

第177回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和7年11月9日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室(ハイブリッド開催)

ミニレクチャー1

「臨床医が知っておきたい呼吸困難の見分け方

～ COPD の死亡率を低下させるために～

総合病院山口赤十字病院院長補佐・呼吸器内科部長 國近尚美

呼吸困難とは

呼吸困難とは、呼吸時の不快な感覚や違和感又は苦痛感である。

米国胸部疾患学会(ATS)では、「質的に異なる感覚からなる呼吸不快感の主観的な経験」と定義されている¹⁾。呼吸困難は日常診療において多く経験する訴えである。

呼吸不全とは、室内気吸入時の動脈血酸素分圧(PaO₂)が60Torr以下となる呼吸器系の機能障害、又はそれに相当する異常状態と定義されており、客観的な病態である。必ずしも呼吸困難と呼吸不全は一致しない。

呼吸困難のメカニズムは換気に対する呼吸中枢への要求と実際の換気能力とのアンバランスによるものと言われている。感覚受容器→求心性神経路→大脳皮質に外的刺激が伝えられ、呼吸困難という感覚が生じる。肺や気道に存在する迷走神経に支配されている肺刺激受容器・C線維受容器・肺進展受容器と、頸動脈小体に存在する化学受容器からの刺激が延髄の呼吸中枢に伝達されるが、その情報に対して十分な出力がなされないため呼吸困難を感じる。また、精神的要因や社会文化的要因など多くの因子が影響し、認知や表出に個人差が生じるので、診察時の評価には注意を要する。

1) 診断・検査

呼吸困難は発症時期・発症様式により、急性呼吸困難と慢性呼吸困難と大きく2つに分類できる。急速に発症した呼吸困難は重症・重篤である

ことが多い。緊急度を評価し、迅速かつ的確に対応する必要がある。病歴聴取、身体診察、各種検査を行い、速やかに鑑別を進めていく(図1)。

I. 緊急度の評価

- ①バイタルサイン:意識状態、体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度など把握する。
- ②呼吸体位、過呼吸、死戦期呼吸など異常な呼吸状態の有無を確認する。
- ③酸素飽和度が90%未満の場合は呼吸不全を疑う。

II. 病歴聴取

①発症時期・発症様式

「突然発症(発症時刻が特定できる)」と「急性～亜急性」、「慢性」とに分けて考える。発作性、反復性、進行性、慢性の急性増悪なども考慮する。突然発症の場合は、血管・胸膜・気道の「破綻」「閉塞」などにより発症し、緊急に治療を要する病態であることが多い。

慢性呼吸不全の場合、呼吸困難を評価する方法として以前はFletcher & Hugh-Jones分類を用いていたが、現在では修正MRC息切れスケールを用いることが多い(表)。COPDや間質性肺炎など慢性呼吸不全を来す疾患の評価に活用されている。慢性呼吸不全による呼吸困難は身体活動性を低下させ、フレイルやサルコペニアをきたし予後に影響する。

抗悪性腫瘍薬や免疫チェックポイント阻害薬、抗菌薬による薬剤性肺障害や、免疫抑制薬や副腎

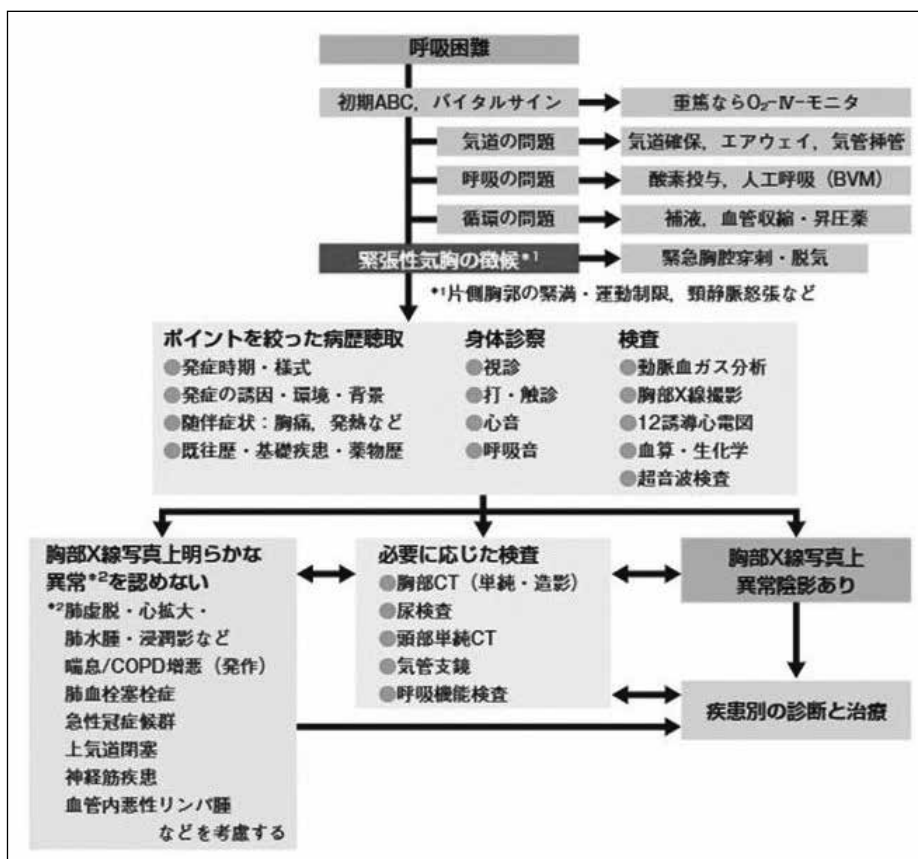


図1 救急診療における呼吸困難に対する初期診断アルゴリズム (文献2 日本医師会雑誌 呼吸器疾患ペディアより引用)

表 修正 MRC 息切れスケール

(文献3 COPD 診断と治療のためのガイドライン (第6版) より改変引用)

グレード0	激しい運動をしたときだけ息切れがある
グレード1	平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くときに息切れがある
グレード2	息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いているとき、息切れのために立ち止まることがある
グレード3	平坦な道を約100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる
グレード4	息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをするときにも息切れがある

[日本呼吸器学会編: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2022, 第6版, メディカルレビュー社, 2022より作成]

皮質ステロイドによる免疫低下に伴う日和見感染症による呼吸困難などもあるため、病歴聴取は重要である。

②発症時の状況

発症した状況により疾患が予測できることもある。

夜間や早朝に発症する場合は気管支喘息、手術や長期臥床後の場合は肺血栓塞栓症、食物摂取・薬剤投与後、蜂刺症時はアナフィラキシーによる呼吸困難が疑われる。

③随伴症状

呼吸困難と同時に、胸痛、感染徴候（発熱、咳嗽、喀痰など）、心不全徴候（下肢の浮腫、頸静脈怒張など）の症状の有無を確認する。

また、貧血、神経筋疾患（ギランバレー症候群、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症など）、代謝性疾患（糖尿病性ケトアシドーシスなど）、腎疾患（代謝性アシドーシス、尿毒症性肺水腫、急性進行性糸球体腎炎肺障害のなど）、精神神経疾患（過換気症候群、心身症など）による呼吸困難症

状の場合もある。

④既往歴・治療歴

呼吸器疾患（気管支喘息、COPD、間質性肺炎など）、心・血管疾患（虚血性心疾患、不整脈、高血圧症、心筋症など）、自己免疫性疾患（関節リウマチ、膠原病など）、悪性疾患、アナフィラキシー、神経筋疾患、睡眠時無呼吸症候群、精神疾患など、基礎疾患や薬物服用歴、職業歴などが関連することがある。

Ⅲ. 身体診察

①視診

呼吸パターン（呼気延長、上部胸郭胸式呼吸、過呼吸など）、胸郭の形態（樽状肺、漏斗胸など）、胸郭の動き（左右差、奇異性呼吸など）、呼吸体位（起坐呼吸など）、頸静脈怒張、体型、チアノーゼ、ばち指、皮疹の有無など。

②打診

鼓音や濁音の有無。

③触診

顔面浮腫、下肢浮腫、皮下気腫、肝腫大、腹水など。

④聴診

呼吸音の左右差、連続性副雑音（wheezes, rhonchi）、断続性副雑音（coarse crackles, fine crackles）、胸膜摩擦音、心雑音の有無など。

Ⅳ. 検査

- ・動脈血液ガス分析：低酸素血症の評価、高二酸化炭素血症の有無など確認。
- ・胸部X線検査：気胸、胸水、肺炎、心拡大など評価（図2）。
- ・心電図
- ・血液検査：貧血、炎症反応、電解質、心筋逸脱酵素、腎機能、BNP、D-ダイマーなど。
- ・尿検査：蛋白尿、血尿、ケトン尿など
- ・心エコー図検査：壁運動異常、心機能評価、下大静脈径、右心系評価など
- ・胸部単純CT検査
- ・頭部CT検査
- ・呼吸機能検査

2) 治療

基礎疾患や病態を速やかに診断し、適切な治療を行うことが重要である。必要に応じて、より

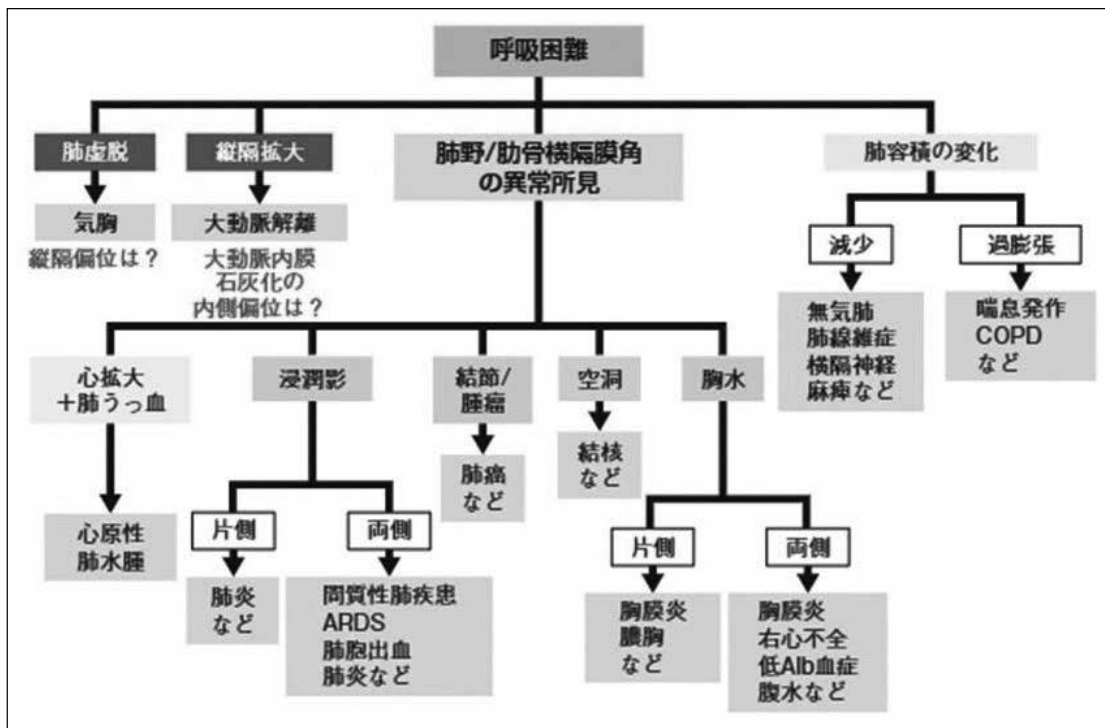


図2 基本的な胸部X線所見による呼吸困難の鑑別
 (文献2 日本医師会雑誌 呼吸器疾患ペディアより引用)

適切な診療科や医療機関に引き継ぐことも検討する。

①緊急性が高い場合

直ちに気道確保を行い、必要に応じて酸素投与、人工呼吸、輸液、昇圧剤などを開始する。

②呼吸不全

速やかに診断し、適切な治療を開始する。気胸であれば、胸腔ドレナージ、心筋梗塞であれば経皮的冠動脈インターベンション（PCI）などを行う。

COPDの急性増悪や神経筋疾患も呼吸不全を来すが、Ⅱ型呼吸不全を呈する場合には酸素投与時に高二酸化炭素血症に注意を要する。間質性肺炎急性増悪、うっ血性心不全、気管支喘息など各疾患に適した治療を行う。COPDなど慢性呼吸器疾患は呼吸困難を起こさないよう、呼吸リハビリテーションなど非薬物療法を予防的に行うことも重要である。

3) 専門医への紹介のタイミング

緊急性が高い場合やPaO₂が60Torr以下の呼吸不全を来している場合は、速やかに気道確保や酸素投与を行い、救急医療施設や専門医に紹介する必要がある。

山口県のCOPDの死亡率を低下させるために

「健康日本21（第二次）」（平成25年施行）において、COPDは、がん、循環器疾患、糖尿病と並び、対策を必要とする主要な生活習慣病と位置づけられ、COPDは疾患認知度を上げることで早期発見・治療介入に結び付け、健康寿命の延伸や死亡数の減少に寄与することを期待し、「COPDの認知度の向上」を目標として、さまざまな取り組みが行われてきた。

この度、新たに「健康日本21（第三次）」を推進する上での基本方針が令和5年5月31日に公表され、COPD対策としては、引き続き認知度の向上を行うことに加え、「COPDの発症予防、早期発見・治療介入、重症化予防」など総合的に対策を講じていくことが必要と示され、令和3年度の統計で人口10万人あたり13.3人のCOPD死亡を令和14年には10.0まで減少させる、という新たな目標案が掲げられた。

山口県の令和4年度のCOPD粗死亡率は人口10万人あたり18.8で令和3年度の18.3より増加している。全国平均の13.7と比較して大きく上回っており、都道府県別の順位ではワースト2位であり、令和6年度はワースト4位と依然高い死亡率であった。

こうした中、令和6年3月に策定された山口県保健医療計画においては、COPD対策を分野別の医療対策に新たに位置付け、取組を強化するとされた。

COPD対策の推進に当たっては、原因の90%は「タバコ」によるものであることから、これまでの禁煙支援・喫煙防止教育による発症・重症化予防に加え、COPDの認知度の向上による早期発見・早期介入、医療機関によるCOPDスクリーニングチーム・フォローチームの編成・連携による医療提供体制の構築などが必要と考えている。

COPD対策の強化を図るため、下記の取組みを行政、山口県医師会、山口大学を中心とした医療機関で推進している。

1. COPDの認知度の向上を図るための県民公開講座の開催
2. 「COPDの発症予防、早期発見・治療介入、重症化予防」に関する医療従事者研修会の開催
3. 医療機関によるCOPDスクリーニングチーム・フォローチームの体制整備
4. 資料作成（早期発見・早期治療の手引き書、医療機関間の紹介状等、県民への周知を目的としたリーフレットなど）

COPDのまとめ：

- ・COPDは慢性の進行性疾患である。
- ・症状が軽いうちに早期発見し早期に治療を開始することが大切である。
- ・治療の第一歩は禁煙である。
- ・2024年4月からの健康日本21（第三次）にも引き続き取り上げられ、COPDの死亡率低下が目標になっている。
- ・既に治療中の疾患の中に潜在している可能性があるため、医療従事者の連携で早期発見、早期治療、増悪予防につなげていくことが重要である。

山口県のCOPD死亡率を低下させるためには、オール山口で取り組み、COPDの発症予防、早期発見・治療介入、重症化予防を進めていきましょう！

- 2) 呼吸器疾患ペディア, 日本医師会雑誌 第153巻・特別号(2) 2024
- 3) 日本呼吸器学会編:COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2022(第6版), メディカルレビュー社, 2022.

参考文献

- 1) Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.: An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 185: 435-452, 2012.

オール山口で取り組むCOPD対策研修会

令和6年11月2日(土) 14:00~16:10

(1)「COPD対策推進事業について」(10分) 山口大学大学院医学系研究科 呼吸器・感染症内科学講座 教授 松永 和人	
(2)「山口県におけるCOPD対策」(5分) 山口県健康増進課 課長 小林 聖子	
(3)慢性閉塞性肺疾患(COPD)の基礎知識(20分) 総合病院山口赤十字病院 院長補佐・呼吸器内科部長 園近 尚美	
(4)薬物療法:「COPDにおける吸入薬の使い方」(20分) 総合病院山口赤十字病院 薬剤師 末永 泰子	
(5)非薬物療法:「COPD患者の栄養・食事療法 ～栄養改善のポイント～」(20分) 下関市立豊田中央病院 管理栄養士 上村 朋子	
(6)非薬物療法:「自分らしく在宅で過ごす支援」(20分) 下関市立豊田中央病院 慢性呼吸器疾患看護認定看護師 築地 純子	
(7)非薬物療法:「呼吸リハビリテーションの基礎」(20分)	
(8)非薬物療法:「呼吸リハビリテーションの臨床(実技)」(10分) 国立病院機構専門医療センター 理学療法士 石光 雄太	

ミニレクチャー2

「臨床医が知っておきたい心不全診療の最新知識 —トランスサイレチン心アミロイドーシスを交えて—」

山口大学医学部高齢者心不全治療学講座教授 小林茂樹

はじめに

厚生労働省の人口動態統計によると、心疾患による死亡数は、全悪性新生物(がん)に次いで第2位である。とくに高齢化の進行に伴い心不全患者数は急増しており、「心不全パンデミック」とも称されている。

2020年ごろから新規心不全治療薬が相次いで

登場し、慢性心不全治療は大きなパラダイムシフトを迎えた。これを受けて、2025年3月に日本循環器学会の心不全診療ガイドラインが改訂された。¹⁾ 本稿では、改訂ガイドラインの主な変更点と要点を概説し、臨床医が日常診療で留意すべきポイントについて解説する。

1. 心不全ステージ分類と治療目標 (図1)

心不全はステージAからDまでに分類され、各ステージに応じた治療目標が設定されている。

ステージA (心不全リスク) は、心不全の危険因子を有するものの、症状や構造的・機能的疾患、心筋障害を示唆するバイオマーカー上昇を認めない状態である。高血圧、動脈硬化性疾患 (末梢動脈疾患、大動脈疾患、明らかな壁運動異常を伴わない冠動脈疾患、脳梗塞など)、糖尿病、慢性腎臓病 (CKD)、肥満、メタボリックシンドローム、心毒性物質への曝露、心筋症の遺伝子変異や家族歴などが含まれる。

ステージB (前心不全) は、心不全症状はないものの、①構造的又は機能的疾患 (左室・右室機能障害、心室肥大、心房・心室拡大、壁運動異常、弁膜症など)、②侵襲的又は非侵襲的検査による心内圧上昇の所見、③他疾患によらないBNP/NT-proBNP 高値や心筋トロポニンの持続的上昇、のいずれかを有する状態と定義される。構造的・機能的異常を伴う不整脈疾患も本ステージに含まれる。

ステージC (症候性心不全) は、構造的あるいは機能的疾患を背景に症状・徴候を呈し、心原性のBNP/NT-proBNP 高値、又は肺うっ血・全身性うっ血の客観的所見が現在あるいは過去に認められる状態である。

ステージD (治療抵抗性心不全) は、確立され

た薬物・非薬物治療を十分に行っても NYHA 心機能分類Ⅲ度以上から改善せず、日常生活に支障をきたす重症心不全であり、GDMT 最適化後も心不全入院を反復する状態と定義される。

今回のガイドライン改訂の重要な点は、ステージA・Bがそれぞれ「心不全リスク」「前心不全」と明確に位置づけられ、この段階からの予防介入の重要性が強調されたことである。特にステージAでは、慢性腎臓病と肥満が心不全リスクとして新たに明記された。

またステージBでは、ナトリウム利尿ペプチドや心筋トロポニンの上昇が新たに定義に加えられた。無症状であっても、健診異常、心電図異常、胸部X線写真所見、Ⅲ音の聴取、頸静脈怒張などを契機にBNP/NT-proBNP やトロポニンを測定し、心不全の早期診断や専門医紹介、リスク因子への治療介入を行うことが重要である (図2)。

なお、トロポニン測定時には急性冠症候群や急性心筋梗塞を除外する目的で心電図評価が必須である。心不全の進行例では心筋障害を反映してトロポニンが上昇しうるほか、トランスサイレチン心アミロイドーシスでは高頻度にトロポニン上昇を認め、診断や予後予測の一助となる。ガイドラインでは治療介入による改善軌跡 (治療目標) も示されている点が特徴である。

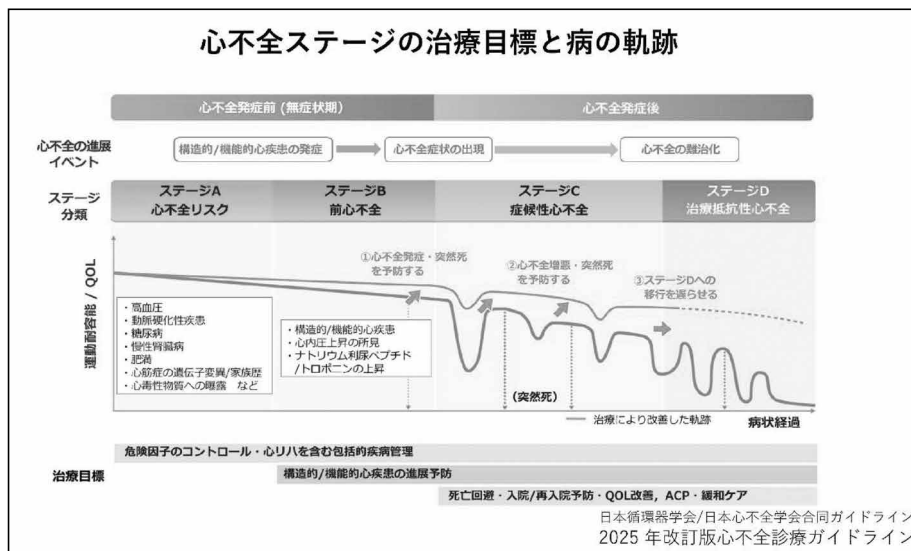


図1 心不全ステージ分類と治療目標

2. 心不全ステージ別の治療戦略 (図3)

ステージAでは、高血圧、糖尿病、CKD、肥満などの心不全危険因子の管理と、構造的・機能的な心疾患の発症予防が治療の中心となる。

ステージBでは、構造的・機能的な心疾患の進展抑制と症候性心不全の発症予防が治療目標であり、適切な薬物療法と基礎疾患管理が重要である。

ステージCにおける薬物療法は、左室駆出率(LVEF)に基づいて整理されている。LVEF低下心不全(HFrEF、LVEF < 40%)では、従来のACE阻害薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)に加え、2020年以降、ARNI及びSGLT2阻害薬が加わり、β遮断薬、MRA、ARNI、SGLT2阻害薬の4剤がクラスI推奨となった。

LVEF 保持心不全(HFpEF、LVEF ≥ 50%)では、MRA及びSGLT2阻害薬がクラスII a推奨とされている。

LVEF 軽度低下心不全(HFmrEF、LVEF 40~49%)においても、MRA及びSGLT2阻害薬がクラスII a推奨である。

3. トランスサイレチン型心アミロイドーシスの新たな治療展開

心アミロイドーシスは、心筋間質にアミロイド線維が沈着し、形態的及び機能的異常をきたす疾患群である。主な病型は免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスとトランスサイレチン(ATTR)アミロイドーシスに大別される。ATTRアミロイドーシスは、TTR遺伝子変異を伴う遺

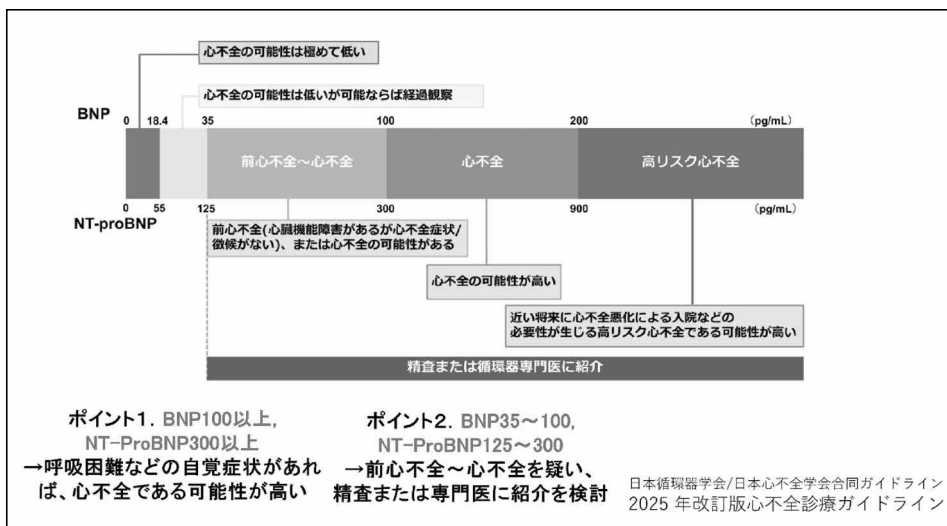


図2 心不全の診断・予後予測・治療効果判定に有用な BNP/NT-proBNP

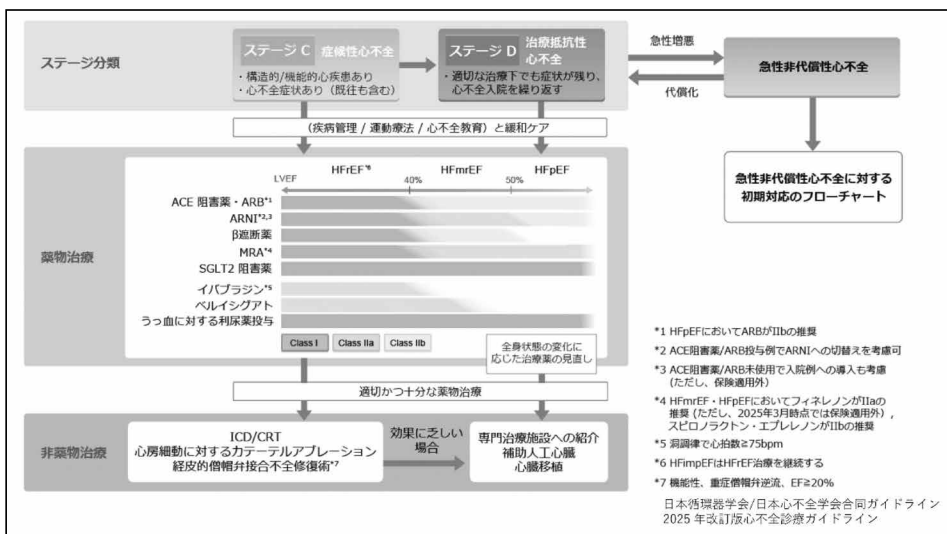


図3 心不全治療アルゴリズム

伝性 ATTR (ATTRv) と、遺伝子変異を伴わない野生型 ATTR (ATTRwt) に分類される。

2020年の心アミロイドーシス診療ガイドライン発表以降、診断目的の骨シンチグラフィが保険収載され、新たな疾患修飾療法の有効性も報告された。画像診断技術の進歩、治療選択肢の拡大、疾患概念の普及により、従来は希少疾患と考えられてきた心アミロイドーシスの診断数は増加している。

1) 心不全診療においてトランスサイレチン心アミロイドーシス (ATTR-CM) を疑うべき症例 (Red flags)

以下の所見を有する肥大を有する心不全症例では、特に高齢者を中心に ATTR-CM を鑑別疾患として念頭に置く必要がある。

- ・ 高齢 (特に 70 歳以上) の心不全患者、特に男性の HFpEF 又は HFmrEF
- ・ 左室肥大を認めるにもかかわらず、高血圧の既往が乏しい、又は降圧治療に比して肥大が不釣り合い
- ・ 心電図で低電位又は偽梗塞パターン、心房細動
- ・ 心筋トロポニンの持続的軽度上昇や BNP/NT-proBNP 高値が心不全重症度に比して不釣り合い
- ・ 両側手根管症候群、脊柱管狭窄症の既往

これらの所見を複数認める場合には、骨シンチグラフィなどを用いた非侵襲的診断を含め、早期に心不全専門医への紹介を検討することが望ましい。ATTR-CM は進行性疾患である一方、近年は疾患修飾療法が利用可能となっており、早期診断が予後改善に直結する点が重要である。

2) トランスサイレチン心アミロイドーシス (ATTR-CM) に対する治療戦略

ATTR-CM の治療は、①心不全に対する支持療法、②アミロイド沈着そのものを標的とする疾患修飾療法、の 2 本柱で構成される。

①心不全に対する支持療法

ATTR-CM における心不全治療の基本は、うっ血コントロールを目的とした利尿薬を中心とした一般的な心不全薬物治療を行う。SGLT2 阻害薬については、ATTR-CM に特化したエビデンスは

限定的であるが、忍容性が比較的良好であり、心不全合併例では使用を検討しうる。

②疾患修飾療法

ATTR-CM に対する疾患修飾療法は、TTR 四量体の安定化や TTR 産生抑制を目的とした治療である。

a) TTR 安定化薬

タファミジス、アコラミジスは TTR 四量体を安定化させ、アミロイド線維形成を抑制する。大規模臨床試験により、全死亡及び心血管関連入院の有意な減少が示されており、現在の標準治療である。早期 (NYHA I- II) からの導入がより効果的とされ、診断後速やかな治療開始が望ましい。

b) TTR 産生抑制療法

siRNA 製剤 (パチシラン、ブトリシラン) は、主に ATTRv による神経障害を対象として開発されてきたが、ブトリシランは、2025 年 6 月から ATTRwt にも保険適応となった。

3) 治療導入のタイミングと診療連携の重要性

ATTR-CM は進行性疾患であり、心不全が進行してからの治療介入では効果が限定的である。そのため、Red flags を契機とした早期診断、診断確定後の速やかな疾患修飾療法導入、心不全専門医、画像診断医、遺伝診療部門との多職種・多診療科連携が極めて重要である。

4. おわりに

心不全診療は、単に薬物治療を行うだけでなく、リスク因子管理、バイオマーカーや画像を用いた評価、専門医や多職種との連携を含めた包括的アプローチが求められる時代に入った。本稿が、改訂ガイドラインの理解を深め、臨床現場における心不全の予防・診断・治療の質向上に寄与する一助となれば幸いである。

5. 参考文献

1) 2025 年改訂版 心不全診療ガイドライン (日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン)

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf

特別講演 1

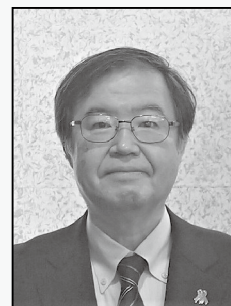
「2040年の社会を展望して

『地域包括ケア』を考える」

多摩大学医療・介護ソリューション研究所客員教授

(元厚生労働事務次官) 吉田 学

[印象記：柳井市 宮地 隆史]



はじめに

本特別講演では、元厚生労働事務次官の吉田学先生より、2040年の社会を見据えた「地域包括ケア」をテーマに講演いただいた。

吉田先生は1984年に京都大学法学部を卒業後、厚生省に入省され、山口県健康福祉部高齢保健福祉課長、国立病院機構企画経営部長などを歴任された。その後、厚生労働省雇用均等・児童家庭局長（子ども家庭局長）、医政局長、内閣官房新型コロナウイルス感染症対策推進室長を務め、2022年に厚生労働事務次官を退官された。現在は多摩大学医療・介護ソリューション研究所客員教授をはじめ、山口県社会福祉法人協会顧問など、多方面で活躍されている。

1. 山口県の介護・障害福祉実践者から医師へのお願い

① 介護施設と医療機関の連携強化

2024年度介護報酬改定により、特別養護老人ホーム等の介護施設では、2027年4月以降、医療機関との連携が義務化される。急変時の相談対応体制、診療体制の常時確保、必要時の入院受入体制など、地域ごとに体制構築が求められているが、現場では大きな負担となっている。地域の介護関係者からの依頼に対し、医師・医療機関としての理解と協力をお願いしたい。

② 自閉症・強度行動障害への理解と医療アクセス確保

従来の嘱託医（歯科・内科）にとどまらず、より多くの医療機関において自閉症等への特性や行動への理解を深め、医療へのアクセス確保に協力いただきたい。受診拒否の回避、広域受診時の同行支援、オンライン診療の活用、さらに医療圏域

ごとに対応可能な医療機関の「見える化」を進め、福祉関係者との連携をお願いしたい。

③ 矯正施設退所者等における身元保証人の課題

高齢や障害により福祉的支援を必要とする犯罪行為歴のある方に対しては、山口県社会福祉協議会（地域定着支援センター）が社会復帰や地域生活定着の支援を行っている。しかし、入院や手術が必要となった場合の「身元保証人・後見人の確保」が極めて困難となる事例が少なくない。医療現場における理解と協力が引き続き求められている。

2. 2040年を展望する

これから2040年に向けて、団塊世代が後期高齢者となる「2025年問題」、団塊ジュニア世代が前期高齢者となる「2040年問題」を迎える。人口減少が続く中で、社会全体をどのように維持していくのかが大きな課題である。出生率については、1990年のいわゆる「1.57ショック」以降、各政権で対策が講じられてきたが、結果として低下傾向は続いている。山口県の合計特殊出生率は全国平均程度からやや高い水準にあるが、全国的には東京をはじめとする都市部で1を下回る状況が続いている。若年層が都市部に集中する一方、そこで子どもが生まれにくいという構造的課題がある。本質的な問題は出生率の数値そのものよりも、若い世代が地域にとどまり、生活基盤を築ける環境をどう整備するかにある。今後は高齢者が急増する時代ではなく、「若い人が急速に減少する時代」に突入する。2040年に向けて、日本全体で働き手が約2割減少すると見込まれている。これまで女性や高齢者の社会参加が進むことで一定の労働力は維持されてきたが、女性の就労拡大

や高齢者就業にも限界が見え始めており、今後は人口減少がそのまま労働力減少に直結する局面となる。医療機関においても、新型コロナウイルス感染症の影響を契機に延べ患者数の減少が指摘されているが、今後、延べ患者数を単純に増やすことは容易ではない。診療科ごとの医療ニーズの変化も踏まえつつ、個々の医療機関だけでなく、地域全体として医療・介護・生活支援をどう再構築するかが問われている。

3. 医療・介護・生活を「地域全体」で捉える視点

健康寿命・平均寿命はいずれも延伸しているが、加齢に伴い要介護認定率は上昇する。医療のみならず、介護や日常生活支援を含めたサービスがなければ、これまで通りの生活を維持することは困難となる。いわゆる複合ニーズに応えるためには、医療や介護といった単独サービスではなく、生活全体を支える体制が地域に存在することが不可欠である。サービス提供者が減少すれば地域での人口減少はさらに加速する。医師が目目の前の患者の疾患を治療するだけでは、患者が必ずしも幸せになれない時代に入っている。地域の中で何が必要かを多職種・多分野で考え、事業として展開していく視点が重要となる。

4. 人生の最終段階と地域の役割

加齢に伴い認知症や軽度認知障害（MCI）の有病率は上昇する。誰もが認知症になる可能性があり、また、どれほど長寿であっても人は必ず最期を迎える。「人生の最期を迎えるときに生活したい場所」としては「自宅」を希望する人が最も多いが、実際の死亡場所は1970年代以降、病院が自宅を上回り続けてきた。近年は、自宅や特別養護老人ホーム、サービス付き高齢者向け住宅など、病院以外の場所で亡くなる人の割合が徐々に増加している。こうした場で最期を迎えるためには、死亡の瞬間以前から医療の関与が必要であり、その医療を誰がどのように提供するのかを真剣に考える必要がある。ACP（アドバンス・ケア・プランニング）について医療・介護関係者は積極的に取り組んでいるが、一般住民には十分浸透していない。国は「人生会議」として啓発を進めている

が、住民が自分事として考えるには、身近な医療関係者の関与が不可欠である。

5. 社会構造の変化と新たな課題

今後、日本全体では年間約170万人が亡くなる時代を迎える。介護施設・サ高住の入居者や単身世帯が増加する中、病院や自宅で家族に看取られるという最期は、すでに多数派ではなくなっている。時代に即したサービス体系、人材配置、費用負担のあり方を再構築する必要がある。また、孤独・孤立の実態把握に関する全国調査（令和5年）では、約4～5割の人が孤独を感じているとされている。さらに在留外国人は全国で約360万人、山口県でも2万人を超えており、多様な背景を持つ人々を地域全体で支える視点が重要となっている。

6. 人材・財源制約の中での医療・福祉改革

社会保障給付費は2025年度予算ベースで約140兆円に達している。給付と負担の議論を避けることはできず、現役世代人口が急減する中、「より少ない支え手でも回る医療・福祉の現場」を実現する必要がある。医療・介護はヒューマンサービスであり、AIやロボットによる代替にも限界がある。人材確保と生産性向上を両立させる医療・福祉サービス改革が不可欠である。

7. 地域包括ケアの進化・深化

地域包括ケアの本質は、制度ありきではなく、地域の状況に応じて形作られる「ご当地ネットワーク」にある。事業者・自治体・住民が日ごろから顔の見える関係を築き、多職種がフラットに議論する場を持つことが成功の鍵となる。医療・介護・予防・健康づくりに加え、住まい、移動、賑わい、防災・防犯までを含めた「まちづくり」そのものが地域包括ケアであり、高齢者に限らず、地域住民全体が『我が事』として参画することが重要である。

おわりに

まとめとして、「地域包括ケア」の進化・深化を通じて「地域共生社会」へとつなげていく視点

が示された。「ご当地ネットワーク」「顔・腕・腹の見える関係」「身近な地域での包括的チームケア」がその要であり、地域全体で人と人、人と資源をつなぐことの重要性が強調された。

吉田先生からは紙面では伝えきれないほど多くの知見を、情熱的かつ示唆に富む言葉で講演いただいた。講演時間の制約上、すべてのスライドを

詳細に伺うことはできなかったが、本印象記では配布資料を基に一部補足・整理を行った。2040年という明確な時間軸の中で、医療・介護・福祉を「地域の暮らし全体」として捉え直す必要性を、改めて強く認識させられる講演であった。

特別講演 2

「形態学が切り拓く新たな脳疾患へのアプローチ ～脳を神経細胞の周囲から眺めて～」

山口大学大学院医学系研究科神経解剖学講座教授 小西博之

[印象記：美祢市 清水 良一]



令和7年（2025年）11月9日の日曜日に、第177回山口県医師会生涯研修セミナーの特別講演2において、山口大学大学院医学系研究科神経解剖学講座の小西博之教授による「形態学が切り拓く新たな脳疾患へのアプローチ ～脳を神経細胞の周囲から眺めて～」とのタイトルによる講演を拝聴する機会を得ました。

小西先生は2000年に大阪大学の基礎工学部生物工学科を卒業後、直ちに大学院へ進まれ、所属自体は大阪大学大学院のまま、研究は愛知県の岡崎市にある岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所で実施されました。そこでは純粋な基礎医学の研究として「発生期における神経細胞の移動のメカニズム」に関する研究で、修士課程を修了されました。

その後、臨床医学に貢献できる道に進むことを決意され、2002年から大阪市立大学（現大阪公立大学）大学院医学研究科解剖学講座の木山博資教授に師事し、修士課程の経験を活かして「神経再生メカニズム」の研究に取り組み、博士課程を修了されました。

2011年からは木山博資教授が名古屋大学大学院医学研究科解剖学講座を担当されることになっ

たのを機に、名古屋大学に研究室を丸ごと引っ越し、以後13年以上に亘り「グリア細胞の機能」の研究に従事してこられ、名古屋大学の講師、准教授を経て、令和6年（2024年）12月に山口大学大学院医学系研究科神経解剖学講座の教授に就任されました。

脳を神経細胞の周囲から眺めるのに必要な解剖学及び組織学の知識

脳の中には神経細胞（ニューロン：生きた導線）とその周囲に、ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトといったグリア細胞が存在しています。脳の神経細胞及びグリア細胞の中でもアストロサイトとオリゴデンドロサイトは神経前駆細胞から分化します。一方、ミクログリアは脳の組織常在性マクロファージで、小さな細胞体と複雑な突起を特徴とする免疫担当細胞に属します。健全な脳であっても日々少しずつ神経細胞は死んでおり、脳の恒常性の維持にかかせない死細胞の残骸の処理を担っているのがミクログリアです。この細胞残骸処理機能は脳梗塞後の脳の機能回復やアルツハイマー病による脳の機能低下を抑制する機構としても重要です。

ちなみに、組織常在性マクロファージには、肝

臓のクッパー細胞、皮膚のランゲルハンス細胞、肺の塵埃細胞など多くの仲間が知られていますが、炎症等の現場に血中を遊走してきた単球が、分化して誕生するいわゆる浸潤性マクロファージとは発生起源が異なります。

ベン・バレス (Ben A. Barres) 氏が2009年にグリア細胞の機能を示した有名な創出図を発表しています。

これによると、オリゴデンドロサイトは髄鞘を形成して跳躍伝導機能を生み出し、電気伝達を助けている細胞として描かれています。脳の神経細胞の軸索にオリゴデンドロサイトが巻きつくことによって髄鞘(絶縁体)を形成し、髄鞘と髄鞘の切れ目に相当する、等間隔に並んだむき出しの軸索部分はランビエ絞輪として電気依存性 Na^+ チャンネルなどのイオンチャンネルが高密度に集積しています。イオン (Na^+ 、 K^+) の出し入れに基づく活動電位の発生はランビエ絞輪部でのみ行われます。

この機構により、個々の神経細胞内での興奮(電気信号)は絶縁体の機能を有する髄鞘部分を次々に飛び越えつつ、ランビエ絞輪部で繰り返し発せられる活動電位の形で引き継がれ、神経細胞の軸索に沿って伝えられます。この神経細胞(有髄神経)内での軸索に沿った電気信号の伝播様式は跳躍伝導と呼ばれます。跳躍伝導により、ATPの消費量を抑え、かつ、最初のランビエ絞輪で発生した興奮(活動電位の電気信号)を減衰させることなく、軸索に沿って遠くまで、より速く伝えることが可能になっています。

神経細胞と毛細血管の間に介在する形で存在するアストロサイトはその足突起で、毛細血管に取り付いて血液脳関門 (blood-brain barrier) の全体の機能を統合的に制御し、脳に必要な栄養素(グルコースやアミノ酸)の取り込みを促進するとともに、血液から脳の中にいらないもの(有害なもの等)を通さない関門を作っています。ほかに、アストロサイトはシナプスの方にも突起を伸ばし、シナプスの情報伝達の効率や神経細胞の興奮性を能動的に調整しています。

印象記を担当している筆者(以後単に 筆者*)は、神経回路(ニューロンの織りなす複雑なネッ

トワーク)を形成している脳神経細胞集団において、回路に組み込まれている個々の神経細胞がATPの持続的な供給による生きた導線として機能し続けている限り、個々の神経細胞の軸索内における跳躍伝導での情報伝達(オリゴデンドロサイトの関与)や、隣の神経細胞とのシナプス形成部位での神経伝達物質による情報伝達(アストロサイトの能動的な調整)によって、あたかも電気抵抗がゼロの超電導回路のごとく、神経回路の中を電気信号がいつまでも減衰しないで巡る結果、記憶やアイデンティティの情報が保全できていると納得できました。

なお、ベン・バレス (Ben A. Barres) 氏が描いた創出図にはグリア細胞のオリゴデンドロサイトとアストロサイトに関しては前述のごとく、それぞれの役割がきちんと記されていますが、ミクログリアについては活性化した際のアメーバ状の形状の記載のみで、この時点ではミクログリアの役割は記されていませんでした。

ミクログリアに関して今日までに明らかにされている知見

～2005年ごろからミクログリアの研究が進むきっかけとなった3編の論文(A、B、C)の紹介～
A. 1つ目の論文

ミクログリアの突起がすごく動く、運動性が高い細胞であることを示した論文(2005年サイエンス)

ミクログリア以外の神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトは脳の中で活発には動かず、ミクログリアだけ脳の中で活発に動いているのが示されました。

具体的にはGFP遺伝子をミクログリアに導入したマウスの脳の中で、ミクログリアの突起が常に伸びたり縮んだりしているリアルタイムの映像が示され、レーザーで脳を小さく焼いて損傷させると、ミクログリアの突起が一直線に損傷部に寄ってきて取り囲み、損傷した部分の残骸を食処理したり、損傷による悪影響が外に広がらないようなバリアを作る様子も示されました。

B. 2つ目の論文

ミクログリアが神経変性疾患に大きく関与することが初めて実証された論文(2006年サイエンス)

家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因遺伝子（SOD）の変異体を体の中で全細胞に発現するようにしたマウスは、約300日で全滅する一方、ミクログリアだけSODの変異体を野性型に戻したマウスでの実験では、最大約500日まで生存期間の伸びることが示され、機序は不明ながらも、ミクログリアが神経変性疾患に大きく関与している事実が示されました。

筆者^{*}は、貪食能を有する免疫細胞の暴走で神経変性疾患が発症するならともかく、逆に、貪食能を有する免疫担当細胞の存在が神経変性疾患の予後改善に寄与することを実証されたことに驚きました。早く、全容が解明されることを願っています。

C. 3つ目の論文

ミクログリアがどこから来たかというミクログリアの発生起源が解明された論文（2010年サイエンス）

ミクログリアは胎生期に一過性にできる卵黄嚢内の前駆細胞から発生する組織常在性マクロファージであることが解明されました。骨髄の造血幹細胞から発生する単球由来のマクロファージとは発生起源が異なります。

筆者^{*}は、リンパ球や単球など、分化成熟した細胞は、平時には造血幹細胞のような自己複製能は発揮できないものの、免疫を担当する細胞群に備わった特殊な能力として、リンパ球では抗原依存的な自己複製能を獲得するとか、単球も炎症等で組織内に浸潤した後、マクロファージへと分化した場合には、環境因子の作用での自己複製能を獲得して、増殖できることは知っていました。

そこで、一過性にしか存在しない卵黄嚢が消失した後も、組織常在性マクロファージとして、個体数を減らすことなく生涯に亘って脳に定着し続けるミクログリアも、免疫を担当する分化成熟したマクロファージの仲間と考えれば、何らかの環境因子による自己複製能（分化産生能）を獲得しているものと納得しました。

以上A、B、Cの論文等が発端となり、2010年ごろからミクログリアの論文本数が爆発的に増え始め、ここ数年は全世界で年間約6,000本の高い水準を維持しています。ちなみに、オリゴデンドロサイトで検索すると、論文数は約2,000

本で、アストロサイトは約5,000本となっています。

当日の特別講演では、小西先生ご自身が名古屋大学大学院医学研究科解剖学講座で実施してこられた研究内容と新知見について、前半と後半に分けて熱く語られましたので、以下にその内容を要約して記載します。

前半のご講演内容

ミクログリア以外にも貪食による神経細胞残骸処理機能を発揮している細胞の発見

～神経細胞を周囲のグリア細胞から眺める過程で実施した実験（①、②、③）を基に解説～

これから解説する実験（①、②、③）では、ミクログリア以外で、脳内の細胞残骸処理機能を発揮する細胞が見つかったことが示された。

実験①：脳の中から特異的にミクログリアだけを除去したマウスモデルでの実験

～ミクログリアの機能探求に役立つモデルの作成～

われわれはSiglec-Hという膜タンパクが脳の中ではミクログリアに特異的に発現していることを見出し、Siglec-Hの遺伝子を基底にして、脳の中から特異的にミクログリアだけを除去するマウスモデルを構築した。

実はSiglec-Hというのは、血球の中でもとてもマイナーな樹状細胞の一種に発現することが以前から判明しており、宮崎大学免疫学教室が、その特殊な樹状細胞をマウスの体から除去する目的で、Siglec-Hの遺伝子鎖にDTRというジフテリア毒素の受容体をコードしている遺伝子を入れ込んだマウス（ノックインしたマウス：Siglech^{dtr/dtr}マウス）を開発していた。これをいただき、脳の中から特異的にミクログリアだけを除去する目的に利用することにした。

ジフテリア毒素を注射してない時のミクログリアの脳組織内での分布をコントロールとして、毒素を注射して2日～4日の経過を観察した。毒素注射2日目にしてミクログリアの残骸が多数、脳の中に見られたが、4日目ではミクログリアの残骸が綺麗に脳の中から消えていた。ミクログリアはマクロファージなので、脳内の主要な貪食細胞と考えられている。そのため、ミクログリアが機

能不全の *Siglech^{dtr/dtr}* マウスの脳内で、2日目に見られたミクログリアの残骸が、4日目までにどう処理されて、視野から消えたのかという疑問が生じ、次の実験(実験②)を行った。

実験②：ミクログリアを殺したときのミクログリアの残骸は他のどの細胞が処理をしているのかを探求する実験

ミクログリアを殺したときのミクログリアの残骸は、脳内の他のどの細胞が処理をしているのかという疑問に、当時名古屋大学の医学部医学科の医学部生、岡本君と一緒に取り組んだ。

脳の中にはミクログリア以外にも脳境界マクロファージ又は炎症性単球があり、これらの細胞はマクロファージ故、貪食能が強いと考えられたが、結論から述べると、ミクログリアの残骸を食べてはいなかった。

そこで、脳内のどの細胞が貪食能を発揮しているのかを確認する目的で、脳の各種細胞のマーカーをPCRで検索すると、アストロサイトのマーカーとして知られる *Gfap* という分子の発現量が、ミクログリアを消した *Siglech^{dtr/dtr}* マウスの脳組織中で著明に上昇していることが解った。

アストロサイトの免疫染色を脳の中で行うと、アストロサイトの細胞の数自体はコントロール(健常マウス)と変わらないものの、*Siglech^{dtr/dtr}* マウスの脳組織中でアストロサイトの突起が著明に太くなり、活性化した状態で、ミクログリアの残骸を取り囲んで貪食していることが判明した。

最新のCLEM法(Correlative Light & Electron Microscopy法：免疫染色と電子顕微鏡を組み合わせた解析手法)で観察すると、ミクログリアの膜と思われる残骸とミクログリアの核と思われる残骸がまとめて緑色のアストロサイトに取り囲まれており、これらのことからミクログリアを消した時にはミクログリアの残骸がアストロサイトに貪食を受けて処理されることが解明された。

実験③：実験②のような特殊な環境ではなく、自然な状態でアストロサイトの貪食能を検証する実験

野生型の普通のマウスの脳の切片を詳しく観ると、非常に数は少ないものの、自然に細胞死(アポトーシス)を起こした細胞が見つかり、100%の確率でミクログリアに取り囲まれて貪食を受け

ていた。

そこで、*Irf8* というミクログリアの分化・産生に必須の転写因子をノックアウトしたマウス(ミクログリアの増殖能を抑えたマウス)モデルで、脳内で自然にアポトーシスを起こして死んだ細胞を観察すると、約半分の確率でミクログリアには貪食を受けていないことが分かり、数の減ったミクログリアでは貪食しきれなかった死細胞はアストロサイトに取り囲まれて貪食されていることが判明した。この結果、アストロサイトはミクログリアの貪食能不全を補完することを新知見として示すことができた。

なお、今回の講演では時間の関係上、アストロサイトがどのようにして細胞残骸に対する貪食能を発揮するかについては言及されなかったが、アストロサイトの貪食能に関わる重要な分子は既に同定しているとのことであった。

実験①、②、③の結果のまとめと考察

細胞の残骸が出たときにミクログリアとアストロサイトのどちらが食べるかという、通常状態ではミクログリアが先に貪食を行う。しかし、ミクログリアが例えば老化やてんかんなどで機能不全になると、二番手に待ち構えていたアストロサイトが代わりに貪食することを示した。

ミクログリアとアストロサイトのどちらも細胞残骸が持つEat-meシグナルに対する貪食受容体をとともに何種類かずつ発現しており、死細胞に触れると貪食を開始することができる。

おそらく、貪食のテリトリー(縄張り)とか、細胞残骸との最初の距離とか、死細胞から漏れ出てくるFind-meシグナル(食べられる側の細胞が食べてくれる細胞を引き寄せる分子)に対する感受性(細胞の運動性)が決め手となり、細胞残骸に最初に触れたグリア細胞(脳内ではミクログリア)が貪食を開始すると考えている。

後半のご講演内容

脳境界部から神経細胞を眺めて解った細胞残骸を洗い流すシステムの発見

～脳のもっと周辺の脳境界部すなわち、脳を包む髄膜3層構造(外層から硬膜、クモ膜、軟膜)と脳の血管から神経細胞を眺めた実験(①、②、③、

④) を基に解説～

後半の講演では、食べるシステムとは全く関係のない細胞残骸を洗い流すシステムの発見に繋がった実験が解説された。

脳境界部のマクロファージ（共通のマーカーはCD206）を分類すると、脳を包んでいる髄膜には髄膜マクロファージ、太い血管の周囲には血管周囲マクロファージが存在している。これらはミクログリアの兄弟のような細胞と考えられている。

しかし、ミクログリアは小さな細胞体に複雑な突起を沢山持っているのに対して、まず、血管周囲マクロファージは突起が全くなく、平べったい形をしており、血管にペタッと外側からの張り付くような構造を取っている。次に、最外層の硬膜内に常在する硬膜マクロファージは細長い形をしており、クモ膜と軟膜をまとめてその内部を覗くと、ここにはアメーバ状のマクロファージが沢山存在している。これらのミクログリア以外のマクロファージには突起は認められない。

マクロファージには貪食能があることも一つの特徴だが、一方、免疫細胞として周囲の状況変化に反応する特性が非常に高く、有事の際には短時間で活性化する機能が挙げられる。

実験①：脳の損傷に対する硬膜マクロファージの反応とその結果を検証する実験

脳の損傷に対して硬膜マクロファージが反応するか否かを探求する実験を行った。

本来、髄膜3層構造において、クモ膜下腔の幅は組織レベルでは相当な厚みのある構造を持つ。よって、最外層にある硬膜は脳実質から距離的にはかなり離れている。果たして、この離れたところに存在する硬膜マクロファージが脳の損傷を感知できるのかという疑問を解消するための実験を行うことにした。講演の前半で解説した貪食の研究は岡本君と一緒に行ったが、今回は同じく医学部生の高橋君と一緒に実験を行った。

損傷モデルは東京科学大学の七田先生の指導によるMCAO (Middle cerebral artery occlusion) モデルという中大脳動脈を閉塞して作成する、マウスの脳虚血モデルを採用した。

このモデルでは、頸部を切開して総頸動脈から

細い糸を脳底に達するまで入れ、中大脳動脈の根部を血栓で閉塞させて脳梗塞を作成するので、観察対象の硬膜には一切人為的な損傷を伴わないことが最大の利点となっている。

実験では、コントロールと、1日、7日（1週）、14日（2週）、28日（4週）、84日（12週）目に梗塞巣を覆う硬膜を切り出して、Whole mountの状態、硬膜をシート状に展開し、マーカーのCD206を指標にして免疫染色を行い、硬膜マクロファージの観察を行った。

結果は硬膜のマクロファージが脳損傷に反応して経時的に活性が高まり、28日後には硬膜の中で夥しい数のマクロファージが確認でき、活性が非常に高まっていた。同時に、損傷部を覆う硬膜は健康部の硬膜に比較して10倍程度（100～200 μ m）へと高度に肥厚し、梗塞巣との間で強固な癒着を形成していた。癒着部位に関して、MRIの撮像や電子顕微鏡による詳細な観察の結果、クモ膜と軟膜は消失していた。

癒着部における硬膜の肥厚部を詳細に観察すると、あたかも一般的な組織障害における創傷治癒機転が働いたが如く、マクロファージが分泌するサイトカインに反応したと思われる沢山の線維芽細胞の増殖と膠原線維の産生が硬膜肥厚の本態であると判明した。

実験②：実験①を受けて、硬膜がどのタイミングで肥厚のピークを迎えるかを調べた実験

硬膜がどのタイミングで一番肥厚を起こすかを調べると、脳梗塞後7日目までは、ほとんど肥厚は観察されず、28日目に硬膜の肥厚がピークを迎えた後に84日（12週）経つと平均で100 μ m未満へと終息していた。

なお、肥厚した硬膜と脳梗塞巣との癒着が形成される確率は70%の個体で見られる現象であった。残りの30%では硬膜の肥厚はみられないものの、癒着は見なかった。

この癒着に関しては、梗塞巣が浮腫を起こして腫れた際に、その外にある硬膜と腫れた脳の密着した状態が数日間続く場合に、癒着機転が働くことで形成されると考えている。

実験③：硬膜が肥厚し、脳梗塞巣と硬膜が癒着することの意義を探求する実験

硬膜と脳が一体化し、癒着を形成することの意義を調べる実験を行うに当たって、本来、脳実質組織中にはリンパ管は存在しないことが解っていたので、硬膜の中に存在しているリンパ管の動向に着目して実験を行った。

実験では、リンパ管新生時には内皮細胞に Prox1 遺伝子が発現することを利用して、緑色蛍光タンパク質 (GFP) も同時にリンパ管内皮細胞内に発現するように設計した遺伝子組み換えマウス (Prox1-GFP マウス) を用いた。その結果、脳梗塞を起こして 28 日目の検体観察で、肥厚した硬膜と梗塞巣との癒着部位を介して、新生リンパ管が梗塞巣内に伸び出してきていることが確認できた。

実験④:梗塞巣に伸び出してきたリンパ管の意味、機能は何かを明らかにした実験

梗塞巣に伸び出してきたリンパ管の意味及び機能は何かを明らかにするために、生きたマウスの脳の梗塞巣に、リンパ管マーカーの LYVE-1 に対する抗体を緑色に光るようにして打ち込み、顕微鏡下の観察で、確実にリンパ管が同定できるようにして、脳梗塞巣と硬膜が癒着した際の新生リンパ管の管腔内を観察した。

結果は、癒着部位のリンパ管の中には B 細胞や T 細胞、単球と思われる細胞も入っており、これらの白血球が見られることで、機能的なリンパ管ということが確認できた。

このリンパ管を電子顕微鏡で解析すると、内皮細胞が非常に薄い、又は基底膜がない、もしくは非常に乏しい、といった一般的なリンパ管と同様の構造が梗塞巣内で確認でき、沢山の白血球とともに細胞残骸と思われる多数の構造物がリンパ管の管腔内で観察できた。このことから、この新生リンパ管は梗塞巣で沢山できてきている細胞の残骸を中に取り込むドレナージ機構として機能していることを明らかにすることができた。

実験 (①、②、③、④) の結果をまとめると、普通の状態では、脳実質組織の中にはリンパ管はなく、硬膜にしか脳に関連したリンパ管はないものの、脳梗塞を起こし、腫れた脳と硬膜が一体化することで癒着が生じると、そこを足場として硬膜の中からリンパ管が梗塞巣内に伸び出し、ド

レナージ機構として機能する現象の発見に繋がった。

ご自身の研究の総括

- ・新規性としては、前半の話はミクログリアに加えてアストロサイトも貪食能を持つということ、後半に関しては、損傷脳内でリンパ管ができることを初めて明らかにしたことを述べた。
- ・また損傷脳内において貪食に依存しない細胞残骸の除去機構として、新生リンパ管による洗流システムが硬膜と梗塞巣の癒着を足場にして構築されることも初めて報告したことを述べた。
- ・このようにグリア細胞という周囲から脳を眺めたり、最近では、硬膜とかリンパ管という脳の境界部に着目しながら、新たな視点から脳の病態を明らかにすることで、脳損傷後等に、神経回路の恒常性の維持を速やかに回復させるための画期的な治療法や、神経変性疾患等の発症を予防する方法等を開発したいと考えている。

余談として、参考までに紹介された知見

小西教授ご自身の研究ではないものの、脳実質組織にはリンパ管は存在しないが、リンパ管に代わる役割を果たす機構に関する最新の解剖学的知見を 2 つ (①、②) 解説された。

①脳脊髄液の循環に関する最新の知見

教科書的には脳脊髄液は、脳室の中の脈絡叢という血管が豊富な場所で、血液 (血管) の中から産生され、脳室の中を満たした後に脳幹部にある外側口と正中口を通り、クモ膜下腔に抜けていく。その後、最終的にはクモ膜顆粒を介して硬膜の静脈洞の中に帰っていく。

これが脳脊髄液の循環経路と言われているが、この後半部分の概念が、現在 2 つの実験結果によって変わりつつある。

まず、クモ膜下腔に存在している脳脊髄液は、脳に入ってくる動脈の周囲の空間を介して、脳の表面のみならず、脳の深部組織の中にも直接入った後、静脈の周囲の空洞から出ていく経路もあることが示された。

さらに、毛細血管レベルでの動向を詳細に観ると、毛細血管とそこに巻き付いているアストロサイトの足突起の間の空間に、脳脊髄液がクモ膜下

腔から入り込んで、アストロサイトの足突起の間を抜けて脳の中を流れた後に、最終的には静脈の周囲腔から再び脳脊髄液の中に帰っていた。

アストロサイトがグリア細胞であることと、この脳脊髄液の流れが脳の中で出た老廃物を回収して捨てているという意味で、リンパ系に近い機能があるということで、グリアとリンパ系を合わせた造語として、グリンパティックシステムという概念が生まれている。

健常な脳内には本当のリンパ管は存在しないが、脳脊髄液が脳の中のいらぬものを洗い流すシステムとして、あたかもリンパ管の中を循環するリンパ液の如くふるまうので、現在、この系のことはグリンパティックシステムと呼ばれている。

②本当のリンパ管（硬膜内リンパ管）に関する知見

脳とその周囲にはリンパ管がないと、古くから漠然と考えられてきた。脳の中にリンパ管がないというのは、現在でもそう言われているが、脳を包む硬膜の中にはリンパ管が存在していて、脳脊髄液やそれに含まれる老廃物をドレナージする器官として機能することが分かってきた。

これら2つの知見（①、②）を総合して、クモ膜下腔に存在している脳脊髄液は、一旦動脈の周囲腔から脳の実質組織中に入り込んできて、脳の中を流れた後に静脈の周囲腔からクモ膜下腔に戻った後、クモ膜顆粒を介して硬膜の静脈洞に帰っていくパターンと、あとはプラスアルファとして、硬膜の中に存在しているリンパ管に吸引されて、リンパ管経由で脳の外に出ていく経路もあることが分かってきた。

以上、当日の小西教授の講演内容を筆者の印象記として簡潔にまとめさせていただいた。

筆者*の感想

ヒトの場合、脳梗塞後のt-PA（組織型プラスミノゲンアクチベータ）の使用により、終末動脈に詰まった血栓を溶かして血流を再開させ、後遺症を軽減する治療は、発症から4.5時間以内に開始することが求められています。

よく考えると、終末動脈が詰まることは、そ

の動脈の支配領域は瞬時に酸素の供給が途絶えます。これは、ブドウ糖と酸素の供給の下で酸化的リン酸化までの細胞内代謝回路を回してADPを再リン酸化してATPを合成する全工程が、瞬時に停止することを意味します。

一方、ATPの1日の総消費量は、ほぼ体重に匹敵するか、それ以上の量を消費することもあると言われており、常時、体内に存在しているATPの総量が最大でも50g程度しかないことを考慮すると、ATPは1日1,000回（総量で50kg）以上再合成され、ヒトは命を繋いでいることになります。これは平均して少なくとも1分30秒に1回はATPを再合成している計算になります。

以上のことを踏まえると、一旦脳梗塞が発症すれば、1～2分で神経細胞内のATPは枯渇し、理論的には脳梗塞巣内の神経回路は、分の単位で機能を停止するはずで

しかし、4時間30分以内に梗塞巣支配領域の終末動脈をt-PA療法で再開通させることができれば、梗塞巣内の神経回路の全滅は免れ得る事実から、グリンパティックシステムによって、脳脊髄液中の酸素とブドウ糖がアストロサイトの血液脳関門の制御機能を介して、しばらくの間は神経細胞に供給され続けることで、神経回路の全滅に至るまでの時間を稼ぐことができていると納得できました。

小西教授は、山口大学でやる気のある医学部生を育てて、研究マインドを持った医師の育成に励んでいきたいと述べられて、特別講演を締めくくられました。

貴教室が今後ますます発展されますことを祈念いたします。

特別講演3

「最近の医療政策の動き

—新たな地域医療構想と医師確保対策—」

厚生労働省医政局医政局地域医療計画課長 **西嶋康浩**

[印象記：理事 **森 健治**]



西嶋氏は山口県下関市生まれ、長門市で育ち平成14年に山口大学医学部を卒業され、臨床研修のち平成16年に厚生労働省に入省され、現在は医政局の課長として地域医療構想、医師偏在対策、救急・災害・周産期・へき地医療のほか、在宅医療、医療安全、特定機能病院などを担当している。

・現状の課題と厚労省の取組み

西嶋氏は、医療を取り巻く社会状況の変化を踏まえ、地域包括ケアシステムの構築、かかりつけ機能の充実強化、そして地域医療構想の実現が重要であると強調した。具体的には、地域完結型の医療・介護提供体制の構築、人材確保とタスクシフトによる効率化、限りある社会的資源の有効活用、デジタル化の推進などを挙げた。

高齢化の進展に伴い、高齢者の救急搬送が増加する中で、介護施設や高齢者住宅からの搬送を必要最小限に抑えるために早期からの医療介入の重要性を指摘。在宅医療のニーズの高まりを受け、医療と介護の連携強化、特に介護施設との連携を推進していく方針を示した。

・地域医療構想と医師偏在対策

地域医療構想については、2025年までの病床削減目標は達成されたものの、高齢者の救急医療への対応や医療の持続可能性を考慮し、医療機関全体の機能分化と連携を強化する新たな対策を打ち出した。具体的には、医療圏の広域化、医療機関の4類型への分類（高齢者救急・地域急性期機能、在宅医療機能、急性期拠点機能、専門等機能）を行い、地域医療体制を再構築する。医師偏在対策としては、地域枠の有効性を認めつつ、全

世代へのアプローチを強化。重点医師偏在対策支援区域の設定、経済的インセンティブ導入、リカレント教育の推進、診療科偏在への対応（特に外科医の確保）などを進める。女性医師の活躍支援も重要視し、高難度手術の集約化と地域医療へのアクセス確保の両立を目指す。

・今後の展望と課題

医師の働き方改革、タスクシフトの推進、看護師特定行為研修修了者の配置、看護記録へのAI導入など、医療現場の効率化を図る。また美容医療の増加に対応するため、美容医療の定義を明確化し、医療機関への報告義務化、安全管理措置の徹底、相談窓口の設置などを義務付ける。

質疑応答では、若手医師の確保と中間層の育成が重要であること、地域枠医師の定着支援、ドクターバンク事業との連携などが議論された。最後に、西嶋氏は地域医療構想の活発化、オンライン診療の推進、補助金による重点医師偏在対策支援区域での診療所維持支援、医療DXの推進などを通じて、地域医療の持続可能性を高めていく決意を示された。

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。