: 701–708.
  16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.: Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1392–1406.
  17. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.: Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 2197–2206.
  18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jansen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 383–393.
  19. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al.: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017; 5: 951–964.
  20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1317–1326.
  21. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1327–1335.
  22. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 232–242.
  23. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.: Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 321: 69–79.
  24. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2247–2257.
  25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 311–322.
  26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1834–1844.
  27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1228–1239.
  28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.
  29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 841–851.
  30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2117–2128.
  31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events

- in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2017; 377: 644–657.
32. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2019; 380: 347–357.
  33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2019; 381: 1995–2008.
  34. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 2016; 375: 323–334.
  35. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin

and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The New England journal of medicine 2019; 380: 2295–2306.

(受付：2022年5月8日)

(受理：2022年10月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## — 綜 説 —

がん等の身体疾患で死別した遺族に医療従事者が実施する  
心理社会的介入研究

浅井真理子

日本医科大学医療心理学教室

Psychosocial Intervention Studies Conducted by Health Care Professionals for Bereaved Families  
Who Have Lost Members to Cancer or Other Physical Illness

Mariko Asai

Department of Medical Psychology, Nippon Medical School

## Abstract

This paper introduces the international studies used in compiling the Guidelines for Bereaved Family Care (edited and published by the Japan Psycho-Oncology Society (JPOS) and the Japanese Association of Supportive Care in Cancer (JASCC) in 2022) as evidence for non-pharmacological treatment of psychiatric distress among members of bereaved families. Of these, nine intervention studies conducted by health care professionals involved in patient care with the aim of bringing about improvements in their clinical activities are focused on, and an overview of the theories and methods employed is presented. Activities include bereavement care provided by family physicians and health care professionals involved in emergency care, measures taken to help caregivers co-participate in such areas of patient management as early palliative care and advance care planning (ACP), and support for effective communication among health care professionals, patients, and family members. In addition, a number of the studies involve intervention by caregivers in the home before the patients' death.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 42-52)

**Key words:** cancer and other physical diseases, bereaved family, health care professionals, intervention studies

## はじめに

わが国では、1981年以降死因の第1位はがんであり、その結果がんが家族を亡くし遺族となる方が毎年数多く発生している。国立研究開発法人国立がん研究センターが運営するがん情報サービスが公開しているがん統計によれば、2020年にがんが死亡した人は

378,385人(男性220,989人、女性157,396人)であり、日本人ががんで死亡する確率は男性26.7% (4人に1人)、女性17.9% (6人に1人)であった<sup>1)</sup>。このように人数は多いものの、がん等の身体疾患による死別は事故や災害のような急な死別ではなく、患者の介護を通じて最期の時間を家族で共有できるとされ、遺族に対する介入の必要性が十分に認識されているとは言い難い状況であった。

Correspondence to Mariko Asai, Department of Medical Psychology, Nippon Medical School, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino-shi, Tokyo 180-0023, Japan

E-mail: mariko-asai@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

一方国外では、2022年には世界保健機関（World Health Organization：WHO）による国際疾病分類の第11回改訂版（ICD-11）<sup>2</sup>および米国精神医学会（American Psychiatric Association：APA）による精神疾患の診断・統計マニュアル第5版テキスト改訂版（DSM-5-TR）<sup>3</sup>で Prolonged Grief Disorder（PGD：遷延性悲嘆症）という新たな診断名が採用され、遺族の悲嘆が疾患単位として初めて位置づけられた。この診断基準で中核となるのは、分離苦痛と呼ばれる重要他者（故人）との別れに伴う心理的苦痛であり、持続的なとらわれや思慕、感情的な痛みである。死別6カ月後の診断が推奨されているが<sup>4</sup>、診断に必要な症状の持続期間はICD-11では6カ月、DSM5-TRでは12カ月と現時点では異なっている。また、悲嘆症状は大うつ病（Major Depressive Disorder）やPTSD（Post Traumatic Stress Disorder）との併存も多く<sup>5</sup>、評価が困難であった。このように従来はいつ何を基準に悲嘆を評価したら良いのかといった指針が明確でなかったが、今後は精神医学的な診断基準に基づいた評価方法を用いることによって、患者に関わる医療従事者による遺族の悲嘆軽減（治療）を目指した介入研究が実施されることが期待されている。

このような国外動向も踏まえて、わが国では2022年7月に一般社団法人サイコオンコロジー学会と一般社団法人日本がんサポーターシップケア学会が編集した、「がん等の身体疾患によって重要他者を失った遺族が経験する精神心理的苦痛に対する診療とケアについての遺族ケアガイドライン」が出版され、国内外の遺族研究のエビデンスが紹介された<sup>6</sup>。そこで本稿では、この遺族ケアガイドラインで第一著者らが担当した臨床疑問に答えるために採用した国外の心理社会的介入研究を紹介し、次にそれらの中から医療従事者が実施する研究を選択し、それらの実施方法について紹介する。

### がん等の身体疾患で死別した遺族に対する 非薬物療法のエビデンス

非薬物療法のエビデンスとなる研究は、遺族ケアガイドラインの臨床疑問「がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18歳以上の成人遺族が経験する、臨床的関与が必要な精神心理的苦痛に対して、非薬物療法を行うことは推奨されるか？」に対する論文検索を、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル（2016, 2017）に従って実施した。論文検索データベースはCochrane Central Register Controlled

Trials（CENTRAL）、Cochrane Database of Systematic Reviews（CDSR）、MEDLINE（PubMed）、American Psychological Association（APA）PsycInfo、医学中央雑誌（医中誌 Web）を用いて行い、臨床疑問に合わせた検索式から抽出された1990年1月1日から2020年5月31日までに掲載された論文を対象とした。研究デザインは無作為化比較試験とし、対象に関しては身体疾患による病因死が70%以上、18歳以上が80%以上を選択基準とした（詳細は遺族ケアガイドライン参照<sup>6</sup>）。

文献検索とスクリーニングによって、最終的に25件が抽出され、これらを採用文献とし、エビデンス評価を行った。対象者をがん患者の遺族としたものが11件、後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の遺族としたものが2件、認知症患者の遺族としたものが1件、複数の病因死の患者の遺族としたものが11件であった。介入時期については、死別前の介入から死別後数年以内であり、介入内容は様々であった。採用論文の概要を一覧表にまとめて示す（表1）。

### がん等の身体疾患で死別した遺族に医療従事者が 実施する心理社会的介入研究

ガイドライン採用論文25のうち<sup>7-31</sup>、今後のわが国のがん医療に応用可能な研究として、対象が後天性免疫不全症候群（AIDS）患者と認知症患者の遺族である3件<sup>14,16,17</sup>および過去20年間以前（2002年以前）の3件<sup>22,25,28</sup>の計6件を除外し、19件を選択した。さらに第一著者が全論文を参照し、患者の診療に関わる医療従事者が実施する介入研究として9件<sup>10,11,13,15,19-21,27,30</sup>を同定し本稿で紹介する。これらは、臨床活動の改善を目標に実施されていた。残りの10件<sup>7-9,12,18,23,24,26,29,31</sup>は、精神保健専門家（精神科医、看護師、心理職等）が実施する遺族ケアプログラムであり、これらは臨床活動に追加する形で実施されていた<sup>32</sup>。以下に発表年が新しいものから順に紹介する。なお対象や評価に関してはガイドラインに掲載された表1をご参照いただきたい。また介入効果に関しては、精神心理的苦痛である抑うつ、悲嘆、不安、QOL（Quality of Life）の4つのアウトカムに対する効果量としてガイドラインに掲載されたSMD（standard mean difference）値とその95%信頼区間CI（Confidence Interval）を記載した<sup>6</sup>。尚、SMD値はマイナスが介入群が有効、プラスは対照群が有効であり、値の絶対値の大きさは0.2未満で認められず、0.2以上0.5未満で小さい、0.5以上0.8未満で中程度、0.8以上で大きいと判定した<sup>33</sup>。

表1 がん等の身体疾患で死別した遺族に対する非薬物療法のエビデンス

著者(国) 年	対象			介入				評価(尺度, 介入効果)**		
	続柄, CG など	死因*	内容	手段 形態 開始時期	抑うつ	悲嘆	不安	QOL		
Bryant (オーストラリア) 2014	クリニックを受診したPGDの基準を満たす遺族, 80名	病死(74%)	悲嘆に焦点を当てた認知行動療法+曝露療法(対照群は、認知行動療法のみ実施)	・対面 ・グループ+個人 ・死別後	BDI-II: CBT + 曝露群が低い	ICG: CBT + 曝露群が低い		WHOQOL-BREF: 心理・社会: CBT+曝露群が高い		
Buck (アメリカ) 2020	CGまたはPTSDの診断基準を満たしていたホスピスの介護者, 54名	ホスピスで死亡	ART	・対面 ・個人 ・死別後	CES-D: 介入群の前後差が大きい	ICG: 介入群の前後差が大きい				
Chow (香港) 2019	配偶者を亡くした遺族60歳以上 ICG>22, 215名	慢性疾患など(94%)が病死	Dual Process Model を適用した死別グループ (DPBGI) [対照群は喪失志向モデルの死別グループ (LOBGI)]	・対面 ・グループ ・死別後	HADS-D: DPBGI群が低い	ICG: DPBGI群が低い	HADS-A: DPBGI群が低い			
Dionne-Odom (アメリカ) 2016	家族介護者, 44名	がん	The ENABLE CG Caregiver intervention (生前からの遠隔医療介入, 遺族への電話)	・電話 ・個人 ・生前・死後	CES-D: 早期群が低い	PG-13 (自己評価): 早期群が低い				
Duberstein (アメリカ) 2019	平均予後予測9~12カ月のステージ4の非血液がんまたはステージ3がん患者, 204名	がん	VOICE 介入: 患者と家族へのコーチング介入, がん治療に関する小冊子の提供とそれに関する疑問への対応, その対応を行うオンラインコーストへのトレーニング (DVD や模擬授業)	・対面 ・患者と家族 ・生前	PHQ-9: 介入群が低い	PG-13: 介入群が低い	GAD (7カ月後): 介入群が低い	SF-12: 介入群が高い		
Fegg (ドイツ) 2013	緩和ケア患者の介護者, 160名	がん等	実存的行動療法 (EBT): マインドfulness, セルフケア, 個人の価値など	・対面 ・グループ ・生前	BSID: 介入群が低い		BSLA: 介入群が低い	SWLS, WHOQOL-BREF, QOL-NRS: 介入群が高い		
Garcia (スペイン) 2013	死別後3カ月以内の未亡人, 遺族44名	自殺とAIDS以外	トレーニングを受けた家庭医による介入 (PBC)	・対面 ・個人 ・死別後		TRIGおよびGEI: 介入群が低い		SF36: 身体機能等は介入群が高い		
Goodkin (アメリカ) 1999	死別したHIV-1陽性および陰性の男性, 166名	AIDS	死別支援グループ介入	・対面 ・グループ ・死別後	HRSD: 群間差なし	TIG: 介入群が低い	HARS: 群間差なし			

表1 がん等の身体疾患で死別した遺族に対する非薬物療法のエビデンス (続き)

著者(国) 年	対象		介入		評価(尺度, 介入効果)**		
	続柄, CG など	死因*	内容	手段 形態 開始時期	抑うつ	悲嘆	不安
Guldin (デンマーク) 2013	死別した患者の近親者, 402名	がん	GP/患者双方へのハンフレッ ト送付	・送付 ・個人 ・死別後	BDI-II: 介入 群が低い	ICG-R: 介入 群が高い	不安
Haley (アメリカ) 2008	認知症患者の介護者, 254 名	認知症	カウンセリングとサポートグ ループ	・対面 ・個人と家族 ・生前	GDS: 介入群 が低い		
Hansen (アメリカ) 2006	愛する人と死別したHIV 陽性者, 267名	AIDS	グループコーピング介入(半 構造化認知行動療法+サポー トグループ)	・対面 ・グループ ・死別後		GRI: 介入 群が低い	FAHI: 介入 群が高い
Holm (スウェーデン) 2020	在宅緩和ケアにかかる家 族介護者, 117名	がん等	心理教育と家族介護者のニー ズに合わせた支援	・対面 ・個人	HADS-D: 群 間差なし	TRIG-II: 介 入群が低い	HADS-A: 群 間差なし
Hudson (オーストラリア) 2015	在宅緩和ケアを受けてい たがん患者の遺族, 300 名	がん	生前の家族介入(標準的な緩和 ケア+介入マニュアルに 沿った心理教育など) 介入形 態によって3群に分類	・生前 ・対面と電話 ・個人	GHQ12 (合 計): 訪問と 電話1回ずつ の群が低い		
Jabre (フランス) 2014	救急医療機関で死別した 遺族, 570名	限定せず	心肺蘇生に立ち会う選択を与 える	・対面 ・個人 ・生前	HADS-D: 介 入群が低い	ICG: 介入 群が低い	HADS-A: 介 入群が低い
Kentish-Barnes (フランス) 2017	ICUで亡くなった患者の 遺族, 242名	病院で死亡	お悔やみの手紙	・手紙 ・個人 ・死別(2週間)後	HADS-D: 介 入群が高い	ICG: 介入 群が高い	
Lieberman&Yaom (アメリカ) 1992	配偶者を亡くした遺族, 105名	がん	喪失初期の簡易グループ心理 療法	・対面 ・グループ ・死別後	Hopkins Symptom Checklist-D: 介入群の前後 差が小さい	独自の チェックリ スト (Guilt, Anger, Grief): 群間 差なし	Hopkins Symptom Checklist-A: 介入群の前後 差が小さい
Litz (アメリカ) 2014	がんセンターで3, 4カ月 前に亡くなった患者の遺 族 (PGD有), 87名	がん	セラピストによるオンライン セッション (HEAL)	・Web サイト, E-mail, 電話 ・個人 ・死別後	BDI-II: 介入 群が低い	PG-13: 介入 群が低い	BAI: 介入群 が低い

表1 がん等の身体疾患で死別した遺族に対する非薬物療法のエビデンス (続き)

著者 (国) 年	対象			介入				評価 (尺度, 介入効果) **		
	続柄, CG など	死因*	内容	手段 形態 開始時期	抑うつ	悲嘆	不安	QOL		
MacKinnon (カナダ) 2015	通常の悲嘆の遺族 (CG 除 外), 26 名	大学病院で 死亡	意味に基づいたグループカウ ンセリング (MBGC)	・対面 ・グループ ・死別後	CES-D: 介 入群が低い	RGEI および HGRC: 介 入群が低い	STAI: 介 入群が低い			
McCorkle (アメリカ) 1998	肺がん患者の配偶者, 46 組の夫婦	がん	看護師による OHC (oncology home care), 対照群として, SHC (standard home care) と OC (office care) の 2 群	・対面 ・患者と配偶者 ・生前	BSI-D: OHC 群が最も低い		BSI-A: OHC 群が最も低い			
Nam (韓国) 2016	死別支援センターでリク ールトされた配偶者や友 人を亡くした人, 42 名	自然死 (76%)	心理社会的支援 + CG に関す る心理教育	・対面 ・個人, 集団 ・死後	CES-D: 介 入群が低い	ICG: 介 入群が低い				
Overbeek (オランダ) 2019	虚弱な老年患者, 39 名	限定せず	アドバンス・ケア・プランニ ング (ACP)	・対面 ・個人 ・生前	HADS-D: 群 間差なし		HADS-A: 群 間差なし			
Ringdal (ノルウェー) 2001	終末期のがん患者の家族, 434 名	がん	包括的緩和ケア	・対面 ・個人 ・生前・死後		TRIG: 群間 差なし				
Sandler (アメリカ) 2016	死別した配偶者と子供, 131 名	病死 (72%)	家族死別プログラム (FBP)	・対面 ・グループ (親と子 供) ・死別後	BDI: 介 入群が低い (6 年後)	TRIG: 介 入群が低い (6 年後)				
von Heymann- Horan (デンマーク) 2018	大学病院の腫瘍科に通院 中の患者と家族, 258 名	がん	患者・家族のニーズベースの心 理的介入と在宅専門緩和ケア の促進 (Domus intervention)	・対面 ・患者と配偶者 ・生前から死別後	SCL-92 (う つ下の尺度): 介入群が低い		SCL-92 (不安 の下の尺度): 介入群が低い			
Wenn (アメリカ) 2019	遷延性悲嘆症状を呈する 遺族, 22 名	事故死以外 (83%)	グループメタ認知悲嘆療法 (MCGT)	・対面 ・グループ ・死別後	DASS-D: 介 入群が低い	PG-13: 介 入群が低い	DASS-A: 介 入群が低い	Q-LES-Q-18: 介入群が高い		

\* 身体疾患による病因死が 70% 以上である文献のみを採用。割合が不明確の場合はレビューの協議のもとで判断した。

\*\* 注意 1: 測定時期は介入後最も早い時期, 注意 2: 抑うつ, 悲嘆, 不安は低いほど, QOL は高いほど健康, 注意 3: 解析方法は群間比較, 分散分析 (群 × 時間の交互作用など), 効果量など研究により異なる。

表1 がん等の身体疾患で死別した遺族に対する非薬物療法のエビデンス (続き)

## [尺度用語]

BAI : Beck Anxiety Inventory, BDI (-II) : Beck Depression Inventory (-II), BSI (-A, -D) : Brief Symptom Inventory (-Anxiety, -Depression), CES-D (CESD) : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, DASS21 : The Depression Anxiety Stress Scales-21, DASS (-A, -D) : Depression Anxiety Stress Scale (-Anxiety, -Depression), FAHI : Functional Assessment of HIV Infection, GAD : Generalized Anxiety Disorder, (R) GEI : (Revised) Grief Experience Inventory, GDS : Geriatric Depression Scale, GHQ12 (28) : General Health Questionnaire 12 (28), GRI : Grief Reaction Index, HADS (-A, -D) : Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety, -Depression), HARS : Hamilton Anxiety Raing Scale, HGRC : Hogan Grief Reaction Checklist, HRSD : Hamilton Rating Scale for Depression, ICG (-R) : Inventory of Complicated Grief (-Revised), IES-R : Impact of Event Scale-Revised, NRS : Numerical Rating Scale, MINI : Mini-International Neuropsychiatric Interview, PG-13 : Prolonged Grief-13, PHQ-9 : Patient Health Questionnaire, Q-LES-Q-18 : Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-18, SCL-90-R : The Symptom Check List-90-R, SCL-92 : Symptom Checklist-92, SF-12 (36) : International Quality of Life Assessment Short Form-12 (36), SIGH-AD : The Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety and Depression rating scale, STAI : State-Trait Anxiety Inventory, SWLS : Satisfaction with Life Scale, TIG : Texas Inventory of Grief, TRIG : Texas Revised Inventory of Grief

## [プログラム名 : 介入方法]

ART (Accelerated Resolution Therapy) : トラウマ・遷延性悲嘆の治療として、目を左右に動かしながら出てきたストーリーに集中し、イメージの曝露などを行い、心理的苦痛の軽減や除去を図る介入。

DPBG (Dual Process model Bereavement Group Intervention) : Stroebe らの「二重過程モデル」の喪失志向の対処、回復志向の対処、揺らぎの3要素を扱うグループ介入。対象者は LOBGI (Loss-Oriented bereavement group intervention) で喪失志向の対処のみ。

The ENABLE (Educate, Nurture, Advice, Before Life-Ends) CG intervention : 緩和ケア早期からのガイドブックを利用した看護師による情報提供・電話サポート・問題解決療法など。

The VOICE (Values and Options in Cancer Care) intervention : 腫瘍医によるコーチングと電話による医療者とのコミュニケーションを促進する生前からの介入。

EBT (Existential behavioral therapy) : セルフケアの確立と人生の意味を見出すことに焦点を当てたグループ行動療法。

PBC (Primary Bereavement Care) : 標準的な死別の介入方法が書かれたマニュアルを用い、関係性や心理教育的な支援に重点を置いた対面式の介入。

HEAL (Healthy Experiences After Loss) : インターネットを利用したセラピストによる認知行動療法を用いた複雑性悲嘆の予防的介入。

MBGC (Meaning-Based Grief Counseling) : 死別後の人生がより首尾一貫した目的のあるものになるよう促すグループカウンセリング。

FBP (Family Bereavement Program) : 死別後の親、子ども、青年の各集団に対して、グループと個人セッションを組み合わせた介入方法。

Domus intervention : 患者のケアの焦点を病院から自宅や地域社会に移す臨床プログラム。

MCGT (Metacognitive Grief Therapy) : 反芻など無益な思考プロセスに焦点を当て修正を行う長期のCGをかかえる人のためのグループ療法。

遺族ケアガイドライン 2022年版 一般社団法人サイココロロジ学会、一般社団法人日本がんサポーティブケア学会 (編集) : 金原出版から転載語句を受け掲載

### 1. アメリカの VOICE (Duberstein et al, 2019)<sup>11</sup>

VOICE (Values and Options in Cancer Care) は、腫瘍医と患者・介護者の間のコミュニケーションの改善を目指し両者を対象とした支援プログラムであり、米国の Prigerson, H.G.らのグループによる研究である。対照群に割り付けられた腫瘍医およびその患者と介護者は、通常のケアを受けた。一方、介入群に割り付けられた患者と介護者は、腫瘍医を受診する前に最大1時間のコーチングを受けた。コーチ(訓練を受けた正看護師またはソーシャルワーカー)は、患者と介護者それぞれに、質問促進リストを応用した小冊子(My Cancer Care)を渡し、最大3つの質問や懸念を特定し、明確化を求め、自分のケアに関する話し合いに参加する意思を表明できるように指導した。患者と介護者は、その後の腫瘍医の診察に合わせて、3回のフォローアップのコーチングコールに参加した。一方、介入群の腫瘍医は、進行がんの状況におけるコミュニケーションのベストプラクティスについて研究チームが作成した15分間の教育用DVDの視聴、模擬患者との診療面接のロールプレイとその録音への模擬患者からのフィードバックを受けた。腫瘍医のトレーニングは、患者や介護者に提供されるコーチングを補完するように設計された。患者の感情、懸念、質問に答えること、予後や治療の選択肢について知らせること、バランスのとれた方法で情報を構成すること(例:最善の場合と最悪の場合のシナリオを提供すること)などを訓練された。この研究の介入効果は、悲嘆(SMD: -0.20, 95%CI: 0.60, 0.20)に対しては小さな効果が認められたものの、抑うつ(SMD: -0.09, 95%CI: -0.49, -0.30)、不安(SMD: -0.11, 95%CI: -0.50, 0.29)、QOL(SMD: 0.09, 95%CI: -0.30, 0.49)に対しては認められなかった<sup>6</sup>。

### 2. オランダの ACP (Overbeek et al, 2019)<sup>27</sup>

ACP(Advance Care Planning: 事前ケア計画)は、「個人が将来の医療とケアに関する目標と希望を決め、家族や医療提供者とその目標や希望について話し合い、適切であればその希望を記録し見直すことができる」コミュニケーションプロセスである。介入群は、ケアホーム入居者と地域在住でありフレイル(虚弱)と認定された75歳以上の高齢者とその親族を対象に、ACPファシリテーター訓練、教育資料、およびツールに基づくACPの促進を目指したプログラムが

提供された。このプログラムには3つの中核的な要素があった。(1)情報提供、(2)スクリプト化されたインタビューカードに基づき訓練を受けた看護師による2回のACP会話(3)AD(advance directive: 事前指示書)を記入するか代理意思決定者を指名できるようにした。この研究の介入効果は、抑うつ(SMD: -0.30, 95%CI: -0.93, -0.34)に対しては小さな効果が認められたもの、不安(SMD: -0.16, 95%CI: -0.79, 0.47)に対しては認められなかった<sup>6</sup>。

### 3. デンマークの DOMUS (von Heymann-Horan et al, 2018)<sup>30</sup>

DOMUS(The Danish Palliative Care Trial)は、専門的緩和ケア(Specialized Palliative Care: SPC)の促進を目指し、難治性がん患者を対象としたダイアド・ニーズベースの包括的なRCTで、Johansen, C.らのグループによる研究である。SPCの焦点は、がん患者とその家族へのケアを改善することであり、その中にはケアの場所、ひいては死の場所を自ら選択する機会も含まれている。そこでDOMUSでは、難治性がん患者のがん治療から在宅でのSPC継続への移行過程を早めることで、より多くの患者が希望するケアや死に至ることができるかどうかを調べることを目的とした。またこのDOMUSでのSPCは、マニュアル化され心理職によって実施された心理的介入によって強化されているが、ここでは実存的心理療法に基づき、患者と介護者の苦痛を軽減する目的でニーズに応じたセッションを提供した。

この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMDおよび95%CIは算出できなかった<sup>6</sup>。

### 4. フランスのお悔やみの手紙 (Kentish-Barnes, N. et al, 2017)<sup>21</sup>

Intensive care unit (ICU)で死亡した患者の家族に、患者を担当した医師と看護師がお悔やみを送るという介入であり、Azoulay, E.らのグループによる研究である。患者を担当した医師と看護師が死別3日以内の弔電、15日以内の手書きの手紙をマニュアルに従って送付した。手紙の内容は、「死亡の認識と故人の名前」「故人の印象」「家族の認識」「援助の申し出」「お悔やみの言葉」の5つであった。死亡1カ月後と6カ月後に研究者が電話で家族の精神症状(抑うつ、不安、トラウマ、悲嘆)を評価した。この研究は、臨

床医が主導する介入を、患者の死後も実施した最初の多施設ランダム化臨床試験であったが、予測に反して、家族の精神症状は、介入により有意差はないものの悪化した。著者らは、このネガティブな結果に関して、送付時期が早く家族の否認という防衛を弱め苦痛を強めた可能性や、手紙以上の支援を求めた可能性、手紙の内容の質の均一化が不十分であったこと、遺族ケアの専門家が関与していないこともあり臨床医の思いが遺族の役に立たなかった可能性などを挙げている。この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMDおよび95%CIは算出できなかった<sup>6</sup>。

### 5. アメリカの ENABLE III (Dionne-Odom, J.N. et al, 2016)<sup>10</sup>

ENABLE(Educate, Nurture, Advise, Before Life Ends)は、外来でのPC(Palliative care:緩和ケア)のコンサルテーションと遠隔医療(テレヘルス)によるフォローアップモデルを用いて、進行がん患者に対する標準的な腫瘍科治療と同時にPCを開始する最適なタイミングを評価した研究である。またENABLE IIIでは、介護者には研修を受けた看護師コーチ(患者の看護師コーチとは別人)が割り当てられ、看護師コーチングセッションをサポートする資料が含まれた研究者開発のガイドブックであるCharting Your Course Caregiver(CYC-CG)が郵送された。介護者は、CYC-CGを用いた週1回で計3回の電話によるコーチングセッションに参加した。セッション1では「介護者であること」、「緩和ケアの目標」、「問題解決型対処」について、セッション2では「介護者のセルフケア」を中心に、「健康的な食事と運動」、「瞑想」、「スピリチュアリティ」、「患者の症状管理におけるパートナーとしての役割」について、セッション3では「コミュニケーション」、「意思決定支援ツールを含む意思決定」、および「事前ケア計画」を取り上げた。その後は月1回のフォローアップとして、新たに発生した問題への電話による支援が患者が死亡するまで継続された。この研究の介入効果は、抑うつ(SMD: -0.26, 95%CI: -0.86, 0.34)と悲嘆(SMD: -0.35, 95%CI: -0.95, 0.25)に対しては小さな効果が認められた<sup>6</sup>。

### 6. オーストラリアの心理教育 (Hudson, P. et al, 2015)<sup>19</sup>

在宅緩和ケアを受けている進行がん患者の家族介護者を対象に、ガイドブックを用いた心理教育介入を実施した。オーストラリアの4つの施設において、2種類の介入方法を比較した。1つ目は1回の訪問と3回の電話連絡、2つ目は2回の訪問と2回の電話連絡であり、4週間にわたって家族介護者支援看護師(Family Caregiver Support Nurse:FCSN)によって実施された。FCSNは事前に研究チームから研修を受け、一貫した支援を行うために介入マニュアルを使用した。介入内容は、(a)介入に参加するための介護者の準備、(b)介護者のニーズの評価とケアプランの作成、(c)ニーズの再評価とケアプランの評価、(d)家族介護者が親族の死に対する準備と死別の準備をするための支援であった。パイロット研究で開発・試験されたガイドブックを使用し、心理的幸福の促進に強く焦点を当て、介護者の役割の準備と管理に焦点を当てたものであった。この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMDおよび95%CIは算出できなかった<sup>6</sup>。

### 7. フランスの PRESENCE (Jabre, P. et al, 2014)<sup>20</sup>

PRESENCEは、自宅で心肺停止になった成人患者の家族を対象に心肺蘇生術(cardiopulmonary resuscitation:CPR)への立ち会いを実施する、フランス国内の15の病院前救急隊を対象とした前向きクラスター無作為化対照試験である。介入群ではCPRに立ち会うことを希望した家族には、CPRの技術的な情報を提供する支援救急スタッフが付き添った。親族にCPRの現場を紹介し、必要に応じて死亡の告知を行うためのコミュニケーションガイドが用意された。また効率的な蘇生活動を維持するために、家族は基本的なガイドラインを理解し、それに同意する必要がある。支援者は常に家族に寄り添い、情報を提供し、介入方法を説明し、医療専門用語を解釈し、治療に対する患者の反応と期待される結果について話し合った。一方の対照群の家族に対しては、日常的な診療同様にCPR中に立ち会うという選択肢は与えられなかった。この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMDおよび95%CIは算出できなかった<sup>6</sup>。

## 8. デンマークの一般開業医による死別管理プログラム (Guldin, M. B. et al, 2013)<sup>15</sup>

デンマークの医療制度では、GP (General Practitioner: 一般開業医) が遺族と接する医療現場の専門家として機能しており、GP は専門家への紹介のゲートキーパーとして機能している。そこでこの研究ではGP が遺族のCG (Complicated Grief: 複雑性悲嘆) を早期に発見し、また治療計画を最適化することによって、遺族の健康アウトカムが改善するかを検討した。介入群には、GP とがん患者の両方に対して情報パンフレットが郵送された。患者にはCG の症状、適応的対処の二重プロセスモデル、CG 発症のリスク因子に関する最新の情報が記載されたパンフレットが送付され、さらにうつ病やCG の徴候が見られたり、死別反応について心配になったりしたら、GP に連絡するよう勧められた。一方、GP にはCG の評価方法に関する情報と、患者を支援する方法に関する簡単な提案 (例えば患者が経験している悲しみの反応について尋ね、その反応を適応的対処の二重プロセスモデルに関連付けること)、担当患者のCG リスク評価の結果が送付された。この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMD および95%CI は算出できなかった<sup>6</sup>。

## 9. スペインの家庭医によるPBC (García, J.A. et al, 2013)<sup>13</sup>

スペインでは、65歳以上の女性の約半数は配偶者を亡くした遺族であり、彼女らは死別3年以内に平均で年に10回FPを利用している。そこでこの研究ではFP (Family Physician: 家庭医) のための標準化されたマニュアルに基づく死別への介入法として著者らが開発したPBC (Primary Bereavement Care) の効果を検討した。遺族ではなくFPを無作為化して実施した。PBCでは、まずFPを対象に3回(1回7時間)のPBC研修が行われ、その後研修を受けたFPは遺族を対象に6回(1回45分)のPBCセッションを実施する。PBCの理論的枠組みは、ParkesやWordenらの死別理論とプライマリーケアモデルであり、関係性、感情、心理教育的サポートに重点を置いた対面式の個別介入である。PBCでは探索的技法として家族背景や死別過程の情報収集など、一般的技法として関係性、積極的傾聴、正常化(遺族の感情や行動が異常ではないことを伝える)など、特異的技法と

して記念日反応の予測、死別の語り直し、筆記、アルバム作成、遺族チャットルームの利用などが用いられた。この研究の介入効果は、論文に統計量の記載が不十分であったためSMD および95%CI は算出できなかった<sup>6</sup>。

### おわりに

医療従事者が実施する心理社会的介入研究としては、かかりつけ医や<sup>13,15</sup>、救急医療に関わる医療従事者<sup>20,21</sup>が実施する遺族ケアが見られた。かかりつけ医の役割はわが国とは異なることが多いが、医療機関を遺族が受診した際に担当した医療従事者がどのような診療を提供できるかは重要な点であり、遺族の悲嘆に関する医療従事者への教育や研修も今後の課題と考えられる。

また近年では、早期からの緩和ケア利用<sup>10,30</sup>やACP (事前ケア計画) の促進<sup>27</sup>といった患者の治療への共同参加を介護者ができるように支援するもの、あるいは医療従事者、患者、家族の間でのコミュニケーションを支援するものが見られた<sup>11,30</sup>。これらの研究は、まず医療従事者への研修を実施し、研修を受けた医療従事者が患者や家族を支援するという2段階戦略であり、わが国でもこのような研究体制を構築することが今後の課題と考えられる。

さらに介入の実施場所が在宅であった研究も見られ<sup>10,19,27,30</sup>、これらの研究では患者の生前から在宅で実施されていた。患者が死亡したのちの遺族のケアはどこでだれが実施するのか、という点は今後の課題であろう。その際に、医療従事者は医療機関内で待つだけでなく、患者や家族の住む場所までアウトリーチしていくことも必要である。そしてその際に、近年使用され始めている遠隔診療やオンラインカウンセリングの役割も期待される。

**謝辞:** 本稿で紹介したがん等の身体疾患で死別した遺族に対する非薬物療法のエビデンス一覧の作成にあたりましては、以下の先生方にご協力をいただきました。改めまして御礼申し上げます。以下敬称は略させていただきます。竹内恵美 (国立がん研究センターがん対策研究所がん医療支援部)、加藤雅志 (国立がん研究センターがん対策情報センターがん医療支援部)、久保田陽介 (名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野)、瀬藤乃理子 (福島県立医科大学医学部災害こころの医学講座)

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センター：最新がん統計． [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) Accessed July 5, 2022.
2. World Health Organization: ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). <https://icd.who.int/en> Accessed August 2, 2022.
3. Association AP: In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. 2022; American Psychiatric Association Publishing, Washington, DC.
4. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC, et al.: Prolonged grief disorder: Psychometric validation of criteria proposed for DSM-V and ICD-11. *PLoS Med* 2009; 6: e1000121.
5. Simon NM, Shear KM, Thompson EH, et al.: The prevalence and correlates of psychiatric comorbidity in individuals with complicated grief. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 395-399.
6. 一般社団法人サイコオンコロジー学会，一般社団法人日本がんサポーターズケア学会編：遺族ケアガイドライン 2022 年版（がん医療におけるこころのケアガイドラインシリーズ 3）. 2022.
7. Bryant RA, Kenny L, Joscelyne A, et al.: Treating prolonged grief disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1332-1339.
8. Buck HG, Cairns P, Emechebe N, et al.: Accelerated Resolution Therapy: Randomized Controlled Trial of a Complicated Grief Intervention. *Am J Hosp Palliat Care* 2020; 37: 791-799.
9. Chow AYM, Caserta M, Lund D, et al.: Dual-Process Bereavement Group Intervention (DPBGI) for Widowed Older Adults. *Gerontologist* 2019; 59: 983-994.
10. Dionne-Odom JN, Azuero A, Lyons KD, et al.: Family Caregiver Depressive Symptom and Grief Outcomes From the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 378-385.
11. Duberstein PR, Maciejewski PK, Epstein RM, et al.: Effects of the Values and Options in Cancer Care Communication Intervention on Personal Caregiver Experiences of Cancer Care and Bereavement Outcomes. *J Palliat Med* 2019; 22: 1394-1400.
12. Fegg MJ, Brandstätter M, Kögler M, et al.: Existential behavioural therapy for informal caregivers of palliative patients: a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2013; 22: 2079-2086.
13. García JA, Landa V, Grandes G, et al.: Effectiveness of “primary bereavement care” for widows: a cluster randomized controlled trial involving family physicians. *Death Stud* 2013; 37: 287-310.
14. Goodkin K, Blaney NT, Feaster DJ, et al.: A randomized controlled clinical trial of a bereavement support group intervention in human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative homosexual men. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 52-59.
15. Guldin MB, Vedsted P, Jensen AB, et al.: Bereavement care in general practice: a cluster-randomized clinical trial. *Fam Pract* 2013; 30: 134-141.
16. Haley WE, Bergman EJ, Roth DL, et al.: Long-term effects of bereavement and caregiver intervention on dementia caregiver depressive symptoms. *Gerontologist* 2008; 48: 732-740.
17. Hansen NB, Tarakeshwar N, Ghebremichael M, et al.: Longitudinal effects of coping on outcome in a randomized controlled trial of a group intervention for HIV-positive adults with AIDS-related bereavement. *Death Stud* 2006; 30: 609-636.
18. Holm M, Årestedt K, Öhlen J, et al.: Variations in grief, anxiety, depression, and health among family caregivers before and after the death of a close person in the context of palliative home care. *Death Stud* 2020; 44: 531-539.
19. Hudson P, Trauer T, Kelly B, et al.: Reducing the psychological distress of family caregivers of home based palliative care patients: longer term effects from a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2015; 24: 19-24.
20. Jabre P, Tazarourte K, Azoulay E, et al.: Offering the opportunity for family to be present during cardiopulmonary resuscitation: 1-year assessment. *Intensive Care Med* 2014; 40: 981-987.
21. Kentish-Barnes N, Chevret S, Champigneulle B, et al.: Effect of a condolence letter on grief symptoms among relatives of patients who died in the ICU: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 473-484.
22. Lieberman MA, Yalom I: Brief group psychotherapy for the spousally bereaved: a controlled study. *Int J Group Psychother* 1992; 42: 117-132.
23. Litz BT, Schorr Y, Delaney E, et al.: A randomized controlled trial of an internet-based therapist-assisted indicated preventive intervention for prolonged grief disorder. *Behav Res Ther* 2014; 61: 23-34.
24. MacKinnon CJ, Smith NG, Henry M, et al.: Reconstructing Meaning with Others in Loss: A Feasibility Pilot Randomized Controlled Trial of a Bereavement Group. *Death Stud* 2015; 39: 411-421.
25. McCorkle R, Robinson L, Nuamah I, et al.: The effects of home nursing care for patients during terminal illness on the bereaved's psychological distress. *Nurs Res* 1998; 47: 2-10.
26. Nam IS: Effects of psychoeducation on helpful support for complicated grief: a preliminary randomized controlled single-blind study. *Psychol Med* 2016; 46: 189-195.
27. Overbeek A, Korfage IJ, Hammes BJ, et al.: Experiences with and outcomes of Advance Care Planning in bereaved relatives of frail older patients: a mixed methods study. *Age Ageing* 2019; 48: 299-306.
28. Ringdal GI, Jordhøy MS, Ringdal K, et al.: The first year of grief and bereavement in close family members to individuals who have died of cancer. *Palliat Med* 2001; 15: 91-105.
29. Sandler I, Tein JY, Cham H, et al.: Long-term effects of the Family Bereavement Program on spousally bereaved parents: Grief, mental health problems, alcohol problems, and coping efficacy. *Dev Psychopathol* 2016; 28: 801-818.
30. von Heymann-Horan A, Bidstrup P, Guldin MB, et al.: Effect of home-based specialised palliative care and dyadic psychological intervention on caregiver anxiety and depression: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2018; 119: 1307-1315.
31. Wenn JA, O'Connor M, Kane RT, et al.: A pilot

randomised controlled trial of metacognitive therapy for prolonged grief. *BMJ Open* 2019; 9: e021409.

32. 浅井真理子, 竹内恵美: 遺族の精神心理的苦痛に対する非薬物療法のエビデンス—精神保健専門家が実施する遺族ケアプログラム. *精神医学* 2022; 64: 1645–1654.
33. Cohen J: In *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (second ed.). 1988; Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

(受付: 2022年8月8日)

---

(受理: 2022年9月5日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

## — 話題 —

## 脳—腸—腸内細菌軸と過敏性腸症候群

日本医科大学生理学 (生体統御学)

眞野あすか, 柿沼 由彦

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome, IBS) は、慢性的に腹痛や便秘異常が続く腸の機能的疾患です。小児の腹痛を起こす疾患としては頻度の高いものの一つであり、腹痛・腹部不快感とともに、抑うつや不安などの情動変化も引き起こすこともあり、ストレスと関係が深い疾患としてよく知られています。IBSの病因はいまだ不明ですが、脳と消化管の双方向性の情報伝達経路である「脳腸相関」の異常が病態に大きく関与していると言われていま

す。脳と消化管を繋いでいるのは自律神経系やホルモンやサイトカインなどの液性因子で、これらの働きにより脳からの指令が消化管へ到達し、また消化管からの情報が脳へ伝わります。異常を知らせる情報を得た場合はそれを緩和・抑制して正常化するような生体反応が惹起されます。脳腸相関が正常に機能することにより大腸の機能異常や情動障害は抑制されることが推測されますが、正常に機能しなくなると、ストレスによる腹痛の増強や持続がさらに不安を増大させ、またそれが心理的なストレスとなり消化管に影響を及ぼす、といった負の連鎖が引き起こされ、IBSの症状の増悪に繋がると考えられています。

脳内ストレス関連物質である副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing factor, CRF) は、ストレスにより視床下部からの分泌が促進して視床下部—下垂体—副腎軸を活性化することで生体防御反応に寄与しています。脳内でCRF含量が増えると不安が惹起されることから、CRFはIBSの不安行動にも関与していることが想定されます。近年、CRFは視床下部のみならず末梢組織でも産生され分泌されていることが明らかとなり、末梢組織内の局所でのストレス応答にも関与していることがわかりました。特に大腸におけるCRFは、感覚神経の知覚閾値を低下させることで痛みに対する感受性を高めること、大腸壁の運動性や粘膜の透過性を亢進させることで下痢を誘発すること、IBSの患者さんにCRFの拮抗薬を投与すると大腸運動の亢進が抑制されることなどから、ストレスにより分泌されたCRFの大腸での過剰分泌がIBSの病態形成に関与していることが示唆されています。局所の炎症反応にもCRFは関与していて、消化管の粘膜固有層では肥満細胞がCRFにより活性化されて細胞障害性プロテアーゼなどを含む顆粒を脱顆粒します。顆粒中にCRFも含まれるため、脱顆粒することでさらに消化管内でCRFが増えますので、消化管の機能障害が増強されることとなります。

このようにストレスにより視床下部から分泌されたCRFが、自律神経を介して遠心性に大腸の機能障害を促進することや、大腸へのCRFの投与により腸神経叢の内在神経が活性化し腸管壁の運動性が亢進すること、さらにこの腸神経叢の内在神経のCRFに対する反応はCRF1型受容体を介していることなど、脳から腸へのCRFの影響については多くの報告があります。消化管から脳への求心性の情報伝達は、迷走神経や脊髄神経が担っていることはわかっていますが、情報伝達機構に関与する因子や回路についてはよくわかりません。最近ではこれら脳腸相関に腸内細菌も関与しているということが明らかになってきています。

消化管は体内で唯一外界と直接接触している臓器です。消化管の機能を述べる上で腸内細菌との関連について述べることは必要不可欠です。下部消化管には腸内細菌叢が存在し、多種多様な腸内細菌が生息しています。近年腸内細菌が様々な疾患に影響を及ぼしていることが明らかとなり、IBSにおいてもその影響が解明されてきています。IBSの患者さんの小腸では腸内細菌の異常増殖があること、特定の細菌量が健常者と異なること、重症となると菌種が減少することなどが報告されています。消化管内には腸内リンパ組織があり、全身の70%ものリンパ組織が集中しています。腸内細菌からの代謝産物や菌の構成成分などにより腸内リンパ組織内のリンパ球群が活性化されますが、腸内細菌叢の構成に異常が生じるとこのリンパ球の活性化にも不均衡が生じ、過剰な炎症反応が引き起こされることは想像に難くないでしょう。最新の研究によると、腸内細菌叢とその代謝産物を調節することで腸内細菌叢の組成を適切に制御している $\alpha$ ディフェンシンは、ストレスにより小腸のパネート細胞からの分泌量が減少し、これにより腸内細菌叢とその代謝産物の恒常性が乱れることが示唆されています。

IBSの病態生理として消化管機能異常に加え腸内細菌叢の変異が新たに加わったことで、これまでに確立された脳腸相関という概念に腸内細菌の病態を含んだ脳—腸—腸内細菌軸の概念が提唱されることで研究のフィールドが多様となり、これまでに解明できなかった事象が明らかとなることが予想されます。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

(受付 : 2022年12月8日)

(受理 : 2022年12月14日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—関連施設だより—

## 地域に密着した病院を目指して

齋藤 整

社会医療法人社団正志会荒木記念東京リバーサイド病院

Aim for the Community-based Hospital

Hitoshi Saito

Araki Memorial Tokyo River Side Hospital

当院は2009年5月1日に東京都と荒川区からの地域住民の産科・小児科・救急医療に対する要望により誘致され医療法人社団正志会東京リバーサイド病院として、“最新の知識と技術に基づき安心・確実な医療を提供することによって地域医療に貢献する”を基本概念に開院しました。

開院当初はベッド数133床（産婦人科病棟28床、回復期病棟50床、一般急性期病棟55床）でしたが、2016年6月に当グループ病院の一つである葛飾リハビリテーション病院の開設に当たり、回復期リハビリ部門および病床の一部を移転し現在は109床（産科病棟24床、レディース病棟31床、一般病床40床、地域包括ケア病床14床）で診療を行っています。また、名称も2011年に社会医療法人に、2016年10月に日本医大元学長で当院顧問の荒木勤先生のお名前をお借りし荒木記念東京リバーサイド病院に変更しました。標榜科目は産科、婦人科、小児科、内科、外科、乳腺外科、整形外科、リハビリテーション科、皮膚科、泌尿器科となっています。

当院の特色は産科医療ですが地域の中核病院を目標に“お産をするなら東京リバーサイド病院で”をスローガンにセミオープンシステム（通常の検診は近医で行い、お産は当院で行う）を導入し、現在は19施設と提携しています。無痛分娩も積極的に行い（麻酔科2人常駐）お産数も年々増加し最近では1,000件/年以上で推移していました。2021年は986件（うち無痛分娩260件）と都内23区内117施設中15番目でした。さらに2017年から基本理念にある“母と子の優しい病院”を目標に荒川区や近隣区と提携し産後ケアも行い、2021年は301組の母子が当施設を利用されました。

婦人科は日本医大のご指導の下、腹腔鏡手術の指導施設として診療を行っており、2023年6月2、3日に伊藤国際学術研究センターで開催される第35回日本小切開、鏡視外科学会を当院産婦人科が主催をさせて頂くことになりました。



一般病棟は内科，整形外科医が担当しています。救急病院としての救急患者の受け入れやハビリ部門（理学療法士14人，作業療法士4人，言語療法士2人）の機能を活かして近隣病院からリハビリ目的の患者を多数紹介頂いています。日本医大の各科からもご紹介頂いていますが特に脳神経内科からは急性期や全身管理の必要な脳疾患患者を多数ご紹介頂いております。

また，東京リバーサイド訪問看護ステーションペンギン，介護支援センターペンギンを併設し地域住民の健康管理を行うとともに地域ケア病床を利用し在宅介護のお手伝いをさせて頂いています。

当院のグループ病院（われわれはペンギングループと称しています）が隣接区の北区，葛飾区に4病院があり（2023年には荒川区にあった元東京女子医大東医療センターの跡地に令和あらかわ病院が開院予定），特に平成立石病院や花と森の東京病院とはお互いの電子カルテをそれぞれの病院に設置しており様々な専門医に診断を仰ぐことができ患者の状態に幅広く対応できる体制となっています。

日本医大との関係ですが外来診療に関しては，内科（消化器内科，脳神経内科，循環器内科，呼吸器内科，血液内科，内分泌代謝内科），小児科，皮膚科，泌尿器科，産婦人科，救命救急センター科の各医局から，当直に関しては消化器内科，血液内科から派遣して頂き専門的な医療を提供して頂き，救急医療に関しても当院で対応困難な症例を迅速に受けて頂いております。診療面以外では，大学医学部の早期臨床体験（Early Clinical Exposure）や多職種間連携教育（Inter-professional Education）にも法人全体として全面的に協力させて頂いています。当院にとって日本医大付属病院とはなくてはならない密接な関係を築かせて頂いております。

14年目と歴史の浅い病院ですが患者本位の安心，安全な医療を提供し，“赤ちゃんから高齢者まで”と幅広く対応することによって地域医療に貢献していく所存です。

今後ご指導ご鞭撻の程宜しく申し上げます。

（受付：2022年8月22日）

## —JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 88, No. 3 (2021 年 6 月発行) 掲載

**The Roles of Dominance of the Nitric Oxide Fractions Nitrate and Nitrite in the Epilepsy-Prone EL Mouse Brain**

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 189-193)

てんかんモデル EL マウス脳内 NO 分画 (NO<sub>3</sub>/NO<sub>2</sub>) 優位性の役割

川上康彦<sup>1,2</sup> 村島善也<sup>3</sup> 月本光俊<sup>4</sup> 岡田 創<sup>1</sup>  
宮武千晴<sup>1</sup> 高木篤史<sup>1</sup> 小川樹里<sup>1</sup> 伊藤保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学小児科

<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院小児科

<sup>3</sup>東京都立大学人間健康科学部

<sup>4</sup>東京理科大学薬学部放射化学研究室

**目的：**てんかんの病態において酸化ストレスが関与している可能性が提唱されている。抗酸化活性をもつ NO (一酸化窒素: nitric oxide) の発現が、自然発症てんかんミュータントモデル動物 EL マウスにおいて亢進していることを示す研究がわれわれのものを含めていくつかある。NO には分画 (NO<sub>3</sub>: nitrate/NO<sub>2</sub>: nitrite) があり、今回は EL マウスのてんかん原性獲得過程における NO 分画の経時的変動を測定してその意義を検討した。

**材料・方法：**3, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25 各週齢の EL マウス、およびその母系であり EL マウス実験系のコントロールとなる ddY マウスを使用した。各々の頭頂皮質 (EL マウスの一次てんかん焦点) および海馬 (二次性全般化の中継点) の組織を抽出して 10% ホモジネートを作成し NO<sub>3</sub>/NO<sub>2</sub> を測定した。

**結果：**EL マウスは出生時に発作はないが成長過程でてんかんを自然発症し 10~12 週齢で全例がてんかん発作を起こす。EL の NO 分画は、幼弱てんかんを発症する前 (3~8 週齢) すなわちてんかん原性獲得過程においては NO<sub>3</sub> が優位で、てんかん発症時期頃 (10~12 週齢) に差はなくなり、てんかん発症後 (15~25 週齢) には逆転して NO<sub>2</sub> が優位となった。一方 ddY においてはこのような変動はなく、成長過程において NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> はほぼ一定水準

であった。

**考察：**以上から EL のてんかん原性獲得に対して NO<sub>3</sub> が比較的けいれん誘発性 (proconvulsant) に作用していると考えられる一方、けいれんを発症した後に優位となる NO<sub>2</sub> は比較的抗けいれん性 (anticonvulsant) あるいは合目的にホメオスタシスとして神経保護的に作用していると想定された。NO の発現を制御できればてんかん発作の良好なコントロールにつながる可能性がある。

**Treatment of Geriatric Traumatic Brain Injury: A Nationwide Cohort Study**

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 194-203)

高齢者における外傷性脳損傷治療に関する全国調査

横堀将司 斎藤 研 佐々木和馬 金谷貴大  
藤木 悠 山口昌紘 佐藤 慎 渡邊顕弘  
五十嵐豊 鈴木 剛 金子純也 中江竜太  
恩田秀賢 工藤小織 高山泰広 直江康孝  
佐藤秀賢 畝本恭子 布施 明 横田裕行  
日本医科大学救急医学教室

**背景：**わが国における高齢化の進行により高齢者の外傷性脳損傷 (Traumatic Brain Injury: TBI) が増加している。しかし、高齢者 TBI に対する集中治療の有効性と患者予後は明らかではない。そこで、日本神経外傷データバンク (JNTDB) のプロジェクトから得られた全国のデータを用いて、積極的集中治療の予後因子を分析した。

**方法：**1998 年から 2015 年にかけて行われた 4 つのプロジェクトで登録された、1,879 例の高齢者の TBI 症例 (65 歳以上の患者) を解析した。臨床的特徴、積極的治療の実施、および 6 カ月後のグラスゴーアウトカムスケール (Glasgow Outcome Scale: GOS) を 4 つの研究プロジェクト間で比較した。積極的治療を行った患者の予後因子を特定するためにロジスティック回帰分析を用いた。

**結果：**高齢者の TBI 症例の割合は年々有意に増加していた (プロジェクト 1998: 30.1%, プロジェクト 2004: 34.6%, プロジェクト 2009: 43.9%, プロジェクト 2015: 53.6%,  $p < 0.0001$ )。積極的治療の実施数もプロジェクト 1998 の 67.0% からプロジェクト 2015 の 69.3% に大幅に増加した ( $p < 0.0001$ )。治療に関して、穿頭術や小開頭術、平温療法による体温管理療法 (Targeted Temperature Management: TTM) など、侵襲性の低い治療法の実施においても増加した。これらの努力の結果、6 カ月死亡率率

は1998年の76.2%から2015年には63.1%に有意に減少したが( $p=0.0003$ ), 重度障害患者の割合は1998年の8.9%から2015年の11.1%に増加した( $p=0.0003$ ). 好ましくない6カ月アウトカムに最も強く関連した因子は年齢ではなく, 脳室内出血の存在であった(OR 3.79, 95%CI 1.78~8.06,  $p<0.0001$ ).

**結論:** 侵襲性の低い治療は高齢者のTBIの死亡率を低下させたが, 機能的アウトカムは改善しなかった. 患者の年齢は最も強い予後因子ではなかった. 治療者は年齢以外の特性を考慮し治療方針を決定する必要がある.

### Changes in Tear Osmolarity after Cataract Surgery

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 204-208)

#### 白内障手術後の涙液浸透圧の変化

五十嵐勉<sup>1</sup> 高橋永幸<sup>2</sup> 小林舞香<sup>1</sup> 國重智之<sup>1</sup>  
有馬武志<sup>1</sup> 藤本千明<sup>1</sup> 鈴木久晴<sup>1</sup> 奥田貴久<sup>3</sup>  
高橋 浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学眼科

<sup>2</sup>大曲厚生医療センター眼科

<sup>3</sup>日本大学法医学

**目的:** 小切開白内障手術の前後における眼表面の変化と涙液浸透圧の変化を検討した.

**方法:** 2013年12月から2018年6月の間に日本医科大学病院で白内障手術を受けた39人の患者(男性19人, 女性20人, 平均年齢 $72.0\pm 7.3$ 歳)の55眼を対象とした前向き観察研究を行った. 涙の動態悪化は, シルマー試験, 涙液分解時間(BUT)を行った. 眼表面は, フルオレセインおよびリサミンググリーンによる生体染色を行った. さらに, 涙浸透圧(Tosm)と角膜感度を測定した. 検査は手術前と手術後1週間および4週間に行った.

**結果:** 手術時間は $17.8\pm 9.3$ 分で, 合併症は認めなかった. BUTは術1週後で大幅に減少し, 術4週後で回復した. シルマー試験はほとんど変化しなかった. フルオレセイン染色スコアは, 術1週後で大幅に増加し, 術4週後で回復した. リサミンググリーン染色スコアはほとんど変化しなかった. 涙液浸透圧は, 術1週後で大幅に増加し, 術4週後でも回復しなかった. 角膜感度は術1週後で大幅に低下し, 術4週後で回復した.

**結論:** 本研究では, 白内障手術後の涙液浸透圧を含むドライアイ関連の検査に一時的な変化があった. 特に, 涙液浸透圧は術前に比べて術後4週で有意に上昇し, 他の要因

とは異なり, 長期的な変化を示した. 白内障手術後, 涙液浸透圧, BUT, およびフルオレセイン染色スコアが上昇し, ドライアイの症状が発生する. そのため, 白内障手術後の眼不快症状には注意を払う必要がある.

### Effect of Ethanol on Gene Expression in Beating Neonatal Rat Cardiomyocytes: Further Research with Ingenuity Pathway Analysis Software

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 209-219)

拍動するラット新生仔由来培養心筋細胞のエタノール曝露による遺伝子発現変動のIngenuity Pathway Analysisを用いた解析

真下啓子 大野曜吉

日本医科大学法医学教室

**背景:** エタノール曝露による心筋の遺伝子発現変動に関する網羅的研究はなく, われわれは, ラット新生仔から培養した自発拍動する心室筋細胞をエタノールに曝露して調べた.

**方法:** エタノール(0, 10, 50, 100 mM)に24時間に曝露した心筋細胞から全RNAを抽出し, DNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現量を測定した. エタノール曝露群の個々の遺伝子発現量について, 無曝露群に対する比(fold change (FC))を求め, Ingenuity Pathway Analysis (IPA)ソフトウェアで解析した.

**結果:**  $|FC| \geq 1.8$ の1,394個の遺伝子をIPAにアップロードして解析したところ, 以下のことが予測された: 曝露群では23のCanonical Pathway(標準的代謝経路)が有意な変動を示し, エタノール代謝に関わる3つのCanonical Pathwayが抑制されていた; 100 mM群ではエタノールが, 22の下流遺伝子を制御する上流制御因子として予測された; すべての曝露群でNTRK2, TGFB3, およびTLR8が活性化した; Myocarditis(心筋炎)は用量依存的に抑制され, Cell death of heart cells(心筋細胞の細胞死)は用量依存的に活性化した; いくつかの細胞機能は50 mM群のみで抑制された; Failure of heart(心不全)は50 mM群でのみ増強した; いくつかの機能は100 mM群でのみ活性化した; Cardiac fibrosis(心筋の線維化)はどの曝露群でも見られなかった.

**結論:** IPA解析から, Canonical Pathwayや心機能のエタノール用量に依存する活性化または抑制と, 3つのエタノール曝露群それぞれにエタノール濃度に特有の心機能の

活性化・抑制の遺伝子ネットワークが予測された。

### Role of Pediatric Departments in Community Hospitals in Countermeasures against Measles Epidemics at Olympic Games Sites

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 220-227)

#### オリンピック会場地域の麻疹流行防止対策における地域病院の役割

五十嵐徹<sup>1</sup> 竹田幸代<sup>1</sup> 五十嵐勉<sup>2</sup> 檜崎秀彦<sup>1</sup>  
伊藤保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学小児科

<sup>2</sup>日本医科大学眼科

**背景:** 2021年東京オリンピック・パラリンピックの開催に向けて、日本政府は感染症のアウトブレイクのリスクの評価、必要な準備を行った。開催地のひとつでは以前に麻疹の大流行があり、その時に行われた取り組みと地域病院の役割を知ることが、麻疹のアウトブレイク発生時の参考になると考えた。

**方法:** 1997年1月から1998年2月までの期間に、単一の総合病院において、麻疹に罹患して治療を受けた小児患者198人の記録を用いて記述的研究を実施した。また、担当した病院小児科医の行動を麻疹の流行中、流行終焉後について検討した。

**結果:** 198人の患児のうち、145人(73%)が入院した。麻疹流行の前年の麻疹ワクチン接種率は約75%であった。患者の53%が2歳未満であり、平均年齢は2.75歳であった。合併症では、肺炎が46%、胃腸炎が30%に認められた。

隔離のための陰圧室または窓付きの個室について必要な病床数の把握、麻疹抗体価の高いγグロブリン製剤の入手、ワクチン接種機会の拡大、医師の勤務時間延長が流行時に留意すべき点であった。

**結論:** 海外からの訪問者は、日本で麻疹のアウトブレイクを引き起こす可能性があった。高いワクチン接種率の維持、陰圧病室のある病院に関する情報の入手の容易さ、麻疹の発生状況に関する逐次的な情報提供、および柔軟な医療スタッフの配置があれば、アウトブレイクを緩和できる可能性がある。それでもなお、麻疹抗体を持たない幼児ではアウトブレイクのリスクがある。

### Responses of Immune Organs after Cerebral Ischemic Stroke

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 228-237)

#### 虚血性脳卒中後の免疫器官の免疫応答

譚 成博<sup>1,2,3</sup> 王 子豊<sup>3</sup> 鄭 森<sup>4</sup> 趙 松吉<sup>2</sup>  
七戸秀夫<sup>3,5</sup> 寶金清博<sup>3</sup>

<sup>1</sup>上海同济大学附属東方医院神経外科学

<sup>2</sup>福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター・先端臨床研究センター

<sup>3</sup>北海道大学大学院医学院脳神経外科学

<sup>4</sup>北海道大学大学院医学院皮膚科学

<sup>5</sup>北海道大学病院臨床研究監理センター

**背景:** 脳卒中は、世界中で身体障害や死亡の重要な原因となっている。近年、脳卒中後に組織障害を悪化させる要因として、脳虚血カスケードにおける二次的損傷の重要性が想定されている。しかし、脳梗塞と免疫器官との相互作用については十分に解明されていない。本研究では、一過性中大脳動脈閉塞モデルを作成し、3, 7および13日後に免疫組織化学的方法を用いて、脳虚血がラットの脳、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節および肝臓に及ぼす影響について検討した。

**方法:** 中大脳動脈の一過性閉塞により脳卒中ラットモデルを作成した。中大脳動脈閉塞の3時間後と1, 3, 5, 7, 9, 11および13日後に神経機能評価を行った。採集した各臓器・組織について、2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド染色と免疫組織化学的染色を行った。

**結果:** CD8α陽性T細胞の数は、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節および肝臓組織において減少し、脳組織においては増加した。Iba1陽性とCD68陽性のマクロファージの数は、脾臓、胸腺および腸間膜リンパ節組織において減少し、脳と肝臓組織においては増加した。Ki67陽性細胞はマクロファージと同様な特徴を示し、TUNEL法(TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling)で陽性のアポトーシス細胞の増加が脾臓、腸間膜リンパ節、肝臓および脳組織において認められた。

**結論:** 本研究の結果は、脳卒中が全身的な疾患であり、脳組織への影響のみならず、免疫器官における免疫応答も誘発することを示した。これらの結果より、脳卒中治療において、全身的な治療が有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 88, No. 4 (2021年8月発行) 掲載

## Evaluation of a Tool that Enables Cancer Patients to Participate in the Decision-Making Process during Treatment Selection

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 273-282)

## がん患者の治療選択における意思決定支援ツールの評価

中鉢久実<sup>1</sup> 海原純子<sup>2</sup> 吉川明子<sup>1</sup> 中道真仁<sup>1</sup>  
 武内 進<sup>1</sup> 松本 優<sup>1</sup> 宮永晃彦<sup>1</sup> 峯岸裕司<sup>1</sup>  
 山本和男<sup>1</sup> 清家正博<sup>1</sup> 弦間昭彦<sup>1</sup> 久保田馨<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野<sup>2</sup>日本医科大学医学教育センター

**背景:** 患者の治療に関する意思決定への参加が、強く推奨されるようになっている。

日本では、医師—患者関係は比較的父権的であり、患者が意思決定に参加するための情報を得にくいという問題点が指摘されている。医師—患者関係が意思決定に大きな影響を与えることや、患者の治療方針決定への参加は治療への満足度を高めるという報告があり、治療選択に対する満足度は健康状態に好影響を及ぼすとされている。われわれは、がん患者が治療選択に寄与する情報を得やすく、医師とのコミュニケーションを円滑に行うための補助ツールを開発し、意思決定支援への有用性を評価した。

**方法:** 2013年11月から2014年4月に初回治療のため入院した20名のがん患者を対象とした。入院前に14項目の質問からなる「治療選択に関するチェックシート」を患者に配布し、入院後に担当医が、チェックシートを参考にしながら病状や治療の説明を行った。退院時にはチェックシートの有用性を評価するための質問票を配布した。病状説明を行った担当医からの評価も行った。

**結果:** 対象20名のうち、退院時の質問表に回答のあった14名全員が、チェックシートの使用が意思決定支援や医師への質問への助けになったと回答したが、1名はチェックシートの記載に関して不快感があったと評価した。

担当医からの評価は、チェックシートの使用は、コミュニケーションを円滑にすることに役立つという評価であったが、業務上の負担が増えるという意見もあった。

**考察:** 病状や治療に関するチェックシートに回答することは、患者が治療に関する考えをまとめ、医師との会話を

円滑にすることに役立つと考えた。医師側も、患者とのコミュニケーションに役立つと評価した。今後は、医師の実務負担軽減のために他職種からの協力も得るなどの工夫が必要であると考えた。

## Statistical Evaluation of the First Year of a Neonatal Intensive Care Unit Established in a Medical School Hospital

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 283-290)

## 大学病院における新生児集中治療室開設1年目の統計的評価

檜崎秀彦<sup>1</sup> 渡邊 誠<sup>1</sup> 右田 真<sup>2</sup> 倉品隆平<sup>3</sup>  
 島 義雄<sup>4</sup> 峯 牧子<sup>4</sup> 熊坂 栄<sup>5</sup> 石川 源<sup>6</sup>  
 山田 隆<sup>6</sup> 伊藤保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院小児科<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院小児科<sup>3</sup>日本医科大学女性診療科・産科<sup>4</sup>日本医科大学武蔵小杉病院新生児科<sup>5</sup>東京かつしか赤十字母子医療センター<sup>6</sup>日本医科大学千葉北総病院女性診療科・産科

**背景:** 日本では、社会情勢の変化によって、合計特殊出生率や出生数が減少している。また、周産期死亡率が大幅に減少しているものの、低出生体重児や、集中治療を必要とする新生児が増加している。その結果、長期入院を要する新生児が増加し、高度周産期母子医療センターが増加している。一方で、通常の産科医療施設は減少しており、重症ではないが、医療的ケアが必要な新生児のためのベッド不足が進んでいる。当院ではそのギャップを埋めるために新生児集中治療室 (NICU) が開設された。本研究は、当院と他施設のデータを比較し、評価を行うことを目的とした。

**方法:** 対象施設は、新設NICU、高度NICU施設2施設と通常の産科施設2施設である。性別、母体年齢、出生時体重、1分後および5分後のアプガースコア、分娩方法、呼吸障害の有無などのカルテレビューを行った。

**結果:** 分娩・新生児のリスクファクターである出生時体重と母体年齢の分布は、各施設で有意に異なっていた。また、新設NICUでは、通常産科施設と比べ、低出生体重児や呼吸器疾患の割合が高かった。

**結論:** 出生時体重、母体年齢の分布、呼吸器障害例、分娩方法の比較から、本院は高度NICUと通常の産科施設の間接的な施設としての役割を果たしていることが示唆さ

れた。

### Pediatric Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Japan: A Proposal for Shared Access to Equipment

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 296-300)

日本における小児の二重エネルギーX線吸収測定法：装置の共同利用による測定の提案

五十嵐徹<sup>1</sup> 武井修治<sup>2</sup> 田中絵里子<sup>3</sup> 金子詩子<sup>4</sup>  
久保田知洋<sup>2</sup> 岡本圭祐<sup>5</sup> 大島至郎<sup>6</sup> 森 雅亮<sup>7</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学小児科

<sup>2</sup>鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学研究室

<sup>3</sup>杏林大学小児科

<sup>4</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

<sup>5</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学  
分野小児科

<sup>6</sup>国立病院機構大阪南医療センターリウマチ・膠原病・アレルギー科免疫疾患センター

<sup>7</sup>東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座

**背景：**二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) による骨密度の定期的な評価は、若年発症自己免疫疾患におけるグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の検出に不可欠であった。小児では骨密度獲得時期にあり、DXA 値は同年齢と比較する Z スコアに換算して骨粗鬆症を評価してきた。日本では 3 社のいずれかの DXA 機器が設置されており、Hologic 社製 DXA のみが日本人小児の年齢別基準値を搭載していた。

**目的：**骨粗鬆症の評価に Z スコアを使用できない日本の小児リウマチ性疾患を診療する医療施設の数を把握した。

**方法：**2017 年から 2019 年の間に、日本小児リウマチ学会所属の医師、小児リウマチ性疾患の診療を主に扱う大学病院、小児病院に対して調査が行われた。

DXA 測定の設置の有無と 3 社 (Hologic, GE ヘルスケア, 日立) いずれの会社の機器が設置されているかの情報を収集した。

**結果：**全国の 120 施設の情報が得られた。117 施設が DXA が使用可能であった。残り 3 施設のうち 2 カ所に DXA の設置が無かった。

全体の 70% は Hologic 社製の DXA が設置されており、小児期の骨量減少は、年齢に基づく基準値から計算された Z スコアを使用して評価可能であった。残りの 30% の施設は、Z スコアの計算できない機器であった。

**結論：**小児の骨粗鬆症を評価するために Z スコアを使用できない 30% の施設では、Hologic 社製の DXA を所有する近隣の施設と共同利用することも考えられる。一方で、GE ヘルスケア製、日立製の DXA については、日本人小児の基準値を設定して Z スコアが計算できるようになることが望ましい。

### Treatment of Advanced Pancreatic Body and Tail Cancer by En Bloc Distal Pancreatotomy with Transverse Mesocolon Resection Using a Mesenteric Approach

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 301-310)

Mesenteric approach を用いた進行膵体尾部癌に対する横行結腸間膜合併膵体尾部切除

水谷 聡<sup>1</sup> 谷合信彦<sup>1</sup> 古木裕康<sup>1</sup> 塩田美桜<sup>1</sup>  
上田純志<sup>2</sup> 相本隆幸<sup>1</sup> 許田典男<sup>3</sup> 中村慶春<sup>2</sup>  
吉田 寛<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院消化器外科

<sup>3</sup>日本医科大学武蔵小杉病院病理診断科

**はじめに：**膵体尾部癌は容易に横行結腸間膜を含む後腹膜組織に浸潤し、手術の根治性を阻む大きな要因となっている。最大の問題は Toldt fusion fascia より深部に浸潤した癌や横行結腸間膜根部方向に浸潤した癌に対して標準的な膵体尾部切除では深部剥離断端 (DPM) の確保と微小リンパ節転移、local dissemination の一括切除が困難な事である。われわれは、Isolated Pancretoduodenectomy で行われている Mesenteric approach を応用し、先行して Toldt fusion fascia より深部を郭清、さらに横行結腸間膜根部も広範に一括郭清することにより DPM を確保する新しい術式である横行結腸間膜合併膵体尾部切除術 (DP-TCR) を開発した。

**方法と患者：**術式は二要素からなる。1. Mesenteric approach を用いた Toldt fusion fascia 以深の郭清 (Vertical margin 確保)。2. Sagittal 方向の膵体尾部と周囲組織の Modular resection (lateral margin の確保)。

症例の内訳は、DPTCR3 例、DPTCR+横行結腸切除 1 例、DPTCR+CA 合併切除 2 例であった。

**結果：**StagelB 1 例、stagelB 3 例、stagelC 2 例であった。すべての症例において DPM0 を含めた R0 手術が可能であった。全症例に Clavien-Dindo 分類 IIIa 以上の周術期合併症はなかった。

まとめ：Mesenteric approach を用いた DPTCR を施行し、良好な成績をおさめているので報告する。

### Development of a Rat Model for Evaluating Thyroid-Stimulating Hormone Suppression after Total Thyroidectomy

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 311-318)

甲状腺全摘後の甲状腺刺激ホルモン抑制療法の影響を評価するためのラット・モデル開発

金山<sup>1</sup> 杉谷 巖<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内モンゴル医科大学付属病院一般外科

<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科内分泌外科学分野

目的：ラットを用いて甲状腺全摘後の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 抑制療法の影響を評価するための動物モデルを開発する。

方法：ウィスター系ラット 60 匹を偽手術 (SO) 群、甲状腺全摘手術 (TD) 群、甲状腺全摘後レボチロキシン (LT4) 投与群-I (TS-I)、II (TS-II)、III (TS-III) および IV (TS-IV) の 6 群に無作為に分けた。TS-I から TS-IV 群にはそれぞれ LT4 を甲状腺全摘後 15 日間、体重 100 g あたり 1.4, 1.6, 1.8, 2.0  $\mu\text{g}$  皮下注射した。

結果：TD 群およびすべての TS 群の切除甲状腺のヘマトキシリン-エオジン染色ではいずれも正常甲状腺組織を認め、頸部への甲状腺の遺残はないと考えられた。TS-II 群の血清 T3 値は SO 群と有意差がなかったが、血清 T4 値はわずかに高く、血清 TSH はわずかに低かった。

結論：TSH 抑制療法のラット・モデルとして、甲状腺全摘後 15 日間の体重 100 g あたり 1.6  $\mu\text{g}$  の LT4 投与が適切と考えられた。

### A Possible, Non-Invasive Method of Measuring Dynamic Lung Compliance in Patients with Interstitial Lung Disease Using Photoplethysmography

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 326-334)

光電式容積脈波センサによる間質性肺疾患の動肺コンプライアンス測定

渥美健一郎<sup>1</sup> 齋藤好信<sup>1</sup> 田中 徹<sup>1</sup> 柏田 建<sup>1</sup>  
林 宏紀<sup>1</sup> 神尾孝一郎<sup>1</sup> 清家正博<sup>1</sup> 大崎理江<sup>2</sup>  
酒井一泰<sup>2</sup> 黒澤慎也<sup>2</sup> 弦間昭彦<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

<sup>2</sup>株式会社デンソー

背景：動肺コンプライアンス (dynamic compliance : Cdyn) は間質性肺疾患 (Interstitial lung disease : ILD) の進行を動的に評価する重要な指標だが、従来の食道バルーンによる食道内圧で代用した胸腔内圧測定は侵襲性により普及していない。近年、指先の光電式容積脈波センサを用いた胸腔内圧の推定法と、呼吸機能検査を用いた換気量測定法の同時併用により、非侵襲的に Cdyn を算出する手法が開発された。本研究は本手法を用いた拘束性換気障害を伴う ILD に対する Cdyn 測定の有用性評価を目的とした。

方法：本研究は 2017 年 2 月から 2018 年 7 月までの当院 ILD 症例を対象とし、健常者と比較した探索的臨床研究 (観察研究) である。本手法で算出した Cdyn を estimated Cdyn (eCdyn) と定義し、主要評価項目は健常者群と比較した ILD 群の eCdyn (L/cmH<sub>2</sub>O) とし、eCdyn に影響する背景因子について統計評価を行った。

結果：eCdyn 中央値は ILD 群 14 例 0.122, 健常者群 49 例 0.183 と有意な減少を認めた ( $P = 0.011$ )。単回帰分析で eCdyn は身長、体重、BMI、努力肺活量、1 秒量、DLco と正の相関、1 秒率と負の相関を認めた。多変量解析で eCdyn は体重 ( $\beta = 0.49$ ,  $P = 0.011$ ) と UIP 群 ( $\beta = 0.52$ ,  $P = 0.0067$ ) と有意な相関を認めた。

結論：光電式容積脈波センサを用いた Cdyn 測定により ILD 群で有意な減少を示した。この新規の非侵襲的な手法は ILD の線維化の進行評価に有用である。

### Efficacy of a Deep Thermal Therapy System for Osteoarthritis of the Knee

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 335-341)

変形性膝関節症に対する深部加温システムの有効性

原田和弘<sup>1</sup> 高橋謙治<sup>1</sup> 生田 太<sup>2</sup> 新藤康弘<sup>3</sup>  
加藤和夫<sup>4</sup> 井関祐也<sup>5</sup> 大島康史<sup>2</sup> 眞島任史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>国際医療福祉大学整形外科

<sup>2</sup>日本医科大学整形外科

<sup>3</sup>東洋大学理工学部機械工学科

<sup>4</sup>明治大学理工学部機械情報工学科

<sup>5</sup>八戸工業高等専門学校産業システム工学科

**目的:** 変形性膝関節症に対し、関節深部まで安全に加温可能な空洞共振器深部加温システムの治療効果を確認すること。

**方法:** 対象は20名20膝(男性9名, 女性11名, 平均年齢74.6歳, BMI 25.1, 内訳はKellgren-Lawrence (K-L) gradeはIが5膝, IIが3膝, IIIが6膝, VIが6膝)であり, 2週間に1回, 膝関節深部の加温を実施した(DTT-RCA群)。一方, 13名13膝(男性3名, 女性10名, 平均年齢68.2歳, BMI 24.2, K-L Iが7膝, IIが6膝)に対して運動療法を6カ月間継続した(Control群)。この両群において治療介入前後の臨床スコア(VAS, JOA, JKOM, KOOS)を測定した。またDTT-RCA群のK-L IとIIの8膝とControl群は介入前後に, MRI T2 mappingによる軟骨変性面積の計測を実施した。

**結果:** 介入前後で比較すると, VASはDTT-RCA群で改善し, JOA, JKOM, KOOSはDTT-RCA群, Control群共に改善したが, 各々の変化量に統計学的な有意差はなかった。DTT-RCA群の軟骨変性面積は, 介入前後で統計学的な有意差はなく, Control群と比較しても有意差はなかった。

**結論:** 本研究は変形性膝関節症患者に対して空洞共振器深部加温システムを使用した初めての研究である。このシステムは, 変形性膝関節症の臨床症状を改善させたため, 有効な保存療法となりうる。

### Serum Glucose-To-Potassium Ratio as a Prognostic Predictor for Severe Traumatic Brain Injury

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 342-346)

### 重症頭部外傷に対する予後予測因子としての血糖・カリウム比

柴田あみ<sup>1</sup> 亦野文宏<sup>2</sup> 齋藤伸行<sup>3</sup> 藤木 悠<sup>4</sup>  
松本 尚<sup>3</sup> 水成隆之<sup>5</sup> 森田明夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院救命救急センター

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院脳神経外科

<sup>3</sup>日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

<sup>4</sup>日本医科大学付属病院高度救命救急センター

<sup>5</sup>日本医科大学千葉北総病院脳神経センター

**目的:** 重症頭部外傷は治療適応の判断, 手術のタイミング, 予後予測など, 初療時のマネージメントが重要である。重症頭部外傷の予後予測因子として, Dダイマーなどの報

告は散見されるが, 他のバイオマーカーについての報告は少ない。そこで, 検査が簡便かつ, より迅速に結果が得られる, 電解質や血糖などの来院時のバイオマーカーに着目した。

**方法:** 2014年から2017年までの4年間に千葉北総病院で入院加療を行った頭部外傷患者を対象とした。頭部以外に致死的外傷を伴う多発外傷, 出血性ショック, 心肺停止, 小児患者は対象から除外した。来院時の血液ガスデータを後方視的に検討した。頭部外傷による入院中の死亡, または植物状態を予後不良と定義し, 関連因子について検討した。

**結果:** 264例が対象となった。男性は185例, 予後不良は34例であった。来院時のカリウム値 ( $P=0.003$ ), 血糖値 ( $P<0.001$ ), 血糖・カリウム比 ( $P<0.001$ ) は予後不良と有意に相関していた。血糖・カリウム比を50以上とした場合の予後不良のオッズ比は4.079であった。

**結論:** われわれは, 過去に報告のあった他のバイオマーカーと比較して, より迅速に結果が得られる来院時の血液ガスデータについて評価した。その結果, 血液中の血糖・カリウム比は重症頭部外傷の予後予測因子である可能性が示唆された。

### The Effect of Continuous Field Block through Intercostal Muscles after Atrial Septal Defect Closure via a Mini-Right Thoracotomy in Pediatric Patients

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 347-353)

### 側開胸小児心房中隔欠損閉鎖術後疼痛管理における, 持続肋間筋ブロックの有効性に関する検討

鈴木憲治<sup>1</sup> 佐々木孝<sup>1</sup> 宮城泰雄<sup>1</sup> 森 啓介<sup>2</sup>  
岸川洋昭<sup>2</sup> 石井庸介<sup>1</sup> 坂本篤裕<sup>2</sup> 新田 隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学心臓血管外科

<sup>2</sup>日本医科大学麻酔科

**背景・目的:** 側開胸手術では小さな皮膚切開や muscle sparing approach が導入されているが, 肋間筋切開は大きく, 術後急性期には十分な疼痛管理が必要である。特に小児患者ではその重要性が増す。これに対し当施設では持続肋間筋ブロックを行っている。今回側開胸小児心臓手術後疼痛管理における, 持続肋間筋ブロックの有効性に関する検討を後方視的に行った。

**方法:** 2014年より2018年までに行われた側開胸アプローチによる心房中隔欠損閉鎖術11例を対象とした。前

期群（単回投与群）5例は閉胸時に創部（開胸部肋間筋）に Levobupivacaine 0.6 mg/kg を投与した。後期群（持続投与群）6例は閉胸時創部投与に加え、開胸部肋間筋にカテーテルを留置し Levobupivacaine 0.1 mg/kg/hr で持続投与を行った。両群のバイタルサイン、総アセトアミノフェン使用量、術後経過を比較した。

**結果：**心拍数は両群間に差はなかったが、術後16時間および32時間における呼吸数は単回投与群が持続投与群に対して有意に高かった（それぞれ  $35.6 \pm 9.7/\text{min}$  vs  $18.5 \pm 4.7/\text{min}$ ;  $p=0.007$ ,  $43.0 \pm 10.4$  vs  $25.3 \pm 3.1$ ;  $p=0.042$ ）。術後2日目までに投与したアセトアミノフェンの累積量は、単回投与群が持続投与群に対して有意に多かった ( $55.3 \pm 22.1 \text{ mg/kg}$  vs.  $7.8 \pm 17.4 \text{ mg/kg}$ ,  $p=0.012$ )。

**結語：**側開胸小児心臓手術後疼痛管理における持続肋間筋ブロックは、バイタルサインの安定と鎮痛薬の使用量の減少に有効であった。

### Optimal Treatment Duration of Neoadjuvant Endocrine Therapy for Women Aged 60 Years or Older with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Invasive Breast Cancer

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 354-360)

60歳以上のエストロゲン受容体陽性HER2陰性浸潤性乳がん女性に対する術前ホルモン治療の至適投与期間についての検討

林 祐二<sup>1,2</sup> 武井寛幸<sup>2,3</sup> 齋藤 毅<sup>1</sup> 甲斐敏弘<sup>4</sup>  
井上賢一<sup>5</sup> 黒住昌史<sup>6,7</sup> 二宮 淳<sup>2,8</sup>

(埼玉乳がん臨床研究グループ)

<sup>1</sup>さいたま赤十字病院乳腺外科

<sup>2</sup>埼玉県立がんセンター乳腺外科

<sup>3</sup>日本医科大学乳腺科

<sup>4</sup>新都心レディースクリニック

<sup>5</sup>埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科

<sup>6</sup>亀田京橋クリニック乳腺科

<sup>7</sup>埼玉県立がんセンター病理診断科

<sup>8</sup>二宮病院

**背景：**術前ホルモン治療は至適治療期間が不明であるために乳がんの標準治療となりえていない。今回、前向き多施設共同のフェーズ2研究において術前エキセメスタン治療中に腫瘍増大までの期間、最大奏効までの期間、治療中止までの期間を解析した。

**手法：**研究対象基準は60歳以上のステージII, IIIのエ

ストロゲン受容体陽性/HER2陰性浸潤性乳がん患者。治療奏効は「最近の腫瘍径ないし治療期間中の最小径に比べて10%以上、最小でも3mmの縮小かつ新規病変の不現」と定義した。病変増悪は「最近の腫瘍径ないし治療期間中の最小径に比べて10%以上、最小でも3mmの増大ないし新規病変の出現」と定義した。また最大奏効は「最終的に記録された奏効」と定義した。

**結果：**本研究は24人の女性を対象とし、その大部分はT2N0のエストロゲン受容体陽性/HER2陰性乳がん患者であった。23人(96%)は最初に奏効を認めたが、6人(25%)は後に病変の増悪を認めた。病変増悪までの期間、最大奏効までの期間と治療中止までの期間は、各々7~22カ月(推定中央値35カ月)、1~22カ月(推定中央値10カ月)、2~22カ月(推定中央値22カ月)という結果であった。治療期間には大きなばらつきがあったが、術前エキセメスタン治療の至適期間は、手術を回避する意向の患者については22~35カ月であり、乳房温存手術を希望する患者については10カ月と推定された。

**結論：**術前エキセメスタン治療は高齢女性のホルモン治療感受性乳癌に長期間の効果を示す。

### Optimal Distraction Force for Evaluating Tibiofemoral Joint Gaps in Posterior Stabilized Total Knee Arthroplasty

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 361-366)

後十字靭帯切除型の人工膝関節置換術における脛骨大腿骨間ギャップの至適な開大力の検討

大島康史 飯澤典茂 高井信朗 眞島任史

日本医科大学整形外科

**背景：**人工膝関節置換術(TKA)後に生理的な膝キネマティクスを獲得するには、膝軟部組織バランスの調整が重要である。そこで、従来の手術手技においてはスパーサーブロックやスプレッダーなどの手術器具で軟部組織バランスを評価してきたが、これは術者の経験に基づく評価であり、定量的ではないという問題点があった。そこで本研究の目的は、軟部組織バランスを定量的に評価できる新たな靭帯バランスを用いて膝軟部組織の力学的特性を計測し、TKAにおける脛骨大腿骨間ギャップ(gap)の至適な開大力を決定することである。

**方法：**当院において、内側型変形性膝関節症に対し、後十字靭帯切除型TKAを行った30膝(手術時平均年齢73±9.6歳、内反変形13.1±6.5°)で検討した。TKAの術中、

大腿骨遠位および脛骨近位を骨切り後に、膝伸展位および屈曲 90°においてバランスで 10 N から 200 N まで脛骨大腿骨間を開大し gap を計測した。その結果から負荷変位曲線を作成し、toe region から linear region に移行する点を軟部組織のバランスが安定した stability range と定義し、伸展および屈曲 90°における stability range での開大力を計算した。

**結果：**Stability range における平均開大力は伸展位で 160 N、屈曲 90°で 140 N であった。

**結論：**TKA において、伸展位で 160 N、屈曲 90°で 140 N の開大力で伸展屈曲 gap を調整することで、術後に良好な軟部組織バランスを獲得できると考えた。

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時：令和4年10月28日（金）午後4時～午後4時47分

場 所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

安武副会長

近藤、小川、清家、杉谷、横堀 各理事

中村監事

西山、土肥、佐々木、中江 各会務幹事

大島、永山、岡島、橋口、吉田 各施設幹事

委任出席者：森田副会長

岩切、木村、柿沼、石井、吉田 各理事

福原監事

厚川、根本、松田 各会務幹事

肥後、吉川、藤崎、桑名、足立、松谷、廣瀬、

長田、松本 各施設幹事

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：枝、小久保、下原、相山

議事に先立ち、会長から議事録署名人として、小川学術担当理事および杉谷学術担当理事の指名があった。また、陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（7月）医学会「理事会」の議事録確認

弦間会長から、標記理事会議事録（令和4年7月22日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 定例（7月）医学会「役員会」の議事録確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和4年7月22日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（近藤庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和4年 9月30日現在	1,893名	135名	77名	16名	3社	2,124名
令和3年 9月30日現在	1,771名	143名	75名	8名	4社	2,001名

(2) 令和4年度における会費滞納者について

令和4年9月30日現在の会費未納者は468名（前年度同時期512名）である。会費未納者に対して、11月中旬に再請求を実施予定である。

(3) 医学会年会費2年分滞納者について

医学会年会費未納者の内、前年度までの2年分（令和2年度分および令和3年度分）滞納者は、10月28日現在、A 会員67名（前年度同時期76名）、B 会員3名（前年度同時期4名）、学生会員1名である。

今年度末までに今年度分を含め3年分納入されない場合には、「医学会会則第10条 会員は次の理由によりその資格を喪失する。(2) 会費の滞納」に基づき、会員資格を失うことになるため、各分野において滞納者に対し、会費納入を促すこととした。

(4) 令和4年度医学会「総会」について

令和4年9月3日（土）に行った第90回医学会総会・学術集会の「総会」は、会場にて、業務報告の後、令和3年度収支決算承認の審議および

令和5年度予算案等の審議を行い、提案通り承認された。報告事項および審議事項については、医学会限定のホームページ（第90回医学会総会・学術集会のページ）にて動画および資料を公開し、質問・疑義を10月14日（金）まで受け付けたが、特に申し出がなく承認された。

なお、例年同様に、「総会」での業務報告および審議事項の資料は、日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医会誌）第18巻第4号（令和4年12月号）に掲載予定である。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和4年度医学会奨学賞について

本年度の奨学賞について奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記の2件に授与した。

・代表者：関根鉄朗（放射線医学）

研究課題：AIを組み合わせて、4D Flow MRIを用いた非侵襲的かつ簡便な脳血流循環評価手法を開発する

・代表者：鈴木健太郎〔内科学（神経内科学）〕

研究課題：急性期脳梗塞患者に対する血栓回収術単独療法の効果の検討

(2) 第90回医学会総会・学術集会について

本年度の医学会総会・学術集会は、第90回という節目にふさわしい演者として、「特別講演」に国立がんセンター研究所長の間野博行先生を招き、令和4年9月3日（土）に教育棟講堂にて行った。昨年度と同様に今回も、新型コロナウイルス感染拡大防止のため、会場にて講演等を行うと共に収録し、医学会ホームページ（オンデマンド配信、会員限定・期間限定）にて公開中である。講演等の動画および一般演題（デジタルポスターまたは動画）は、令和4年12月29日（木）までの公開である。

(3) 第90回医学会総会・学術集会「優秀演題賞」について

本年度の医学会総会・学術集会にて、一般演題の中から「優秀演題賞」として下記3題を選出した。昨年度同様に今回も新型コロナウイルス感染拡大防止対策により会場での一般演題の展示および口頭発表を行わなかったため、事前に提出された「デジタルポスター」または「動画」を学術担当の理事および会務幹事にて審査のうえ授与した。

・受賞者：中嶋 亘（先端医学研究所 遺伝子制御学）

演題名：分子標的薬耐性肺がんにおける薬剤耐性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発

・受賞者：原嶋 諒、平林もも乃、本間志野（医学部第4学年）

演題名：甲状腺乳頭癌における腫瘍随伴マクロファージと臨床病理学的因子の関連の検討

・受賞者：飯利真子、林 慶樹、時崎 航（医学部第4学年）

演題名：種々の炎症因子に対するヒト皮膚線維芽細胞の応答解析から見出された新規抗炎症薬

- (4) 令和3年度定年退職教授記念講演会の配信について  
 令和3年度定年退職教授記念講演会の講演(対象教授5名:岡敦子先生, 明樂重夫先生, 弦間昭彦先生, 杉原仁先生, 田中信之先生)の動画を医学会ホームページにて公開中である。
3. 会計関連報告(代理:横堀編集担当理事)
- (1) 令和5年度予算について  
 今回の役員会確認事項「3. 医学会役員会(持回り審議)」のとおり承認された。令和5年度の医学会予算について、去る令和4年9月3日(土)に行った医学会総会において審議した結果、承認された。
- (2) 令和4年度会費について  
 令和4年9月30日現在の会費納入額は8,239,000円・1,556名(前年9月30日現在7,059,000円・1,405名)である。  
 庶務担当理事から報告があったとおり、引き続き未納者には請求することとしている。
4. 編集関連報告(横堀編集担当理事)
- (1) 2022年インパクトファクター(2023年6月公開予定)の試算について  
 Journal of Nippon Medical School(以下、JNMS)の標記インパクトファクターの10月6日時点での事務局による試算は、0.579(=81/140)(前年同時期:0.816)である。  
 医学会役員に論文の執筆時、JNMSの論文からの積極的な引用について、協力要請をした。
- (2) JNMSへのReview執筆依頼状況について  
 インパクトファクター向上に向け、引用数を増やす方策の一環として引き続き、JNMSへのReviewの執筆依頼をしている。2020年8月から本日2022年10月28日までに50名に依頼し、うち19名が掲載済、3名がアクセプト済、4名が投稿受付済で査読中である。
- (3) JNMSに掲載した論文の日本医科大学所属著者による引用数について  
 2020年・2021年掲載論文の2022年における引用数(2022年10月28日時点)は合計3件、全体被引用数81件の内3.7%である。
- (4) 日医大医会誌における特集・シリーズ企画について  
 日医大医会誌第17巻第4号(令和3年10月号)から掲載を開始したゲストエディター立案による特集・シリーズ企画について、これまでに4回掲載した。なお今後、第19巻第4号(令和5年12月発行予定)までの掲載予定が決まっている。
- (5) 編集状況について(令和4年10月28日時点)  
 JNMSは第89巻第1号(2022年2月号)から第90巻6号(2023年12月発行予定)まで、日医大医会誌は第18巻第1号(令和4年2月号)から第19巻第2号(令和5年4月発行予定)までの発行および編集状況について報告した。
- (6) 広告掲載実績および掲載予定について(令和4年10月28日時点)  
 標記の広告掲載について、日医大医会誌第18巻第2号(令和4年4月号)から第19巻第1号(令和5年2月発行予定)までの状況を報告した。
- III. 審議事項
1. 医学会会員における退会の取り扱いについて  
 近藤庶務担当理事から、標記について令和4年10月18日(火)までの退会届提出者および逝去者等、合計26名について説明があった。審議の結果、本学に現在所属中の1名は、所属の大学院教授から会員継続を促すこととし、その他25名の退会は承認された。
2. 令和4年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について  
 近藤庶務担当理事から、令和5年3月4日(土)に東京ガーデンパレスにて開催予定の標記講演会および祝賀会について諮られ、審議の結果、例年同様の講演と記念冊子作成用の原稿依頼をすることが承認された。また、飲食を伴う祝賀会の実施については、今後の新型コロナウイルス感染拡大状況をみて、12月頃に再検討することとした。
3. 令和5年度医学会公開「シンポジウム」について  
 小川学術担当理事から、標記シンポジウムの「主題」について、3案の提案があった。審議の結果、「医療におけるAIの可能性」を主題とし、学術担当理事にて企画を検討することとした。
4. 令和5年度第91回医学会総会・学術集会について  
 小川学術担当理事から、標記医学会総会・学術集会について、下記の報告および提案事項が諮られ、審議の結果、各項目とも承認された。
- (1) 開催日と場所について  
 開催日と場所は、令和5年9月2日(土)、教育棟2階講堂および医学会ホームページによる開催とする。
- (2) 一般演題の発表方法等について  
 令和4年度と同様に「一般演題」は、医学会の限定ホームページにポスター形式またはビデオ形式での発表とすることとした。  
 なお、今後、会場での発表についても検討していくこととした。
- (3) 会場での各講演方法について  
 各講演は、基本的には当日に会場での講演とし、当日の講演が困難な場合の講演方法(事前収録の可否等)については、今後の新型コロナウイルス感染拡大状況次第で検討することとした。
- (4) 「特別講演」について  
 標記の講演について、連携協定校である早稲田大学の先生に依頼する予定で、医学会役員に推薦を依頼し、今後、検討することとした。
5. 医学会年会費滞納者の会員資格等の見直しについて  
 近藤庶務担当理事から、現在は医学会年会費を滞納中であっても、「会員資格」はそのままであるため、会費納入者に対して不公平となっているとの報告があり、見直しすることが提案された。  
 検討の結果、滞納2年目(滞納1年目は猶予期間)からは、会費が納入されるまでの間、機関誌の送付停止など会員資格を停止する方向で、実施方法を調整していくことが承認された。
6. 令和5年度医学会奨学賞候補者公募について  
 小川学術担当理事から、標記の奨学賞公募通知を日医大医会誌(令和5年2月発行予定)に掲載するにあたり、応募規定および申込方法等の確認がなされた。審議の結果、提案どおり承認された。  
 なお近年、応募者が少ないことから、応募を増加さ

せる案について、今後、検討していくこととした。

IV. その他

1. 次回医学会役員会は、令和5年1月27日（金）に開催予定とした。

以上

議事録署名 小 川 令 ⑩

議事録署名 杉 谷 巖 ⑩





## 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。  
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。  
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。  
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内

臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

\*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。  
 投稿ウェブサイト：  
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>  
 \*事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。  
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Keywords（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
12. 原稿の内容は、  
 (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。  
 (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>  
 i. 雑誌の記載例  
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。  
 日医大医会誌 2014；10：178-181。  
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.  
 ii. 単行書の記載例  
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.  
Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 [https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019\\_86-411](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411)

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf)

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文 (推奨) で作製する. 表は Table 1 (表 1), Table 2 (表 2) …, 図は Fig. 1 (図 1), Fig. 2 (図 2) …とし本文の欄外に挿入箇所を明示する.

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号のあとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を用いる.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご連絡下さい. (有料)

15. 著者校正は原則として初校のみとし, 指定期限以内に返却するものとする. 校正は脱字, 誤植のみとし, 原文の変更, 削除, 挿入は認めない.

16. 投稿原稿は原則として, その印刷に要する実費の全額を著者が負担する.

17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: [jmanms@nms.ac.jp](mailto:jmanms@nms.ac.jp)

(令和 2 年 10 月 15 日)