

第161回 山口県医師会生涯研修セミナー 令和3年度第3回日本医師会生涯教育講座

と き 令和3年11月21日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県総合保健会館 多目的ホール

特別講演1

「脳・神経筋疾患の機能再生のための ロボットスーツ HAL による治療について」

独立行政法人国立病院機構新潟病院院長 中島 孝

[印象記：柳井 宮地 隆史]



はじめに

講師である中島 孝先生はロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) に関する研究班の代表者であり、HAL 医療用下肢タイプの医師主導治験を行われ、HAL は神経・筋 8 疾患に対する歩行運動処置として保険償還もされるようになった。中島先生が院長をされている国立病院機構新潟病院は世界で最も HAL を使用したりハビリを行っている施設である。今回の講演を演者の講演内容に沿って記載する。

講演内容

筑波大学の山海嘉之教授が Cybernics (サイバニクス) の概念を作り出し、装着型サイボーグ型ロボット HAL を発明された。講師の中島先生は①補装具、義手などに利用、②人と機器を結合するインターフェースとして利用、③神経可塑性を助ける治療法、装着型 cyborg HAL (サイバニクデバイス) としてニューロリハビリテーション＝機能再生治療 (functional degeneration) ＝サイバニクス治療 (cybernic treatment) の領域で関わられている。

ゲノム DNA の中に図面があり神経回路や生物機能が創られるのではなく、環境要因やさまざまなタイミングでの適切な刺激・応答、学習

(Learning) などの精緻な後天的プロセスで神経回路や機能が構築される。HAL を用い同じ動作を適切に繰り返すことで神経系を組み替えていくことができるのではないかと考えられた。

約 100 年前の Ramón y Cajal (神経病理学者) によると、セントラルドグマでは、傷ついた脳・脊髄は再生できず、「一旦、発達が終わると軸索と樹状突起の成長と再生の泉は不可逆的に枯れてしまう。」とされた。一方、著書の Degeneration and Regeneration of the Nervous System では神経再生についての内容も多く記載されていた。また、Hosp によれば、人は新生児から多くの動作や物事を学習しながら成長発達し、大人になっても所作やスポーツを含め多様な運動学習を行い、その後の老化過程においても転倒予防のスキルを学んだり、杖や歩行器を使った歩行運動を学習したりするように、一生涯、その寸前まで、学習し続ける存在であり、運動機能障害とその機能回復においても同様である。すなわち、人は、人生の中で何らかの中枢神経の傷害に見舞われ、運動及び感覚障害を伴う症状が起きるが、神経系は自分自身を変えず再構成させ、運動機能を部分的に又は完全に機能回復させようとするのは、傷害脳における運動学習に他ならないと考えられた。そこで残存機能を使った機能代償や機能再生など中枢

神経再生抑制因子の研究及び中枢神経の可塑性を増強するための方法の研究が進められた。

HALには福祉用具と医療機器のタイプがある。HAL医療用下肢タイプは医療機器であり、神経筋8疾患のみ保険償還がある。一方、HAL自立支援下肢タイプは福祉用具であり、疾患の限定はないが保険償還はされない。

医療機器の定義について、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法:医薬品医療機器等法)では「医療機器とは人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(再生医療等製品を除く)であって、政令で定めるものをいう。」であり、疾患の医学的転帰を変えるものである。一方、疾患の医学的転帰を変えないものは福祉用具である。

HALは医療機器であり、新医療機器には治験が必要で、厚生労働大臣の承認が必要となる。日本では難病の新規治療薬や医療機器の開発は不十分であったが、2003年から医師主導治験制度、2012年から難治性疾患実用化研究事業が開始され、さらにAMEDの発足を受けて新薬・新医療機器の開発・治験・承認の促進が図られている。そこで、まずは難病の研究から始め、将来的には高齢者・生活習慣病の疾患治療法の開発研究へと進めることとした。

筋力増強とは運動単位の可塑性である。運動単位(Motor-unit)とは全ての随意運動の効果器で、下位運動ニューロン(脊髄、延髄)とそれに接続する筋繊維の複合体である。運動単位に関係する可塑性の研究が本来は必要である。神経可塑性はKolb(1998年)の定義では内的及び外的な制約や目標に対応して、脳がその構造/機能を変化させる能力とされている。一方、筋力増強訓練の初期の効果は神経因子による効果(神経可塑性)であり筋肥大自体は遅れて生じる。運動単位の病気を制覇すればニューロリハビリテーションが確立できるのではないかと考えた。運動単位自体が変性する疾患群として神経・筋疾患8疾患(脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・

トゥース病、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎)に対してHALによる保険適用が承認された。

これまでは神経・筋疾患に対する運動療法の有効性が疑問視されることもあり、運動の過負荷により疾患が悪化する可能性などの議論がなされてきたが結論は出ていなかった。廃用症候群を生じない程度の適切な運動学習であれば良いのではないかとの考えもあった。それではどのようにすればよいのか?神経可塑性、神経回路の再接続、再学習の考えから運動プログラムを繰り返しながら学習する。運動単位、固有感覚によるフィードバックのループを回すことによって、巧緻性が増すようになる。これを機械によりできないかと考えた。

山海嘉之教授はCybernetics(サイバネティクス)ではなく、Cybernic(サイバニクス)による戦略を考えた。機器と身体が一体となった動作は、完全に計測可能な変数Aである。機器が装着者の運動意図を変数Bとして計測し、実際の運動と理想的な運動(状況C)とのズレをフィードバックしながら機器が変数Aを調整し理想的な動作に近づけようとする。生体も自らの動作と理想からのズレを感覚し、ズレの変数が最少になるように中枢神経及び運動単位をフィードバック調整して変数Bを調整して動作しようと試みる。

HAL医療用下肢タイプの治験は本邦では2013年から医師主導治験(NCY-3001試験)がなされ、2016年4月に神経筋8疾患に対して健康保険適用が承認された。さらに2014年から医師主導治験(NCY-2001試験)を行いHAM(HTLV-1関連脊髄症)、遺伝性痙攣性対麻痺に適応拡大を申請中である。EUでは2013年に医療機器として承認され、米国FDAでは2017年12月脊髄損傷に対して、2020年10月に前記神経・筋8疾患及び脳卒中に対して承認された。

HAL医療用下肢タイプの構造は床反力センサーが足底にあり、パワーユニットが合計4個ついている。ギア比を変えることにより自動車をゆっくり動かすだけのパワーがある。HALの主な動作原理は以下の通りである。①CIC: cybernic impedance control(サイバニックインピーダンスコントロール):本体は約15kgある。

持ち上げれば重い、関節の可動域で動作する限り重く感じない。自分の脚のように感じる。質量中心、慣性モーメントのズレを最小化する。

② CAC: cybernic autonomous control (サイバニック自律制御)：リアルタイムの関節角度計測、床反力センサーの測定値を分析し、その歩行周期分析から理想的な歩行パターン、起立パターンが組み込まれている。エラーを最少にした歩行が実現できる。「教師あり学習」である。③ CVC: cybernic voluntary control (サイバニック随意制御)のハイブリッド制御。皮膚表面の運動単位電位をリアルタイムに分析し、HALの脚を随意に動かす制御が行われる。筋肉が収縮し始める前(電位がでた瞬間)からHALを動かすことができる。これにより操縦桿が要らなくなる。すなわちCyberneticsではなくCyberneticsである。

約100年前、シェリントン&ブラウンは、脊髄だけで歩行運動ができるのではないかと考えた。動物で下肢の拮抗筋に律動的なバーストが生じることを証明し、脊髄に歩行中枢があると想定したが証明できなかった。免荷式トレッドミルが用いられるようになった1938年ごろ、Thomas Graham Brownは脳の上丘の吻側境界と乳頭体の吻側部を結ぶラインで切断したネコをトレッドミル上で歩かせると自発歩行が可能であることを示した。ネコの第13胸椎レベルで切断したネコは、最初四足歩行が不可能であったが3か月から1年間、トレッドミル歩行訓練を行うと免荷式トレッドミル上で四足歩行が可能になった。これらの実験から、腰髄の神経回路だけで歩行運動に必須の律動的活動パターンを生成できることがわかり、脊髄歩行中枢パターン(spinal locomotor central pattern generator)が考えられた。

これを人間で応用する場合、Wernig(2000年)の脊髄歩行の原則が提唱された。その中でトレッドミル装置に加えて、体幹にハーネスと懸架機構が必須であること、自然な姿勢で立位をとること、安心感と快適さを与える必要があること、下肢の固有感覚と足の皮膚感覚等の感覚フィードバックが重要などの要件を挙げられている。Wernigの脊髄歩行の原則では、通常1回約30分間を1日1回、週5回行うプロトコルであった。治験を

振り返ってみるとHALのプロトコルも大変似ていることに気づく。

症例提示

脊髄損傷の30代女性の症例では、HALを用いて免荷状態でトレッドミルなど用いて歩行訓練を行い、歩行スピードも歩行パターンも改善するなど、わずか2週間でも効果が出てきた。6か月経過後に症状が少し悪くなった時点で再度2週間の歩行練習を行うことで症状は改善し、以後6か月ごとの定期的な訓練で走れるまで改善した。そのほか、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症などの代表症例も提示された。パーキンソン病についてはアウトカム評価の指標をどのようにするかなど今後の課題もあるが、有効性がありそうである。そのほか、脳血管障害の急性期及び慢性期、ギランバレー症候群なども検討されている。また、肘関節や肩関節のみの単関節モデルの提示や電気モーターの無いHAL(Cyin,CYBERDYNE社製)は、筋萎縮性側索硬化症の意思伝達装置としての応用も行われている。

運動学習(Motor Learning)で重要なことは、正しい神経回路を活性化させながら、随意意図と同時に何度も同じ動作を繰り返すことである。何度も動作を繰り返すとシナプスの経路の伝達が良くなる。また、運動意図に基づく運動学習で、間違った動作をさせず常に褒めることが重要である。

人は、小児期に道具・おもちゃと共に神経・筋系が発達する。病気になっても、大人になっても、神経・筋可塑性を賦活化させるために機器を使うことができるだろう。脳そのものの構造と機能に直接作用するので、医療機器としての開発が必要と考えられる。

おわりに

ロボットスーツHALのニューロリハビリテーションの有効性及び今後のHALの将来性について、希望が持てるとても素晴らしい講演であった。今後、適応拡大が待ち望まれ、山口県下でもHALを使用できる施設が増えることが期待される。

特別講演2

「COVID-19 と間質性肺炎との接点」

琉球大学大学院医学研究科

感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）教授 藤田次郎

[印象記：岩国市 小林 元壯]



今回、藤田教授には間質性肺炎をテーマにご講演をいただくようお願いしたところ、ここ数年、全世界で猛威となっているコロナウイルス感染症で呈する肺炎が間質性肺炎の所見を示していることから、コロナウイルス感染症を臨床上間質性肺炎の典型例として提示していただきながら、間質性肺炎の実像に迫ることとなった。

ただし、この講演は令和3年11月21日に行われたものであり、ここで提示されているコロナウイルス感染症の症例はいわゆるデルタ株及びそれ以前のウイルス株によるものであり、令和3年末から一気に感染が拡大しているオミクロン株とは臨床上の振る舞いが全く異なっていることに重々ご留意いただくようお願いする。

講演は、間質性肺炎の総論から入る。

まず、「間質」の定義について、一般に間質（interstitium）とは、器官固有の機能を果たす細胞（実質）の間隙を満たす結合組織性の細胞、線維組織及び基質の総称であり、組織液なども含まれる。肺の実質は、肺胞壁とそれが取り囲む空気を指すことになる。肺胞は呼吸細気管支及びそれより末梢の肺胞管、肺胞嚢の壁にある0.2～0.4mmの小さな袋である。肺胞管と肺胞嚢では間隙なく並んでいるが、呼吸細気管支では飛び石状である。狭義の肺の間質は、肺胞間の肺胞壁（肺胞隔壁）を指し、肺胞壁を覆う肺胞上皮細胞は含まない。広義の肺の間質は、小葉間隔壁、胸膜直下及び血管気管支周囲組織を指す。いずれも結合組織が存在するが、藤田教授が強調されたことは、この広義の間質にはリンパ管が分布するという点であり、このリンパ管及びリンパ球が存在することが、多くの間質性病変と関連してくることになる。広義の間質の障害は胸部CT、特にHRCTで、気管支肺動脈束の肥厚や小葉辺縁構造の変化とし

て認識されることになる。なお、肺の実質に関わる肺胞上皮細胞には、I型とII型があり、I型は肺胞を覆う極めて薄い膜を形成し、II型肺胞上皮細胞はI型上皮が脱落した場合にI型に転換するとされ、II型上皮の増殖はI型上皮の損傷が生じていることが推定される。多くの間質性肺病変にこのII型肺胞上皮細胞は関与しており、間質性肺炎の活動性のマーカーであるKL-6やSP-Dなどの蛋白産生に関わっている。今回問題となっているCOVID-19もこのII型肺胞上皮細胞に感染するとされていて、間質性肺炎を理解する上で鍵となる細胞である。

間質性肺炎の中でも原因が不明な特発性間質性肺炎（IIPs）が広く臨床の場で取り上げられるが、その分類が甚だ複雑である。臨床疾患名として7病名があり、それぞれにその病理組織パターンが併記されている。ここで臨床病理学的疾患名（臨床疾患名）を挙げると、特発性肺線維症（IPF）、非特異性間質性肺炎（NSIP）、特発性器質化肺炎（COP）、急性間質性肺炎（AIP）、剥離性間質性肺炎（DIP）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺炎（RB-ILD）、リンパ球性間質性肺炎（LIP）となる。これらの疾患群の鑑別を実際の臨床の場で行うことはとても煩雑であり、呼吸器内科医であっても相当の経験を必要とする。間質性肺炎をテーマとした通常の講演では、これらの分類の解説となるが、呼吸器科を専門とされない一般開業医は、この時点で辟易することになる。今回、藤田教授は講演の中で、臨床的に重要な特発性間質性肺炎として2つを挙げられた。IPFとNSIPである。IPFは中高年の男性に多く、喫煙あるいは粉塵吸入と関連し、胸部CTでは印象的な蜂巢状の陰影（honey comb pattern）を呈する。治療には難渋する。一方、NSIPは中年女性に多く、感染症状

後に出現することがあり、膠原病とも関連することを念頭に置くべきである。NSIPはステロイドが反応することもあり、自然経過で治癒軽快することもある。通常の診療では、まずこの2種類の間質性肺炎を認識しておくことで足りると思われると述べられた。とても示唆に富む提言であり、藤田教授の慧眼と思われる。

間質性肺炎の画像では、すりガラス様陰影を呈することが知られている。Ground-glass appearance（ここでのgroundはgrindの過去分詞）と表現される。淡い薄い陰影であり、気管支透亮像とともに血管像もしっかりと追える炎症像である。一方、肺炎球菌やブドウ球菌などでの細菌肺炎像は、べっとりとした陰影で気管支透亮像を認めず、血管像も識別できない炎症像である。いわゆる「水浸し」の状態ではconsolidationと表現される。すりガラス様陰影を呈するということは、炎症の場が血管気管支周囲組織、小葉間隔壁など間質にあり、肺実質は比較的保たれているということになる。問題のCOVID-19ウイルスはⅡ型肺胞上皮細胞に感染するが、このウイルスは細胞内のACE2（angiotensin converting enzyme2）に結合するとされ、その後にⅡ型肺胞上皮細胞内でKL-6やSP-Dなどの蛋白を産生して間質性肺炎に至らしむということになる。ちなみにインフルエンザウイルスはシアル酸と結合することが知ら

れている。また、COVID-19のデルタ株感染では嗅覚・味覚障害を来す症例が目立ったが、これはACE2が神経細胞に多く分布しており、嗅覚・味覚に関わる神経細胞に感染したことによるものである。なお、ACE2は身体のみならず組織に分布している。間質性肺炎の成り立ちを以上の脈絡で捉え、COVID-19感染で間質性肺炎が出現する理由を理解することができた。

続いて、藤田教授からは沖縄県で経験された多くのCOVID-19感染に伴う間質性肺炎、中でも急速に進行した症例や、感染した妊婦を人工呼吸器で維持しながら帝王切開で胎児を取り出し、引き続きの人工呼吸器管理で母親を回復させた症例などが提示された。冒頭に述べたように、昨年末から一気に広がったオミクロン株による感染症と、デルタ株ないしそれ以前の株による感染症では臨床上の振る舞いが全く異なり、別のウイルスではないかと勘繰りたくなるほどである。なお、提示いただいた症例の詳細は割愛する。

藤田教授の講演はとても分かりやすく、ついつい回避したくなる間質性肺炎についての理解を深めることができた。今後も、呼吸器疾患についてオピニオンリーダーとしてのご活躍を期待するものである。

特別講演3

「うつ病の考え方と治療・対応」

山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座教授 中川 伸

〔印象記：柳井宮地 隆史〕



はじめに

本講演ではうつ病総論として、うつ病の考え方や現在の治療に加え、COVID-19感染症に関連した内容についての講演を行っていただいた。

講演内容

本邦において精神疾患を有する外来患者数は年々増加しており、平成29年には389万人が外来通院をしている。平成14年から増加している疾患としてはアルツハイマー病を主体とした認知症及び気分障害が目立つ。気分障害には双極性障

害が含まれるため、うつ病だけの患者数ではないが、うつ病を中心に100万人を超えて、さらに増え続けている。平成25年度から厚生労働省の示す5大疾病の中にかん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病とともに精神疾患が含まれるようになった。精神疾患の医療体制について、第7次医療計画ではうつ病を含めた精神疾患の患者が地域の一人として安心して暮らせるよう、精神疾患にも対応した地域包括ケアシステムの構築が進められている。

精神疾患・精神障害について、米国精神医学会により刊行された精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)では、「精神疾患とは、精神機能の基盤となる心理学的、生物学的、または発達過程の機能障害によってもたらされた、個人の認知、情動制御、または行動における臨床的に意味のある障害によって特徴づけられる症候群である。精神疾患は通常、社会的、職業的、または他の重要な活動における著しい苦痛または機能低下と関連するとされている。よくあるストレス因や喪失、例えば愛するものとの死別に対する予測可能な、もしくは文化的に許容された反応は精神疾患ではない。社会的に逸脱した行動(例:政治的、宗教的、性的に)や、主として個人と社会との間の葛藤も、上記のようにその逸脱や葛藤が個人の機能障害の結果でなければ精神疾患ではない。」とされている。精神疾患は、精神という概念的なものではなく、脳の機能的なものに限定しているのが特徴である。多くの反論があったがDSM-5では社会的・職業的に本人が非常に著しい苦痛がある時点から、医療では精神疾患として拾い上げようとする事とした。

人間は生まれながらに物事を楽観的又は悲観的に見る事などは遺伝的にある程度決められている。その中でさまざまな経験を通して作り上げられていくものが気質、パーソナリティ、人格である。この経験の中には養育環境なども含まれる。さまざまな状況、出来事がある中で、その出来事に対する受け取り方が一人ひとり違って来る。これを「認知のフィルター」と呼ぶ。すなわち状況や出来事を個々の認知のフィルターを通して感じることとなる。これらにより情動・気分が変化し、

身体反応が変化し、実際の行動として表出してくる。

Emil Kraepelin (1856-1926) の時代は、疾患の原因を考えるために病理解剖所見から精神疾患を分類しようとした。症状をみて分類していき内因性として統合失調症、躁うつ病が挙げられた。しかし、原因を追究しようとしてもなかなか解明されず、症候学自体が残った。Karl Theodor Jaspers (1883-1969) の精神病理学総論では、内因性の疾患をどのように分けていくかを「説明」と「了解」の概念で述べている。また、当時は学者によって、国によって考え方がさまざまであった。Ronald David Laing (1927-1989) は、そのような状況・疾患を神経科医が勝手に作り上げているのではないかとし「反精神医学」の考えを示している。

前記の経過から、診断の一致率を上げることを目的に、アメリカ精神神経学会が率先して操作的診断基準であるDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) を作成した。うつ病の操作的診断(DSM-5)を以下に挙げる。

A. 以下の症状のうち5つ(又はそれ以上)が同じ2週間の中に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。少なくとも1つは(1)抑うつ気分、又は(2)興味又は喜びの喪失である。(1)その人自身の言葉か、他者の観察によって示される、ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分、(2)ほとんど1日中、ほとんど毎日の、すべて、又はほとんどすべての活動における興味、喜びの著しい減退、(3)食事療法をしていないのに、著しい体重減少、あるいは体重増加又はほとんど毎日の、食欲の減退又は増加、(4)ほとんど毎日の不眠又は睡眠過多、(5)ほとんど毎日の精神運動性の焦燥又は制止、(6)ほとんど毎日の易疲労性又は気力の減退、(7)ほとんど毎日の無価値観、又は過剰であるか不適切な罪責感、(8)思考力や集中力の減退、又は決断困難が毎日認められる、(9)死についての反復思考、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、又は自殺企図、又は自殺をするためのはっきりとした計画。

B. その症状は、臨床的に意味のある苦痛、又は社会的、職業的、又は他の重要な領域における機

能の障害を引き起こしている。

C. そのエピソードは物質の生理学的作用、又は他の医学的疾患によるものではない。

D. 抑うつエピソードは、統合的失調感情障害、統合失調症、統合失調様障害、妄想性障害、又は他の特定及び特定不能の統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群によってはうまく説明されない。

E. 躁病エピソード、又は軽躁病エピソードが存在したことがない。

DSM-5により診断の信頼性を高めようとしているが、厳密に診断基準に当てはめると、うつ病の診断の評価者間信頼性は非常に低いこともわかっている。

うつ病の治療については国内外の諸ガイドラインが作成されている。本邦では日本うつ病学会治療ガイドライン2016が参考になる。うつ病の軽症例では多くのガイドラインで非薬物療法、特に認知療法が第一選択として記載されている。認知療法はうつ病予防の観点からも効果的と考えられる。自殺念慮などが見られ始める中等症例では薬物療法が考えられ、非薬物療法は選択肢の一つとして、あるいはその併用が第一選択として記載されている。重度の場合は電気刺激なども行われる。

認知療法では、ある「出来事」に対して、どのように「思考」し、それに「感情」が伴うことを意識して行われる。その出来事自体をどのように捉えるかは個々によって異なる。そこに対して認知療法を用い、一緒に考えていくことで、患者の気分が変わり患者自身のレジリエンスを強化し、柔軟性をアップすることができる。わが国では平成27年9月15日に公認心理師法が施行された。しかし、公認心理師が認知療法を行っても保険点数は得られず、認知療法は医師か看護師が行わなければならないため、認知療法を行える病院が少ないのが現状である。

内服治療について、抗うつ薬の基本はセロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質を動かすことにより効果を得る。第一世代（三環系が中心）の抗うつ薬が用いられはじめた時期は副作用が強く精神科医以外の医師が使用するのが難し

かった。第二世代（四環系が中心）以降、特に第三世代（SSRI、SNRI、NaSSA、S-RIM）のSSRI出現以降は精神科医以外が用いることも多くなった。SSRIは4種類あるが、少しずつモノアミンに対する作用が異なっている。SNRIのデュロキセチンは疼痛に対して用いることも多い。NaSSAのミルタザピンは即効性があり、不眠に用い、食欲も出やすい薬剤である。S-RIMと言われているボルチオキセチンは吐き気などの副作用が軽減されていると言われている。

重症なうつ病については電気けいれん療法（ECT）などが行われる。現在ではサイン波治療器、修正型ECT、パルス波治療器、経頭蓋磁気刺激療法（TMS）などが行われている。米国では精神科領域でも深部脳刺激法（DBS）が行われ始めている。

DSM-5では神経認知領域を6つの領域に分けている。①複雑性注意、②学習と記憶、③言語、④知覚—運動、⑤実行機能、⑥社会的認知（メタ認知、知能）。発達障害と言われている状態は社会的認知の障害と考えられている。うつ病でも神経認知領域が障害されていると言われている。情動制御の障害のみでなく脳機能の障害もあると考えられている。うつ病で観察される認知機能障害として、問題解決能力の低下、計画的段取りができない、作業スピード低下、複雑なことや新しいことが覚えられない、臨機応変さを欠く、会話についていけない、言いたいことをうまく伝えられない、ケアレスミスが多い、集中することが困難である、などが挙げられる。気分がうつ的になるだけでなく神経認知障害も認め、気分障害が改善したとしても神経認知障害が長く残り社会生活への対応に困り、復職も困難となりうる。

認知リハビリテーションは認知機能に特化したリハビリテーションであり、例えばパソコンを用いたゲームなどを用いて注意力を高めるなどの方法やグループミーティングを行いながら、実生活での対応などのリハビリを行う。運動をすると脳の機能が高まることがわかっているため、山口大学医学部ではエクササイズを勧めている。

メンタル疾患による休職者の職場復帰支援などのリワーク支援（復職プログラムの支援など）は

山口県では山口県障害者職業センターのみで行われている。

COVID-19 感染症ではウイルスに対する身体的反応が最も大きな問題であるが、行動制限などがなされている社会の中で精神的な影響も徐々にわかってきた。感染症が広がっていった当初はイライラなどの症状や、自宅での虐待やドメスティック・バイオレンスが増えたと言われていた。コロナ禍が長期にわたってからはうつ病が増えると言われている。Lancet (2021) での報告では、世界では COVID-19 パンデミックにより、うつ病と不安障害は増加しているとされている。また、本邦ではこれまで自殺者への対策により自殺者は減少していたが、2020年の自殺者数はリーマン・ショック後の2009年以来、11年ぶりに増加している。

COVID-19 感染症の後遺障害について、ノルウェーの自宅療養の軽症者についての報告では6か月後も症状が持続する例が多いとされている (Nat Med 2021)。若い世代でも long COVID の頻度は高く、記憶障害も生じうる (全年齢18%)。

今後、懸念されていることとして、COVID-19 による母体免疫活性化 (MIA) による精神疾患

発症が挙げられる。妊娠期 COVID-19 は、MIA、サイトカインストーム症候群を惹起し、胎児の神経炎症とミクログリアの活性化を生じることにより、児の神経発達障害リスクを高め、成人期の長期的な認知機能の変化を引き起こす可能性が考えられている。

その他の COVID-19 関連の研究・対策として国立精神・神経医療研究センターを代表とし、「COVID-19 等による社会変動下に即した応急的遠隔対応型メンタルヘルスケアの基盤システム構築と実用化促進にむけた効果検証」が行われている。

おわりに

うつ病は誰もがかかりうる疾患であり、その治療については認知療法などの非薬物療法、薬物療法、脳刺激療法などさまざまに進歩してきていることを紹介していただいた。一方、COVID-19 感染症による直接的な心身におよぼす影響やウイルスが蔓延している社会生活の中でさまざまな行動制限等があることによるメンタルへの影響の可能性についてもご教授いただき日常臨床にとっても役に立つ講演であった。

特別講演 4

「肝硬変症の最新治療」

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学講座教授 **高見 太郎**

[印象記：山口市 清水 良一]



令和3年(2020年)11月21日(日)に第161回山口県医師会生涯研修セミナーが山口県総合保健会館で開催され、山口大学大学院医学系研究科消化器内科学講座教授 高見太郎 先生による特別講演4「肝硬変症の最新治療」を拝聴する機会を得ました。

高見先生は平成11年(1999年)3月に山口大学医学部をご卒業後、同大学第一内科に入局

されました。平成17年(2005年)から米国のNCI及びNIHに留学され、肝発癌機構の解明のための研究に従事されました。帰学後の平成21年(2009年)4月から山口大学医学部附属病院検査部の助教、平成24年(2012年)4月から山口大学大学院医学系研究科消化器内科学講座講師、平成27年(2015年)4月には山口大学附属病院再生・細胞治療センターの副センター長

を兼任されました。その後、平成31年(2019年)4月から山口大学大学院医学系研究科肝臓再生基盤学(寄付講座)講師、令和2年(2020年)4月から同消化器内科学准教授を経て令和3年(2021年)7月1日から山口大学大学院医学系研究科消化器内科学講座の第六代教授に就任しておられます。

教室では高見先生が教授にご就任後、消化器の各臓器をモチーフしたシンボルマークが新たに制定され、アンメット メディカル ニーズ(いまだ有効な治療法が確立されていない消化器系の疾患に対する医療ニーズ)に皆が力を合わせて目標に向かって進み、そして突破する、という意気込みが表現されたユニークなシンボルマークが特別講演の冒頭で披露されました(文末の☒参照)。山口大学医学部同窓会誌の霜仁会報に掲載されました教授ご就任にあたってのご挨拶文にも「今後は肝硬変・肝臓再生に加えてアンメット メディカル ニーズである消化器癌を重要テーマとし、橋渡し研究やそれを支える基礎研究に取り組み、私なりの新しい風を吹かせていきたいと思っています。また、優秀なりサーチマインドを持った消化器内科専門医を育成することで、山口県の消化器内科医療に責任を持って参ります。」との力強い決意が語られています。

【肝臓の解剖と肝線維化機序】

ご講演では、最初の7枚のスライドを用いて、肝硬変の病態を理解するために知っておくべき肝臓の解剖が解説されました。具体的には、「肝細胞索が2列に並んでできた間隙が毛細胆管で、胆汁排泄経路の最上流部となる。また、個々の小葉において門脈血と動脈血の混合血液が門脈域から中心静脈域へと向かって流れる道筋を類洞と呼び、類洞と肝細胞索の間隙がディッセ腔で、ここには肝硬変の原因となる細胞外マトリックスを分泌する肝星細胞(筋線維芽細胞)が存在している。」との内容でした。

類洞内皮細胞の表面(類洞内腔)にはクッパー細胞(マクロファージ)が常在し、腸管からの炎症物質の流入や肝細胞が障害され肝細胞索構造が破綻するとクッパー細胞が活性化してディッセ腔

内へ侵入し、ディッセ腔に存在する肝星細胞(筋線維芽細胞)の活性化を促すとのことでした。肝細胞の障害が一過性の構造破綻で済めば、通常の創傷治癒過程と同様に、破綻した肝細胞索周辺構造は線維化を伴うことなく速やかに再生します。しかし、慢性炎症(ウイルス性肝炎・アルコール性肝障害・肥満等による慢性肝炎)の病態に陥ると、肝再生速度を上回る肝細胞索周辺の構造破綻がもたらされ、活性化した肝星細胞が肝線維を持続的に産生して組織修復するため、時間の経過とともに門脈域から中心静脈域へと、狭いディッセ腔に沿って線維のブリッジ形成が進むことに繋がります。その結果、ついには線維で囲まれた偽小葉構造で肝全体が占められ、肝硬変が出来上がります。この際、個々の肝細胞自体の細胞増殖(再生)能は損なわれていないものの、ディッセ腔の線維化が障壁となって、肝細胞は再生不全の環境に置かれ、同時に、類洞内と肝細胞索との間での栄養や酸素をはじめとする物質の吸収・分泌も障害されるため、結果として肝臓全体での代謝が健康維持に支障をきたすレベルにまで低下することになるというものでした。

筆者の印象に残ったのは、肝硬変症の発症においては、ディッセ腔内に存在する肝星細胞が肝線維を産生し、ディッセ腔に沿って沈着させる働きを持つこと、及び、肝硬変症でも個々の肝細胞の細胞増殖能自体は障害されておらず、線維化による空間的制約のために十分な量の肝細胞が再生できない環境に置かれていることが、病態の本質であることを初めて学んだことでした。

【肝硬変症とアンメット メディカル ニーズ】

ご講演の中盤では、肝硬変症の原因疾患の内、ウイルス性肝炎の場合についてB型・C型を問わず、ウイルス排除による原因療法(慢性肝炎状態からの脱却)が叶うようになった現状が、まず解説されました。

つづいて、線維化が進んだChild-Pugh B、Child-Pugh Cの非代償性肝硬変症(障害者手帳発行の対象疾病)に的を絞って、その病態と治療法の実践が解説されました。非代償性肝硬変症によってもたらされる諸症状が、一つには肝線維症

に基づく門脈圧亢進という物理的影響下で顕在化する疾患群と、他方、生理・生化学的視点からは肝細胞内に備わっている種々の代謝回路（①解糖系＋グリコーゲンの貯蔵、②脂肪酸の合成と中性脂肪の貯蔵、③脂肪酸のL-カルニチンによるミトコンドリア内への運搬及びβ酸化とアセチルCoAの生成、→i）TCA回路＋電子伝達系での酸素取り込みと酸化リン酸化によるADPからATPの合成及び二酸化炭素の排出、→ii）アセチルCoAから胆汁酸の合成、④血漿タンパク合成、⑤尿素回路＋グルタミン酸とα-ケトグルタル酸でのアミノ基転移反応とカルバミルリン酸合成によるアンモニア代謝の促進・・・等々）に関連した代謝不全が顕在化した疾患群とに分けて、それらの病態と予後を少しでも改善させるための各種対症療法の現状が解説されました。

具体的には、「①食道胃静脈瘤への内視鏡的硬化療法による緊急止血術及び待期治療としてのバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術、②脾機能亢進症（特に血小板減少症）には肝細胞癌へのRFA実施前のルストロンボパグの投与及び、部分的脾動脈塞栓術や脾摘、③胸水・腹水（門脈圧亢進と低アルブミン血症に起因）に対する経口利尿剤トルパプタン（サムスカ）の導入、④肝性脳症（アンモニア代謝不全）に対して、→i）分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の投与によるグルタミン酸生成を介した骨格筋でのアンモニア消費と、グルタミンの形にして肝臓へのアミノ基の安全な運搬促進、→ii）カルニチン製剤の投与によるカルバミルリン酸合成促進を介した尿素回路の活性化、→iii）ラクツロース内服による腸内環境の酸性化を介したアンモニアの吸収抑制、及び、→iv）抗生物質のリフキシマ投与による腸内細菌のアンモニア産生抑制等、⑤サルコペニア（特に夜間の飢餓状態に起因する代償性のグルコース-アラニン回路の亢進を介した筋蛋白の異化亢進）の予防と筋肉量維持目的に、BCAAの投与とLES（Late Evening Snack）の勧め・・・等々」といった内容が非常に分かりやすく解説されました。

最後に、肝硬変症では1) 血清アルブミン値が3.5g/dl以下、2) Child-Pugh B or C、もしくは、3) サルコペニア（JSHの基準での判定）の内、

いずれかに該当すれば、真っ先に栄養食事療法を指導・導入すべきことが最新の肝硬変診療ガイドラインに記載されていると強調されました。

ご講演の中盤で筆者の印象に強く残っているのは、肝硬変症では肝細胞数の絶対的な量的減少により、肝臓へ貯蔵できるグリコーゲンの総量が非常に少なく、毎晩、3日間の絶食を強いられたと同等の飢餓状態に陥っている深刻な病態が根底に存在することを知らされたことでした。個々の合併症への対症療法を有効に機能させ、肝硬変症の予後改善に繋げるためには、何はさておいても夜間の全身に及ぶ異化亢進状態（特に筋蛋白の消費）をまず改善させることが必須の要件であることがよく理解できました。その対策として、肝硬変症の患者さんが夜食（200kcal程度）を毎晩、眠前（21時頃）に摂取し、脳のエネルギー代謝の基盤である血糖値の維持に必要なグリコーゲンを肝臓に確保・貯蔵することの重要性を納得した瞬間でした。

本稿におけるここまでの記述については、筆者がかつて山口大学で学んだ生理・生化学の知識を思い起こしつつ、特別講演を拝聴しながら脳裏に刻んでいった過程を記載したものです。当日の高見太郎教授ご執筆のレジメの冒頭には、序文として、より明快で正確な解説がA4判の1ページに簡潔にまとめられていました。当日の参加が叶わなかった医師会員の皆様には、事務局から送付されたお手元のプログラムを是非一読されることをお勧めいたします。肝硬変症の患者さんを診るうえで、いかなる教科書よりも日常診療に直ぐに役立つ手引書であると納得していただけるものと存じます。

このあと、ご講演の後半で、いよいよ本題の非代償性肝硬変症に対する根治療法について、医師主導治験として教室で開発された自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法（自己完結型肝硬変再生療法）の現状と将来展望が語られました。

【非代償性肝硬変症の根治療法の現状と自己完結型肝硬変再生療法の展望】

現在、保険適応されている非代償性肝硬変症の根治療法は肝移植のみであり、約3万人の非代

償性肝硬変症の患者さんに対して実施される年間肝移植の成人症例数は対象者の約1%程度に留まっています。

教室では、非代償性肝硬変症であっても、沈着した肝線維を除去できさえすれば、肝臓が本来持っている再生力で肝硬変症の根治に繋げることができるとの信念で、過去18年に亘る研究の成果を基に、ついに令和2年(2020年)9月から、自己完結型肝硬変再生療法の医師主導治験を開始されました。

今回の治験に至るまでの経緯は、平成15年(2003年)に、マウスの四塩化炭素による肝硬変誘導モデルの実験で、骨髄単核球分画を末梢静脈から投与すると肝臓に生着し、細胞外基質分解酵素のMMP9を分泌して、肝臓に沈着した肝線維(コラーゲン線維)を溶解する機能を持つ細胞が含まれていることを発見したことが契機となったようです。その後、肝臓に生着した骨髄単核球分画細胞からは、間葉系細胞とマクロファージ系細胞が同定され、通常の培地で間葉系細胞、特に間葉系幹細胞(MSC)が良好に増殖することが判明しました。この時点ではヒト培養骨髄MSCを用いた動物実験で、肝線維化改善効果のあることが確認できたものの、その機序を正確には捉え切れませんでした。

その後の研究で、①骨髄MSCの中には抗炎症性サイトカインTNF α -stimulated gene-6(TSG6)を高発現しているものが含まれること、②肝動脈経路で投与された培養骨髄MSCが肝臓の類洞内に効率よく生着し、極性変化誘導作用を持つマイクロRNA等を含む細胞外小胞(エクソソーム)をマクロファージ(クッパー細胞)に向けて分泌することで、クッパー細胞を「食能のみが亢進した抗炎症性(線維溶解性)マクロファージ」へと極性変化させ得ること、及び③肝線維(コラーゲン線維)を溶解させる細胞外基質分解酵素のMMP9は極性変化を遂げたマクロファージから分泌されていたことが次々と明らかになりました。

さらに、抗炎症性サイトカインのTSG6を高発現した骨髄MSCを、50cc程度の僅かな自己骨髄液から効率よく培養できる化学合成培地(StemFit

for MSC)の開発(企業や山口東京理科大学の嶋本 顕 教授との共同開発)に成功するとともに、非代償性肝硬変症の根治療法に必要な十分量の自己骨髄MSCをロボット自動培養システムで製品化する技術開発とも相俟って、自己完結型肝硬変再生療法の医師主導治験が開始できたとのことです。新型コロナウイルス禍の影響もあり、令和2年(2020年)9月に開始された後、暫く滞っていましたが、近々、2症例目の治験が実施されるとのことです。

ご講演の最後に、脂肪肝においてはマウスのモデルで、培養骨髄MSCを脾臓経由で肝臓へ直接投与することで、肝線維化の改善のみならず、脂肪肝自体も脂肪酸の β 酸化促進効果により改善することが確認され、慢性肝疾患への本療法の応用範囲がさらに広がる可能性も示唆されました。この治験が非代償性肝硬変症で苦しんでおられる多くの患者さんにとって福音となる、素晴らしい結果に結びつくことを心より祈念いたします。



「新しい教室シンボルマークを制定しました! 消化器の各臓器をモチーフに、皆が力を合わせて目標(マーク外周上部にある「黄色い星」)に向かって進み、そして突破する、という意気込みを表現しています。」(教室のホームページより)

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店
看護学書

〒755-8566 宇部市南小串2丁目3-1(山口大学医学部横)
TEL 0836(34)3424 FAX 0836(34)3090
[ホームページアドレス] <http://www.mm-inoue.co.jp/mb>.
新刊の試覧・山銀の自動振替をご利用下さい。