
論文・抄録

Birth Year-Dependent Increase in Axial Length of Japanese Adult

AUTHORS

Kazuyuki Kumagai
 Kami-iida Daiichi General Hospital
 2-70 Kamiida Kita-machi, Nagoya, Aichi, 462-0802 Japan
 Nobuchika Ogino
 Nishigaki eye-clinic, Nagoya, Japan
 2-2-30 Rokuban, Atsuta-ku, Nagoya, 456-0058, Japan
 Eiji Horie
 Yata Eye Clinic
 165-1 Takyo, Izunokuni, Shizuoka, 410-2315 Japan
 Marie Fukami
 Kami-iida Daiichi General Hospital
 2-70 Kamiida Kita-machi, Nagoya, Aichi, 462-0802 Japan
 Mariko Furukawa
 Kami-iida Daiichi General Hospital
 2-70 Kamiida Kita-machi, Nagoya, Aichi, 462-0802 Japan
 Miyo Matsumura
 Nagata Eye Clinic,
 1147 Kitayamada, Hourai-cho, Nara-shi, Nara, 631-0844, Japan
 Morio Okada
 Kurashiki Central Hospital
 1-1-1 Miwa, Kurashiki, Okayama, 710-8602 Japan

CORRESPONDING AUTHOR

Kazuyuki Kumagai
 Kami-iida Daiichi General Hospital
 2-70 Kamiida Kita-machi, Nagoya, Aichi, 462-0802 Japan
 Phone 052-991-3111; fax 052-991-3220
 Email:ganka@kamiida-hp.jp

No conflicting relationship exists for any author.
 Financial Support: None

Introduction

The incidence of myopia has been rapidly increasing over the past 50 years in East Asian countries.¹ Estimations of the incidences from 2000 to 2050 suggest a significant increase in the prevalence of myopia worldwide.² The axial length (AL) of the eye is the most important parameter affecting the refractive error. The increase in the incidence of myopia indicates that there has been an increase in the AL over the past several decades. However, it is not known whether the axial length is a birth year-dependent increase.

There have been many cross-sectional studies on the correlation between the axial length and age,³⁻²⁴ and many studies reported a negative and significant correlations between the axial length and age.³⁻¹⁶ The negative correlation is caused by two possible mechanisms; one is the reduction of the axial length with aging, i.e., age-dependent changes, and the other is an axial length increase related to the birth year, i.e., birth year-dependent change.

Prospective long-term longitudinal studies are necessary to determine whether there is a significant correlation between the axial length and age. Such a study is not easy to perform, and if we study this relationship retrospectively, long-term measurements of the axial length of a large number of cases are needed. There is a study to determine the prevalence of myopia by longitudinal change or cohort effects.²⁵ However, a study determining the effect of the AL and age by examining the longitudinal changes or cohort effects have not been reported.

We have studied many Japanese patients whose axial lengths were measured by the IOL Master before cataract surgery for 18 years. The purpose of this study was to determine the significance of the correlation between the axial length and age in terms of aging-dependent and birth year-dependent changes.

Methods

This was a retrospective cross-sectional study, and the procedures used were approved by the Institutional Review Board of each participating clinic. The procedures used conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. All patients had signed an informed consent for the surgery, data collection, and the use of the data for research studies.

We reviewed the medical records of all patients who had undergone cataract surgery at each participating clinics from

September 2002 through October 2020. All participants had undergone a comprehensive ophthalmologic examination including measurements of the refractive error, best-corrected visual acuity (BCVA) with a Landolt chart at 5 m, axial length using a partial coherence laser interferometry technique (IOL Master, Carl Zeiss, Germany), and intraocular pressure. In addition, slit-lamp examinations, dilated indirect slit-lamp biomicroscopy with or without contact lenses, indirect ophthalmoscopy, and optical coherent tomography (OCT) examinations.

The inclusion criteria were: Japanese patients older than 50-years-of-age who had undergone cataract surgery, normal findings on slit-lamp and fundus examinations, in at least one eye, and axial length measured by IOL Master. The exclusion criteria were: cataract surgery was combined with vitrectomy or glaucoma surgery, had pathology of the cornea or vitreous, or macula, and prior other ocular surgeries.

The age refers to the age at the time of the cataract surgery. We used the 17 year old height dataset of the School health statistic survey which is conducted by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan from 1900 till 2019. The scope of the survey is from 5 to 17 years old who are enrolled in a school. This survey is a sample survey. The target is extracted by the stratified two-stage random sampling method for the growth status survey and the stratified village sampling method for the health status survey. These dataset can be downloading by e-Stat (<https://www.e-stat.go.jp/>) that is the official government statistics portal site where you can browse Japanese statics.

The distribution of the axial lengths was tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and were considered significantly different from normal for $P < 0.01$. The correlations between the axial length and age or birth year were calculated using the Spearman correlation coefficients. The visual birth-year changes along with that of the axial length by sex was determined using locally weighted regression and smoothing scatter plots (LOESS). We used the PROC NLIN (SAS Institute) procedure to estimate the breakpoint in a piecewise regression analyses by sex. The NLIN is programming code of SAS software that is used for fitting nonlinear regression models. We evaluated visually how the birth year changed along with the axial length by a hierarchical linear regression model in which patients were nested within ages and within sexes using the HPMIXED procedure. A P value < 0.05 was accepted as statistically significant. Statistical analyses of the data were carried out with the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina, USA).

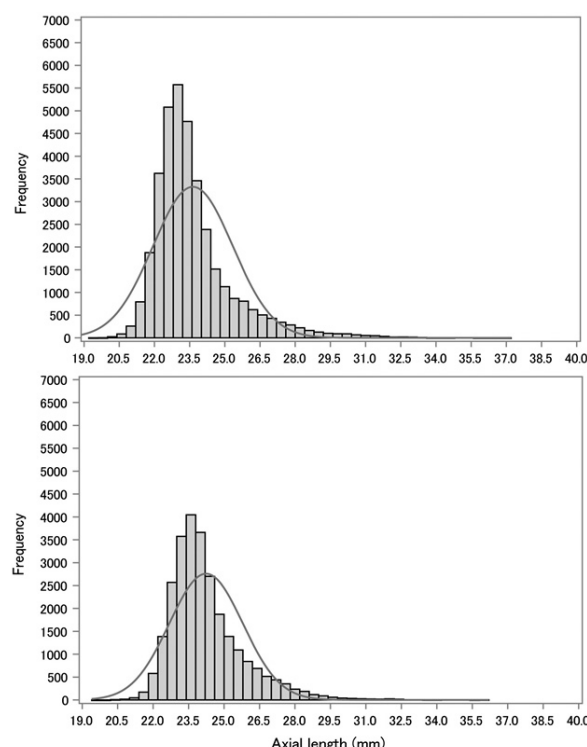


Figure 1. Histogram showing the distribution of axial length in all eyes

The axial length distribution was skewed toward the right and peaked with a significant deviation from normality in women (top) and men (bottom) in the Kolmogorov-Smirnov (KS) test ($P < 0.001$).

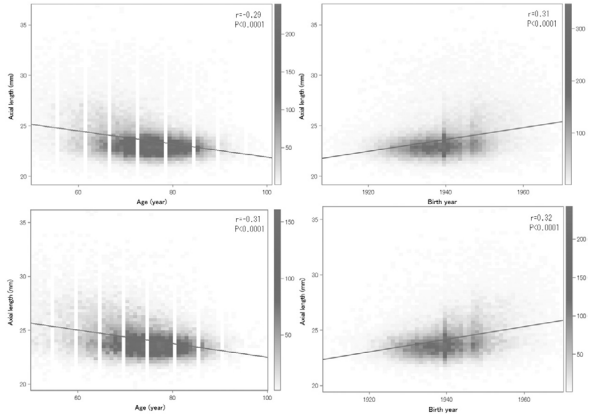


Figure 2. Correlation between axial length and age or birth year. The axial length is significantly and negatively correlated with the age in women (top right) and men (bottom right). The axial length is significantly and positively correlated with the birth year in women (top left) and men (bottom left).

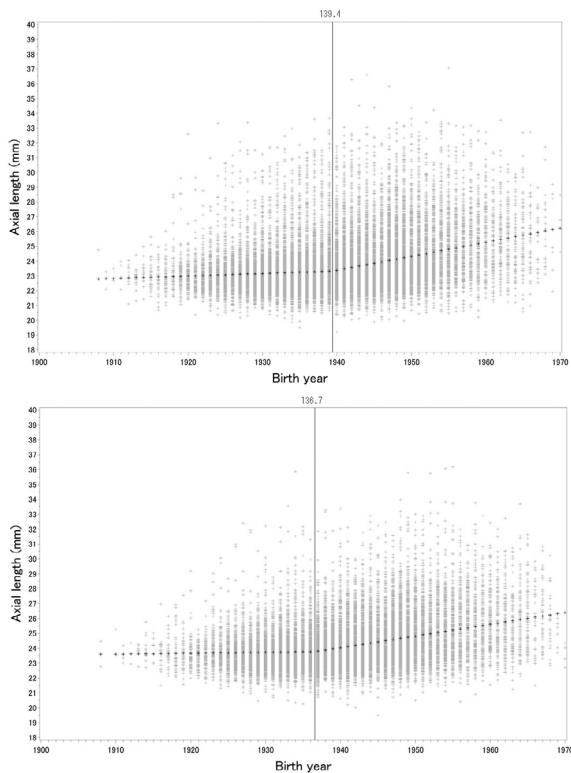


Figure 3. Estimation of the turning point of axial length increase. The birth-year changes along the axial length by sex using LOESS procedure are shown (Left in women, Right in men). The turning point was around 1935 which was determined visually. The NLIN procedure to estimate the breakpoint in a piecewise regression by sex was used. The piecewise regression model calculated the turning points as 1939.4 for women and 1936.7 for men.

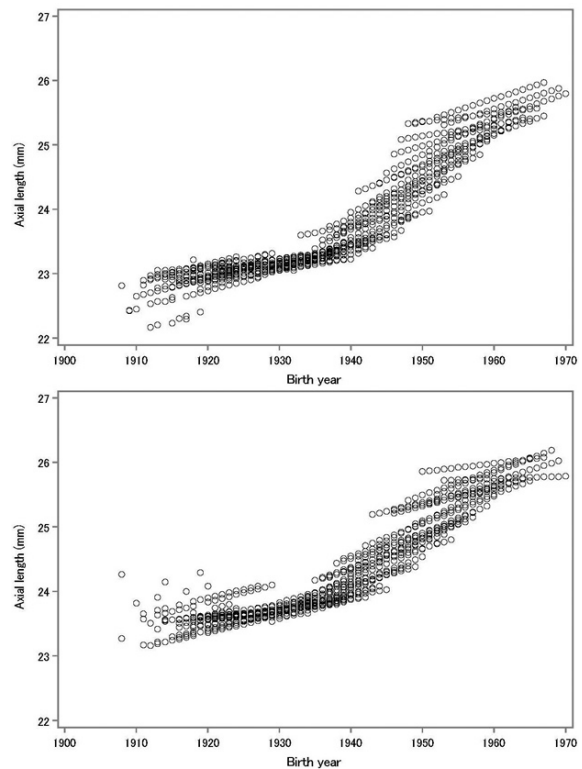


Figure 4. The birth-year changes along the axial length by a hierarchical linear regression model. The birth-year and axial length changes analyzed by a hierarchical linear regression model in which patients are nested within ages and nested within sexes using the HPMIXED procedure.

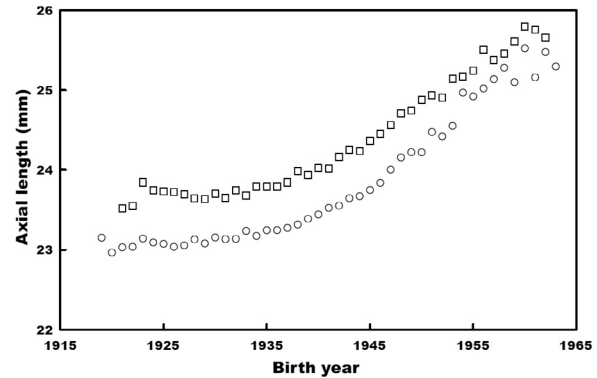


Figure 5. Changes in average axial length by birth year. Upper plots are for men, and the lower ones are for women.

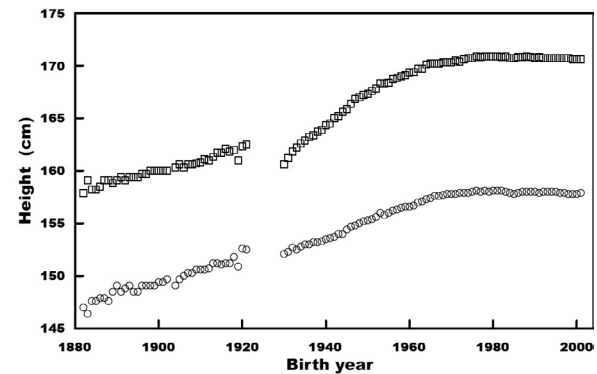


Figure 6. Changes in average height by birth year. The average height was plotted from the school health statistic survey at 17-years-of-age (Changes in average height by age, 1900-2019) of e-Stat that is a portal site for Japanese Government

Statistics. The blank is due to the World War II. Because the height was at the age of 17, the year of birth on the X axis was obtained by subtracting 18 from the measurement year.

Table 1 Summary of the study eyes

	Women	Men
Total	35508	26854
Right	32403	24421
Left	3105	2433
Age (years)	73.4±8.3	72.6±8.4
Range	50 ~ 101	50 ~ 100
Axial length (mm)	23.64±1.70	24.24±1.55
Range	19.20 ~ 37.07	19.47 ~ 36.18
Birth year	1908 ~ 1970	1908 ~ 1970

The values are mean±/- standard deviation.

Table 2 The correlation between axial length and age by birth year groups

Women				Men			
Birth year	n	r	p	Birth year	n	r	p
1919	112	-0.063	0.5071	1919	—	—	—
1920	145	0.016	0.8472	1920	—	—	—
1921	174	-0.007	0.9216	1921	105	0.252	0.0101
1922	230	-0.073	0.2685	1922	118	-0.061	0.5119
1923	320	-0.099	0.0747	1923	155	0.097	0.2258
1924	349	-0.049	0.358	1924	205	-0.091	0.19
1925	462	-0.009	0.8454	1925	279	-0.093	0.1215
1926	590	-0.112	0.0062	1926	371	-0.07	0.1792
1927	601	0.016	0.6957	1927	424	-0.039	0.4252
1928	759	0.082	0.0242	1928	498	-0.029	0.5216
1929	835	-0.004	0.8978	1929	587	-0.032	0.4324
1930	896	0.002	0.9581	1930	649	0.047	0.2306
1931	1076	0.041	0.1808	1931	723	0.016	0.6651
1932	1171	-0.038	0.1951	1932	888	-0.043	0.195
1933	1220	0.012	0.67	1933	855	-0.028	0.408
1934	1269	0.065	0.0201	1934	899	-0.038	0.2534
1935	1416	-0.006	0.8254	1935	975	0.027	0.4042
1936	1414	-0.035	0.19	1936	1026	-0.061	0.0498
1937	1436	-0.001	0.9815	1937	1135	-0.002	0.9427
1938	1302	-0.05	0.0693	1938	983	0.006	0.8608
1939	1327	-0.019	0.4922	1939	971	-0.038	0.2336
1940	1459	0.03	0.2575	1940	1115	-0.042	0.1605
1941	1600	-0.062	0.0131	1941	1243	-0.036	0.2072
1942	1424	-0.04	0.1354	1942	1147	-0.052	0.0802
1943	1328	0.002	0.9529	1943	1044	-0.048	0.1236
1944	1346	-0.08	0.0034	1944	1036	-0.109	0.0005
1945	960	-0.082	0.0104	1945	737	-0.008	0.8224
1946	970	-0.08	0.0123	1946	779	-0.021	0.5622
1947	1435	-0.023	0.3834	1947	1138	-0.057	0.0564
1948	1326	-0.088	0.0013	1948	1091	-0.144	<0.0001
1949	1129	-0.133	<0.0001	1949	901	-0.061	0.0649
1950	886	-0.061	0.0676	1950	628	-0.061	0.1258
1951	708	-0.006	0.8665	1951	587	-0.097	0.0184
1952	593	-0.155	0.0002	1952	447	-0.153	0.0013
1953	514	-0.06	0.177	1953	398	-0.077	0.1254
1954	405	-0.083	0.0957	1954	404	-0.134	0.0073
1955	374	-0.047	0.3641	1955	347	-0.163	0.0024
1956	309	-0.098	0.0844	1956	285	-0.146	0.0136
1957	252	0.045	0.471	1957	258	-0.039	0.3587
1958	229	-0.116	0.0792	1958	208	-0.101	0.1324
1959	197	-0.096	0.1796	1959	181	-0.082	0.2718
1960	151	-0.073	0.3738	1960	156	0.002	0.977
1961	115	0.072	0.4445	1961	131	-0.071	0.4209
1962	116	0.027	0.7716	1962	128	-0.065	0.4624
1963	102	0.037	0.7137	1963	—	—	—

Groups with significant difference are shown in bold.

Table 3 The correlation between axial length and birth year by age groups

Women				Men			
age	n	r	p	age	n	r	p
50	—	—	—	50	115	-0.156	0.0957
51	—	—	—	51	133	0.157	0.0695
52	106	0.07	0.4712	52	122	0.228	0.0117
53	126	0.058	0.514	53	171	-0.008	0.9174
54	150	-0.021	0.7978	54	161	0.112	0.1568
55	206	0.027	0.6931	55	179	0.095	0.2053
56	244	0.061	0.3463	56	219	0.04	0.5532
57	265	0.157	0.0107	57	278	0.063	0.2936
58	352	0.161	0.0026	58	301	0.172	0.0028
59	410	0.214	<0.0001	59	339	0.037	0.4987
60	492	0.195	<0.0001	60	417	0.127	0.0098
61	537	0.108	0.0123	61	409	0.126	0.0109
62	600	0.136	0.0009	62	510	0.182	<0.0001
63	705	0.19	<0.0001	63	567	0.087	0.0373
64	826	0.18	<0.0001	64	636	0.076	0.056
65	995	0.133	<0.0001	65	744	0.137	0.0002
66	1031	0.119	0.0001	66	783	0.092	0.0098
67	1139	0.164	<0.0001	67	866	0.111	0.001
68	1271	0.155	<0.0001	68	953	0.135	<0.0001
69	1198	0.104	0.0003	69	902	0.173	<0.0001
70	1687	0.185	<0.0001	70	1355	0.129	<0.0001
71	1639	0.153	<0.0001	71	1199	0.115	<0.0001
72	1559	0.149	<0.0001	72	1198	0.123	<0.0001
73	1563	0.115	<0.0001	73	1188	0.175	<0.0001
74	1662	0.111	<0.0001	74	1364	0.16	<0.0001
75	1724	0.138	<0.0001	75	1245	0.08	0.0045
76	1615	0.106	<0.0001	76	1201	0.117	<0.0001
77	1653	0.082	0.0008	77	1275	0.122	<0.0001
78	1556	0.093	0.0002	78	1149	0.064	0.0289
79	1473	0.076	0.0036	79	1036	0.063	0.042
80	1328	0.067	0.0147	80	1080	0.04	0.1907
81	1177	0.013	0.6671	81	856	0.079	0.0201
82	1162	0.096	0.0011	82	758	0.024	0.5107
83	993	0.045	0.1528	83	737	0.033	0.3739
84	882	0.077	0.0215	84	569	0.043	0.3068
85	768	0.011	0.7621	85	474	-0.039	0.4005
86	607	0.015	0.7107	86	410	0.018	0.7167
87	450	0.035	0.4574	87	274	-0.024	0.6961
88	332	0.105	0.0562	88	217	0.031	0.6438
89	278	-0.056	0.3546	89	170	-0.072	0.3444
90	160	0.019	0.81	90	102	4.00E-04	0.9968
91	144	0.021	0.801	91	—	—	—

Group with significant differences are shown in bold.

Table 4 Summary of literatures on the correlation between axial length and age

Year	Author	Population	Study eyes	Age	Correlation	Measurement
1972	Leighton ³	England	72	19≤	Negative	Ultrasound
1987	Grosvenor ⁴	England	271	4≤	Negative	Calculated*
1994	Lam ⁵	Chinese	220	40≤	Negative	Ultrasound
2001	Wong ⁶	Chinese	1004	40≤	Negative	Ultrasound
2003	Wojciechowski ⁷	Eskimos	133	40≤	Negative	Ultrasound
2004	Wickremasinghe ²¹	Mongolian	1313	40≤	None	Ultrasound
2005	Eysteinnsson ⁸	Iceland	832	55≤	Negative	Ultrasound
2005	Shufelt ²²	Latino	5588	40≤	None	Ultrasound
2008	Warrier ²³	Myanmar	1498	40≤	None	Ultrasound
2008	Fotedar ⁹	Australian	1321	59≤	Negative	IOL Master
2008	Atchison ¹⁷	Australia	102	18≤	Positive	Ultrasound
2009	Lee KE ¹⁰	White	1968	58≤	Negative	IOL Master
2010	Lim LS ¹¹	Singapore	2788	40≤	Negative	IOL Master
2010	Lee DW ¹²	Korea	314	19≤	Negative	IOL Master
2010	Nangia ¹⁸	India	4711	30≤	Positive	Ultrasound
2010	Fotedar ¹³	Australian	1321	59≤	Negative	IOL Master
2012	Yin ¹⁹	Chinese	3159	50≤	Positive	Lenstar
2016	Hayashi ¹⁴	Japanese	525	59≤	Negative	IOL Master
2017	Ferreira TB ²⁴	Portugal	13012	44≤	None	Lenstar
2018	Huang Q ¹⁵	Chinese	6933	50≤	Negative	IOL Master
2019	Bikbov ²⁰	Russian	5707	40≤	Positive	Ultrasound
2019	Yamashita ¹⁶	Japanese	2198	40≤	Negative	IOL Master
2020	Present study	Japanese	62363	50≤	Negative	IOL Master

* Calculated and estimated from Phakometry and Keratometry

Results

Axial length distribution map of all eyes

A total 62362 eyes (35508 female, 26854 male) were studied. The distribution of the axial length in all eyes by sex is shown in Figure 1. The axial length distribution was skewed toward the right and peaked with significant Kolmogorov-Smirnov (KS) test for deviation from normality ($P < 0.001$). In the women, the mean axial length was 23.64 mm with a median of 23.23 mm, a range of 19.20 mm to 37.07 mm; skewness of 1.83, and kurtosis of 4.84 (Figure 1, Top). In men, the mean axial length was 24.24 mm with a median of 23.9 mm, and a range of 19.47 mm to 36.18 mm; a skewness of 1.52, and kurtosis of 3.90 (Figure 1 Bottom).

Study eyes

A summary of the eyes studied is shown in Table 1.

Correlation between axial length and age or birth year

The axial length was significantly and negatively correlated with the age in both women ($r = -0.29$, $P < 0.0001$, Figure 20, top left) and men ($r = -0.31$, $P < 0.0001$, Figure 2, bottom left). The axial length was significantly and positively correlated with the birth year in both women ($r = 0.31$, $P < 0.0001$, Figure 2, top right) and men ($r = 0.32$, $P < 0.0001$, Figure 2, bottom right).

Correlation between axial length and age or birth year

We analyzed the relationship between the axial length and age or birth year when the number of eyes was >100 in each group. The correlations between the axial length and age by birth year groups, i.e., age-dependent change, is shown in Table 2. A significant negative correlation was found in 8 of the 45 groups (17.7%) for women and 8 of 42 (19.0%) groups for men. Positive correlations were found in only 2 groups for women and 1 group for men. The correlations between the axial length and birth year by age groups (birth year-dependent changes) are shown in Table 3. Significant positive correlations were found in 26 of 40 (65.0%) groups for women and 22 of 41 (53.7%) groups for men.

Estimation of the turning point of axial length increase

The birth year changes in relation to the axial length by sex (left in women, right in men) using the LOESS procedure is shown in Figure 3. We determined the turning point to be around 1935 visually. Then, we used the NLIN procedure to estimate the breakpoint in a piecewise regression by sex. The piecewise

regression model yielded turning points at 1939.4 for women and 1936.7 for men.

The birth year changes relative to the axial length are shown in Figure 4 by a hierarchical linear regression model in which patients are nested within ages and also nested within sexes using the HPMIXED procedure. The second turning point appears to be around 1960.

Changes in average axial length and height by birth year

The changes in the average axial length by birth year are shown in Figure 5. The upper plots are for men and the lower for women. The average axial length increased with increasing birth year in both sexes.

The changes in the average height by the birth year is shown in Figure 6. We used the the 17-year-old height data of the School health statistic survey conducted by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology for the average height. The curves relating the average height and axial length appear to be parallel.

Discussion

We examined the aging- and birth year-dependent changes in the axial length in 62,362 Japanese patients who had undergone cataract surgery 18 years earlier. The age-dependent changes were unlikely to occur. A birth year-dependent increase in the axial length was found. The piecewise regression model showed that the turning point was at 1939.4 for women and 1936.7 for men. However, there appeared to be a second turning point at around 1960. The changes in the axial length and the height appeared to be parallel. We suggest that there might have been a period of an increase in the axial length in the last 100 years.

A summary of the findings has been published on the correlation between the axial length and age (Table 4). All of these were cross-sectional studies of various races, sample size, age, and measurement methods. A negative and significant correlation has been reported between the axial length and age in many studies.³⁻¹⁶ However, a positive and no significant correlations were found in some studies.¹⁷⁻²⁴ All of the studies did not show whether the correlations were age- or birth year-dependent. The results of our study suggested that the significant negative correlation between the axial length and age was not age-dependent but birth year-dependent.

The high rate, 53.7 to 65%, of positive and significant correlations in the birth year-dependent changes (Table 2) suggests that the aging-dependent changes were unlikely to occur. However, there may be some reasons why age-dependent changes cannot be completely eliminated. It is well accepted that the axial length is positively and significantly correlated with the height.^{6,8,10,16,18-20,23,26-33} The axial length might decrease following a reduction in the height with increasing age³⁴ and/or age-related hyperopic shift for lens myopia. The height in the midlife is positively associated with mortality with shorter height predicting longer lifespan.³⁵ Thus, increased shorter height in the elderly may mask an axial length increase with aging. A longitudinal study is needed to determine the aging-dependent changes of the axial length in older individuals.

Our findings showed that the height increased from the birth year of 1880 to 1920 (Figure 6). After a blank of 8 years, the height increased again according to the birth year at about 1960 and did not change thereafter. If there was no increase in the height during the blank period, the changes in the axial length and height seem to be parallel for all periods. If there is increase in axial length from birth year 1880 to 1920, it is suggested that there was a height-dependent increase in the axial length from about 1880 to about 1960.

A significant correlation between the height and axial length has been reported for a long time, and this was shown to be due in part to genetic factors.³⁶ The late 1930s corresponded to the period after the war when there were significant improvements in the environment and living conditions. We suggest that these environmental factors such as nutrition and education were involved in the axial length increase between the late 1930s and 1960. The axial length did not change after 1960, but it may increase slowly in the future not dependent on the height but on environmental and genetic factors.

Partial coherence interferometry is a noncontact, user- and patient-friendly method³⁷ that is considered to be the gold standard method for axial length measurements.³⁸ The IOL Master was commercialized in 2002 and is still improving.^{39,40} One of the strengths of this study was that all axial length values were measured using the IOL Master. The second-generation model is more effective in obtaining biometric measurements and the agreement between the first and second-generation model is excellent.^{39,40} However, the model generations of IOL Master were not unified in this study.

This study has some limitations. First, this study was a retrospective cross-sectional study with its inherent limitations. Second, the subjects of this study were not population based. Thus, the findings might not be generalized to other racial groups and populations. Third, the refractive errors and heights were not collected, and environmental and genetic factors were not considered. Fourth, the number of cases after 1960 was relatively small. Thus, further data need to be obtained to confirm the results after 1960. However, this will take several decades.

In conclusion, birth year-dependent increases in the axial length have continued for about 20 years from the birth year to around late 1930s. This may be the time when the Japanese population experienced the most significant increase in the axial length during this hundred year. We believe that before the 1930s, the axial length increase mainly depended on the height, but in the 20 years from the late 1930s it depended on both the height and environmental factors. After 1960, the axial length mainly depended on environmental factors. Further population-based studies on the changes in the axial length will require prospective longitudinal studies that include multiple factors such as the refractive error, height, and environmental and genetic factors.

Study institutions and investigators

1. Eiji Kumagai, MD; Kumagai Eye Clinic, Nara, Japan.
2. Ritsuko Fujiwara, MD; Asagiri Eye Clinic, Akashi, Japan.
3. Ikuko Ichioka, MD; Ichioka Eye Clinic, Shimane, Japan.
4. Iyoko Kamiya, MD; Musashino Eye Clinic, Tokyo, Japan.
5. Kazunari Atsumi, MD; Central Eye Clinic, Nagoya, Japan.
6. Masanori Hangai, MD; Hangai Eye Clinic, Saitama, Japan.
7. Naoko Tachi, MD; Sinseikai Toyama Hospital, Toyama, Japan.
8. Shigeyasu Kazama, MD, Yasuko Fukuoka; Shinjo eye clinic, Miyazaki, Japan.
9. Shigeru Entani, MD; Entani Eye Clinic, Hyougo, Japan.
10. Tadayoshi Kaiya, MD; Kaiya Eye Clinic, Hamamatsu, Japan.
11. Takaya Taniguchi; Yata Eye Clinic, Izunokuni, Japan.
12. Tomonari Kato; Kami-iida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan.
13. Yasuhiko Katsu, MD; Toki Eye Clinic, Toki, Japan.
14. Yumiko Shindo, MD; Yuno Clinic, Kanagawa, Japan.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Mari Komatsu for helpful discussion and comments on this study.

References

1. Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015;519(7543):276-8.
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123(5):1036-42.
3. Leighton DA, Tomlinson A. Changes in axial length and other dimensions of the eyeball with increasing age. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1972;50(6):815-26.
4. Grosvenor T. Reduction in axial length with age: an emmetropizing mechanism for the adult eye? *Am J Optom Physiol Opt* 1987;64(9):657-63.
5. Lam CS, Goh WS, Tang YK, Tsui KK, Wong WC, Man TC. Changes in refractive trends and optical components of Hong Kong Chinese aged over 40 years. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994;14(4):383-8.
6. Wong TY, Foster PJ, Ng TP, Tielsch JM, Johnson GJ, Seah SK. Variations in ocular biometry in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):73-80.
7. Wojciechowski R, Congdon N, Anninger W, Teo Broman A. Age, gender, biometry, refractive error, and the anterior chamber angle among Alaskan Eskimos. *Ophthalmology* 2003;110(2):365-75.
8. Eysteinnsson T, Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Sasaki K. Relationships between ocular dimensions and adult stature among participants in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6):734-8.
9. Fotedar R, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Relationship of

- 10-year change in refraction to nuclear cataract and axial length findings from an older population. *Ophthalmology* 2008;115(8):1273-8, 1278.e1.
10. Lee KE, Klein BE, Klein R, Quandt Z, Wong TY. Association of age, stature, and education with ocular dimensions in an older white population. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1):88-93.
 11. Lim LS, Saw SM, Jeganathan VS, et al. Distribution and determinants of ocular biometric parameters in an Asian population: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):103-9.
 12. Lee DW, Kim JM, Choi CY, Shin D, Park KH, Cho JG. Age-related changes of ocular parameters in Korean subjects. *Clin Ophthalmol* 2010;4:725-30.
 13. Fotedar R, Wang JJ, Burlutsky G, et al. Distribution of axial length and ocular biometry measured using partial coherence laser interferometry (IOL Master) in an older white population. *Ophthalmology* 2010;117(3):417-23.
 14. Hayashi K, Ogawa S, Yoshida M, Yoshimura K. Influence of Patient Age on Intraocular Lens Power Prediction Error. *Am J Ophthalmol* 2016;170:232-237.
 15. Huang Q, Huang Y, Luo Q, Fan W. Ocular biometric characteristics of cataract patients in western China. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):99.
 16. Yamashita T, Iwase A, Sakai H, Terasaki H, Sakamoto T, Araie M. Differences of body height, axial length, and refractive error at different ages in Kumejima study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(2):371-378.
 17. Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, Pope JM, Smith G, Swann PG. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis* 2008;8(4):29.1-20.
 18. Nangia V, Jonas JB, Sinha A, Matin A, Kulkarni M, Panda-Jonas S. Ocular axial length and its associations in an adult population of central rural India: the Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology* 2010;117(7):1360-6.
 19. Yin G, Wang YX, Zheng ZY, Yang H, Xu L, Jonas JB. Ocular axial length and its associations in Chinese: the Beijing Eye Study. *PLoS One* 2012;7(8):e43172.
 20. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Gilmanshin TR, et al. Axial length and its associations in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study. *PLoS One* 2019;14(2):e0211186.
 21. Wickremasinghe S, Foster PJ, Uranchimeg D, et al. Ocular biometry and refraction in Mongolian adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):776-83.
 22. Shufelt C, Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Torres M, Varma R. Refractive error, ocular biometry, and lens opalescence in an adult population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4450-60.
 23. Warrier S, Wu HM, Newland HS, et al. Ocular biometry and determinants of refractive error in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1591-4.
 24. Ferreira TB, Hoffer KJ, Ribeiro F, Ribeiro P, O'Neill JG. Ocular biometric measurements in cataract surgery candidates in Portugal. *PLoS One* 2017;12(10):e0184837.
 25. Mutti DO, Zadnik K. Age-Related Decreases in the Prevalence of Myopia: Longitudinal Change or Cohort Effect? *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2000;41(8):2103-2107.
 26. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Klein BE, Seah SK. The relationship between ocular dimensions and refraction with adult stature: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(6):1237-42.
 27. Wu HM, Gupta A, Newland HS, Selva D, Aung T, Casson RJ. Association between stature, ocular biometry and refraction in an adult population in rural Myanmar: the Meiktila eye study. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35(9):834-9.
 28. Nangia V, Jonas JB, Matin A, Kulkarni M, Sinha A, Gupta R. Body height and ocular dimensions in the adult population in rural Central India. The Central India Eye and Medical Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(11):1657-66.
 29. Wang D, Ding X, Liu B, Zhang J, He M. Longitudinal changes of axial length and height are associated and concomitant in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):7949-53.
 30. Northstone K, Guggenheim JA, Howe LD, et al. Body stature growth trajectories during childhood and the development of myopia. *Ophthalmology* 2013;120(5):1064-73.e1.
 31. Li T, Jiang B, Zhou X. Axial length elongation in primary school-age children: a 3-year cohort study in Shanghai. *BMJ Open* 2019;9(10):e029896.
 32. Hansen MH, Kessel L, Li XQ, Skovgaard AM, Larsen M, Munch IC. Axial length change and its relationship with baseline choroidal thickness - a five-year longitudinal study in Danish adolescents: the CCC2000 eye study. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):152.
 33. Kearney S, Strang NC, Cagnolati B, Gray LS. Change in body height, axial length and refractive status over a four-year period in caucasian children and young adults. *J Optom* 2020;13(2):128-136.
 34. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1999;150(9):969-77.
 35. He Q, Morris BJ, Grove JS, et al. Shorter men live longer: association of height with longevity and FOXO3 genotype in American men of Japanese ancestry. *PLoS One* 2014;9(5):e94385.
 36. Zhang J, Hur YM, Huang W, Ding X, Feng K, He M. Shared genetic determinants of axial length and height in children: the Guangzhou twin eye study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):63-8.
 37. Haigis W, Lege B, Miller N, Schneider B. Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(9):765-73.
 38. Bhatt AB, Scheffler AC, Feuer WJ, Yoo SH, Murray TG. Comparison of predictions made by the intraocular lens master and ultrasound biometry. *Arch Ophthalmol* 2008;126(7):929-33.
 39. Akman A, Asena L, Güngör SG. Evaluation and comparison of the new swept source OCT-based IOLMaster 700 with the IOLMaster 500. *Br J Ophthalmol* 2016;100(9):1201-5.
 40. Lee HK, Kim MK. Comparison of a new swept-source optical biometer with a partial coherence interferometry. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):269.

粘着式人工乳頭を活用した 再建乳輪乳頭の位置決め

永田亜矢子^{1)*} 梅本泰孝²⁾ 田中真美²⁾ 古川洋志²⁾
 総合上飯田第一病院形成外科¹⁾
 愛知医科大学形成外科²⁾

はじめに

再建乳房手術において、乳頭を作成する適切な位置は通常、健側乳頭と左右対称な位置を基準とすると考えられているが、その位置を決めるうえでの明確なルールはない。また、実際には再建したbreast moundの3次元形状は健側と異なっており、乳房を見る角度によって乳頭が左右対称と感じられる位置は変化する。そこで著者らは粘着式的人工乳頭(マエダモールド社)を患者自身によって再建乳房の貼ってもらい、違和感の少ない位置を探してもらうようにした。これによって乳頭を形成する位置を術前に決めたい乳輪乳頭再建を行い、術後にその左右対称性について検討したので若干の考察を踏まえ報告する。

対象および方法

対象は2017年9月から2019年10月までに愛知医科大学病院で乳頭再建を行った患者16例である。術式は局所皮弁による再建(star flap)が9例、刺青(tattoo)による着色のみが4例、対側乳頭からの複合組織移植(composite graft)が3例であった。(表1)まずは術前に姿勢鏡と患者説明用外来に常備している粘着式的人工乳頭を準備し、患者に姿勢鏡の前に座ってもらい、それを見ながら患者自身で再建乳房に人工乳頭を貼ってもらった。イメージに合わなければ何度でも貼り直しをしてもらい、できるだけ違和感のない位置を探した。患者によってはどこに貼ればよいか迷う人もいたが、実際に貼って鏡を見てもらううちに納得できる位置を探ることができた。

位置が決まったら人工乳頭を貼ったまま写真を撮影し、写真を用いて健側乳頭との左右対称性について検討した。

まず、正中線を引いてY軸とし、健側乳頭から正中線に直交する直線を引いてX軸とした。座標平面上での原点から健側乳頭までの距離を1として人工乳頭の位置(X,Y)を計測した。座標上(1,0)が健側乳頭と対称な点となる。右側を再建した症例ではXの値が負の数となるため、絶対値をとって左側を再建した症例と同じように表示した。(図2、表2)

表1 対象症例一覧

症例	年齢・性別	部位	乳房再建術式	乳輪乳頭再建術式
1	60歳 女性	右乳房	インプラント	局所皮弁・tattoo
2	47歳 女性	右乳房	DIEP flap	局所皮弁・tattoo
3	73歳 女性	右乳房	インプラント	局所皮弁・tattoo
4	49歳 女性	右乳房	インプラント	tattooのみ
5	51歳 女性	右乳房	DIEP flap	局所皮弁・tattoo
6	51歳 女性	左乳房	DIEP flap	局所皮弁・tattoo
7	70歳 女性	右乳房	DIEP flap	健側からのcomposite graft・tattoo
8	60歳 女性	左乳房	インプラント	健側からのcomposite graft・tattoo
9	49歳 女性	左乳房	インプラント	局所皮弁・tattoo
10	80歳 女性	右乳房	インプラント	局所皮弁・tattoo
11	52歳 女性	左乳房	DIEP flap	局所皮弁・tattoo
12	39歳 女性	左乳房	DIEP flap	tattooのみ
13	88歳 女性	左乳房	インプラント	tattooのみ
14	41歳 女性	右乳房	インプラント	tattooのみ
15	52歳 女性	左乳房	DIEP flap	局所皮弁・tattoo
16	45歳 女性	左乳房	DIEP flap	健側からのcomposite graft・tattoo

表2 座標で示した人工乳頭の位置

症例	X	Y
1	0.97	-0.03
2	1.05	0.00
3	0.90	0.10
4	1.14	0.00
5	0.98	0.07
6	1.13	0.10
7	1.14	0.19
8	0.94	0.00
9	1.05	0.07
10	0.98	0.02
11	0.93	0.02
12	1.13	-0.03
13	1.06	-0.03
14	0.83	0.02
15	0.97	0.05
16	1.11	0.04

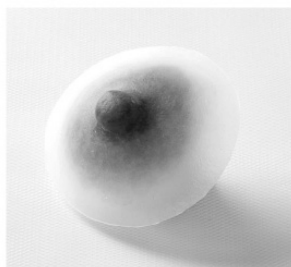


図1 人工乳頭（マエダモールド社製）
裏面が粘着性シリコンになっており、接着剤なしで装着できる。
貼り直しも容易である。

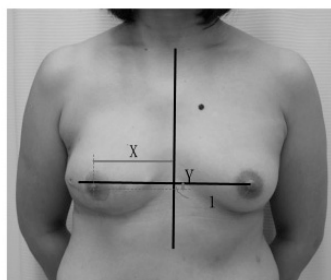


図2 写真上で健側乳頭との左右対称性について検討した
X軸：健側乳頭から正中線に直交する直線
Y軸：正中線
原点から健側乳頭までの距離を1として人工乳頭の中心を計測し座標で示した

結果

16例において人工乳頭の位置を計測し座標に示した。
再建乳頭は健側と対称な点よりもやや頭側にデザインされることが多かった。
X軸方向ではばらつきがあり、有意な特徴は認められなかった。（図3、表2）

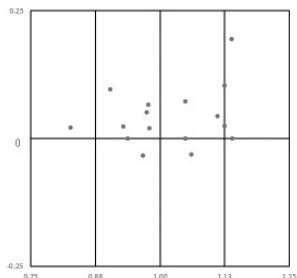


図3 16例の人工乳頭の座標の分布
健側と対称な点よりもやや頭側にデザインされることが多かった

症例

【症例番号①】（表1のNo.15） 52歳 女性
左乳癌にて当院で、左乳房切除とセンチネルリンパ節生検およびエキスパンダー（以下、エキスパンダー）挿入術が施行された。11か月後、エキスパンダーを除去し、深下腹壁動脈穿通枝皮弁法（DIEP flap）にて左乳房再建術を施行した。術後経過は良好であり、乳房再建術から8か月後に本法を用いて乳頭の位置決めをし、座標は(0.97,0.05)であった。局所皮弁法（star flap）にて乳頭再建を行った。乳頭再建より3か月後に刺青で乳輪乳頭の着色を行った。（図4）

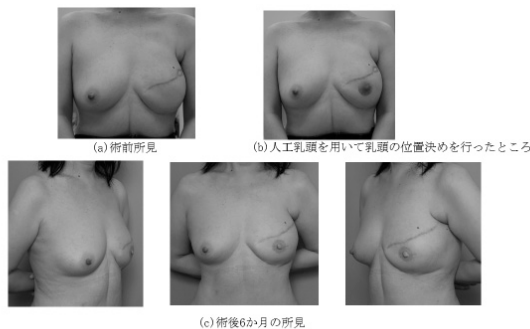


図4 【症例①】 52歳、女性

【症例番号②】（表1のNo.9） 49歳 女性
左乳癌にて当院で、左乳房切除とセンチネルリンパ節生検およびエキスパンダー挿入術が施行された。9か月後にエキスパンダーを除去し、インプラントにて乳房再建術施行した。術後経過は良好であり、乳房再建術より5か月後に本法を用いて乳頭の位置決めをし、座標は(1.05,0.07)であった。局所皮弁法（star flap）により乳頭再建術を施行した。乳頭再建術の3か月後に刺青で乳輪乳頭の着色を行った。本症例には乳頭の下垂があり、乳輪の中央に乳頭がない症例であった。人工乳頭は乳輪の中心に乳頭があるため、乳輪の形で左右を合わせてしまうと乳頭の位置がずれてしまうことに注意が必要であった。（図5）



図5 【症例②】 49歳、女性

【症例番号③】（表1のNo.7） 70歳 女性
右乳癌にて当院で、右乳房切除とセンチネルリンパ節生検が施行された。6年後に深下腹壁動脈穿通枝皮弁法（DIEP flap）にて右乳房再建術を施行した。術後経過は良好であり、乳房再建術より1年9か月後に本法を用いて乳頭の位置決めをし、健側からのcomposite graftにて乳頭再建を行い、刺青で乳輪の着色を行った。（図6）この症例の位置決め座標は(1.14,0.19)であり、健側と対称な位置からのずれが大きかった。その理由として二次期再建であったため皮島が大きく手術痕が目立っていたこと、左右の乳房の3次元的形状の違いが比較的大きかったことが考えられる。

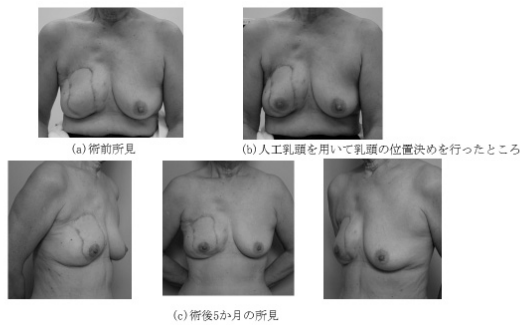


図6 【症例③】 70歳、女性

考察

再建乳房の乳頭を形成する位置としては、健側乳頭と左右対称な位置が基準と考えられているが、その位置決めには明確なルールは存在しない。J.Penn¹⁾らは胸骨切痕を頂点とし、各辺が21cmの正三角形の二つの角に乳頭があることが美しいとした。Malluchiら²⁾³⁾は、審美的に理想的な乳房について乳頭を境にした上胸部と下胸部の比率により検討した。Lewin⁴⁾らは大規模なアンケートを行い、多くの人が理想と思う乳輪乳頭の位置について調べ、それを乳房再建と美容手術に生かすと述べている。

しかし、倉元⁵⁾らは一次再建患者の術前のVECTRA Body[®](インテグラル社)撮影にて乳輪乳頭の左右差を検討し、もともと左右差のない乳房は全体の19.1%にすぎず、8割を超える群で何らかの左右差があると報告している。加えて実際には再建したbreast moundの三次元形状は健側とは異なっているため、乳房を見る角度によって乳頭が左右対称と感ぜられる位置は変化する。また、症例3のように手術痕や皮島の位置も対称性のイメージに大きな影響を与える。そこであえて対称的な位置にこだわらず、患者自身に違和感の少ない位置を決めてもらうために本法を施行した。本法で患者が決めた乳頭の位置と計測上で左右対称とされる乳頭の位置には差があり、患者が決めた位置の方がやや頭側にあることが多かった。

その理由としては、術者の目線では乳房の正面から見るのが多く写真も乳房の正面から撮影されているが、患者が鏡を見る時の目線は頭側から斜めに見ているためと考えられる。この目線の角度の違いがこのような位置の違いを生む主な原因の1つと考えられる。また、再建乳房はその再建方法にかかわらず、乳房マウンドのカーブが凸になりがちである。マウンドの中央や頂点および再建乳頭がやや上を向く位置など、考慮しつつ患者が自然と感じる位置を探すと、健側よりやや高い位置になりやすいとも考えられる。

したがって症例1のように再建乳房の形態に左右差が大きい症例では、必然的に再建乳頭の位置も左右対称な位置ではなくなるはずである。さらに倉元⁵⁾らによると、もともと乳房では8割を超える群で何らかの左右差がある。したがって計測上左右差のない位置に乳輪乳頭を作成するよりも、患者が普段の生活で違和感を感じない位置に乳頭と形成する方が有意義であると考えられる。そして本法は、それを実施するうえ1つの有効な方法になり得ると考えられる。

茶色のテープを用いて位置を決める方法もあるが、本法の利点としては、①人工乳頭を用いることにより再建乳房に乳頭ができた際の立体的なイメージが付きやすいこと、②テープがぶれなどを生じることなく何度でも位置を貼り替えることができるためさまざまな位置を試すことができること、③患者目線で決められるため普段の生活において違和感のない位置に再建することができるなどが挙げられる。欠点としては、前もって準備できる人工乳頭の大きさや色および形には制限があり、個人差に対応できないことがある。このため、健側の乳輪乳頭の色や形によってはイメージが付きにくいことがある。特に症例3のように乳頭が乳輪内で下垂しており乳輪の中心にない症例では、イメージが付きにくい印象があった。そのような場合は、なるべく乳輪乳頭の全体的な印象よりも乳頭基部に着目して位置を決めるように患者に伝えている。今後は、大きさや色および形の違う製品をできるだけ多く取りそろえていくことが必要と考えられる。

まとめ

乳輪乳頭再建を行う16例に対して、粘着式人工乳頭を活用して患者自身による再建乳輪乳頭の位置決めを行い、健側と対象となる位置との違いを計測した。患者が決めた再建乳輪乳頭の位置は健側と対称となる位置よりもやや頭側にあることが多かった。左右対称性にこだわるよりも患者が違和感を感じない位置に乳頭を作成する方が有意義であると考えられる。

本論文において他者との利益相反はない。

本論文の要旨は、第7回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会総会(2019年10月11日、於大宮市)で報告した。

参考文献

- 1) Penn J: Breast reduction. *Br J Plast Surg* 1955;7(4):357-371
- 2) Mallucci P, Branford OA: Concepts in aesthetic breast dimensions: analysis of the ideal breast. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65(1):8-16
- 3) Mallucci P, Branford OA: Population analysis of the perfect

breast: A morphometric analysis. *Plast Reconstr Surg* 2014;134(3):436-447

- 4) Richard Lewin Matteo Amoroso Nikolina Plate et al: The Aesthetically ideal Position of the Nipple-Areola Complex on the Breast. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40(5):724-732
- 5) 倉元有木子, 棚倉健太, 宮下宏紀ほか: 日本人の乳房形態 乳癌患者のももとの乳房は左右対称なのか. *日本形成外科学会誌*, 2019;39(2):41-45

Two cases of IgG4-related disease accompanied by many cerebral microbleeds and a review of the literature: Can IgG4-related disease cause cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy?

Running title: IgG4-RD and cerebral microbleeds

UKAI Katsuyuki^{1,2}

¹Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan

²Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Abstract: IgG4-related disease (IgG4-RD) is a condition of unknown cause, which involves marked tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells into various organs throughout the body. Histopathological examinations based on biopsy examinations are essential for obtaining a definitive clinical diagnosis of IgG4-RD. However, there are only a limited number of organs from which biopsy samples can be easily obtained. Furthermore, it is impossible even for recently developed imaging techniques to directly detect abnormalities affecting small organs, such as the cerebral small vessel system. Due to these limitations, the clinical diagnosis of so-called "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" is very difficult. In this report, two cases of IgG4-RD involving elderly patients are presented, together with their cranial magnetic resonance imaging features, especially those seen on T2* imaging. Both patients exhibited many cerebral microbleeds (CMB) on T2* imaging. I consider that it is possible to indirectly detect abnormalities of the small cerebral vessels by searching for CMB because they are caused by the failure of small cerebral vessels. Of course, the fact that many CMB were seen in both cases might be considered to be a coincidence. However, the chances of this are low because a rapid increase in the number of CMB, as was seen in case 1, and the occurrence of so many CMB, as was seen in case 2, are rare. Based on my clinical experiences and the detailed findings of the IgG4-RD cases described in this report, I present the hypothesis that "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" exists.

Keywords:

Cerebral microbleeds, Cerebral small vessel vasculitis, IgG4-related disease, T2* imaging, Treatable dementia

INTRODUCTION

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a condition of unknown cause, which involves marked tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells in various organs throughout the body. The pancreas/bile ducts and lacrimal/salivary glands are the most frequently affected tissues/organs; however, other tissues/organs, such as the kidneys, lungs, retroperitoneum, heart, aorta, pituitary gland, dura mater, and peripheral nerves, can also be affected.¹⁻⁶ Steroid therapy is almost always effective against IgG4-RD, but the relapse rate of IgG4-RD after the discontinuation of steroid therapy is high. The role of IgG4 in the pathogenesis of IgG4-RD is unclear.

The following comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD were established by a Japanese research team in 2011: 1) an elevated serum IgG4 level (>135 mg/dl); 2) swelling, mass formation, nodule formation, and/or thickening of tissues/organs; 3) characteristic histopathological findings, including during immunostaining; and 4) the exclusion of similar diseases.^{1,2} Thus, histopathological examinations based on either autopsy or biopsy examinations are essential for the definitive diagnosis of IgG4-RD. However, in clinical practice there are only a limited number of organs from which biopsy samples can be easily obtained. Furthermore, some symptoms, such as organ swelling, can be detected via imaging examinations when large organs are affected.

but in cases involving small organs/tissues, such as the cerebral small vessel system, it is impossible even for recently developed imaging techniques to detect such abnormalities. Due to these limitations, the diagnosis of so-called "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" is difficult, unless it is specifically searched for at autopsy. Therefore, there are few reports about this condition in the literature, and its effects on cognitive functions are unknown.

In this report, two cases of IgG4-RD that were treated at my outpatient clinic are presented, together with their cranial magnetic resonance imaging (MRI) features, especially those seen on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T2* imaging. In addition, the possible pathology of the disease is discussed.

CASE REPORT

Informed consent for the publication of this report was obtained from the patients and their families. Minor modifications to the case details, which did not interfere with important data, were made to preserve the patients' anonymity.

Case 1

In August of 200X-1, a male in his early 70s was admitted to the Department of Gastroenterology of my hospital with severe appetite loss. Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography revealed a swollen pancreas, stenosis of the common bile duct, and right-sided hydronephrosis (Figure 1). His serum IgG4 level was high (358 mg/dl). Since a biopsy could not be performed, he was diagnosed with possible IgG4-related pancreatitis and probable IgG4-related sclerosing cholangitis by gastroenterologists.¹⁻³ Steroid therapy, involving 30 mg/day prednisolone, was administered, and his condition improved markedly, as did his abdominal CT findings. In November 200X-1, he visited the Department of Neurology complaining of forgetfulness. Cranial MRI was performed. FLAIR imaging showed mild high-intensity lesions in the periventricular white matter, and T2* imaging revealed many cerebral microbleeds (CMB), mainly in the left occipital lobe (Figure 2-A).

In June of 200X, he attended my clinic, complaining of forgetfulness and irritability, together with his wife. He was receiving 10 mg/day of prednisolone. His Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 27 points (attention: -3), and T2* imaging performed during a second cranial MRI scan revealed that the number of CMB had increased from 30 to 80 (visual estimate), although no changes in the high-intensity areas of the periventricular white matter were seen on FLAIR imaging. Since the patient did not show any recent memory impairment, it was considered that there was a strong possibility that he was suffering from a symptomatic cognitive disorder and/or a vascular neurocognitive disorder rather than a more common form of dementia, such as Alzheimer's disease. Thus, he was followed up without any anti-dementia drugs being administered.

A third cranial MRI scan performed in 200X+1 showed that the number of CMB had further increased to 110 (visual estimate) and that CMB were now present in the left occipital and parietal lobes, as well as the right occipital lobe, although no changes were seen on FLAIR imaging (Figure 2-B). The patient's MMSE was 26 (attention: -4). At that time, he was receiving 15 mg/day of prednisolone.

In 200X+2, he was still receiving steroid therapy (at the same dose), his condition was favorable, and his MMSE had improved to 30.

Case 2

In 200X-5, a male in his early 70s was admitted to my hospital with a fever of unknown cause. He consulted the Department of Ophthalmology and was definitively diagnosed with IgG4-related ophthalmic disease by ophthalmologists based on his high serum IgG4 level and CT and biopsy findings.⁴ Steroid therapy was administered, and his condition improved.

In 200X, he visited my clinic with a chief complaint of forgetfulness. The steroid therapy had already been discontinued. His serum IgG4 level remained high (1590 mg/dl). His MMSE score was 17, and T2* imaging performed during cranial MRI revealed innumerable CMB throughout his brain, although FLAIR imaging only showed mild high-intensity lesions in the periventricular white matter (Figure 3). A diagnosis of a strong possibility of symptomatic and/or vascular dementia was made, and the patient was followed up without any anti-dementia drugs being administered. Instead, non-drug therapies, such as physical and mental exercises, were introduced.

In 200X+1, his MMSE score recovered to 24 points (orientation:

-3, attention: -3).

In 200X+5, cranial MRI was performed and did not show any marked changes. FLAIR imaging did not show any changes at all, and it was difficult to visually determine whether the number of CMB had increased/decreased on T2* imaging because there were countless CMB.

DISCUSSION

1. Does "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" exist?

Assuming that "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" exists, are the abnormalities it causes only detectable at autopsy? As mentioned above, it is impossible to detect them directly, but I consider that it is possible to indirectly detect them by searching for CMB on T2* imaging because CMB are caused by the failure of small cerebral blood vessels, especially capillaries.

CMB are known to be caused by several diseases. The most representative types of CMB are hypertensive CMB (deep type) and cerebral amyloid angiopathy (CAA)-related CMB (lobar type). Other pathologies that might cause CMB are considered to include (1) primary central nervous system small vasculitis, (2) hereditary cerebral vasculopathy (e.g., CADASIL, CARASIL, and CARASAL), (3) autoimmune cerebral vasculopathy (e.g., ANCA-related vasculitis syndrome, autoimmune complex angiopathy, and collagen diseases), and (4) hereditary leukoencephalopathy (e.g., Alexander's disease). However, it remains unclear to what extent these diseases can cause CMB.

The two cases of IgG4-RD presented above are the only cases of IgG4-RD experienced by my department. Of course, the fact that a lot of CMB were seen in both cases of IgG4-RD might be considered to be a coincidence. However, I suggest that this might not be a coincidence for the following reasons: (1) Based on my clinical experience, the chances of this being a coincidence are low because even in typical cases of Alzheimer's disease a rapid increase in the number of CMB, as was seen in case 1, and the occurrence of so many CMB, as was seen in case 2, are rare. (2) When CAA-related inflammation is induced, it is common for the distribution of CMB to be consistent with that of marked white matter lesions. However, in the two cases described above it was considered that CAA-related inflammation did not occur because in both cases the white matter lesions that arose were mild, stable, and only affected the periventricular regions (these lesions were thought to be related to ischemic changes), and most of the CMB were located away from the white matter lesions and increased in number independently of the white matter lesions. Therefore, it is unlikely that CAA caused the frequent occurrence of CMB seen in these cases. (3) A previous study, in which sural nerve biopsy specimens were examined, suggested that a close relationship exists between IgG4-related pathology and small vessel vasculitis.⁷ Based on these factors, I hypothesize that "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy/capillary disorder" exists.

2. Previous studies describing CMB being detected on cranial MRI in IgG4-related disease

To the best of my knowledge, there has only been one case report involving a description of CMB associated with IgG4-RD in the literature.⁸ In that case, as in the present cases, no brain biopsy was performed; however, the patient was diagnosed with possible IgG4-related cerebral vasculitis/leptomeningitis, although it was also mentioned that CAA could not be completely ruled out. The white matter lesions in that case disappeared after steroid therapy. Other similar IgG4-RD cases in which brain parenchymal lesions disappeared after steroid therapy have been reported.⁹

Unlike in the latter case,⁹ the CMB in the present cases were distributed separately from and increased in number independently of the white matter lesions. Why was this? Conversely, why did the white matter lesions remain stable despite the increase in the number of CMB? I consider that the white matter lesions seen in the present cases were related to ischemic changes, which are usually observed in elderly people. Furthermore, I suggest that in addition to brain parenchymal lesions IgG4-RD might also cause CMB, as was seen in the present cases, although the pathology of such brain parenchymal lesions remains unclear.

This is only the second case report involving descriptions of CMB associated with IgG4-RD in the literature. It is expected that further studies based on the accumulation of IgG4-RD cases and the use of cranial MRI would help to elucidate the relationship between IgG4-RD and CMB. Furthermore, although IgG4-RD might sometimes cause cognitive impairment, steroid therapy is generally effective against IgG4-RD-induced inflammation. Thus, there is a possibility that IgG4-RD might be a form of so-called

"treatable dementia".^{8,9} I consider that psychiatrists should pay more attention to this disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

I am grateful to Prof. Tetsuro Nagasaka of the Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, for his cooperation. No grants or other sources of funding were received for this study.

DISCLOSURES

The author has no potential conflicts of interest to disclose. The author received speaker's honoraria from Eisai in 2019.

REFERENCES

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 1-14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6.
2. Umehara H, Okazaki K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
3. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19: 536-542. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y.
4. Goto H, Takahira M, Azumi A. Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2015; 59: 1-7. doi: 10.1007/s10384-014-0352-2.
5. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JKC. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: A previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1249-1252. doi: 10.1097/PAS.0bo13e3181abd2c.
6. Ohyama K, Koike H, Iijima M, et al. IgG4-Related Neuropathy. *JAMA Neurol*. 2013; 70: 502-505. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.658.
7. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, et al. Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2015; 85: 1400-1407. doi: 10.1212/WNL.0000000000002039.
8. Usami T, Kawashima S, Ueki Y, Toyoda T, Okita K, Matsukawa N. Early treatment for IgG4-related disease may prevent cognitive impairment caused by cerebral vasculitis: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci*. 2018; 10: 45-47. doi: 10.1016/j.ensci.2017.12.005.
9. Temmoku J, Sato S, Matsumoto H, et al. IgG4-related disease complicated by brain parenchymal lesions successfully treated with corticosteroid therapy: A case report. *Tohoku J Exp Med*. 2020; 251: 161-168. doi: 10.1620/tjem.251.161.

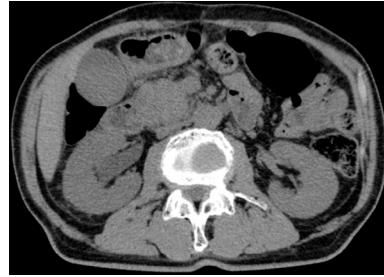
Figure legends

Figure 1: Abdominal computed tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) findings of case 1

Figure 1(A): Abdominal CT showed a swollen pancreas and right-sided hydronephrosis (white arrows).

Figure 1(B): MRCP revealed that the common bile duct had become stenotic (white arrow).

Figure 1.
(A)



(B)

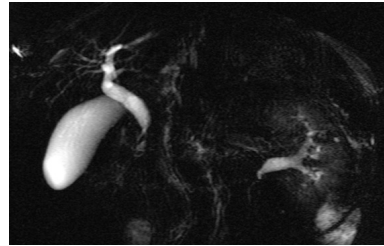
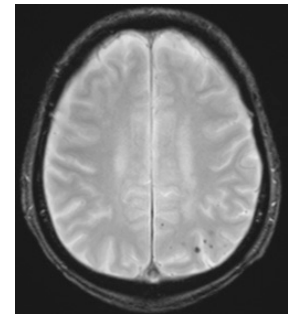
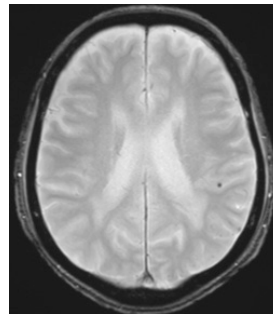


Figure 2.
(A)



(B)

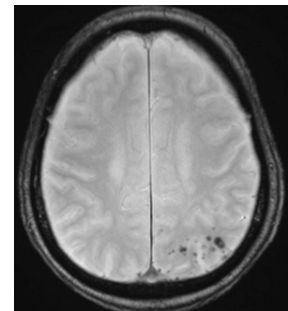
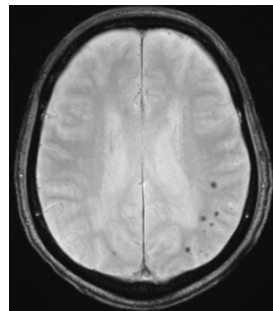


Figure 3.
(A)

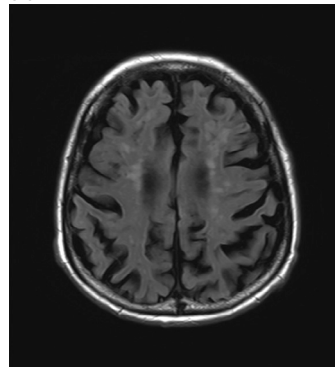


Figure 2: Cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of case 1

Figure 2(A): The first cranial MRI scan performed in 200X-1 revealed many cerebral microbleeds (CMB), mainly in the left occipital lobe on T2* imaging.

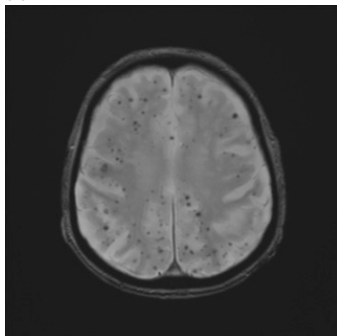
Figure 2(B): The third cranial MRI scan performed in 200X+1 showed that the number of CMB had increased and that CMB were now present in the left occipital and parietal lobes, as well as the right occipital lobe.

Figure 3: Cranial MRI findings of case 2

Figure 3(A): FLAIR imaging showed mild high-intensity lesions in the periventricular white matter.

Figure 3(B): T2* imaging revealed numerous CMB throughout the brain, which were distributed independently of the white matter lesions.

(B)



Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease: A new type of treatable neurocognitive disorder

UKAI Katsuyuki^{1,2}, ITO Masumi³, and WATANABE Masako⁴

¹Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan

²Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Jozen Clinic, Sapporo, Japan

⁴Shinjuku Neuro Clinic, Tokyo, Japan

Keywords: accelerated long-term forgetting, Alzheimer disease, epileptic cognitive impairment, neurocognitive disorder, transient epileptic amnesia, treatable dementia

Running title: Epileptic cognitive impairment (ECI)

TEXT

In 2009, Ito et al. reported 4 cases of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease (AD).¹ The patients described in their report exhibited recent memory impairment; behavioral and psychological symptoms, such as apathy, euphoria, and aggression; and a reduced ability to perform activities of daily living (ADL), all of which resolved after antiepileptic drug treatment. They speculated that abnormally excessive neuronal discharges that were not sufficient to give rise to clinical seizures might have caused temporal lobe dysfunction, leading to chronic cognitive impairment. Several similar cases have been reported;^{1,3} however, this condition is not well known, even among specialists in epileptology, neurology, and psychogeriatrics. We have recently experienced a few similar cases. We present a representative case of this condition, which we named “epileptic cognitive impairment resembling AD (ECI-A)”, in which the patient did not display recognized epileptic seizures and for a long time was considered to have AD.

A Japanese male in his early 70s visited a memory clinic in 200X-1. He complained that his memory had become faulty about 3 years earlier. His Mini-Mental State Examination (MMSE) and Hasegawa’s Dementia Scale-Revised (HDSR) scores were 30 and 26, respectively. He was diagnosed with AD, and donepezil was prescribed. Despite continuous donepezil treatment, he visited our memory clinic with his wife in 200X because he had forgotten important promises he had made to friends. An examination revealed that he had also forgotten the Great Hanshin-Awaji Earthquake (which occurred about 20 years ago) and the Great East Japan Earthquake and Tsunami, which are very difficult for Japanese to forget. His MMSE and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores were 29 and 24 (language: -1, delayed recall: -4, orientation: -1), respectively. Cranial magnetic resonance imaging and electroencephalography did not reveal any abnormalities. He was diagnosed with minor neurocognitive disorder due to AD, and donepezil was continued. In 200X+1, his MoCA score was 21, and he became angry easily. In 200X+4, his MMSE and HDSR scores deteriorated to 23 (orientation: -1, attention: -2, recall: -3, language: -1) and 21, respectively. In December of the same year, his wife was woken at midnight by him screaming something. She talked to him, while he stood with a vague expression on his face, but he did not answer and returned to bed. The next morning, he remembered nothing of the episode. A second

electroencephalogram was performed, and continual spikes were detected (Figure 1). A focal impaired awareness seizure (FIAS) was suspected, and levetiracetam was administered. At the next examination, his MMSE score had improved to 30. Furthermore, the abnormal nocturnal behavior, as well as bruxism, which he had exhibited for a long time, completely disappeared. We determined that his bruxism was also caused by FIAS. He was finally diagnosed with ECI-A accompanied by FIAS. The donepezil therapy was discontinued. In 200X+5, his MoCA score recovered to 27. Furthermore, neither the abnormal nocturnal behavior nor the bruxism recurred after the start of the antiepileptic drug treatment.

The present case showed the same clinical features as were seen in Ito’s 4 cases,¹ although the FIAS observed during sleep in our case occurred >4 years after the patient’s first visit to our clinic (>8 years after the onset of his subjective memory impairment). We consider that the symptoms of our case share the same pathogenesis as those described by Ito et al.¹ However, since not only memory impairment, but also other symptoms, such as behavioral and psychological symptoms and a decreased ability to perform ADL, were seen, we consider that the term “cognitive impairment” is more appropriate than “memory impairment”. We therefore propose that this condition should be called ECI-A.

Accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA) are often observed in patients with transient epileptic amnesia (TEA).^{4,7} TEA is a special type of mesial temporal lobe epilepsy, whose main symptom is recurrent amnesia attacks. Both ALF and AbA sometimes occur for long periods before amnesia attacks arise.^{6,7} The present patient may have had AbA/ALF because he did not remember the catastrophic Earthquakes, nor important promises he had made. Clinically, the main difference between the symptoms of ECI-A and TEA with ALF/AbA is the progressive decline of cognitive functions, including recent memories and ADL, seen in ECI-A, which is the main reason why ECI-A can be easily mistaken for AD. Physiologically, we speculated that dysfunction caused by aberrant discharges that occur in the temporal lobes and then spread into the frontal and/or parietal lobes might be responsible for the extensive cognitive decline seen in patients with ECI-A.¹ We therefore consider that although ECI-A and TEA may share similar temporal lobe-related pathogenesises, the propagating areas and/or network patterns of neuronal activity may differ. Further studies are necessary to elucidate the similarities and differences between the pathophysiology of ECI-A and TEA. Clinicians should not overlook ECI-A, which is a treatable form of dementia.

ACKNOWLEDGEMENTS

No grants or other sources of funding were received for this study. Dr. Ukai received speaker’s honoraria from Eisai in 2020. Dr. Ito has received speaker’s honoraria from Daiichi Sankyo. Dr. Watanabe has received speaker’s honoraria from Otsuka, Eisai, and Dainippon Sumitomo.

DISCLOSURES

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Ito M, Echizenya N, Nemoto D, Kase M. A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 406-409.
2. Tatum WO, Ross J, Cole AJ. Epileptic pseudodementia. *Neurology* 1998; 50: 1472-1475.
3. Tombini M, Koch G, Placidi F, Sancesa G. Temporal lobe epileptic activity mimicking dementia: A case Report. *Eur J Neurol* 2005; 12: 805-806.
4. Zeman AZJ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 435-443.
5. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007; 61: 587-598.
6. Hornberger M, Mohamed A, Miller L, Watson J, Thayer Z, Hodges JR. Focal retrograde amnesia: Extending the clinical syndrome of transient epileptic amnesia. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1319-1321.
7. Ukai K, Ito M, Watanabe M. Can continual interictal epileptiform discharges cause persistent memory disturbances? *Psychogeriatrics* 2019;19 :612-613.

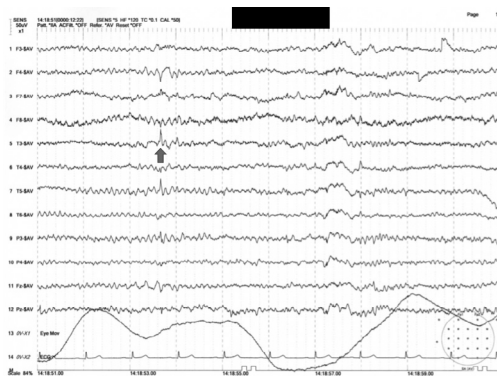


Figure 1. Electroencephalography
The second electroencephalogram showed spikes, which probably originated in the left temporal lobe.

REVIEW ARTICLE

A proposal for a new clinical entity: Transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)

UKAI Katsuyuki^{1,2}, ITO Masumi³, and WATANABE Masako⁴

¹Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan

²Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Jozen Clinic, Sapporo, Japan

⁴Shinjuku Neuro Clinic, Tokyo, Japan

Running title: TEA complex syndrome (TEACS)

Abstract

Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of temporal lobe epilepsy, whose main symptom is recurrent amnesia attacks. In the late 1990s, Zeman et al. developed the following diagnostic criteria for TEA: (1) recurrent, witnessed episodes of amnesia; (2) other cognitive functions remain intact during attacks; and (3) evidence of epilepsy. It was subsequently reported that patients with TEA almost always demonstrate 2 other types of memory symptoms: accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA). As a result, it has been recognized that TEA causes at least 3 characteristic types of amnesia; i.e., amnesia attacks, ALF, and AbA.

In this report, we present 2 clinical cases, in which the patients showed symptoms of ALF and/or AbA without suffering any type of epileptic seizure, including amnesia attacks, for a long time. We discuss a syndrome associated with TEA, particularly the relationship between TEA and ALF/AbA, based on our 2 cases and a review of the literature. In addition, we propose a new clinical entity, which we named "transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)" and will help to ensure that physicians recognize the existence of such cases and do not overlook this condition. Furthermore, the following diagnostic criteria for TEACS are proposed: (1) The patient is middle-aged to elderly at onset and has no history of epilepsy. (2) ALF and/or AbA has been definitively diagnosed. (3) The ALF and/or AbA precede TEA attacks and/or other epileptic seizures. (4) Except for the ALF/AbA, the patient's cognitive functions are confirmed to be intact via clinical examinations. (5) There is evidence for a diagnosis of epilepsy. Such evidence can include (a) wake or sleep electroencephalography or (b) a clear response to AED. Furthermore, we describe our hypotheses regarding the pathogenesis of ALF/AbA and discuss the relationships between TEACS and other epileptic amnesia-related syndromes.

Keywords: accelerated long-term forgetting, amnesia, autobiographical amnesia, epilepsy, transient epileptic amnesia, transient epileptic amnesia complex syndrome

INTRODUCTION

Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of temporal

lobe epilepsy, whose main symptom is recurrent amnesia attacks. In the 1990s, Hodges&Warlow, Kapur, and Zeman et al. described the clinical features of TEA.¹⁻³ Zeman et al. developed the following diagnostic criteria for TEA: (1) recurrent, witnessed episodes of amnesia; (2) other cognitive functions remain intact during attacks; and (3) evidence of epilepsy. Such evidence can be provided by (a) electroencephalography, (b) the co-occurrence of other types of seizure, or (c) a clear response to antiepileptic drugs (AED).³ Furthermore, it was reported that patients with TEA almost always demonstrate 2 other types of memory symptoms: accelerated long-term forgetting (ALF) (the unexpected and rapid disappearance of memories of events that occurred in recent days, weeks, or months) and autobiographical amnesia (AbA) (the discovery of large gaps in more remote autobiographical memories).⁴⁻⁷ As a result, it has been recognized that TEA causes at least 3 characteristic types of amnesia; i.e., amnesia attacks, ALF, and AbA.

Here, we present 2 clinical cases, in which the patients showed symptoms of ALF and/or AbA without suffering any type of epileptic seizure, including amnesia attacks, for a long time. In addition, we discuss the syndrome associated with TEA, especially the relationship between TEA and ALF/AbA, based on our 2 cases and a case from the literature, and propose a new clinical entity, which we named "transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)". We also propose clinical diagnostic criteria for TEACS. Furthermore, we explain our hypotheses regarding the pathogenesis of ALF/AbA and discuss the relationships between TEACS and other epileptic amnesia-related syndromes.

CASE PRESENTATION

Informed consent to publish the patients' clinical information was obtained from the patients and their families. Minor modifications to the data, which did not interfere with the study's findings, were made to preserve the patients' anonymity. The initial course of Case A has been reported in our previous studies,^{8,9} and Case B is cited from another of our previous studies.¹⁰

Case A

A male in his early 60s attended our memory clinic with his wife in 200X. He said that his memory had become faulty about 4 years earlier, and he had experienced many problems at his workplace because of his forgetfulness. He had consulted 2 memory clinics during the previous 4 years, but no abnormalities had been found. He also stated that he had forgotten many events, such as traveling with his wife a few months earlier, undergoing surgery about 2 years earlier, and the wedding ceremony of his daughter about 11 years earlier. His neurological findings were within normal limits. His Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 29. He could correctly recall a sentence that he had been asked to memorize about 30 minutes earlier. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) did not reveal any abnormalities. Although he had not exhibited any symptoms of epileptic seizures, electroencephalography was performed, and sharp waves were detected, which seem to originate in the left and right temporal areas independently (Figure 1, cited from Ukai et al.⁸). The administration of levetiracetam was commenced, and the dose was increased to 1500 mg/day, resulting in an improvement in the patient's anterograde amnesia, which was confirmed by questioning him and his family about life events that occurred after the start of the levetiracetam treatment. He was diagnosed with TEA, involving both ALF and AbA, although neither he nor his wife believed that he had suffered any amnesia attacks.⁸

About 3 years after the start of the levetiracetam therapy, he did not display any abnormal symptoms. He became able to work well without difficulties although his lost memories were not restored. Despite this treatment, the ALF reappeared, and a pure amnesia attack was observed for the first time in 200X+4. One day in the morning, he and his wife went to a barbershop, where they met a close friend and enjoyed an interesting conversation. However, in the afternoon he asked his wife what he had done in the morning. His wife was very surprised and asked him some questions, but he did not remember going to the barbershop, having his hair cut, or meeting and talking to their friend. She said that his behavior had been quite normal that morning. The dose of levetiracetam was increased to 2000 mg/day, which resolved his amnesia attacks and ALF.⁹

More than 2 years after that (in 200X+6), a second amnesia attack occurred. The patient and his wife went to a hot spring with their friends in his car, which he drove. On his way back home in the afternoon, he took his friends home and then returned to his home. After that, he went to a gym alone by car, before returning

home about an hour later. Then, he ate dinner with his wife. After dinner, he was sitting on the couch in the living room, looking at a calendar for a while, and he asked his wife what they had done in the afternoon. According to his wife, he remembered going to the hot spring with their friends and then taking them home. However, he did not remember anything during the few hours between returning home and having dinner. During this period, he was able to drive his car well and talk interestingly with his wife and friends. At about 3 weeks after this second episode of amnesia, his MMSE was 29 points. Perampanel (2 mg/day) was added to the levetiracetam therapy. No further amnesia attacks have occurred for more than 12 months.

Case B (cited from Ukai et al.,¹⁰ partially modified and simplified)

A female in her late 60s attended our memory clinic in 200X. She stated that her memory had become faulty about 3 years earlier, and she had forgotten many actual events, such as having lunch with friends a few weeks ago and traveling with a friend a few months ago. Her neurological findings were within normal limits. Her MMSE score was 29. She could correctly recall a sentence that she had been asked to memorize about 30 minutes earlier. Her Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale score was 1.34. Cranial MRI revealed no abnormalities. She was asked to undergo follow-up evaluations every 6 months.

In 200X+1, she presented again with her family. Her family members stated that she had experienced two episodes of syncope within a short period, and that no such episodes had occurred previously. Her MMSE score was 29. There were no abnormal neurological findings. No abnormalities were seen on electrocardiography or a second cranial MRI scan. Electroencephalography was performed, and sharp waves were detected from the bilateral frontal to parietal lobes. The administration of levetiracetam was commenced, and the dose was increased to 1500 mg/day, resulting in the amelioration of her anterograde amnesia, which was confirmed by questioning the patient and her family about life events that had occurred since the start of the levetiracetam treatment. Although her lost memories were not restored, her syncope also resolved. She was finally diagnosed with focal impaired awareness seizure (FIAS) and/or TEA with ALF, although neither she nor her family members believed that she had suffered any amnesia attacks. About 6 months later, she developed a new condition unrelated to epilepsy and then moved to live with her oldest daughter.

DISCUSSION

1. What label should be applied to a condition in which ALF and/or AbA are present, but TEA attacks are not? - Proposal for a new entity, "transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)" -

Amnesia attacks associated with TEA (TEA attacks) have various characteristic features, e.g., they often occur in the morning and last several hours, and patients exhibit normal behavior during the attacks. In addition to the attacks, other types of seizure, especially focal seizures, are observed in many TEA patients. Furthermore, TEA patients frequently show two characteristic memory symptoms, ALF and AbA.¹⁻⁷

However, a few cases, including our cases, in which the patient experienced ALF/AbA, but did not experience amnesia attacks for a long time, have been reported.⁸⁻¹¹ A report by Hornberger et al. was the first to suggest that ALF and AbA may occur as prodromal symptoms of TEA attacks.¹¹ To the best of our knowledge, Case A in this article is the second reported case in which ALF/AbA preceded TEA attacks.

In our previous study, we reported that 444 new patients visited our clinic at Kamiida Daiichi General Hospital during the 7-year period from January 2010 to December 2016, and only 2 of these patients (0.45%) displayed symptoms of ALF and/or AbA without amnesia attacks.¹² The case reported by Hornberger et al. and the 2 cases mentioned above are summarized in Table 1. These cases indicate that such conditions can exist, even in small numbers, among patients visiting memory clinics.

Can we call such cases TEA, even when no amnesia attacks have been observed or before the first amnesia attack occurs? According to the diagnostic criteria proposed by Zeman et al., these patients cannot be diagnosed with TEA.³ If the term "TEA" is not appropriate, what term should be used? To overcome this problem, we offered the following suggestion in our previous report: patients who never experience amnesia attacks despite suffering from ALF/AbA should be deemed to be suffering from "broad TEA".⁸ However, we now consider that a more appropriate term is required, and propose to refer to these cases as "transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)" due to the high

complications rate seen between the amnesia attacks and ALF/AbA and the strong suspicion that the amnesia attacks and ALF/AbA share similar pathogenesis. We consider that it is important for clinicians to recognize the existence of such cases and not overlook this condition.

2. Definition of "TEACS"

It is widely known that not only are TEA patients often complicated with focal seizures, but also patients with common epilepsy sometimes display ALF and/or AbA. Thus, there may be some epilepsy patients who show ALF/AbA before their epileptic seizures occur. We consider that it is not appropriate to include patients who experience common epileptic seizures in the category of TEACS, even if they begin to display ALF/AbA. However, we also consider that patients with ALF/AbA should be included in the category of TEACS if they have not experienced any seizures yet. In other words, cases in which the patient exhibits ALF/AbA for a long time before experiencing their first TEA attack can be classified as TEA according to Zeman's criteria (narrow or original TEA). However, during the period prior to the first TEA attack their condition should be classified as TEACS because there is no other appropriate term for it. This approach would help to ensure that physicians do not overlook this condition.

Here, we propose a new clinical entity of TEACS based on the following criteria (Table 2):

- (1) The patient is middle-aged to elderly at onset and has no history of epilepsy.
- (2) ALF and/or AbA has been definitively diagnosed. ALF/AbA can be proven by questioning the patient and other persons who know the patient's behaviors well.
- (3) The ALF and/or AbA precede TEA attacks and/or other epileptic seizures.
- (4) Except for the ALF/AbA, the patient's cognitive functions are confirmed to be intact via clinical examinations.
- (5) There is evidence for a diagnosis of epilepsy. Such evidence can include (a) wake or sleep electroencephalography or (b) a clear response to AED.

3. Comparison between so-called "epileptic amnesia syndrome" and TEACS

Gallassi et al. proposed a definition of "epileptic amnesia syndrome (EAS)" and described the following four or five elements:¹³ (1) Acute and transient memory dysfunction; (2) interictal memory impairment, (3) seizures, (4) a response to AED, and (5) electroencephalographic abnormalities. We consider that EAS includes several conditions related to epileptic amnesia, e.g., Zeman's original TEA,³ impaired awareness seizures with antegrade and/or retrograde amnesia, and epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer's disease.^{9,14,15} Using high-density electroencephalography (256 channels), Del Felice et al. found some TEA patients who had been mistakenly diagnosed with mild cognitive impairment.¹⁶

Although some TEACS patients could be diagnosed with EAS, we consider that EAS cannot include patients who only exhibit ALF/AbA because such patients do not have epileptic seizures. We suggest that EAS should be divided into several subtypes, as described above, and that the term "TEACS" is necessary to ensure that physicians recognize cases that only involve ALF/AbA.

4. Possible pathogenesis of ALF and AbA

How can ALF/AbA be present without clinical seizures? The pathogenesis of ALF/AbA remains unclear; however, we consider that abnormal neuronal discharges without clinical seizures could cause ALF/AbA because AED, such as levetiracetam and perampanel, ameliorated the ALF in the present cases. We hypothesize that persistent abnormal discharges by the neurons in the temporal lobes that are not sufficient to give rise to clinical seizures can cause clinical symptoms, such as ALF and AbA. We suggest that such abnormal neuronal discharges can cause not only transient amnesia attacks, but also ALF, which might be associated with a failure of memory consolidation (maybe taking several weeks or months), and AbA, which might be due to the disruption of consolidated remote memories (maybe taking several years), in TEACS patients.

5. Should TEACS be regarded as a type of epilepsy?

In general, to make a diagnosis of epilepsy, the presence of epileptic seizures is required. According to this definition, patients with ALF/AbA alone cannot be diagnosed with epilepsy. The patient in Case A did not exhibit any clinical symptoms of epileptic seizures, including amnesia attacks, for more than 8 years. The patient in Case B never experienced TEA attacks although it was

suspected that FIAS had arisen about 4 years after the onset of her subjective memory impairment. Should these patients not be diagnosed with epilepsy?

A recently developed practical definition of epilepsy suggests that epilepsy can be present if evidence exists for an epilepsy syndrome in which no obvious seizures occur, as can be the case with continuous spikes and waves during sleep and Landau-Kleffner syndrome.¹⁷ We are convinced that continual epileptiform discharges (abnormally excessive neuronal discharges) are involved in the etiology of both ALF and AbA. Therefore, it might be appropriate to regard patients with TEACS as having epilepsy, regardless of the presence or absence of amnesia attacks.

LIMITATIONS OF THIS REVIEW

Recently, long-term electroencephalography, including sleep recordings, was successfully used to obtain records of TEA patients' seizures during sleep.^{11,18} In our 2 cases, overnight electroencephalography was not performed because it is very challenging to perform it at general hospitals. If it had been possible to perform overnight long-term electroencephalography in our cases, subclinical seizures may have been detected during sleep. If so, the diagnosis of the patient in Case B may have changed from TEACS to FIAS with ALF/AbA earlier. However, the difficulty of performing overnight electroencephalography at general hospitals is the main reason why the term "TEACS" is necessary for preventing physicians from overlooking this condition.

ACKNOWLEDGEMENTS

The first author (UKAI K.) is grateful to Dr. Toshio Yamauchi (Honorary President, Saitama Medical University) for educating the first author about TEA. If the first author had not had those opportunities, this paper would not exist. No grants or other sources of funding were received for this study. Dr. Ukai has received speaker's honoraria from Eisai in 2020. Dr. Ito has received speaker's honoraria from Daiichi Sankyo. Dr. Watanabe has received speaker's honoraria from Otsuka and Dainippon Sumitomo.

DISCLOSURES

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 834-843.
- Kapur N. Transient epileptic amnesia: a clinical update and a reformulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1184-1190.
- Zeman AZJ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 435-443.
- Manes F, Graham KS, Zeman A, de Luján Calcagno M, Hodges JR. Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1387-1391.
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007; 61: 587-598.
- Mosbah A, Tramon E, Guedj E, et al. Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome. *Epilepsia* 2014; 55: 699-706.
- Savage S, Hoefelz S, Milton F, Streatfield C, Dewar M, Zeman A. The evolution of accelerated long-term forgetting: Evidence from TIME study. *Cortex* 2019; 110: 16-36.
- Ukai K, Watanabe M. Transient epileptic amnesia without epileptic seizures: Proposal of a new entity. *Psychogeriatrics* 2017; 17: 491-492.
- Ukai K, Ito M, Watanabe M. Can continual interictal epileptiform discharges cause persistent memory disturbances? *Psychogeriatrics* 2019; 19: 612-613.
- Ukai K, Fujishiro H, Watanabe M, Kosaka K, Ozaki N. Similarity of symptoms between transient epileptic amnesia and Lewy body disease. *Psychogeriatrics* 2017; 17: 120-125.
- Hornberger M, Mohamed A, Miller L, Watson J, Thayer Z, Hodges JR. Focal retrograde amnesia: Extending the clinical syndrome of transient epileptic amnesia. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1319-1321.
- Ukai K, Ito M, Watanabe M. Transient epileptic amnesia accompanied by prodromal symptoms of dementia with Lewy bodies: the second case report in the literature. *Psychogeriatrics* 2019; 19: 622-623.

- Gallassi R. Epileptic amnesic syndrome: an update and further considerations. *Epilepsia* 2006; 47: 103-105.
- Ito M, Echizenya N, Nemoto D, Kase M. A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 406-409.
- Ukai K, Ito M, Watanabe M. Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease: A new type of treatable neurocognitive disorder. *Psychogeriatrics* 2021; doi:10.1111/psyg.12726.
- Del Felice A, Broggio E, Valbusa V, Gambina G, Arcaro C, Manganotti P. Transient epileptic amnesia mistaken for mild cognitive impairment? A high-density EEG study. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 41-46.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
- Burkholder DB, Jones AL, Jones DT, et al. Frequent sleep-related bitemporal focal seizures in transient epileptic amnesia syndrome: Evidence from ictal video-EEG. *Epilepsia Open* 2017; 2: 255-259.

Figure legends

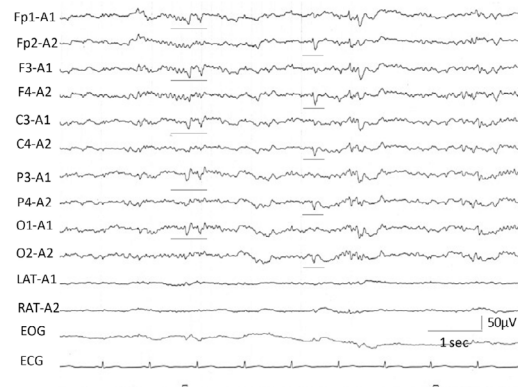


Figure 1. Electroencephalography (cited from Ukai et al.⁸) Positive sharp waves were detected from the bilateral prefrontal to occipital electrodes, suggesting that temporal negative epileptic activity had activated reference electrodes A1 and A2.

Table 1 Clinical profiles and characteristics of patients reported to have TEACS in the literature

	Case A in this report	Case B in this report	the report by Hornberger et al.
Age	Early 60s	Late 60s	44 years old
Sex	Male	Female	Female
Chief complaints	Amnesia, irritability	Amnesia, irritability	Amnesia
Medical history	Hypertension, hyperlipidemia	Hypertension, hyperlipidemia	Hypertension, thyroidectomy
MMSE score	29 (orientation: 9/10) at first visit	29 (attention: 4/5) at first visit	30 (4 years after first visit)
Cranial MRI findings	Normal	Normal	Normal
EEG findings	Sharp waves in the bilateral temporal lobes	Sharp waves in the bilateral temporal lobes	Sharp waves in the left temporal lobe
Onset of amnesia attacks	About 8 years after ALF	Never observed	About 4 years after ALF
ALF	Severe	Severe	Observed
AbA	Severe	Unknown (no data)	Observed
Effectiveness of AED at preventing amnesia attacks	Clear response (levetiracetam, perampanel)	Not available	Clear response (topiramate)
Effectiveness of AED at preventing ALF	Clear subjective response (levetiracetam, perampanel)	Clear subjective response (levetiracetam)	Found to be ineffective (levetiracetam, carbamazepine)

AbA, autobiographical amnesia; AED, antiepileptic drugs; ALF, accelerated long-term forgetting; EEG, electroencephalography; MMSE, Mini-Mental State Examination; MRI, magnetic resonance imaging; TEACS, transient epileptic amnesia complex syndrome.

Table 2 Clinical diagnostic criteria for transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)

1. The patient is middle-aged to elderly at onset and has no history of epilepsy.
2. ALF and/or AbA has been definitively diagnosed. ALF/AbA can be proven by questioning the patient and other persons who know the patient's behavior well.
3. The ALF and/or AbA precede TEA attacks and/or other epileptic seizures.
4. Except for ALF/AbA, the patient's cognitive functions are confirmed to be intact via clinical examinations.
5. There is evidence for a diagnosis of epilepsy. Such evidence can include (a) wake or sleep electroencephalography or (b) a clear response to antiepileptic drugs.

AbA, autobiographical amnesia; ALF, accelerated long-term forgetting; TEA, transient epileptic amnesia.

実践報告 新型コロナウイルス感染症のパンデミックは認知症診療をどう変えたか？

—総合上飯田第一病院・老年精神科での経験—

Changes in dementia medical care after COVID-19 pandemic.

-Experience in Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital-

総合上飯田第一病院 老年精神科
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
鶴岡克行
UKAI Katsuyuki, MD, PhD

キーワード： COVID-19, 認知症, パンデミック, 臨床研修医

要旨：

中華人民共和国・武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、多くのクリニックでの認知症外来診療の質的劣化 (簡略化) を引き起こしていると想像される。この「劣化」は、今後もしばらくの間 (少なくとも1年以上) は、継続せざるを得ないであろう。この劣化の改善に迅速に対応できない原因の一つは、我が国の元々の認知症診療の問題点 (認知症患者の急激な増加・認知症専門医の不足・認知症診療体制の脆弱性) が影響していると思われる。認知症診療の劣化を代償して、認知症予防を実践するためには、感染が収束している時期に、できるだけ迅速に「生活改善療法」を再開・積極化することが重要であろう。ケアマネジャーや訪問看護師・訪問 (理学・作業) 療法士らとの密接な連携と共に、国や自治体からの物質的・経営的・精神的支援の拡充が望まれる。また、このパンデミックは医師臨床研修制度にも影響を及ぼしていると想像される。臨床研修医や若いコメディカルらに対する支援制度の拡充にも期待したい。

はじめに

中華人民共和国 (以下、中国) ・武漢にて発生した新型コロナウイルス感染症 (WHOによりCOVID-19と命名された) は、今も世界中で猛威を振り回している。2020年1月には、我が国の医療関係者の間では、日本への「武漢肺炎 (当時の呼称)」の流入が心配されていたが、その後の経過は危惧された通りとなり、2月には日本全国に広がってしまったと推測される。発生源である中国や、引き続き大流行に至った欧米、その他の国々では、「医療崩壊」という想像もしなかった悲惨な状況に陥り、また「都市封鎖 (ロックダウン)」という嘗て経験したことのない社会統制を実施せざるを得ない事態となっている。

この危機的状況下において、我が国を含む東南アジア・西太平洋地域は、現在のところ、被害は比較的少ない。それでも、我が国では4月16日、全国に「緊急事態宣言」が発せられ、約一月半後に緊急事態宣言の解除に至った。しかし、今秋 (2020年秋) から春にかけての大きな「第二波」襲来も危惧されているところであり、今後も油断は許されない状況に変わりはない。

筆者の勤務する「総合上飯田第一病院 (以後、当院)」は、名古屋市北区に位置し、病床数236床 (6病棟科・精神科病床無し) ・二次救急指定病院・臨床研修指定病院である。平成20年7月に筆者が赴任し、初めて「老年精神科 (以下、当科)」を標榜し、「物忘れ評価外来」と称する認知症の専門外来を開設した。以後12年の歳月をかけて、病院上層部の理解と寛容のもと、筆者は自分の理想とする「認知症診療」の体制を構築し、かつ実践してきた。この間に、3名の「認知看護認定看護師」、1名の「臨床心理士・公認心理

師」、1名の「認知症予防専門士指導者」、1名の「認知症予防専門士」が誕生した。また、この外来スタッフを中心として、おそらく我が国初と思われる「認知症サポートチーム (dementia support team: DST)」も創設した¹⁾。

このように、順風満帆に見えた当科の認知症外来であったが、そこに立ちふさがったのが、COVID-19である。この新しい感染症のために、当科外来も多大な影響を受けざるを得なかった。本稿では、COVID-19パンデミック以前の当科外来診療の実際と、COVID-19以後の現在の当科外来診療の実際とを比較して、COVID-19が如何に大きな影響を当科診療に与えたかを見てみたい。また、予想される近い将来の認知症診療の在り方にも言及したい。

なお、本論文では個人情報には取り扱わない。

1. COVID-19パンデミック以前の当科外来の診療の実際

表1に筆者の認知症専門外来での新患初診時の診療の流れを示す (表1)。つまり、新患では、一症例に2時間程度の時間を費やすことになる。認知症外来の開設当初は、新患を週に2～3症例のペースで診察していたが、平成23年の秋頃には再診患者の過剰状態に陥り、再診患者家族の診察待ちの時間が、完全予約制であるにもかかわらず2時間以上になることが頻回となり、介護保険意見書や自立支援の書類の提出も大幅に遅延することが常態化してしまった。このため、平成24年4月から、新患の予約受付を週に1～2名に減らす措置 (新患制限) を取らざるを得なくなった (この頃の新患の予約待ち期間は約8ヶ月)。この措置により、再診患者数は微増状態に抑制されたが、新患の予約待ち期間は12ヶ月を超える事態となった。やむを得ず同年9月に、新患の受付を一時的に停止して、暫らく後に、2か月毎に週1～2名の新患予約枠を設けて受け付ける形とした (2か月間に15症例程度の予約枠となるが、瞬間に埋まってしまう状態であった)。しかし、再診患者の微増が続き、更に認知症診療の進歩 (鑑別すべき認知症疾患の増加、新しい核医学検査の導入、脳波検査の積極化など) や、独居・認認夫婦、あるいは複雑な背景を持った患者の増加に伴い、再診患者の診察時間の延長が起こり、再診患者家族の診察待ちの時間が3時間以上になることが頻回となった。このため、平成29年からは、更に新患制限の強化に踏み切り、原則週に1名のみ予約とした (年間約60症例)。また、決して好ましいことではないが、安定した再診患者では、長期処方より一層推進せざるを得なくなった (平均3か月程度になった)。

当科再診患者の診療の流れは、おおむね以下である。すなわち、

- ①血圧・脈拍・体重の変化の確認、
- ②服薬状況の確認 (他医の処方薬も含む)、
- ③処方薬の副作用の確認とその対応 (他医の処方薬も含む)、
- ④血液検査・視診・触診・神経学的検査・画像診断などの身体状況の確認とその対応、
- ⑤患者の行動・心理的問題 (BPSD) の把握 (患者と家族とは別々に問診する。医師が家族に対応する時には、看護師・公認心理師が患者への対応・精神療法などを実施する)、
- ⑥BPSDの悪化や変化への対応、
- ⑦生活状況の確認とその対応、
- ⑧「生活改善療法」の繰り返しの指導、
- ⑨精神療法
- ⑩神経心理検査 (MMSE, BGT, ADASなど) の実施、
- ⑪患者家族への助言・指導・心理的サポート、
- ⑫独居や認認介護夫婦などの生活破綻症例では、身体の安全・清潔・栄養状態などを含めた生活支援・公的扶助導入の再評価・再検討、
- ⑬上記すべてを総括した説明・助言・指導・精神療法、
- ⑭次回の診察予約と予定検査の説明・電子カルテ予約入力、
- ⑮診療内容の電子カルテ記載、
- ⑯ (必要があれば) 他医やケアマネへの診療情報提供、である。

上記の検査・診察を実施するために、筆者の外来には、看護師2名 (内1名は認知看護認定看護師) ・臨床心理士 (公認心理師) 1名の計3名が、常に専属で配置されている。上記のような多様で手間のかかる業務をこなすためであるが、3名でも多忙のようである。

ちなみに、「生活改善療法」とは、筆者のオリジナルの命名であるが、その内容は簡単で (実践は難しい)、「日々の生活、すなわち、睡眠、食事、運動、知的活動、社会参加 (会話・貢献など) に関して、意識的に改善し、実行せよ」ということを、「患者の生活状況を踏まえて具体的に立案・指導し、かつ何となくして実行・継続できるように工夫を凝らす治療法」である²⁾。この具体像については、実践症例を含めて、いずれ又草紙化して本誌にて実践報告したいと希望している。

2. COVID-19パンデミック以後の当科外来の診療の実際

日本政府は、COVID-19の感染爆発 (オーバーシュート) を避けるため、様々な政策を実施し、国民にも多くの要請を行った。その要請の重要なものに、いわゆる「3密」を避ける要請がある。「3密」とは (もはや言うまでもなく)、①密閉空間を避ける (十分な換気)、②密集を避ける (多人数が集まらない)、③密接を避ける (お互いの空間距離・ソーシャルディスタンスを確保する、体が触れ合うことでの接触感染を避ける、大声や歌唱による飛沫感染を避ける)、である。

また、新型コロナウイルスは、いろいろな物に付着した状態で比較的長時間に亘り感染性を維持できるらしいため、①手洗いを徹底する、②マスク使用による飛沫拡散を防止する、③共有物にむやみに触れない、④共有物を定期的に清掃・消毒する、なども重要とされた。

上記のことは、一般の国民に対しての要請であるが、我々医療従事者には、一般国民よりも厳しく、職場で、また職場以外の場所でも、自分たちの社

会的責任を自覚し、自律することが要求されるのは、当然である。当院でも病院内上部や感染対策委員会、労働安全衛生委員会などから、様々な要請・指示が出された。例えば、上記の要請の徹底は当然として、海外や集団での旅行の自粛、公的および私的な送別会・歓迎会・懇親会の自粛、時差通勤制度の導入、各種委員会・会議の規模縮小・延期・中止、休憩時間を含む喫煙の禁止、感染予防を主目的とした病院各部門への巡視、等々である。

これらに加えて、院内各部門で実施できる対策を講じることも要求された。当科外来でも問題点を検討し、その結果は以下であった。すなわち、①再診患者の無為な診察待ち時間が長過ぎる、②待合室で患者家族が密集・密接する、③血液検査・尿検査・生体検査・画像検査が多く、病院内の移動距離と検査に要する時間(病院内滞在時間)が長い、であった。

これらの問題点が、患者家族への、院内でのCOVID-19の感染リスクを増大させるのは、自明である。

しかし、これらを解決するのは容易ではない。筆者は週3日の外来日を設けているが、一日の平均外来時間は8時間である。待合室を広げることは、どんな工夫をしても、構造上不可能である(通院の自家用車、あるいは近隣の喫茶店やコンビニなどでの待機も検討したが、高齢患者の移動困難や病院入り口での防疫を気にする家族が多かった)。また、多くの患者で3か月以上の長期処方となっていた上に、いろいろな事情で、抗認知症薬・向精神薬・抗パーキンソン病薬以外にも、降圧薬・利尿薬・脂質異常改善薬・抗血小板薬・抗潰瘍薬・甲状腺ホルモン薬・消炎鎮痛薬などの内科系の薬の処方せざるを得ない症例も多くあり、ほぼ毎回、副作用チェックのための検査は必須であった。

この八方塞がりの状況を改善するために、当科では以下のような方法を取らざるを得なかった。これらの方法の多くは、「背に腹は代えられぬ」ためであり、望ましい方法ではない(というよりも、本来であれば不適切)ことは言うまでもないが、ご注意願いたい。

- ①新患予約受付を、さらに制限する(年間約20症例)。
- ②新患診察に充てていた時間帯を、再診用に変更する。
- ③元々の長期処方を、更に1か月間隔も延長する。
- ④生命・健康に直結しないと思われる神経心理検査や画像検査は延期する。
- ⑤自分が処方した薬の服薬状況・副作用のみを確認する。
- ⑥原則的に身体診察(体重測定・触診・神経学的検査など)を省略する(再診において、身体診察は大切であり、他疾患の発見に繋がる症例もしばしばあるが、「(現在は)やむを得ない」と割り切る)。
- ⑦問診や精神療法は必要最小限とし、「生活改善療法」の指導は省略する。
- ⑧興味深い所見や訴えがあっても、生命・健康に直接関係がないと思われることは、我慢して黙殺する(診ない・聴かない)。
- ⑨時間がかかる核医学検査(MIBG心筋シンチなど)は先送りする。
- ⑩絶対的に必須とは見えない薬の増量・減薬・追加は先送りする(処方なるべく変更しない)。
- ⑪診察時間外でも実施可能な電子カルテ操作(検査予約・診察内容の記載・読影結果の記載など)は、すべて診察時間帯の後で行う(記憶が多少曖昧になっても、「仕方がない」と割り切る)。
- ⑫気の毒だが、急を要する書類・診察情報提供の希望も、原則断る(後日なるべく早く作成することで、妥協してもらう)。

患者家族自身からの受診抑制希望(予約延期・かかりつけ医への一時的な紹介・一時的な治療中断など)に加えて、上記対策の実行の結果、再診予約は分散・先送りされ、診察に掛かる時間も大きく短縮でき、現在の患者家族の診察待ち時間は概ね30分以下に収まっている。見事に目的は達成されたわけだが(自虐的表現)、医師としての満足感を得られず、素直に喜べるような気分ではない。自分自身を奮い立たせて、モチベーションを維持させなければならない状態が続いている。さらに、医師よりも受動的な立場である当科外来スタッフ(公認心理師や認知症看護認定看護師ら)には、筆者以上の深刻な心理的影響が及んでいることは容易に想像できる。

3. 考察：今後の認知症診療はどうなるのか？

以上のように、COVID-19パンデミックは、筆者が12年の歳月をかけて構築してきた自分なりの理想的認知症診療体制を崩壊させた(患者過剰のために、理想的ではいらなくなった面も紹介したが)。筆者は、この情けない診療を少なくとも今後1年間は、元に戻すことができない可能性が高いと予想する。集団免疫を獲得するにも、有効なワクチンや治療薬が開発されるにも、ウイルスが変異して病原性が減弱化するにも、その程度の時間は最低限必要であろうと思うからである。

また、COVID-19は当科の診療を劣化(簡略化)させただけでなく、当院の臨床研修医教育にも影響を及ぼしている。当院は精神科病床を持たないため、臨床研修医は当院と連携した精神科病院において、精神科研修を受けている。一方、認知症診療(老年精神科)の臨床研修も毎年のように希望があるので、当科での選択研修も受け入れている。今年度(令和2年度)の臨床研修医からも2名が当科での研修(合計3か月間)を希望していたが、上記のような無様な診療状況での臨床研修など、教育としては極めて不適切であると判断して、断腸の思いではあったが、当科での研修を断念して貰うしかなかった。

では、この状況が暫らく続くとして、当科の診療において、どう対策すれば、多少なりとも改善が可能となるのであろうか？

筆者は正直なところ、残念ながら、「対策」「改善」は非常に難しいと思っている。なぜなら、我が国の政府高官や専門家会議の見解の如く、「いつ感染爆発が生じてもおかしくない」のであって、感染が収束している時期・期間を予測することは困難であるし、もしも仮に収束の予測をして、それに基づいて何らかの対策を立案したとしても、長期処方(数ヶ月毎の診察予約)になっているために、その対策の実施は次の受診後からになる。このタイ

ムラ・融通の利かたさは、予想困難な事態に対応するには致命的である。全国各自自治体が、手探り状態で、恐々と要請を少しずつ緩和・解除してきた現状以上に、当科での「緩和」「改善」は、論議的にも困難であると予想される。では、この報告の意義は何なのか？ 何のための執筆だったのか？

上記の要点と報告執筆の意義を含めて、以下に筆者の見解を纏めておく。

1. COVID-19パンデミックは、(筆者の外来と同様に)全国的に多くの認知症外来の質的劣化(簡略化)を引き起こしていると思われる。
2. この「劣化」させた診療は、感染収束は短期間では困難であろうと思われるため、今後もしばらくの間(少なくとも1年以上)は、継続させざるを得ないであろう。
3. この「劣化」の「改善」に迅速に対応できない原因の一つは、我が国の元々の認知症診療の飽和状態・認知症診療体制の脆弱性(認知症患者の急激な増加・認知症専門医の不足など)が影響していると思われる。今後も認知症診療体制充実化施策の継続が強く期待される。
4. 認知症診療の劣化を多少とも代償して、認知症予防を実践するためには、感染が収束している(おそらく東の間の)時期に、できるだけ迅速に「生活改善療法」の指導・実践を再開・積極化することが重要であろう。一般的には、デイサービスや訪問看護・訪問リハビリの利用が「生活改善療法」の一つとして利用できることで、ケアマネージャーや訪問看護師・訪問(理学・作業)療法士の迅速かつ主体的な活躍が期待される。このためには、介護・訪問看護の現場との密接な連携と共に、国や自治体からの物質的・経営的・精神的支援の拡充が望まれる。
5. COVID-19のパンデミックは、医師臨床研修制度にも影響を及ぼしていると思われる。その他にも、各科の専門医制度やコメディカルの教育や資格取得にも影響しているであろう。福祉・介護や教育現場(保育園・幼稚園・小中学校・高校・大学・大学院)と同様に、各医療現場での努力は当然としても、臨床研修医や若いコメディカルらに対する国や各自自治体、各種関連団体などからの何らかの直接支援や支援制度の改善・拡充にも期待したい。
6. さらに、近い将来に発生するかもしれない未知の「新たな感染症」に備えて、医療保護入院が必要なせん妄を呈する症例にも対応できる医療施設(具体的には、高度医療が実施できる病床を備える精神科閉鎖病棟を有する総合病院)の整備も進めるべきであろう。

謝辞

12年間の長期に亘り、総合上飯田第一病院で、特に筆者の臨床において、膨大な仕事と多大な貢献を成して下さった公認心理師の山内彩先生に、衷心より感謝申し上げます。

COI(利益相反)

筆者は2019年に、エーザイ株式会社から講演料と執筆料を得ている。

表：

表1. 新患初診の流れ：予約制

- (1) 予め郵送しておいた家族アンケート(A4用紙5枚)の確認や追加の聞き取り調査(予約)：10分
- (2) 検査
 - ①身体計測・血圧・脈拍など：10分
 - ②尿・血液検査：15分
 - ③頭部CT検査・心電図検査：20分
 - ④CES-D：5分
- (3) 診察
 - ①問診(患者と家族から別に)：30分
 - ②神経心理検査：10分
 - ③神経学的検査：10分
- (4) 検査結果の確認・その説明・問題点の検討・精神療法・生活指導・今後の方針の相談・その他：30～60分

文献：

1. 鶴飼克行. (2018) 精神科リエゾンチーム. 日本総合病院精神医学会認知症委員会(編)：認知症診療連携マニュアル(日本総合病院精神医学会治療指針8), 117-124. 星和書店, 東京.
2. 鶴飼克行. (2013) 「認知症」および「認知症の行動心理症状」概念について. 精神医学, 55, 317-326.

「生活改善療法」とは何か？ 一多職種協働の重要性と臨床実践例の提示一

英文表題：

What is "Life Improvement Therapy"?
-Importance of multidisciplinary collaboration-

著者名：

鶴飼克行^{1,2,3}, 松井千恵^{1,3}, 加藤貴代^{1,3}, 服部しほり^{1,3}, 松岡友絵⁴

英文著者名：

UKAI Katsuyuki, MATSUI Chie, KATO Takayo, HATTORI Shiori,

MATSUOKA Tomoe

所属名：

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科 (物忘れ評価外来)
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
- 3) 総合上飯田第一病院 認知症・せん妄サポートチーム (認知症看護認定看護師)
- 4) 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科 (作業療法士・認知症予防専門士)

要約

筆者らは15年以上前から、「生活改善療法」と命名した治療法を、認知症患者やその家族に対して、老年精神科の外来 (物忘れ評価外来) で臨床実践してきた。この「生活改善療法」は、筆頭筆者のオリジナルの用語であるが、その内容は簡単で (実践の継続は難しい)、「日々の生活、すなわち、①睡眠、②食事、③運動、④知的活動、⑤社会参加 (交流・貢献) の5項目に関して、意識的に改善する計画を立てて、それらを実行せよ」ということを、患者とその家族・介護者に対して啓発・指導するとともに、「何とかしてその計画を継続できるように、患者の生活状況を踏まえて具体的に立案・工夫を凝らす治療法」である。この「生活改善療法」の実践には、多職種の協働が必要不可欠である。なぜなら、「生活改善療法」は、患者に「一つの課題」に取り組みさせるのではなく、「①睡眠・②食事・③運動・④知的活動・⑤社会参加」の5項目に関する生活上での多くの問題点を抽出して、それらをすべて改善することを要求して、その実践が達成できるように支援するためである。本報告では筆頭筆者が「生活改善療法」の着想を得るに至った経緯を述べると共に、レビー小体型認知症患者の自験例を用いて、「生活改善療法」の実践を、図表を使用して具体的に紹介した。

Keywords: 認知症、非薬物療法、生活改善療法、多職種協働、認知症予防。

緒言

筆者らは15年以上前から、「生活改善療法」と命名した治療法を認知症患者やその家族に対して、老年精神科 (以後、当科) の外来 (物忘れ評価外来) で臨床実践してきた。この「生活改善療法」は、筆頭筆者 (以後、筆者) のオリジナルの用語であるが、その内容は簡単で (ただし、実践の継続は難しい)、「日々の生活、すなわち、①睡眠、②食事、③運動、④知的活動、⑤社会参加 (交流・貢献) の5項目に関して、意識的に改善する計画を立てて、それらを実行せよ」ということを、患者とその家族・介護者に対して啓発・指導するとともに、「何とかしてその計画を継続できるように、患者の生活状況を踏まえて具体的に立案・工夫を凝らす治療法」である。

この「生活改善療法」を、患者・家族に具体的に指導することで、筆者らは患者の認知機能やQOL (生活の質) が向上することを実感しているが、この有効性を統計学的なエビデンスとして提出するには、国家規模でのデータ収集が必要であり、現実的には不可能であることが残念である。

この「生活改善療法」の実践には、多職種の協働が必要不可欠である。なぜなら、「生活改善療法」は、一つの課題 (例えば、有酸素運動・脳トレ・⑤療法など) に取り組むのではなく、「①睡眠・②食事・③運動・④知的活動・⑤社会参加」に関する多くの問題点を抽出して、それらをすべて改善することが要求されるためである。

本報告では、当科「物忘れ評価外来」で実施している「生活改善療法」を、レビー小体型認知症患者の自験例を用いて、具体的に紹介したい。

なお、筆者らが勤務する「総合上飯田第一病院 (以後、当院)」は、名古屋市北区に位置する病床数236床 (6病棟制・精神科病床無し) の二次救急指定病院である。現在 (2021年7月) の当科外来は、筆者 (認知症専門医・認知症予防専門士指導者)・「認知症看護認定看護師」1~2名・「臨床心理士・公認心理師」1名の合計3~4名によって運営されている。

また、名古屋市第一号の認知症看護認定看護師 (松井千恵) の誕生を契機に、2010年10月から (おそらく、我が国初の)「認知症サポートチーム (Dementia Support Team: DST)」の活動を開始した (2年前に、活動実態と合わせるために、「認知症・せん妄サポートチーム (Dementia-Delirium Support Team: DDST)」と改名した)。現在のDDSTには、医師1名 (筆者)・認知症看護認定看護師3名・病棟リクナーズ12名・薬剤師2名・医療ソーシャルワーカー (Medical Social Worker: MSW) 3名・作業療法士1名・管理栄養士1名・歯科衛生士1名、合計24名・7職種で構成されている。

なお、残念ながら、現在の武漢ウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック禍においては、この「生活改善療法」の十分な実施は不可能となっている¹⁾。

I. 症例提示

提示する患者・家族から、発表と論文化の同意を得ている。また、匿名性確保に配慮して、個人が特定されないように細部を改変する。さらに、「生活改善療法」の全体像を把握できるように、他の症例で実施した内容も少し組み込んで、症例を修飾する。

症例A：男性、70歳前半

【成育歴・家族歴】

大きな病気もせずに成長。大学時代に空手道黒帯を取得し、国体出場経験あり。某有名企業に就職し、結婚して子供二人 (息子・娘) に恵まれる。子供らは共に結婚して独立するも近隣に在住、孫は4人。定年退職後は、妻との二人暮らし。

【既往歴】

3年前、B市民病院・脳神経内科にて「パーキンソン病 (PD)」と診断された。その他、特記すべきものなし。

【現病歴】

50歳頃から、睡眠中に頻回に大声を上げるようになった。ある晩、妻が心配して起こしたところ、「犬に咬まれる夢を見た」とのことであった。X-5年頃から、数十秒間、右手が震えるようになった。

X-3年、B市民病院・脳神経内科を受診し、MIBG心筋シンチグラフィなどの精査が実施されて、「PD」と診断された。L-Dopaが処方された。

その約半年後、「電信柱に人がぶら下がっている」「隣の家が火事だ」「壁にローマ字が書いてある」などの幻視を認めるようになった。さらに、「泥棒が入ってきた」と言いつつ、木刀を振り回して暴れるなどの異常行動も認められるようになった。

ある日、「火事だー」と叫びながら、裸で家から道路に飛び出した。

困り果てた娘が、友人から当科の評判を聞き、B市民病院の主治医に相談した。その結果、X年、妻と娘と共に当科を初診した。

【現症】

小刻み歩行で入室。礼節は十分に保たれていたが、声が小さくボンボンと喋る。流涎が著明であった。

血圧・脈拍は正常。神経学的には、右優位の著明な筋固縮を認めた。振戦やすく足も認められた。これらの著明なパーキンソンニズムは、幻視・異常行動のために、L-Dopaを含むすべての抗パーキンソン病薬が中止されていたためと思われる。

【初診時の前医 (B市民病院) 処方】：抑肝散、クロナゼパム、リバスチグミン4.5mg / 日。

患者は、「もう生きていくのが苦痛です」「この姿を子供たちには見せたくない」と訴えた。

介護保険は「要介護2」の判定が下りていたが、利用していたデイサービスでトラブルを起こしたことがあり中断していた。

【検査所見】

血液生化学的検査：特に異常なし。

尿検査：特に異常なし。

心電図検査：特に異常なし。

頭部MRI：大脳白質の軽度の虚血性変化を認めた。

MMSE (Mini-Mental State Examination)：22 (注意障害・構成失行・小字症のため失点)。

立方体模写：指示の理解は十分だが、極めて歪な四角形を描画したのみ。

【診断】

パーキンソンニズムとREM睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) を伴う「レビー小体病 (レビー小体型認知症: Dementia with Lewy bodies: DLB)」

【治療 (薬物療法と生活改善療法)】

【薬物療法】：認知機能障害・幻視に対して・ドネペジルを徐々に増量した。同時に、著明なパーキンソンニズムに対してL-Dopaを主とした抗パーキンソン病薬を徐々に再開した。その結果、当科での処方薬とその一日用量は概ね以下ようになった。

ドネペジル10mg、L-Dopa 600mg・カルビドパ・エンタカポン合剤、ゾニサミド25mg、ロチゴチン、ドロキシドパ、ルビプロストン。

【生活改善療法】：薬物療法と共に、身体状況と生活状況の把握を行い、「生活改善療法」の啓発・計画・指導を行った。表1に、一般的な「生活改善療法」の手順を示す (表1)。

【生活改善療法】のオリエンテーションに際し、当科で使用しているパンフレットの幾つかを図1 (図1-①から図1-⑤) に示す。

なお、これらのパンフレット類や教本など (図1、図2、図3、図4) は、各職種によって、随時アップデートされている。提示症例の状況に合わせて実施できた本症例特有の「生活改善療法」については、次項に記載する。また、これ以降の「経過」については、本報告の目的には不要であるため、省略する。

II. 提示症例における問題点と「生活改善療法」の実際**II-1. 睡眠**

夜間の睡眠は取れていたが、昼間にウトウト眠ることが多かった。また、妻はRBDを心配していた。しかし、「RBDによる自傷他害の危険性はない」と判断し、妻に「RBDが起きても、心配する必要はない」旨の説明をするとともに、RBDのための処方と推測される半減期の長いフロナゼパムを中止した。

一時的に「寝つきが悪い」と訴えたため、「毎朝の日光浴と体操・ストレッチ運動」を義務化するとともに、ラメルテオンを処方したが、まもなく不要となった。

また、昼寝をさせないようにするために、運動主体のデイサービスを開始し、徐々に回数を増やした。さらに、介護保険の区分変更申請を行って「要介護3」となり、これを契機に、訪問看護と訪問リハビリテーション、介護士 (ヘルパー) を導入した。また、鍼灸保険治療に同意して「訪問マッサージ」も行うこととなった。

II-2. 食事

妻が食事を作っており、娘も時々来て作ってくれるとのことであった。日々の食事内容が、バランスのとれた食事であるかどうかを管理栄養士がチェックして指導を行った。当初は飲み込みが悪かったため、言語聴覚士に「嚥下機能評価」を依頼し、同時に「嚥下機能訓練」が実施・指導され、管理栄養士が作成した「簡単レシピ集」や「摂食嚥下障害の教本」が贈呈された (図2、図3)。

また、食欲不振があった際には、口腔内観察で汚れが目立ったため、歯科衛生士に「口腔衛生管理 (口腔ケア)」とその指導を依頼するとともに、「半消化態成栄養剤」を一時的に処方した。

II-3. 運動

「毎日の散歩と体操・ストレッチ」を義務化し、その記録日誌を診察毎に提出させて指導するとともに、運動主体型のデイサービスを増やし、訪問リハビリテーション・訪問マッサージを導入したことは、すでに前述した。「上飯田ストレッチ体操冊子」を贈呈するとともに(図4)、ラジオ体操・ストレッチ体操などの市販のDVD購入を勧めた。

嚥下障害の予防のために、毎日の喉・発声訓練を課した。幸いカラオケが好きだったため、友人や妻とのカラオケや御風呂での歌唱を勧めた。また、読書も好きだったため、古典や百人一首・万葉集などの大声での朗読も奨励した。前述の「摂食嚥下障害の教本」(図3)の熟読・実践の指示は言うまでもない。ケアマネージャーには「訪問リハビリテーション」での「咽頭喉頭機能訓練」の追加実施も依頼した。

II-4. 知的活動

訪問看護師・理学療法士・マッサージ師・介護士・デイサービスのスタッフ・友人らとの会話を奨励するとともに、幸い元来の知的能力が高かったため、ラジオやTVでの新しい外国語習得への挑戦(ドイツ語を選択)を勧めた。薬物療法と生活改善療法で全身状態や認知機能が改善した後は、SNS(social networking service)で見知らぬ相手との囲碁・将棋なども始めた。

II-5. 社会参加

状態の改善後は、友人とのカラオケ(「画面の文字が突然に消える・歪む」などのDLB症状にはめげないように励まし)、妻と喫茶店や買い物、図書館に行くなど、ある程度の社会性は維持されていた。自宅の庭で家庭菜園もしていたため、「ついでに、自宅近隣の道のゴミ拾いや草むしりをしてはどうか」と提案した(「どのくらい実施したか」は追求せず、不明)。

また、「地域包括支援センター(名古屋市では「いきいき支援センター」と公称)などが主催する「各種教室」への参加、当院で年2回のペースで開催している「レビー小体型認知症サポートネットワーク(DLBSN)・愛知」の交流会への参加なども勧めた(図5)。さらに、当法人(社会医療法人愛生会)や当院が主催する各種イベントを紹介し、積極的な利用を促した(表1、図6)。

なお、上記の「DLBSN」とは、DLBの発見者である小阪憲司(筆者の御師匠様の1人)が創設した全国的な組織で、DLB患者家族だけでなく、行政・医療・福祉関係者など様々な職種・立場の方々に参加し交流ができる。現在、全国20か所に支部的な組織(エリア)があり(総顧問:小阪憲司)、各エリアがそれぞれ代表と顧問のもとに独立的に活動を行っている²⁾。ただし、2021年7月現在は、武漢ウイルス感染症パンデミックのため、極めて限定的な活動しかできていない状態となっている。

II-6. その他

(1) デイサービス再開

以前にデイサービスでトラブルを起こし中断していたことは前述した。このため、デイサービス再開には抵抗感を示していたが、筆者が「デイサービスで新しいガールフレンドを見つけて来て」と言ったところ、隣で聞いていた妻も娘も笑いながら「その提案に賛成」した。その後、運動型のデイサービスの再開に至ったこと、徐々にその回数を増やしたことも、前述したとおりである。

(2) お風呂(入浴)

パーキンソンズムが著明なときには、お風呂に入ることを嫌がっていた。運動型デイサービスでは、「入浴介助」のサービスは受けられなかったため、妻も娘も困っていたが、二人の孫娘(大学生と高校生)が交替で一緒に入って、背中を流してくれるようになった。この後は、「お風呂の時間が待ち遠しい」「幸せで、嬉しくて」とのことであった。

III. (思弁的) 考察

III-1. 筆者は、なぜ「生活改善療法」を思い付き、実践を始めたのか?

平成生まれの若い医師には信じ難いことかもしれないが、筆者が医師になった昭和の終わり頃は勿論のこと、認知症を自分の専門とした新世紀の初め頃(1999年頃)でも、我が国の医療界ですら(認知症診療の専門家ですら、少数の例外を除き)「認知症は脳にアミロイドなどの異常蛋白が蓄積して生じる不治の病であり、進行性で認知障害の改善は見込めない」と、当然のように思い、そう発信していた。

しかし、筆者は臨床実践を重ねるうちに、認知症患者に共通する「生活パターン」が感じられるようになった。「認知症には、生活習慣の発症因子が大きいのではないか?」と思うようになったのである。それを「確信的な思い」に変えたのが、40歳前半で発症したと思われる某患者の診療であった。その患者の臨床経過は以下である(20年以上前の症例であり、公開の同意を得ていないため、次の段落に超簡略化して「匿名性確保のため細部を改変して記す。患者はCと呼ぶことにする)。

C(初診時:46歳、女性)は某芸術大学を卒業後、すぐに結婚し専業主婦となり出産した。夫は有名企業の中間管理職で早朝に出勤し深夜に帰宅。子供は中学・高校と進学校受験して有名大学に入学後、研究に没頭して早朝から深夜まで研究室にあり、Cには夫・子供とゆっくり会話する機会・余裕がほぼなかった。Cは結婚後に夫の勤務地に引っ越して以来、元来の外出嫌いのため、ほぼ一日中自宅に籠っており、約20年の間に新しい友人は一人もできなかった。また、太陽に当たることを避けて(肌の日焼けを嫌う)、唯一の外出である買い物にも、帽子・サングラス・長袖の衣服・日傘を常用していた。独りだけで過ごす日中は、家事以外は、好きなピアノ曲を日に10時間以上弾いているという毎日であった。Cには認知症の家族歴は無かったが、40歳前半で、「物忘れ」が始まった。筆者への初診時には、すでに認知症レベルのアルツハイマー病(Alzheimer disease: AD)で

あった。

この症例を経験し、筆者が感じた印象は、「この生活は、本人だけのせいではないかもしれないが、異常である。」「この異常な生活そのものが、40歳前半で遺伝歴のないAD発症という異常事例を惹起したのではないか?」というものであった(患者本人は、診察時の言動や視診・問診からは、精神的にも身体的にも異常性を感じない普通の成人女性)。この印象に基づき、詳しい問診で以下を確認した。「早朝出勤し深夜帰宅する夫や子供を受動的に待ち、その後家事片付けをする生活で、まともな睡眠を取っていない」、「自分一人だけの食事は適当なものであった(夫や子供は外食も多かったが、本人は外出嫌いで外食もしない)」、「運動は苦手・嫌いで、全くしない」、「家族以外との会話は、約20年間ほぼ皆無」、「地域の社会的活動・交流には全く関与しない」、「同窓会などにも参加したことがない」、「選挙にすら行かない」、「知的活動は、毎日10時間以上弾いているピアノぐらいで、他の趣味は一切ない」、「ピアノは好きな曲を繰り返し弾くだけで、新しい曲には挑戦しない」。

上記症例を特に貴重な経験として、他にも多くの臨床経験を積み重ねて、筆者は徐々に、例えば以下の様な思いを持つようになった。すなわち、「認知症予防に効果があるとされる飲食物(例えば、赤ワイン)だけを多く摂っていても、認知症の予防効果はない(に違いない)」、「認知症予防に効果があると言われる知的活動(例えば、ピアノ演奏)も、上手な人が得意なことをどれだけやっても意味はない」、「マンネリ化した運動では、認知症の予防効果はほとんどないだろう」などと思うようになり、「認知障害は基本的に生活習慣病である」との持論に至り、「生活改善療法」という用語を考案して、患者家族に指導するようになった。ちなみに、これは某旧帝国大学の某教授が、「簡単な計算問題を解くことは、脳機能画像上では、難しい問題を解くよりも活発化する」という内容の研究結果を発表されて、一世を風靡した頃のことである。

III-2. 「生活改善療法」の5項目の原則について

筆者が考案した「生活改善療法5項目の原則」を以下に紹介したい。ただし、前述したように、エビデンスとしては「最低レベル」であることは、言うまでもない。

(1) 「睡眠」の原則

- ①規則正しく、早寝早起き
- ②毎日7時間以上の睡眠
- ③昼間に太陽に当たる
- ④暖かくして寝る
- ⑤正しい姿勢で眠る(ただし、寝返りはやむを得ない)

(2) 「食事」の原則

- ①なるべく多種食材を心掛けて自炊する(毎日ファストフード・外食は駄目)
- ②「和食」中心で
- ③油っこいもの・砂糖過剰・塩分過剰は避ける
- ④お酒は適度に嗜む
- ⑤「まごはやさしい」(まめ・豆類、ごま・穀類、わかめ・海藻類、やさしい野菜、さかな・魚、しいたけ・茸類、いも・芋類)で

(3) 「運動」の原則

- ①嫌々やらない・前向きに
- ②まず関節・筋肉を柔軟にストレッチ
- ③頭・喉・上肢・体幹・下肢を、それぞれ意識的に動かす体操を
- ④筋肉量・骨量が維持できる程度にラジオ体操は真面目に(手を抜かない)
- ⑤散歩・ジョギングはうっすら汗をかく程度に(雪や台風の日を除く)
- ⑥マンネリでは効果薄い

(4) 「知的活動」の原則

- ①嫌々やらない・前向きに
- ②新しいことに挑戦する(簡単なことでも)
- ③ちょっと難しいことに挑戦する
- ④人間関係が要る活動を(「独り遊び」は効果薄い)
- ⑤競争が要る活動(会話・囲碁将棋カードなどの対人ゲームなど)
- ⑥感動すること・笑えること

(5) 「社会参加」の原則

- ①ウジウジやらない
- ②人間関係を嫌がらない・避けない・勇気をもって
- ③できることは自分でやる(主体的に)
- ④できないことは迷わず助けてもらう(人間は独りでは生きられない)
- ⑤多少ボケようが、近隣・地域・国家に貢献する「心意気」を

おわりに

当科で臨床実践している「生活改善療法」の実際を、自験症例を提示して、図表を中心にして記述した。

この「生活改善療法」は、基本的には診察毎に実施する必要がある。なぜなら、普通の人は(私自身も含めて)「怠け者」であり、絶えず「意識的に」自分の気持ちを高めようとしていないと、「モチベーションの維持は困難」であるのが常態と言えるからである。

しかし、「生活改善療法」の指導(の繰り返し)には、多大な手間と時間を必要とする。現実の医療現場では、「生活改善療法」を真面目に実施指導すればするほど、「診療報酬上の問題」「医療従事者の働き方改革の問題」に直面することは必至である。我々臨床医は、理想と現実のはざまで、妥協点を探りながら、日々実践していかねればならないが、これは本報告の目的とは異なる問題なので、今回はこれ以上言及しない。

総合上飯田第一病院

上飯田
リハビリテーション病院

上飯田クリニック

介護福祉事業部

愛生会看護専門学校

各種活動

論文・抄録

医師だけでなく、すべてのメディカルスタッフや介護福祉関係者の方々に、筆者らの信じる認知障害に対する治療戦略の理解と、「試しに実施してみよう」という興味と意思とを共有していただけることを切に願ひ、祈っている。

この実践報告の一部概要は、横浜で開催(Webハイブリッド形式)された第10回日本認知症予防学会学術集会(浦上克哉大会長、内門大丈副大会長、鈴木正彦副大会長)において、2021(令和3)年6月24日(木)、口演11-6において発表した。

謝辞

当院の外来およびDDSTメンバー・各病棟スタッフ・薬剤師・医療福祉相談室(物忘れ相談室)スタッフ・リハビリテーション科スタッフ・管理栄養士・歯科衛生士を始め、放射線科・検査科・医事課など、多くの方々の日々の御協力と御尽力に感謝します。

COI(利益相反)

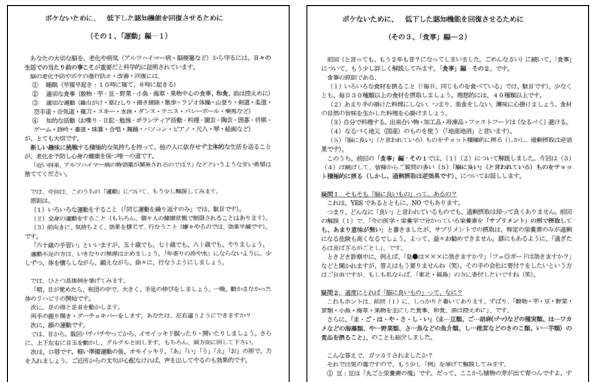
筆者は2020年にエーザイ株式会社から講演料を得ている。

文献

- 1) 鶴岡克行. (2020) 新型コロナウイルス感染症のパンデミックは認知症診療をどう変えたか? -総合上飯田第一病院・老年精神科での経験- 日本認知症予防学会雑誌, 10, 28-32.
- 2) レビー小体型認知症サポートネットワークHP: レビー小体型認知症サポートネットワーク -HOME- (dlbsn.org)

図1. 「物忘れ評価外来」のパンフレットの幾つかと当科待合室の風景

①生活改善療法の説明用パンフレット(2種類を提示) 筆頭著者が2005年から作成を始めて、現在も配布している。



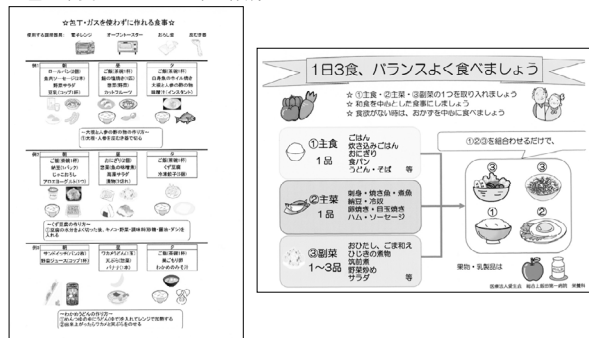
②運動のパンフレット(2種類を提示) 理学療法士らが2010年に作成したもの



方法: 手を振りながら足踏み
回数: 50回×2
目的: 上下肢筋を中心とした全身筋使用

方法: 足を後ろへ振り上げる
回数: 50回×2
目的: お尻の振り上げ体操

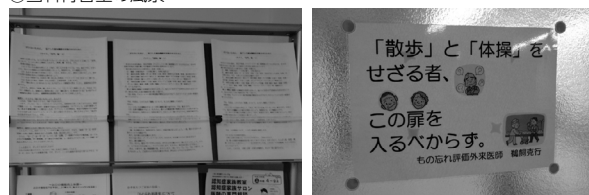
③食事のパンフレット(2種類を提示) 管理栄養士らが2010年に作成したもの



④舌と顔と喉の運動のパンフレット 歯科衛生士が2011年に作成したもの



⑤当科待合室の風景



右: 当科診察室のドアに貼られているポスター
当科の診察室のドアに貼られた「散歩と体操をせざる者、この扉を入るべからず」の文言は、古代ギリシア時代(紀元前387年)に、プラトンが開設した学園「アカデメイア」の門に掲げられていた「幾何学を知らぬもの、くぐるべからず」に因りんだ。

左: 当科待合室のパンフレット類の配布用の棚
患者家族は、一部の書籍などを除き、どの資料やパンフレット類も自由に持ち帰ることができる。

図2. 「簡単レシピ集」(例) 管理栄養士らが、2019年から3か月毎に1レシピずつ作製を開始した。栄養科監修 頑張りない逸品レシピ



図3. 「摂食嚥下障害について」の教本

言語聴覚士・摂食嚥下障害看護認定看護師・歯科衛生士・管理栄養士らが協同して、2017年に作製した。以降、2019年6月に改訂、2020年2月に改訂されている。25ページの分量がある製本で、嚥下の仕組み・食事の際の注意点・嚥下障害の防止法・嚥下障害時の対策・口腔衛生管理・具体的な調理法・誤嚥しやすい食品と対策など、細かく説明がなされている。



図4. 「上飯田ストレッチ体操冊子」(例)

理学療法士・作業療法士・言語聴覚士らが、2019年から3か月毎に1つずつ作製を開始した



図5. 「レビ小体型認知症サポートネットワーク (DLBSN)・愛知」の交流会の風景

当院 (総合上飯田第一病院) の大会議室で開催している。右はその案内用のパンフレット



図6. 当法人 (社会医療法人愛生会) や当院が主催する各種イベントの風景
①「愛ちゃん健康倶楽部」の風景



左：一般の人が無料で自由参加できる。ストレッチ体操中
右：「物忘れ相談プログラムMSP」・「TDAS (ADASをタッチパネル化したもの)」・「物忘れトレーニング」を実施中。(日本光電工業 (株) 製)

②「愛ちゃんカフェ」の風景
申込制で毎月一回実施 (毎回ほぼ無料)



③「かみいいだ寄席」の風景
名古屋大学・落語研究会とのコラボレーション。右はその案内パンフレット



④「上飯田マジックショー」の風景
名古屋大学・マジック研究会 (OB) とのコラボレーション



表1. 「生活改善療法」の一般的な手順

1	表1. 「生活改善療法」の一般的な手順
1	<p>表1. 「生活改善療法」の一般的な手順</p> <p>1. 生活改善療法の実施方針 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>2. 生活改善療法の実施計画 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>3. 生活改善療法の実施体制 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>4. 生活改善療法の実施方法 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>5. 生活改善療法の実施評価 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p>
2	<p>2. 生活改善療法の実施計画 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>3. 生活改善療法の実施体制 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>4. 生活改善療法の実施方法 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>5. 生活改善療法の実施評価 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p>
3	<p>3. 生活改善療法の実施体制 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>4. 生活改善療法の実施方法 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>5. 生活改善療法の実施評価 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p>
4	<p>4. 生活改善療法の実施方法 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p> <p>5. 生活改善療法の実施評価 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p>
5	<p>5. 生活改善療法の実施評価 (生活改善の目的・目標、実施の目的、実施の範囲、実施の主体、実施の方法、実施の時期、実施の評価)</p>

高齢者の原発性副甲状腺機能亢進症における身体症状と精神症状

—認知障害の特徴および疼痛発生機序について—

Two cases of primary hyperparathyroidism in elderly patients presenting with various physical and neuropsychiatric symptoms -special references to the characteristics of cognitive impairment and pain generation mechanisms-

総合上飯田第一病院 老年精神科
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
鶴飼克行

【抄録(日)】

副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の高齢 2 症例を提示し、それらの臨床症状と認知障害の所見、腺腫の外科的切除後の経過などから、PHPT の病態や臨床症状の特徴について考察した。その結果は以下の如くであった。(1) PHPT 自験 2 症例では、副甲状腺腺腫の外科的切除後の認知機能は、身体症状や精神・神経症状と同様に、大幅に改善した。(2) PHPT の認知障害の特徴は、アルツハイマー病に類似はしているが、特に注意力の低下が目立った。(3) 生化学型 PHPT における疼痛発生機序の更なる解明が待たれる。

【抄録(英)】

Two cases of primary hyperparathyroidism (PHPT) caused by adenoma of the parathyroid gland involving elderly individuals are presented. Based on the patients' physical and neuropsychiatric symptoms, cognitive impairments, and postoperative courses, I discuss the pathophysiology and the characteristic clinical symptoms of PHPT. The following results were obtained: 1) In our two cases of PHPT, patients' cognitive functions, as well as physical and neuropsychiatric symptoms, improved significantly after the surgical resection of parathyroid adenoma. 2) Although the cognitive impairments caused by PHPT are similar to those seen in Alzheimer's disease, the impairment of attention is particularly marked. 3) The mechanisms of pain of biochemical PHPT should be further elucidated.

はじめに

原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) とは、副甲状腺に生じた腺腫・癌・過形成のどれかが、副甲状腺ホルモン (PTH) を過剰に分泌することにより、身体および精神・神経系に様々な症状を呈する内分泌性の疾患であるが、その原因は一部の遺伝性の場合を除き不明である^{2, 5, 6)}。組織病理学的には腺腫が大部分 (80%以上) を占める。臨床症候学的に3つの亜型に分類されており、主に腎臓や膀胱に結石が生じるタイプは腎結石型、骨病変を主とするタイプは骨型、腎結石や骨病変がなく生化学的検査で見られるタイプは生化学型と称され、一般的には生化学型で発症し、次第に腎結石型や骨型を呈するようになる^{2, 3, 6)}。早期に当たる生化学型の段階でも、様々な身体症状 (頭痛、口渇、吐き気、食欲低下、便秘など) や、精神・神経症状 (焦燥感、意欲低下、易疲労感、筋力低下など) を呈することが知られている。よって、生化学型 (早期段階) においては、精神・神経症状を呈した場合は当然として、主に身体症状を呈した場合であっても身体症状症 (somatic symptom disorders) を疑われて、精神科に紹介・受診されることも十分にあり得るので、我々精神科医は、たとえ稀な疾患ではあっても、PHPT をも考慮した慎重な診療が求められる。

今回、筆者の勤務する総合上飯田第一病院の老年精神科外来 (「物忘れ評価外来」) で、最近の3年間に経験した2例の副甲状腺腺腫によるPHPTの症例の臨床症状と認知機能低下の特徴、腺腫の外科的切除術後の経過について、文献的な検討を含めて報告する。

I. 症例提示

それぞれの患者と家族から論文の承諾を得た。また、匿名性確保に配慮し、要旨に影響がない範囲で細部を改変した。なお、症例1の一部の概要は、すでに文献12として他誌にて発表したが、今回は本稿の考察目的に必要な詳細なデータを、追加して記載してある。また、症例2は未発表の症例である。症例1・症例2の要点を、表1にまとめた (表1)。

(1) 症例1 (70歳代前半, 女性)

【初診時主訴】

本人: 両下肢のしびれと発作性の疼痛、動悸、焦燥感、意欲低下、食欲低下
家族: 物忘れ、易怒、被害的な思考

【生活歴】 結婚後から専業主婦。子供二人。夫と娘家族との6人暮らし。飲酒歴なし。

【既往歴】 両下肢の痺れ・疼痛は、A総合病院の整形外科にて「脊椎管狭窄症」による症状と診断され、活性型ビタミンD製剤が処方されていた。動悸・

焦燥感・意欲低下に対して (と推測される) エチゾラムとスルピリドが処方されていた。

【現病歴】 200X-1年、頻回の物忘れや易怒性が認められるようになった。200X年、心配した家族に説得されて、当科 (老年精神科) を初診した。本人も多少の物忘れを自覚してはいたが、主訴は物忘れではなく、すでに他院にて治療継続中の両下肢の痺れ・発作性疼痛などの身体症状や、焦燥感・意欲低下などの精神症状であった。

【現症】 スムーズな歩行で入室した。客観的な神経学的な異常は特に認められなかったが、両下肢のしびれや足底部の知覚低下を訴えた。血圧・脈拍は正常。

【検査所見】 血液学的検査では、甲状腺ホルモン、梅毒反応 (TPHA)、ピタミンB群、カルシウム (Ca)・無機リン (Pi) などの電解質を含めて、特に異常を認めなかった。頭部MRI検査、頸部超音波検査、心電図検査でも、特に異常は認められなかった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は23点 (見当識-2・注意-4・再生-1)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) は21点 (視空間機能-2・注意-2・言語-2・遅延再生-3・見当識-1、教育年数で+1) で、立方体模写や時計描画テストは概ね正常であった。

【診断】 軽度認知障害 (MCI)

【経過】 生活改善指導と精神療法を主として治療を開始したが、家族からアルツハイマー病の認知症治療薬であるドネペジルの処方への強い希望があり、患者本人もドネペジルの処方を希望した。改めて、適応外使用と副作用の可能性についての説明と同意を得て、ドネペジルの処方を開始した。しかし、その後もMMSEの改善は認められなかった。

当初初診から約3か月後、腰から両下肢に及び広範な激痛のために、整形外科の主治医が勤務するA総合病院に入院し・精査されたが、約1週間で症状が自然軽快し、「原因不明」のまま退院となった。その後も、これまでの訴えの他に、頸部痛、両手指の痺れ、臀部の痺れ、数時間持続する夜間の両下肢の激痛などの身体症状が頻りにあり、その度に整形外科の診察を受けていたが、毎回やはり「原因不明」とのことであった。これらの痛みに対して、非ステロイド抗炎症薬やアセトアミノフェンが処方されたが、「全く無効」とのことであった。

このような整形外科的な症状以外にも、舌や両手指のチクチクした痛み (針で刺されるような)、夕方から就寝時にかけての両下肢の痒み、水を使うと生じる両手指の激痛 (炊事ができない) などの症状を認めたため、「舌痛症・burning mouth syndrome」「むずむず脚症候群・restless-leg syndrome」「中枢神経障害性疼痛・central neuropathic pain」「中枢神経障害性痒疹・central neuropathic itching¹¹⁾」などの可能性を疑った。かかりつけ医処方の向精神薬の服用中止を指示すると共に、診断的治療として、プレガバリン・プラミペキソール・クロナゼパムを順次処方したところ、症状は半分程度に緩和されたが、満足するまでの効果は得られなかった。さらに膠原病や脊髄疾患の可能性も考慮し、脳神経内科にもコンサルトしたが、様々な自己抗体の測定結果はすべて陰性で、脊椎・脊髄MRI検査でも明確な所見に乏しく、「膠原病や脊髄疾患は否定的で、原因不明」とのことであった。

200X+3年、定期的血液検査にて、軽度の高Ca血症 (10.7 mg/dl、正常値8.7~10.3)・低Pi血症 (2.2 mg/dl、正常値2.5~4.7) を認めた。PTH-intactを測定したところ、97 pg/ml (正常値14~72) と、やや高値であった。以上の所見からPHPTを疑い、内分泌内科にコンサルトした。頸部造影CT検査が実施されたところ、左上副甲状腺の腫大が検出された。直ちに甲状腺外科に入院して、左上副甲状腺摘出術が行われた。術後の経過は順調で、切除標本の病理診断は「副甲状腺腺腫」であった。術後、血清Ca・Pi・PTHの値は正常化した。

【術後の経過】 外科退院の約1か月後の当科外来の診察では、患者はこれまでの苦しみから解放された喜びを語った。「これまで『歳のせい』と言われてきた症状が消えました」「体中の痛み・痒み・イライラ・発汗、すべての症状がほとんど無くなりました」「水を使って炊事ができるようになりました」とのことであった。

さらに約1年後の診察で、夜間の発作性の両下肢の激痛も出現していないことを確認した。また、MMSEは23点から27点 (注意-2・理解-1)へ、MoCAは21点から25点 (視空間機能-1・注意-2・言語-2・遅延再生-1、教育年数で+1)へと、認知機能もかなり改善していた。プレガバリン・プラミペキソールを徐々に減量・中止としたが、疼痛の再発は認められていない。

(2) 症例2 (80歳代前半, 女性)

【初診時主訴】 本人: 物忘れが気になる

【生活歴】 子供は一人いるが結婚して独立。夫が死去して現在は独居生活。飲酒歴なし。

【既往歴】 8年前に狭心症を起こしステント挿入術後、循環器内科からアスピリンとプロトンポンプ阻害薬が処方されていた。造影剤禁忌 (ショックの既往あり)。また、頸部痛・腰痛・両膝痛があり、整形外科にて活性型ビタミンD製剤が処方されていた。また、不眠に対してアルプラゾラムも処方されていた。

【現病歴】 200X-1年に夫が死去してから、憂鬱な日々が続くようになった。物忘れが多くなったことを自覚したため、200X年当科を初診した。

【現症】 補助車を使いながら、一人でスムーズに入室。神経学的な異常は特に認められなかった。血圧・脈拍も正常。

【検査所見】 血液学的検査では、甲状腺ホルモン、Ca・Piなどの電解質を含めて、特に異常を認めなかった。頭部MRI検査では、海馬がやや萎縮し、虚血性の白質変化も認められた。頸部超音波検査・心電図検査では、特に異常は認められなかった。MMSEは20点 (見当識-2・注意-4・再生-3・理解-1) で、立方体模写や時計描画テストは概ね正常であった。Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-J

cog)は12.6であった。

【診断】 MCI

【経過】 生活改善を指導して、介護保険の申請を行ってデイ・サービスの利用を勧めた。その後の当科診察中の話題は、腰痛・膝痛・両上肢痛などの体の痛みが多く、この他にも、肩こり、後頭部の違和感、著しい疲労感・意欲低下、理由無く泣けてくる、文字を書く時に鉛筆が震えるなど、多くの不定愁訴を訴えた。ラクナ梗塞に対するニセルゴリンに加えて、デュロキセチン・亜鉛含有製剤(ポラブレジン)の投与を試みたが、明確な有効性は見られず、MMSE・ADAS-J cogの点数の改善もなく、漸次中止した。

200X+1年の定期的血液検査にて、軽度の高Ca血症(10.8 mg/dl、正常値8.7~10.3)を認めた(Piは3.0 mg/dlで正常、正常値2.5~4.7)。整形外科で処方中のビタミンD製剤の影響の可能性はあったが、PTH-intactを測定したところ、198 pg/ml(正常値14~72)と異常高値を示した。以上の所見から、PHPTを疑ったが、造影剤禁忌であり・高齢でもあるため、直接に内分泌外科に手術適応をコンサルトした。頸部MRI検査が実施され、左上副甲状腺の腫大が検出された。甲状腺外科にて患者・家族との十分な話し合いが行われ、左上副甲状腺摘出術が実施された。術後の経過は順調で、切除標本の病理診断は「副甲状腺腺腫」であった。術後、血清Ca・Pi・PTHの値は正常化した。

【術後の経過】 外科退院の約1か月後の当科外来の診察では、患者はこれまでの苦しみから解放された喜びを語った。「意欲が出て、家事も楽にできるようになりました」「両手の痛みはすっかり消えました。腰痛もかなり改善しました」「長距離も歩けるようになりました。病院に来るにも今までのようにタクシーを使わずに歩いて来れました」「字が楽に書けるようになりました」とのことであった。その3か月後の診察では、MMSEは20点から27点(見当識-1・再生-2)、ADAS-J cogは12.6から9.0となり、さらに3か月後(200X+2年)のADAS-J cogは8.3になり、認知機能にもかなりの改善が認められた。

II. 考察

1. 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の疼痛の機序

PHPTの身体症状としては、筆者が参照した内科学・外科学の教科書には、「非特異的な症状が多い」とされ、例えば、易疲労感・脱力・多尿・口渇・悪心・便秘などが記載されている。しかし、生化学型(早期段階)での全身性の強い疼痛については記載されていない¹⁾。文献を検索したところ、類似の症例報告は1例のみ存在したが、この類似症例の痛みは「神経障害性ではなく、明らかな骨病変は無いが、骨痛による全身痛」と解釈されていたが、その根拠は記載されていない⁸⁾。

症例1の疼痛の多くは「中枢神経障害性疼痛」と似ているが、副甲状腺腺腫の切除後に比較的速やかに疼痛が改善・消失していることから、これまでに報告のある器質的な中枢神経障害性疼痛(例えば、脊髄損傷後・脳梗塞後・神経変性疾患性など)とも異なっている¹⁰⁾。PHPTで生じる疼痛・搔痒の機序が解明されることに期待したい^{11,12)}。

2. 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の認知障害

PHPTでは認知機能が低下するのであるか? PHPTと認知障害の文献を網羅して検討された最近の論文では⁴⁾、PHPTと認知機能低下の関連性を示唆する報告はあるものの^{7,9)}、質の高い研究が少なかったために、明確な証明には至らなかったようである。しかし、自験症例の臨床経過から見れば、PHPTと認知機能低下には、明らかに関連があると思われる。PHPTは比較的稀な疾患であり、PHPTと認知障害の関連性についての調査の困難さは容易に想像できるが、アルツハイマー病などの器質性の認知症疾患の可能性や影響が少ないMCIレベルの高齢者のPHPT症例を対象を絞った調査が実施できれば、PHPTと認知障害の関連性の解明は可能となるであろうと期待される。

PHPTの認知障害の特徴は、僅か自験2症例からの印象であるが、アルツハイマー病と類似はしているが、注意力低下がより目立つようである。

3. 電解質が正常でも臨床症状を呈する原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT)

自験2症例ともに、初診時の一般血液生化学的検査では、Ca・Pi・ALP(alkaline phosphatase)などの値は正常範囲内であった。しかし、初診時にすでに存在していた多くの臨床症状が、外科的切除後に速やかに改善・消失したことから、電解質が正常の時期でも、すでに副甲状腺腺腫が存在して、高PTH血症の状態であったと考えられる。ビタミンD製剤やCa製剤の副作用による高Ca血症でも様々な身体・精神・神経症状を呈することから、「高Ca血症」が直接に、身体・精神・神経症状を惹起することは明らかだが、PTH自体か、あるいは副甲状腺腺腫・PHPTに関連する何らかの未知の生理活性物質が、直接的に身体・精神・神経症状を惹起することもあり得る。つまり、過剰なPTH、あるいは、未解明のPHPT関連生理活性物質が、骨に作用するだけでなく、身体・精神・神経系に何らかの機序で、広く作用する可能性が否定できない^{11,12)}。これらの機序は当然ながら不明であり、近い将来において、その真偽や機序の解明が期待される。

なるべく早い段階でPHPTを発見するためには、生化学型PHPTの特徴を認識する必要がある。軽度の電解質異常も見逃すことなく原因を追究する臨床姿勢も大切である。神経症的な性格から不定愁訴を訴える患者が多いのは確かだが、場合によっては、たとえ電解質が正常であっても、PTHを測定することもあるかもしれない²⁾。

おわりに

1. 一般の定期的診察や検査においても、軽度の異常所見を軽視することなく、細心の注意を払っての診療を心掛けるべきである。
2. PHPT自験2症例では、副甲状腺腺腫の外科的切除後の認知機能は、

身体症状や精神・神経症状と同様に、大幅に改善した。

謝辞

筆者は2018年に、エーザイ株式会社から講演料・執筆料を受けている。内分泌性疾患や甲状腺腫瘍などの診療で日々お世話になっている当院(総合上飯田第一病院)の山本由紀子先生(内分泌内科)と加藤万事先生(甲状腺外科)に感謝します。

【文献】

- 1) Banderia F., Cusano N.E., Silva B.C., et al. : Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58; 553-561. 2014.
- 2) Bilezikian J.P. : Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabo*, 103 (11); 3993-4004. 2018.
- 3) 古屋 舞, 池田達彦, 澤 文ほか : 高齢者の原発性副甲状腺機能亢進症の臨床的検討. 内分泌甲状腺外科学誌, 31 (3); 219-222. 2014.
- 4) Lourida I., Thompson-Coon J., Dickens C.M., et al. : Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One* 10 (5); e0127574. 2015.
- 5) Madkhali T., Alhefdhi A., Chen H., et al. : Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg*, 32; 58-66. 2016.
- 6) 小原孝男 : 原発性副甲状腺機能亢進症の診断と治療. 日内分泌学会誌, 68; 1167-1176. 1992.
- 7) Papageorgiou S.G., Christou Y., Kontaxis T., et al. : Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: favourable outcome after surgery. *Clin Neurol Neurosurg*, 110 (10); 1038-1040. 2008.
- 8) 坂口結夢, 塚田妹子, 佐々木大雅ほか : 副甲状腺機能亢進症によって慢性難治性全身痛を呈した1症例. 日本ペインクリニック学会誌, 24; 126-129. 2017.
- 9) Shah-Becker S., Derr J., Benjamin S., et al. : Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope*, 128; 775-780. 2018.
- 10) Ukai K., Fujishiro H., Ozaki N.: Effectiveness of low-dose pregabalin in three patients with Lewy body disease and central neuropathic pain. *Psychogeriatrics*, 17; 115-119. 2017.
- 11) Ukai K.: Possible effectiveness of low-dose pregabalin in a patient suffering from Lewy body disease and chronic pruritus. *Psychogeriatrics*, 17; 324-326. 2017.
- 12) Ukai K.: A case of primary hyperparathyroidism in an elderly patient who exhibited characteristic severe generalized pain: The second case report in the literature. *Psychogeriatrics*, 20; 232-234. 2020.

表1 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) 自験2症例の臨床的所見とその特徴

	症例1	症例2
年齢・性別	70歳代前半, 女性	80歳代前半, 女性
主な身体症状	両下肢のしびれと発作性の疼痛, 動悸	腰痛・膝痛・両上肢痛
主な精神神経症状	焦燥感, 意欲低下, 食欲低下	著しい疲労感・意欲低下, 理由無く泣けてくる, 文字を書く時に鉛筆が震える
疼痛の部位・特徴	発作性に生じ長時間持続する痛み, 搔痒を伴う痛み, 針で刺したような痛み, 舌の痛み, 水に触れると生じる痛み	歩行困難な程度の腰痛・膝痛, 両上肢痛
初診時の血清Ca・Pi	正常	正常
初診時の認知機能検査	MMSE:23, MoCA:21	MMSE:20, ADAS:12.6
疼痛への非ステロイド抗炎症薬の効果	全く無効	あまり効果なし
切除術後の病理診断	副甲状腺腺腫	副甲状腺腺腫
切除術後の臨床症状	著明改善	著明改善
切除術後の認知機能検査	MMSE:27, MoCA:25	MMSE:27, ADAS:8.3

長期間経過を観察し得た脳アミロイド血管症の1例 —アミロイド関連炎症性白質脳症と肩手症候群—

A case of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with reversible white matter lesions on magnetic resonance imaging and shoulder-hand syndrome

総合上飯田第一病院 老年精神科
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
鶴岡克行

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital,
Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of
Medicine,
UKAI Katsuyuki

キーワード:

脳アミロイド血管症, 複合性局所疼痛症候群, アミロイドβ関連血管炎, 白質脳症, 肩手症候群

Keywords:

Cerebral amyloid angiopathy, Complex regional pain syndrome, Amyloid β-related angiitis, Leukoencephalopathy, Shoulder-hand syndrome

和文要約:

7年以上の長期に亘り経過観察し得た脳アミロイド血管症(CAA)の1例を報告した。症例は初診時に既にCAA関連炎症を惹起していたと思われるが、一旦は自然緩解して、その後も安定していた。しかし、約5年後にCAA関連炎症性亜急性白質脳症を呈して左片麻痺と意識障害を起こし、その後さらに左上肢の肩手症候群を発症したと推定される。この症例の臨床経過と画像所見に基づき、CAA関連炎症の病態について考察した。一旦発症したCAA関連炎症は、自然緩解することもあるが、臨床症状が安定しているときでも、軽度の慢性炎症の状態を維持する病態である可能性を指摘した。肩手症候群は、脳梗塞だけでなく、CAA関連炎症性白質脳症でも起こり得ることも指摘した。

Abstract:

A case of cerebral amyloid angiopathy (CAA), which was followed up for over 7 years, is presented. The case involved a female in her early 80s, who appeared to have CAA-related inflammation/angiitis based on magnetic resonance imaging (MRI) performed at the first visit. However, the MRI findings of CAA-related inflammation completely disappeared thereafter, and she remained clinically stable for a long time. After about 5 years, symptoms of subacute leukoencephalopathy, such as left-sided hemiplegia and disturbances of consciousness, appeared, and then shoulder-hand syndrome also developed in her left upper extremity. The natural course and pathology of CAA-related inflammation are discussed based on the patient's clinical course and MRI findings. Once CAA-related inflammation occurs, it might persist in a state of chronic inflammation, even if the patient's clinical symptoms remain stable and any inflammation seems to have been resolved. Furthermore, it is possible that shoulder-hand syndrome can be caused by CAA-related inflammatory leukoencephalopathy as well as cerebral infarctions.

序言

Alzheimer病(AD)の患者の脳には、アミロイドβ(Aβ)が凝集・異常蓄積する。蓄積する部位・病理として、大脳皮質ニューロピルの老人斑と、皮質・皮質下白質の細動脈・毛細血管へのAβ沈着(cerebral amyloid angiopathy: CAA)が特徴的である。さらに血管壁に沈着するAβに対して、何らかの機序で自己抗体が産生され、小型血管炎及び周囲炎が惹起される病態が想定されており、これを「脳アミロイド血管症(CAA)関連炎症」と呼んでいる。このCAA関連炎症(Aβ関連血管炎)は、「亜急性白質脳症」を惹起し得る^{1,2,3)}。この「CAA関連炎症性亜急性白質脳症」の臨床症状としては、比較的急性に進行する認知機能障害・麻痺・けいれん発作・意識障害などである。頭部磁気共鳴画像(MRI)では、FLAIR画像で白質に著明な高信号域を認め、T2*画像で同部位に一致して多発する脳葉型の脳微小出血(cerebral microbleeds: CMB)を認めるが、急性・亜急性の脳梗塞とは異なり、拡散強調画像(DWI)では異常所見は認められないことが特徴的である。

一方、脳卒中による片麻痺が生じた数週から数ヵ月後に、麻痺側上肢に蜂窩織炎様の疼痛・浮腫・発赤・熱感・腫脹が出現することがあり、この病状は「肩手症候群(shoulder-hand syndrome: SHS)」と呼ばれる^{4,5)}。SHSの病態として、交感神経を含む末梢神経障害、脊髄介在ニューロンを中核とする反射の悪循環、肩の亜脱臼との関連性など、様々な機序が想定されており、「複合性局所疼痛症候群(complex regional pain

syndrome: CRPS)」の範疇に含まれることもあるが、発症機序の詳細は不明である^{6,7)}。

CAA関連炎症性亜急性白質脳症による片麻痺や意識障害をきたし、さらにはSHSと思われる症状も呈した症例を経験した。CAA関連炎症性白質脳症の臨床症状と頭部MRIの特徴と経過について、文献的検討を含めて報告する。

症例提示

患者家族からは論文の承諾を得た。また、匿名性確保に配慮し、要旨に影響がない範囲で細部を改変した。

【症例】80歳代前半の女性

【初診時主訴】物忘れ

【生活歴】専業主婦。子供は二人いるが、一人は結婚し独立。夫は約15年前に死去し、子供との二人暮らし。飲酒歴・喫煙歴なし。

【既往歴】乳がん術後(15年前、化学療法なし)

【現病歴と現症】200X-5年、物忘れが目立つようになった。200X-3年には、数分前のことや夫の名前も思い出せなくなった。200X年、同居の子供と共に当科(老年精神科)を初診した。スムーズな歩行で入室。容姿や礼節は保たれていた。理学的・神経学的には異常なし。

【検査所見】血液学的検査では、特に異常を認めなかった。頭部MRIでは、FLAIR画像で脳室周囲白質の軽度の高信号域の他に、左側頭葉にほぼ限局した高信号域を認めたが、DWIでは高信号域は認められなかった。T2*画像では、CMBが左側頭葉を中心に散在していた(Figure 1)。MMSEは16点(失見当・近時記憶障害などで失点)だったが、立方体模写や時計描画テストは正常であった。

【診断と経過】近時記憶障害が目立ち、神経学的には正常であり、主疾患としてはADを疑った。左側頭葉の白質病変に関しては、CAA関連炎症・脳腫瘍・虚血性変化などの合併が疑われた。しかし、神経学的には異常がなく、患者家族は脳生検などの侵襲を伴う検査を希望せず、診療方針の相談の結果、臨床症状や画像所見に変化があれば精査することになった。1ヵ月後に再検した頭部MRIでは、左側頭葉の所見に変化は認められず、臨床症状も安定しており、やはり経過観察を継続する方針となった。主疾患と思われるADに対しては、Donepezilを開始し5mgで維持したところ、半年後のMini-Mental State Examination(MMSE)は19点に改善した。

200X+1年の頭部MRIのFLAIR画像では、側頭葉の白質病変は完全に消失しており(Figure 2)、脳腫瘍や虚血性変化などの可能性は否定された。T2*画像でもCMBの増加は認めなかった。MMSEは17点であった。

200X+2年のMMSEは14点で、ドネペジルを10mgに増量したが、MMSEは改善しなかった。200X+4年のMMSEは13点であった。

200X+5年の某日、左下肢痛を訴えた。家族が自宅近くのA整形外科を受診させたが、「膝関節症」の診断であった。その翌日、左上肢の脱力も出現したため、自宅近くの別のB病院を受診させたが、理由は不明だが「問題なし」と診断されて、治療されることもなく帰宅となった。その約1ヵ月後、ついに立ち上がることができなくなり、C救命救急センターに搬送された。「脳梗塞」を疑われ、緊急の頭部MRI(DWIのみ)が実施されたが高信号域は認められず、「新規脳梗塞は無い」と判断された(左側麻痺の原因は不明であったが、不穏が著しく、これ以上の精査は断念された)。左腋下の皮下出血と左上肢(特に前腕)の発赤・腫脹・熱感が認められたため、整形外科にコンサルトされたが骨に異常は認められず、次に「蜂窩織炎」を疑われて皮膚科にもコンサルトされて、通院での加療(抗菌薬の投与と思われる)を受けたが、蜂窩織炎様の病変は改善せず、結局これも「原因不明」のまま「経過観察」となった。その約1ヵ月後(麻痺出現から約2ヵ月後)に、今度は意識障害を呈して、D総合病院に搬送された。脳神経内科で「CAA関連炎症」と診断されて入院となり、ステロイドによるパルス療法が実施された。

麻痺出現から約4ヵ月後に、当科を受診した(認知機能・精神症状は比較的安定していたため、この頃は当科には半年毎の受診であった)。車椅子で入室し、左側麻痺と左上腕の腫脹・発赤を認めた(右上肢については、外見上は異常なく、また意志的運動も認められたが、拒絶のために麻痺の程度は確認できなかった)。認知機能や疎通性も悪化して、MMSEは10点であった。頭部MRIでは、FLAIR画像で大脳白質のほぼ全域(脳回内部の白質にも及ぶ)に著明な高信号を認めた。DWIでは高信号域は認められなかった。T2*画像では、大脳全域に無数のCMBを認めた(Figure 3)。以上の経過と所見から、「CAA関連炎症性亜急性白質脳症による片麻痺・意識障害だった可能性が高い」と診断した。また、左上腕の腫脹・発赤は「SHSの可能性が高い」と診断した。

200X+6年の当科診察では、左半身麻痺は改善していなかったが、左上腕の腫脹はかなり改善していた。MMSEは8点であった。200X+7年の診察では、外見上では大きな変化は認められなかった。

考察

この症例におけるポイントを幾つかに分けて、以下に考察する。

(1)脳アミロイド血管症(CAA)関連炎症の経過と白質病変について

CAAは、AD患者の脳には、ほぼ必発の病理である。大脳皮質の細動脈や毛細血管へAβが沈着するだけでなく、血管外への血液の漏出が起こればCMBを形成することがある。さらに、何らかの機序で小型血管炎及び周囲炎が惹起されることもあり、この病態を「CAA関連炎症(Aβ関連血管炎)」と呼んでいる。この炎症の影響が白質にまで及び、麻痺や意識障害などの臨床症状を呈する病態が「CAA関連炎症性白質脳症」である。

CAA関連炎症性白質脳症の病態と臨床経過には未だ不明な点が多く、急性・亜急性に悪化して脳梗塞との鑑別が必要となることが一般的だが、ほぼ無治療で自然緩解を示した症例も報告されている³⁾。本症例でも初診時

には「画像上の白質脳症」の所見を呈していたが、目立った臨床症状はなく、まもなく画像所見も消失した。おそらくCAA関連炎症は緩解したまま、臨床的に異常な症状も無く経過し、初診から約5年経過後に半身麻痺や意識障害を呈する急速な悪化を示したと考えられる。つまり、一旦発症したCAA関連炎症は、他の自己免疫疾患等と同様に完全に治療・終息することなく軽微な炎症で推移し、やや悪化した場合にはFLAIR画像での所見のみを呈し、さらに悪化すると脳梗塞様の臨床症状を呈するに至ると推測される(なぜ脳梗塞様の症状を呈するのか、機序は不明である)。

CAA関連炎症性白質脳症のMRI所見は特徴的で、FLAIR画像では脳回内部の白質を含まない範囲での高信号を呈するが、新規の脳梗塞や脳炎とは異なりDWIでは高信号を呈さない。血管原性浮腫が主体と考えられている「Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)」でも同様の所見を呈することから類推すれば²⁾、CAA関連炎症性白質脳症の白質病変も、皮質の炎症の影響による血管原性浮腫が主な病態の可能性³⁾。T2*画像で著明な増加を呈するCMBも、ほとんどが脳葉型であることも、これを示唆しているよう。もしそうであれば、病態の主座は皮質(の小型血管)であり、用語としては「白質脳症」よりも、「脳症」のほうが適切であろう。しかし、本症例の白質病変は、一般的なPRESの画像経過とは異なり、ステロイド治療後も改善・消失していなかった。CAA関連炎症の白質病変は、治療により比較的良好な反応性を示して縮小・消失するケースが多いようだが^{2,9)}、本症例のように治療が後手に回ると、不可逆的な病変・経過を辿る可能性が推測される。したがって、CAA関連炎症性亜急性白質脳症でも、急性脳梗塞と同様の可及的速やかな診断と早期治療が重要と考えられる。PRESのケースと同様に、CAA関連炎症性白質脳症でもDWIでは高信号を呈さないの、急性期・亜急性期の脳梗塞を疑う場合に実施する緊急MRIでは、DWIに加えてFLAIR画像も撮影すべきである。また、少なくとも亜急性白質脳症の状態が続くほど、CMBはさらに著しく増加することは必至と考えられる。CMBは認知障害の独立した悪化因子であることに留意して治療すべきである。

(2) CAA関連炎症の治療について

CAAそのものに対する治療は無い。CAA関連炎症性白質脳症を合併し、急性・亜急性の脳梗塞様の臨床症状を呈する場合には、ステロイドパルス療法や免疫抑制療法が有効との報告がある^{2,9)}。本症例のD総合病院でのステロイドパルス療法の効果は微妙であって、臨床症状や脳画像での改善には乏しかったが、病態のさらなる悪化を阻止した可能性は十分に考えられる。麻痺出現から2か月後の急性期を逸した時期での治療になったことが、明瞭な治療効果に至らなかった原因とも考えられよう。

また、本症例では、CAA関連炎症が5年以上の長期に亘り軽微な慢性炎症の状態を持続していたと推測される。この状態は非典型的というよりも、むしろ一般的な病態である可能性があり、今後の症例の蓄積と究明が期待される。また、このような慢性炎症期の治療法に関する報告はほとんど無いため、関連炎症を惹起したCAAと惹起していないCAAの認知機能の長期経過を比較・検証するとともに、慢性炎症が合併・持続する病態での治療法の確立が望まれる。なお、CAAの臨床経過を長期間に亘り観察できた報告は、これまでに1例のみであり³⁾、本症例は2例目と思われる。

(3) 肩手症候群 (SHS) について

脳梗塞によるSHSの報告は多いが、脳神経内科・脳神経外科・リハビリテーション科・疼痛緩和科以外の診療科では、あまり認識されていない病態⁴⁾。本症例でも、整形外科・皮膚科で精査されたが、「原因不明」とされて経過観察となっていた。脳梗塞による全身疼痛としては、中枢神経障害性疼痛がよく知られているが、SHSの疼痛は中枢神経障害性疼痛とは異なる。中枢神経障害性疼痛では、外見上は正常であるにもかかわらず、全身性の強い疼痛が生じるが、SHSは麻痺側の四肢に局限し、疼痛だけでなく腫脹・発赤・熱感等の蜂窩織炎様の外見を呈するのが特徴である。SHSの機序は不詳であるが、上肢麻痺による肩の亜脱臼を伴っており、交感神経を含む末梢神経の障害が大きく関与していると考えられる⁵⁾。この推定機序・臨床症状・有効な治療法の類似性から、CRPSに含められることもあるが、いまだ専門家の間でも意見の一致には至っていないようである^{6,7)}。

本症例の麻痺の原因は、脳梗塞ではなく、CAA関連炎症性白質脳症によるものだが、CAA関連炎症性白質脳症によるSHSの報告は見当たらず、本症例が初めての報告と思われる。これまでに報告されている脳梗塞によるSHS症例との比較では、臨床症状に違いは見出せなかった。この事実と、SHSの発症機序が、脳梗塞そのものにあるのではなく、上肢の麻痺や肩関節亜脱臼に関連することを示唆すると思われる。

結論

症例のまとめと考察の要点を以下に示す。

- (1) 7年以上の長期経過を観察し得たCAA関連炎症の貴重な報告である。
- (2) CAA関連炎症の自然緩解の可能性を指摘した報告は幾つかあるが、本症例も同様に、それをMRI画像で示し得た。
- (3) CAA関連炎症が自然緩解する確率は不明であり、今後の臨床研究での解明、およびCAA関連炎症と診断した際の治療方針の確立が期待される。
- (4) 初診から5年後に初めてCAA関連炎症性亜急性白質脳症を呈した症例であり、その間の病態の仮説的検討を試みた。
- (5) CAA関連炎症が慢性的に燃び続ける状態を呈する可能性があることを、具体的に指摘し得た初めての症例報告である。
- (6) CAA関連炎症が軽度・慢性的に持続している状態での治療法の確立が望まれる。
- (7) CAA関連炎症性白質脳症でも肩手症候群を起こし得ることを示した初

めての報告である。

- (8) 脳卒中によるSHSの症例報告との比較では、臨床症状に違いは見出せなかった。これは脳梗塞そのものが直接にSHSの原因となるわけではないことを示唆していると思われる。

謝辞：

肩手症候群についてのアドバイスや文献検索等に御協力いただいた総合上飯田第一病院・リハビリテーション科の渡邊桃子さんに感謝します。

COI：

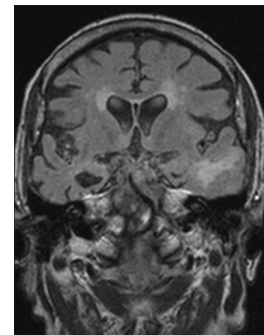
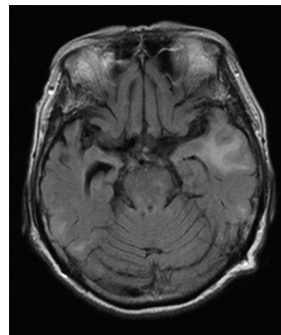
筆者は2019年に、エーザイ株式会社から講演料・執筆料を受けている。

文献

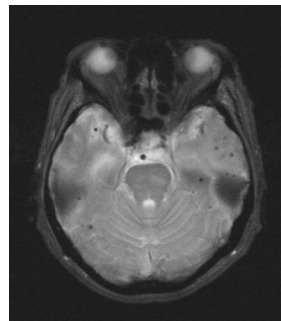
1. Cano LM, Martinez-Yelamos S, Majos C, et al.: Reversible acute leukoencephalopathy as a form of presentation in cerebral amyloid angiopathy. *J Neuro Sci* 288: 190-193, 2010.
2. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al.: Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 20-26, 2011.
3. 細井泰志, 内山剛, 吉田真理, 他: 6年間経過観察しえた脳アミロイド血管症の1例-可逆性的大脑白質病変の随伴について-. *臨床神経* 52: 90-95, 2012.
4. 江藤文夫: 片麻痺における肩手症候群. *日本老年医学会雑誌* 15: 421-428, 1977.
5. 山中弘子, 山中英賢, 脇田政之, 他: 脳卒中後の肩手症候群2症例における臨床所見と肩のMRI. *Jpn J Rehabil Med* 52: 126-131, 2015.
6. 木村浩彰: 複合性局所疼痛症候群の診断と治療. *Jpn J Rehabil Med* 53: 610-614, 2016.
7. 山口重樹, Taylor DR: 複合性局所疼痛症候群. 痛みのマネジメント update (花岡一雄, 田中栄, 監修), 日本医師会, 東京, 216-217, 2014.
8. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med* 334: 494-500, 1996.
9. 熊谷智昭, 木村和美: 物忘れで発症した脳アミロイド関連炎症. *日医大医誌* 13: 6-7, 2017.

図 (MRI画像)：

A

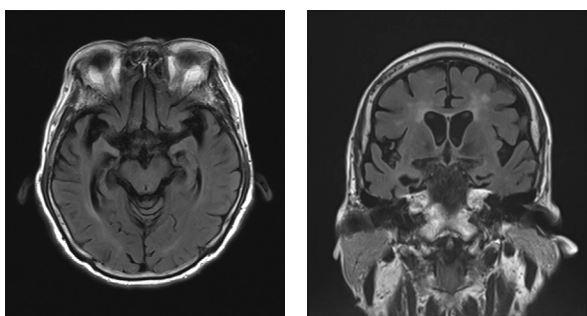


B



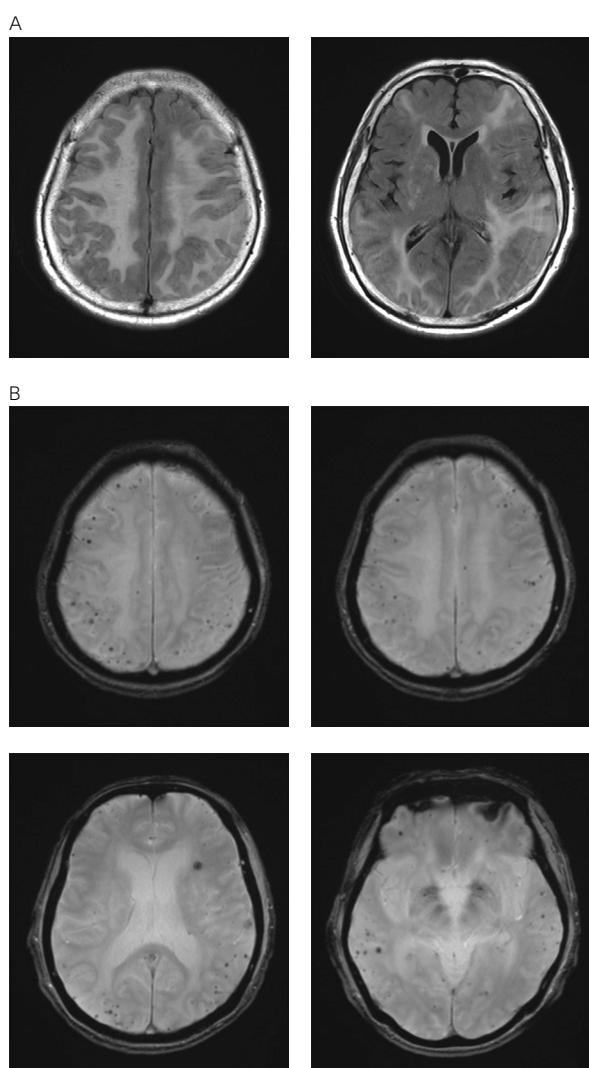
FLAIR imaging revealed high-intensity areas, which were mainly localized in the left temporal lobe, except the bilateral periventricular white matter. (A) T2* imaging showed several scattered cerebral microbleeds, mainly in the left temporal lobe. (B)

Figure 1: Cranial MRI performed at the first visit (in 200X)



FLAIR imaging revealed that the high-intensity areas in the left temporal lobe had completely disappeared.

Figure 2: Cranial MRI performed in 200X+1



FLAIR imaging revealed markedly high-intensity areas in almost all areas of the cerebral white matter (including the white matter inside the gyrus). (A)
T2* imaging showed numerous cerebral microbleeds throughout the cerebrum. (B)

Figure 3: Cranial MRI performed after the steroid therapy (in 200X+5)

Age-related changes in the distribution of intravenously administered gadolinium-based contrast agents leaked into the cerebrospinal fluid in patients with suspected endolymphatic hydrops

Authors

Toshio Ohashi¹, Shinji Naganawa², Saeko Iwata¹, Kayao Kuno³

Affiliations

¹ Department of Radiology, Kamiida Daiichi General Hospital
² Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine
³ Department of Otorhinolaryngology, Kamiida Daiichi General Hospital

Corresponding author: Toshio Ohashi

Institution name: Kamiida Daiichi General Hospital
Street address: 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan
E-mail: t.ohashi@re.commufa.jp
Tel: +81-52-991-3111
Fax: +81-52-981-6879

Concerning grants and conflicts of interest

No authors have grants or conflicts of interest regarding this study.

Ethical Statement

The medical ethics committee of our hospital approved this retrospective cross-sectional study with a waiver of written informed consent from the patients.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Abstract

Purpose: The purpose of this retrospective study was to investigate the relationship between age and leakage of intravenously administered gadolinium-based contrast agents (GBCAs) into the cerebrospinal fluid (CSF) by volumetric segmentation of the whole-cranium CSF.

Materials and methods: In 30 patients clinically diagnosed with suspected endolymphatic hydrops, the three-dimensional real inversion recovery (3D-real IR) images were obtained at pre- and 4 h post-intravenous administration of a single dose of GBCA. The volume of interest was set on the whole-cranium CSF in the 3D-real IR image. The signal intensity (SI)-increase of the ventricular CSF and the extra-ventricular CSF at 4 h post-administration of GBCA compared to pre-administration was measured. The relationship between the age of the patient and the SI-increase was evaluated.

Results: A correlation between age and the SI-increase was observed in the whole-cranium CSF.

The correlation coefficient between age and the SI-increase in the ventricular CSF was higher than that in the extra-ventricular CSF.

Conclusion: An age-related leakage of the intravenously administered GBCAs was found in the whole-brain CSF. The age-related change in the distribution of the GBCA leakage was more prominent in the ventricular CSF than in the extra-ventricular CSF.

Key words: magnetic resonance imaging, gadolinium, cerebrospinal fluid, gadolinium leakage, aging, lymphatic system

TEXT

Introduction

Recently, a fluid pathway in the brain termed the glymphatic system, which has a similar function to the lymphatic system in the body, has been hypothesized [1]. In the glymphatic system, the cerebrospinal fluid (CSF) functions as the medium for waste clearance [1]. Waste products including amyloid beta are removed from the brain by the CSF-Interstitial fluid exchange via the perivascular space (PVS) [1]. Using magnetic resonance (MR) imaging, studies have indicated that intravenously administered gadolinium-based contrast agents (GBCAs) leak into the CSF or the PVS in the basal ganglia at a delayed phase after administration, even in healthy human subjects without renal insufficiency or a disrupted blood-brain barrier (BBB) [2, 3]. The amount of intravenously administered GBCA leakage into the CSF is too small to be detected using conventional T1-weighted imaging [3]. However, the presence of the GBCA can be detected using heavily T2-weighted three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery

(hT2w-3D-FLAIR) imaging, which is highly sensitive to subtle T1 shortening in the fluid compartments [4].

The accumulation of gadolinium after repeated intravenous administrations of GBCA (IV-GBCA) in the brain parenchyma, such as the dentate nucleus and the globus pallidus, has been reported [5]. However, it is thought that a GBCA with an intact chelate does not cross the BBB and will not enter the brain parenchyma readily [6]. The deposition of gadolinium in the brain parenchyma might be driven by flow of the CSF containing GBCAs into the brain parenchyma via the glymphatic system [7]. The possibility that the CSF is the vehicle for the transport of GBCA into the brain has been suggested in a previous study using rats [8]. Other regions with higher concentrations of GBCAs compared to CSF, such as the area close to the peripheral part of the cranial nerve and the cortical veins including the vein of Labbe, have been suggested as the route by which GBCA in the blood vessels leaks into the CSF [2, 9, 10].

Recently, the existence of lymphatic vessels in the central nervous system has been reported [11]. In addition, a study using MR imaging after IV-GBCA reported the visualization of the pathways that may connect to the meningeal lymphatic vessels [12]. The behavior of GBCAs in the CSF might thus have the potential to help elucidate the fluid dynamics of the brain.

Alternatively, it has been reported that the degree of the GBCA leakage into the PVS is associated with the presence of endolymphatic hydrops (EH) in the inner ear [13]. The previously reported studies found that the leakage of GBCA into the CSF surrounding the cortical veins was dependent on age and was more pronounced in subjects older than 37 years [9, 14]. Glymphatic dysfunction is thought to be closely related to aging and may be a cause of neurodegenerative changes in the brain [1, 15]. These findings suggest that the behavior of GBCAs in the CSF might be a link to glymphatic function. However, the changes in the distribution of GBCAs have only been assessed regionally in the CSF of the cranium [2, 9, 10]. The assessment of CSF distribution changes over the entire cranium has not yet been examined.

In our clinical assessment for inner ear endolymphatic hydrops (EH), we routinely obtain hT2w-3D-FLAIR and the 3D-real inversion recovery (3D-real IR) images after IV of a single dose of GBCA (IV-SD-GBCA). The 3D-real IR image has a high sensitivity to small amounts of GBCAs in the fluid, similar to hT2w-3D-FLAIR imaging [16]. Since the field of view of the 3D-real IR imaging includes the whole cranium [17], we thus have the opportunity to observe the distribution of the intravenously administered GBCAs in the CSF over this entire area. Although it has been reported that the GBCA leakage into the CSF is distributed at a higher concentrations in the cerebral cisterns than in the lateral ventricles [18], when observing the whole-cranium images, we noticed that this distribution of GBCA leakage might be altered with aging.

The purpose of this study was to investigate the factors, including patient age, which may affect the leakage of the intravenously administered GBCAs into the CSF, and to assess the age dependence of such distribution changes by volumetric segmentation of the whole-cranium CSF using MR imaging.

Materials and methods

The medical ethics committee of our hospital approved this retrospective cross-sectional study with a waiver of written informed consent from the patients.

MR imaging

Thirty patients clinically diagnosed with suspected EH who underwent MR imaging from November, 2017 through April, 2019 were enrolled in this study (men: 16, women: 14, ages: 21-80 years old, median: 56 years old). The patients in this study were partly overlapped with previous study [18]. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) of all patients exceeded 60 ml/min/1.73m². All MR imaging was performed on a 3-tesla MR scanner (MAGNETOM Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with a 32-channel phased-array head coil. The contrast agent administered to patients in this study was a macrocyclic GBCA (Gd-HP-DO3A: ProHance; Eisai, Tokyo, Japan). A single dose of GBCA was defined as 0.1 mmol/kg body-weight. The 3D-real IR images were obtained pre-administration and at 4 h post-IV-SD-GBCA. The 3D-real IR imaging was based on a hT2w-3D turbo spin echo sequence (TR=15130 ms, TE=544 ms) with a non-slab selective IR preparation pulse. The waiting time after the IR pulse was set to 2700 ms. The voxel size was 0.5 × 0.5 × 1.0 mm. The slab thickness was 256 mm, and the center of the imaging slab was placed at the mammillary body. The orientation of the imaging slab was parallel to the anterior commissure-posterior commissure line and the bilateral cochlear modiolus. Detailed parameters of the 3D-real IR imaging are summarized in Table 1.

Image analysis

Image analyses were performed with a DICOM viewer (OsiriX version 5.8 32 bit; Pixmeo SARL, <http://www.osirix-viewer.com/>) in this study. We corrected the misalignment between the 3D-real IR images obtained at pre- and post-IV-SD-GBCA, using an OsiriX function, which was based on manual pixel alignment. In the pre-IV-GBCA 3D-real IR image, the volume of interest (VOI) was placed in the ventricular CSF and the whole-cranium CSF, using the 3D region-growing method of the OsiriX function. The whole-cranium CSF included the CSF located in the cranium above the Foramen magnum. The ventricular CSF included the CSF located in the lateral, third, and fourth ventricles. An example of the 3D-rendering display of the VOI is shown in Fig. 1. The VOIs from the pre-administration images were copied and pasted onto the coregistered 4 h post-IV-SD-GBCA images. The volume and signal intensities (SIs) of the VOI on the pre- and 4 h post-IV-SD-GBCA images were measured. The measurement parameters obtained from the VOI analyses were defined as shown below.

1. VOL_{Whole}: volume of the VOI in the whole-cranium CSF
2. VOL_{Ven}: volume of the VOI in the ventricular CSF
3. VOL_{exVen}: volume of the VOI in the extra-ventricular CSF, calculated as follows:
VOL_{exVen} = VOL_{Whole} - VOL_{Ven}
4. SI_{Whole}: averaged SI of the VOI in the whole-cranium CSF
5. SI_{Ven}: averaged SI of the VOI in the ventricular CSF
6. SI_{exVen}: averaged SI of the VOI in the extra-ventricular CSF, calculated as follows:
SI_{exVen} = (SI_{Whole} × VOL_{Whole} - SI_{Ven} × VOL_{Ven}) / VOL_{exVen} CSF
7. SI-Inc_{Whole}: SI-increase of the whole-cranium CSF at 4 h post-IV-SD-GBCA compared to that at pre-administration, calculated as follows:
SI-Inc_{Whole} = (SI_{Whole} at 4 h post-IV-SD-GBCA) - (SI_{Whole} at pre-administration)
8. SI-Inc_{Ven}: SI-increase of the ventricular CSF at 4 h post-IV-SD-GBCA compared to that at pre-administration, calculated as follows:
SI-Inc_{Ven} = (SI_{Ven} at 4 h post-IV-SD-GBCA) - (SI_{Ven} at pre-administration)
9. SI-Inc_{exVen}: SI-increase of the extra-ventricular CSF at 4 h post-IV-SD-GBCA compared to that at pre-administration, calculated as follows:
SI-Inc_{exVen} = (SI_{exVen} at 4 h post-IV-SD-GBCA) - (SI_{exVen} at pre-administration)
10. SI-Inc_{ratio}: ratio of the SI-increase in the ventricular CSF to the extra-ventricular CSF, calculated as follows:
SI-Inc_{ratio} = SI-Inc_{Ven} / SI-Inc_{exVen}

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with free statistical software (R software version 3.6.1; The R Foundation, <https://www.r-project.org/>). To determine the explanatory variables for the subsequent multivariate analysis, a univariate analysis was performed. The examined variables were the VOL_{Whole} and our clinical cohort data, which included age, gender, body-weight (BW), systolic blood pressure at pre-IV-GBCA (BP), and the volume ratio of the endolymphatic space to the whole lymphatic space (%EL_{vol}). The %EL_{vol} was obtained according to the previously reported study at clinical diagnosis [19]. The values for the cochlear and vestibular %EL_{vol} of the left or right ear, whichever had the higher %EL_{vol}, were used in the statistical analyses. The relationship with the SI-Inc_{Whole} in the VOL_{Whole}, age, BW, BP, and the %EL_{vol} were evaluated using Spearman's correlation coefficients. The difference in the SI-Inc_{Whole} with gender was evaluated using a Mann-Whitney *U* test. A multiple regression analysis was performed with the SI-Inc_{Whole} as the objective variable. The variables with significant differences in the univariate analyses were adopted as the explanatory variables.

The difference between the SI-Inc_{Ven} and the SI-Inc_{exVen} was evaluated using a Wilcoxon signed-rank test. The correlation between patient age at the time and the SI-Inc_{Ven} and the SI-Inc_{exVen} was evaluated using a Spearman's rank correlation coefficient. The correlation between patient age and the SI-Inc_{ratio} was also evaluated using a Spearman's rank correlation coefficient. We defined 5% as a threshold for statistical significance.

Result

For the univariate analyses, there were significant correlations between the SI-Inc_{Whole} and patient age ($\rho = 0.532, P = 0.002$), and the SI-Inc_{Whole} and the vestibular %EL_{vol} ($\rho = -0.420, P = 0.021$). The Spearman's rank correlation coefficients for the SI-Inc_{Whole} are summarized in Table 2. The median of the SI-Inc_{Whole} for men was

15.1, with a range of 8.9 to 27.6. The median of the SI-Inc_{Whole} for women was 15.4, with a range of 12.7 to 29.5. There was no significant difference in the SI-Inc_{Whole} with respect to gender ($P = 0.632$).

For the multivariate analysis, the SI-Inc_{Whole} was set as the objective variable, and patient age and the vestibular %EL_{Vol}, which were statistically significant in the univariate analyses, were included as the explanatory variables. The result of the multiple regression analysis is summarized in Table 3. Patient age was indicated statistically to be an explanatory factor affecting the degree of SI-Inc_{Whole} ($\beta = 0.547$, $P = 0.001$), although there was no significant correlation between the SI-Inc_{Whole} and the vestibular %EL_{Vol} ($\beta = -0.292$, $P = 0.063$).

The median of the SI-Inc_{exVen} was 16.2, with a range of 9.1 to 28.6. The median of the SI-Inc_{ven} was 10.2, with a range of 1.3 to 35.8. The SI-Inc_{exVen} indicated a significantly higher value than the SI-Inc_{ven} ($P < 0.001$) (Fig. 2). The SI-Inc_{ven} and the SI-Inc_{exVen} had a significant positive linear correlation to patient age ($\rho = 0.575$, $P = 0.001$ for the SI-Inc_{ven}, $\rho = 0.466$, $P = 0.009$ for the SI-Inc_{exVen}) (Fig. 3). The SI-Inc_{ratio} indicated a significant positive linear correlation with age ($\rho = 0.421$, $P = 0.020$) (Fig. 4). Representative images are shown in Fig. 5.

Discussion

In this study, we investigated the relationship between GBCA leakage and age by measuring the SI of the whole-brain CSF at 4 h post-IV-SD-GBCA. Age was one factor affecting the leakage distribution of the intravenously administered GBCAs into the CSF in our clinical cohort. The GBCA leakage increased with age and was distributed in higher concentrations in the extra-ventricular CSF than the ventricular CSF. However, the distribution of GBCA leakage in the ventricular CSF showed a more pronounced correlation to age than that in the extra-ventricular CSF.

A previous study reported that GBCA leakage is more prevalent in the cerebral cisterns than the lateral ventricles [18]. In the present volumetric study, the SI-increase was found to have higher value in the extra-ventricular CSF than in the ventricular CSF and there was no strongly enhanced area near the choroid plexus in the ventricular CSF, which would have been an indicator of GBCA leakage from the choroid plexus. In addition, it has been suggested that the choroid plexus does not play a significant role in CSF hydrodynamics in the brain [20]. Therefore, the choroid plexus might be an unlikely pathway for leakage of the intravenously administered GBCAs into the CSF, as a previous study has suggested [18].

High concentrations of GBCAs have been reported in the CSF surrounding the cortical vein and the vein of Labbe, and it is speculated that these veins are the pathway for the leakage of intravenously administered GBCAs into the CSF [9, 10]. A recent study detected the GBCA in the CSF after IV administration, and found that the GBCA concentration in the CSF was higher in older subjects [21]. It has been thought that BBB permeability increases associated with aging [22]. The GBCA distribution and age-dependent distributional changes in the CSF found in this study support these previous reports [9, 14, 21, 22]. However, the remarkable finding of this study was that the association of the GBCA distribution with age was stronger in the ventricular CSF than in the extra-ventricular CSF. This GBCA distribution change might be involved disruption of water homeostasis due to a decline of turnover in the ventricular CSF, including decreased CSF absorption via the ependymal and decreased vascular permeability of the choroid plexus.

It has been reported that the temperature of CSF, which suggests brain metabolism, declines in the lateral ventricles with the normal process of aging, although cerebral blood flow is preserved [23]. However, the lateral ventricles of patients with normal pressure hydrocephalus (NPH) were reported to indicate higher temperatures compared to those of healthy subjects [24]. They speculate the increased temperature of the lateral ventricular CSF in the patient with NPH was due to lack of CSF-exchange between the lateral ventricles and subarachnoid space [24]. We hypothesized that leakage of GBCA into the CSF indicate the permeability of the CSF-blood barrier; concentration of GBCA in the CSF might be indicator of the accumulation of molecules in the CSF, which increase osmotic pressure. According to the GBCA distribution change in the present study, it was speculated that osmotic pressure in the ventricular CSF might be more dependent on the age than that in the extra-ventricular CSF; the higher osmotic pressure would cause accumulation of CSF. Therefore, it was considered that the ventricular temperature and the degree of GBCA leakage associated with aging might have a potential to be an indicator of the imbalance of the distribution of CSF in the brain,

i.e. NPH. Thus, the clinical implication of finding in present study might be important for future investigations of the relationship between leakage of intravenously administered GBCAs and glymphatic function. The signal enhancement after intravenously administered GBCAs in the patients with neuromyelitis, which suggests a disruption of the leptomeningeal blood barrier, has been reported [25]. It has been reported that the timing of venous drainage from arterial blood between the deep and superficial venous systems shifts with age and that the timing shift occur prior to ventricular enlargement [26]. The accumulation of such fundamental insights might support the idea that the detection of GBCA leakage into the CSF, i.e., the age-dependence of the blood-CSF barrier permeability, could be a potential biomarker for neurodegeneration and neuroinflammation in the future.

A negative correlation between the EH volume and the signal enhancement of the PVS in the basal ganglia has been reported [13]. However, a recent report found there was no significant correlation between GBCA leakage from the cortical veins and the degree of EH [9]. In this study, a negative correlation between the GBCA distribution in the whole-brain CSF and the vestibular EH volume was found by univariate analysis, however, the correlation was negated in the multivariate analysis. It has been considered that the EH tends to occur in the unilateral cochlea initially [27]. The association with the distribution of GBCA leakage into the CSF might be detected in more advanced vestibular EH. The relationship between the EH volume and GBCA leakage into the CSF should be carefully investigated.

This study has some limitations. There was a small number of subjects, which were patients diagnosed with a suspicion of EH. An investigation with a larger number of healthy subjects would be warranted for further study. The interesting finding in this study was the association with age. Since this study only examined a single time point, a study to track the age-related changes in GBCA leakage over time would be important.

In conclusion, an age-related increase of the intravenously administered GBCA leakage was found in the whole-brain CSF. The age-related distribution change of the GBCA leakage was more prominent in the ventricular CSF than in the extra-ventricular CSF. These results might be important for the future development of an imaging biomarker of neurodegeneration.

REFERENCES

- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A perivascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4:147ra111.
- Naganawa S, Suzuki K, Yamazaki M, Sakurai Y. Serial scans in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol: time course of contrast enhancement in various cranial fluid spaces. *Magn Reson Med Sci*. 2014;13:7-13.
- Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Gd-based contrast enhancement of the perivascular spaces in the basal ganglia. *Magn Reson Med Sci*. 2017;16:61-65.
- Naganawa S, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Increased sensitivity to low concentration gadolinium contrast by optimized heavily T2-weighted 3D-FLAIR to visualize endolymphatic space. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9:73-80.
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270:834-841.
- Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142:619-624.
- Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system: possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain. *Magn Reson Med Sci*. 2018;17:111-119.
- Taoka T, Jost G, Naganawa S, Pietsch H. Impact of the glymphatic system on the kinetic and distribution of gadodiamide in the rat brain: Observations by dynamic MR imaging and effect of circadian rhythm on tissue gadolinium concentrations. *Invest Radiol*. 2018;53:529-534.
- Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Age dependence of gadolinium leakage from the cortical veins into the cerebrospinal fluid assessed with whole brain 3D-real inversion recovery MR imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2019;18:163-169.
- Ohashi T, Naganawa S, Ogawa E, Katagiri T, Kuno K. Signal intensity of the cerebrospinal fluid after intravenous administration of gadolinium-based contrast agents: strong contrast enhancement around the vein of Labbe. *Magn Reson*

- Med Sci.* 2019;18:194-199.
11. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337-341.
 12. Naganawa S, Ito R, Taoka T, Yoshida T, Sone M. The space between the pial sheath and the cortical venous wall may connect to the meningeal lymphatics. *Magn Reson Med Sci.* 2020;19:1-4.
 13. Ohashi T, Naganawa S, Katagiri T, Kuno K. Relationship between contrast enhancement of the perivascular space in the basal ganglia and endolymphatic volume ratio. *Magn Reson Med Sci.* 2018;17:67-72.
 14. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Taoka T, Yoshida T, Sone M. Confirmation of Age-dependence in the leakage of contrast medium around the cortical veins into cerebrospinal fluid after intravenous administration of gadolinium-based contrast agent. *Magn Reson Med Sci.* 2020. doi: 10.2463/mrms.mp.2019-0182.
 15. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17:1016-1024.
 16. Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Sone M. Improved 3D-real inversion recovery: a robust imaging technique for endolymphatic hydrops after intravenous administration of gadolinium. *Magn Reson Med Sci.* 2019;18:105-108.
 17. Ohashi T, Naganawa S, Takeuchi A, Katagiri T, Kuno K. Quantification of endolymphatic space volume after intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent: 3D-real inversion recovery versus HYDROPS-Mi2. *Magn Reson Med Sci.* 2020;19:119-124.
 18. Ohashi T, Naganawa S, Iwata S, Kuno K. Distribution of gadolinium-based contrast agent after leaking into the cerebrospinal fluid: comparison between the cerebral cisterns and the lateral ventricles. *Magn Reson Med Sci.* 2020. doi: 10.2463/mrms.mp.2020-0016.
 19. Naganawa S, Ohashi T, Kanou M, Kuno K, Sone M, Ikeda M. Volume quantification of endolymph after intravenous administration of a single dose of gadolinium contrast agent: comparison of 18- versus 8-minute imaging protocols. *Magn Reson Med Sci.* 2015;14:257-262.
 20. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience.* 2017;354:69-87.
 21. Nehra AK, McDonald RJ, Bluhm AM, Gunderson TM, Murray DL, Jannetto PJ, et al. Accumulation of Gadolinium in Human Cerebrospinal Fluid after Gadobutrol-enhanced MR Imaging: A Prospective Observational Cohort Study. *Radiology.* 2018;288:416-423.
 22. Erdő F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:4-24.
 23. Sakai K, Yamada K, Mori S, Sugimoto N, Nishimura T. Age-dependent brain temperature decline assessed by diffusion-weighted imaging thermometry. *NMR Biomed.* 2011;24:1063-7.
 24. Kuriyama N, Yamada K, Sakai K, Tokuda T, Akazawa K, Tomii Y, et al. Ventricular temperatures in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) measured with DWI-based MR thermometry. *Magn Reson Med Sci.* 2015;14(4):305-12.
 25. Asgari N, Flanagan EP, Fujihara K, Kim HJ, Skejoe HP, Wuurfel J, et al. Disruption of the leptomeningeal blood barrier in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e343.
 26. Aso T, Sugihara G, Murai T, Ubukata S, Urayama SI, Ueno T, et al. A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing. *Brain.* 2020;143:1843-1856.
 27. Gibson WP. Hypothetical mechanism for vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:1019-27.

TABLES

Table 1 Detailed pulse sequence parameters

Pulse sequence name	3D-real IR
Pulse sequence type	SPACE with inversion pulse
Repetition time (ms)	15130
Echo time (ms)	549
Inversion time (ms)	2700
Fat suppression	CHESS
Flip angle (degree)	90 / constant 145
Section thickness / gap (mm)	1.0 / 0.0
Pixel size (mm)	0.5 × 0.5
Number of slices	256
Echo train length	256
Field of view (mm)	165 × 196
Matrix size	324 × 384
Parallel imaging / Accel. factor	GRAPPA / 3
Band width (Hz / Px)	434
Number of excitations	1
Scan time (min)	11.4

3D-real IR, three-dimensional real inversion recovery (phase sensitive reconstruction); SPACE, sampling perfection with application-optimized contrasts using different flip angle evolutions; CHESS, chemical shift selective; GRAPPA, generalized auto-calibrating partially parallel acquisition

Table 2 Spearman's correlation coefficients with signal intensity increase in the whole-cranium cerebrospinal fluid

	Patient age	BW	BP	Cochlear %EL _{vol}	Vestibular %EL _{vol}	VOL _{Whole}	SI-Inc _{Whole}
Mean	51.7 years old	59.7 kg	136.0 mmHg	16.7%	30%	181.7 ml	16.7
SD	14.9 years old	11.9 kg	17.8 mmHg	12.1%	19.5%	56.8 ml	5.3
Median	56 years old	59.8 kg	134.5 mmHg	12.8%	25.7%	184.4 ml	15.4
Range	21 - 80 years old	31.2 - 81.3 kg	108 - 200 mmHg	2.3 - 47.8 %	8.6 - 84.4 %	104.8 - 312.9 ml	8.9 - 29.5
ρ	0.532	0.069	0.061	-0.039	-0.420	0.052	NA
(P - value)	(P = 0.002)*	(P = 0.717)	(P = 0.747)	(P = 0.837)	(P = 0.021)*	(P = 0.785)	

BW, body weight; BP, systolic blood pressure at pre-contrast; %EL_{vol}, volume ratio of the endolymphatic space to the whole lymphatic space; VOL_{Whole}, volume of the whole-cranium cerebrospinal fluid (CSF); SI-Inc_{Whole}, signal intensity increase of the whole-cranium CSF at 4 h post-contrast; NA, not applicable; SD, standard deviation; an asterisk (*) indicates statistically significant

Table 3 Multiple regression analysis for the prediction of the signal intensity increase in the whole-cranium cerebrospinal fluid

Variable	Unstandardized partial regression coefficient		95% CI for B		Standardized partial regression coefficient	t value	P value
	B	Standard error	Lower bound	Upper bound			
(Intercept)	8.969	3.159	2.487	15.451	NA	2.839	0.008*
Patient age	0.195	0.054	0.085	0.305	0.547	3.632	0.001*
Vestibular %EL _{vol}	-0.080	0.041	-0.164	0.005	-0.292	-1.942	0.063

Adjusted R-squared = 0.343, P = 0.001

CI, confidence interval; %EL_{vol}, volume ratio of the endolymphatic space to the whole lymphatic space; NA, not applicable; an asterisk (*) indicates statistically significant

CAPTIONS FOR ILLUSTRATIONS

Fig. 1 An example of the rendering display of the volume of interest (VOI). The VOI of the ventricular cerebrospinal fluid (CSF) (a), and the whole-cranium CSF (b), were set on the three-dimensional real inversion recovery image obtained at pre-

intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent

Fig. 2 A box-and-whisker plot showing the signal intensity (SI) increase of the cerebrospinal fluid (CSF) in the ventricle and that in the extra-ventricle at 4 h post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent. The SI-increase of the extra-ventricular CSF indicated a significantly higher value than that of the ventricular CSF ($P < 0.001$)

Fig. 3 Scatterplots showing patient age and the signal intensity (SI) increase in the ventricular cerebrospinal fluid (CSF) (SI-Inc_{ven}) (a), and that of the extra-ventricular CSF (SI-Inc_{exVen}) (b) at 4 h post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent. There was a significant positive linear correlation between patient age and the SI increase in the ventricular CSF ($\rho = 0.575$, $P = 0.001$), and the extra-ventricular CSF ($\rho = 0.466$, $P = 0.009$). Note that the slope of regression line and the correlation coefficient is larger in the SI-Inc_{ven} than in the SI-Inc_{exVen}

Fig. 4 A scatterplot showing patient age and the signal intensity (SI) increase ratio of the ventricular CSF to the extra-ventricular CSF (SI-Inc_{ratio}) at 4 h post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent. There was a significant positive linear correlation between age and the SI increase ratio ($\rho = 0.421$, $P = 0.020$)

Fig. 5 The three-dimensional inversion recovery images of a 39-year-old male obtained at pre-administration (a) and that at 4 h post-intravenous administration of a single dose of gadolinium-based contrast agent (IV-SD-GBCA) (b) and the images of a 68-year-old female obtained at pre-administration (c) and that at 4 h post-IV-SD-GBCA (d). The degree of enhancement in the cerebrospinal fluid (CSF) of the 68-year-old female was more prominent than that of the 39-year-old male in both the ventricular and extra-ventricular regions (arrows). A strongly enhanced area of the CSF can be observed in the image of the elder subject (circle)

Preoperative physical activity predicts postoperative functional recovery in gastrointestinal cancer patients

Abstract

Purpose: The present study aimed to investigate the association between preoperative physical activity (PA) and postoperative functional recovery in gastrointestinal cancer patients.

Materials and Methods: In this prospective study, we included 101 patients who underwent colorectal or gastric cancer surgery. Primary outcome was 6-minute walk distance (6MWD) decline ratio [(postoperative 6MWD value - preoperative 6MWD value) / preoperative 6MWD value \times 100 (%)], which was determined as postoperative functional recovery. Patients were divided into two groups according to the median of 6MWD decline ratio: above the median (non-decline group) and below the median (decline group). The international physical activity questionnaire (the usual 7-day short version) was used to assess preoperative PA and sedentary time. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify predictive factors of postoperative functional recovery.

Results: Preoperative PA [odds ratio (OR): 3.812; 95% confidence interval (CI): 1.326-10.956; $p = 0.01$], 6MWD (OR: 1.006; 95% CI: 1.002-1.011; $p < 0.01$), C-reactive protein (OR: 4.138; 95% CI: 1.383-12.377; $p = 0.01$), and combined resection (OR: 3.425; 95% CI: 1.101-10.649; $p = 0.03$) were associated with postoperative functional recovery.

Conclusions: Preoperative PA is a predictor of postoperative functional recovery in patients who undergoing gastrointestinal cancer surgery.

Keywords: physical activity; postoperative functional recovery; older patient; colorectal cancer; gastric cancer

Introduction

Globally, gastrointestinal cancers, such as colorectal and gastric cancers, are some of the most frequently diagnosed cancers in both sexes [1]. Patients who undergo abdominal surgery experience postoperative functional decline, and cancer has been reported as a risk factor for postoperative prolonged

functional decline [2]. Furthermore, the percentage of patients who did not return to their preoperative level of physical function 6 months after surgery was approximately 30% among patients who underwent abdominal surgery [2]. Physical function and performance status are negatively correlated in patients with cancer [3], and performance status before chemotherapy, including adjuvant chemotherapy, has been associated with chemotherapy toxicities in patients with gastrointestinal cancer [4]. Because postoperative functional decline may negatively impact the subsequent treatment, it is important to predict, prevent, and reduce postoperative functional decline.

Physical activity (PA) is one of the modifiable factors associated with physical function [5]. Previous longitudinal studies have reported that low PA and longer sedentary time adjusted PA were associated with functional decline in older people and suggested that people with low PA or longer sedentary time have a higher risk of functional decline in the future [6,7]. In gastrointestinal cancer patients, it has been reported that preoperative PA was related to postoperative recovery, such as an ability to stand unassisted after surgery, and postoperative hospital stay [8,9]. Although it is speculated that preoperative PA may affect postoperative recovery in patients with gastrointestinal cancer, an ability to stand unassisted mainly reflects lower limb muscle strength, and prolonged postoperative hospital stay is reportedly influenced by social factors [10]. Therefore, an ability to stand unassisted and postoperative hospital stay are not an adequate indicator of recovery postoperative functional recovery. Hence, the association between preoperative PA or sedentary time and postoperative functional recovery assessed by outcomes that are more strongly reflect functional recovery needs to be clarified.

The 6-minute walk distance (6MWD) is a useful assessment of physical function and is widely used in the field of rehabilitation. 6MWD is also reportedly a valid indicator of postoperative recovery in patients undergoing gastrointestinal surgery [11,12]. A previous study reported that the mean 6MWD in patients undergoing gastrointestinal surgery reduced from 478 m preoperatively to 429 m at 3 weeks postoperatively [11], and that this decrease was greater than the minimal clinically important difference of 14m for 6MWD in patients undergoing colorectal surgery [13], indicating that a large postoperative functional decline may also occur in patients undergoing gastrointestinal cancer surgery. However, the association between preoperative PA or sedentary time and postoperative functional recovery measured by 6MWD has not been clear in patients with gastrointestinal cancer. Therefore, the purpose of this study was to investigate the association between preoperative PA or sedentary time and postoperative functional recovery measured by 6MWD in patients with gastrointestinal cancer.

Materials and Methods

Study design, patients, and ethics

In this prospective study, 101 patients who underwent open or laparoscopic surgery for primary colorectal ($n = 76$) or gastric cancer ($n = 25$) between October 2016 and August 2020 at Kamiida Daiichi general hospital were enrolled. Exclusion criteria were patients who (1) needed assistance to walk preoperatively, (2) had cognitive dysfunction preoperatively, (3) had simultaneous cancer, (4) underwent palliative surgery, (5) had postoperative hospital stay of > 3 weeks, and (6) missing data. All patients underwent rehabilitation from the day after surgery (twice a day on weekdays and once on Saturdays), including mobilization; ambulation; and breathing, aerobic, and muscle strength exercises. This study was approved by the ethics committee of Kamiida Daiichi General Hospital and Nagoya University School of Medicine. Prior to participation, all patients were provided with a thorough explanation of the study and provided written consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Primary outcome

The primary outcome was 6MWD decline ratio [(postoperative 6MWD value - preoperative 6MWD value) / preoperative 6MWD value \times 100 (%)] calculated according to a previous study [14], which was determined as postoperative functional recovery. The 6MWD was measured within 1 week before surgery (preoperative 6MWD) and 1 to 3 days before discharge (postoperative 6MWD) according to a standardized procedure described by the American thoracic society committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories [15]. Patients were instructed to walk the predetermined course as far as possible for 6 minutes.

Preoperative physical activity and sedentary time

Preoperative PA and sedentary time were assessed using the Japanese version of the usual 7-day short version of the international physical activity questionnaire (IPAQ-SV) within 1 week before surgery. This questionnaire was used to assess vigorous- to moderate-intensity PA and walking activity during the usual 7 days and sedentary time during the usual a weekday [16,17]. Each activity type and intensity score were assigned a metabolic equivalent (MET) value according to the published protocol (e.g., METs for vigorous intensity = 8.0, moderate intensity = 4.0, walking = 3.3) [18]. Patients were classified into three groups (e.g., high, moderate, low) according to the published IPAQ scoring protocol. We then defined high and moderate as "active", and low as "inactive" according to a previous study [19].

Preoperative muscle strength and gait speed

Grip strength was measured once on each side using a dynamometer (Grip-D, TKK 5401; Takei Scientific Instruments Co., Niigata, Japan), and the average of each pair of measurements was calculated [20]. Usual gait speed was measured over a 10-m distance between the 3- and 13-m marks of a 16-m walkway [21]. These measurements were obtained within 1 week before surgery.

Patient characteristics, surgery-related variables, and data collection

Age, gender, body mass index, Brinkman index, presence of polypharmacy, pulmonary function, presence of comorbidities, eastern cooperative oncology group performance status, cancer type (colorectal or gastric), and pathological TNM stage were recorded as patient characteristics. Polypharmacy was defined as intake of five or more daily medications [22].

Surgery-related variables including surgical approach (open or laparoscopic), combined resection, operative time, blood loss, and postoperative complications and postoperative hospital stay were recorded. CD classification was used to grade postoperative complications (grades 1-5) [23,24]. To eliminate the possibility of description bias in patient records, grade 1 complications were excluded, and complications above CD grade 2 were considered postoperative complications.

The preoperative serum levels of albumin, C-reactive protein (CRP), and hemoglobin, and white blood cell and total lymphocyte counts were collected from electronic medical records. The prognostic nutrition index (PNI), a nutritional status indicator, was assessed using the following equation: $PNI = 10 \text{ serum albumin (mg/dL)} + 0.005 \text{ total lymphocyte count [25]}$.

Statistical analysis

All continuous variables were expressed as medians (interquartile ranges). Patients were divided into the following two groups according to the median of 6MWD decline ratio: above the median (non-decline group) and below the median (decline group). Differences between the two groups were analyzed using the chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify predictive factors for postoperative functional recovery. Variables with $p < 0.10$ in univariate analysis were entered as independent variables in multivariate analysis. Multivariate logistic regression analysis was performed with (model 2) and without (model 1) sedentary time adjustment. All statistical analyses were performed using EZR version 1.40 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Tochigi, Japan) [26].

Results

The median of 6MWD decline ratio was -9.0 % (figure 1). After dividing patients into two groups based on the median of 6MWD decline ratio, 51 patients were assigned to the non-decline group and 50 patients to the decline group. There was no significant decrease in 6MWD in the non-decline group [preoperative vs. postoperative: 460 (370-510) vs. 455 (390-510); $p = 0.39$], although there was a significant decrease in 6MWD in the decline group [preoperative vs. postoperative: 505 (431-572) vs. 397 (308-462); $p < 0.01$] during the study period [median postoperative hospital stay: 12 (10-14) days] (figure 2). On analyses of patient characteristics, and comparisons of characteristics and measured variables between the two groups (table 1), no significant differences were observed, except for preoperative PA, 6MWD, CRP, and combined resection. Patients who were inactive tended to be more, and with combined resection were significantly more in the decline group than in the non-decline group ($p = 0.07$ and $p = 0.04$, respectively). Preoperative 6MWD and CRP levels were significantly higher in the decline group than in the non-decline group ($p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively).

Preoperative PA, 6MWD, CRP, and combined resection had a value of $p < 0.10$ on univariate analysis, and underwent multivariate analysis as potential factors for postoperative functional recovery (table 2). Preoperative PA [odds ratio (OR): 3.812; 95% confidence interval (CI): 1.326-10.956; $p = 0.01$], 6MWD (OR: 1.006; 95% CI: 1.002-1.011; $p < 0.01$), CRP (OR: 4.138; 95% CI: 1.383-12.377; $p = 0.01$), and combined resection (OR: 3.425; 95% CI: 1.101-10.649; $p = 0.03$) were identified as predictive factors for postoperative functional recovery, independently of preoperative sedentary time. The OR for the occurrence of postoperative functional decline was shown in increments of 1 m in 6MWD and 1.00 mg/dL in CRP level.

Discussion

The main finding of the present study was that preoperative PA was positively associated with postoperative functional recovery, independent of sedentary time in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery. Our study was the first to investigate the association between preoperative PA and postoperative functional recovery by measuring 6MWD in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery. Previous studies have reported that regular preoperative exercise habits were related to postoperative early ambulation in patients who underwent open abdominal aortic aneurysm surgery [27] and preoperative step counts were correlated with postoperative step counts in colorectal cancer patients [28]. In a previous randomized control trial comparing the early mobilization group with the normal group of patients who underwent abdominal cancer surgery, postoperative 6MWD was significantly higher in the early mobilization group than in the normal group [29]. It was speculated that preoperative inactive patients might take longer to progress to postoperative mobilization and might delay postoperative improvement in physical function. Furthermore, Yasunaga et al. reported that the time spent in moderate-to-vigorous intensity PA was more strongly associated with physical function than sedentary time among community-dwelling older people [30]. Thus, moderate-to-vigorous intensity PA might be a strong factor influencing short-term postoperative functional recovery compared to sedentary time.

Independent of PA, preoperative 6MWD was found to be associated with postoperative functional recovery in our study. Tahiri et al. reported that patients with higher preoperative physical function were more likely to experience postoperative functional decline after abdominal surgery [2]. Another previous study also indicated that patients with lower preoperative 6MWD had greater improvement in 6MWD with prehabilitation compared to patients with higher preoperative 6MWD in colorectal cancer patients [31]. The results of the present study support the results of these previous studies and it was suggested that postoperative rehabilitation might have resulted in better improvement in 6MWD in patients with lower preoperative 6MWD. Therefore, it was assumed that preoperative PA and physical function might respectively affect postoperative functional recovery.

In the present study, preoperative CRP level was related to postoperative functional recovery assessed by 6MWD. A previous study showed that postoperative CRP was associated with preoperative CRP in colorectal cancer patients [32]. It has also been reported that CRP is associated with skeletal muscle mass loss [33], and skeletal muscle mass was associated with cardiorespiratory fitness in community-dwelling people [34]. The 6MWD was associated with peak oxygen consumption in patients with gastrointestinal disease [35]. It was suggested that patients with higher preoperative CRP might also have postoperative hyperinflammation and reduced skeletal muscle mass, which might lead to postoperative functional decline evaluated by 6MWD.

We reported that the presence of combined resection was associated with postoperative functional decline. Previous studies indicated that operative time was significantly longer in patients with than without combined resection in cases of colorectal and gastric cancers, wherein patients underwent laparoscopic surgery [36, 37]. In addition, the longer the operative time, the poorer the recovery of physical function according to the questionnaire recorded after 1 month postoperatively in colorectal cancer patients [38]. In our study, operative time was significantly longer in patients with than without combined resection [303 (257-381) vs. 246 (186-318); $p < 0.01$]. Therefore, it was presumed that the risk of postoperative functional decline increased because physical burden increased due to prolonged operative time by combined resection.

In recent years, prehabilitation, which involves preoperative exercise interventions to improve postoperative outcomes, has received much attention. A previous study reported that

prehabilitation improved preoperative and postoperative 6MWD in colorectal cancer patients [39]. To prevent postoperative functional decline, we need to focus not only on improving preoperative functional capacity, but also on increasing PA. Previous studies indicated that resistance training reduced CRP in community-dwelling older people with high CRP > 1.0 mg/dL [40], and exercise intervention reduced CRP in cancer survivors [41]. It has been suggested that inflammatory suppression through exercise intervention may be one of the key factors in preventing postoperative functional decline in perioperative gastrointestinal cancer patients.

The present study indicated that the median preoperative 6MWD and 6MWD decline ratio were 470 m and -9.0%, respectively. A previous study has reported that 6MWD reduced, on an average, from 478 m preoperatively to 429 m at 3 weeks postoperatively in patients with gastrointestinal surgery [11]. Although the number of days between surgery and postoperative 6MWD measurement was lower in the present study than in the previous study, the degree of 6MWD decline was similar in both studies [11]. Therefore, postoperative functional recovery may be better in the present study than that in the previous study. Previous studies have also reported that the postoperative rehabilitation and age can affect postoperative physical function [42, 2]. Therefore, the amount of postoperative rehabilitation in the present study may be more than that in the previous study (the presence or absence of postoperative rehabilitation in the previous study is unclear), and the inclusion of younger patients (< 65-years-old) were also included may have influenced the results of the present study.

Our study has several limitations. First, patients with PS \geq 2 were excluded from this study, which means that high-risk patients were excluded, resulting in a possible selection bias. Second, present study's results cannot be applied to patients who developed severe postoperative complications because patients who had a postoperative hospital stay of longer than 3 weeks were excluded to reduce the influence of social factors and, consequently, patients who developed severe postoperative complications were also excluded. Third, although postoperative hospital stay was not associated with the 6MWD decline ratio in this study ($r = 0.17$; $p = 0.07$), the effect of postoperative hospital stay on postoperative functional recovery cannot be completely ruled out. Therefore, future studies with a unified measurement date are necessary. Fourth, the results may not adequately adjust for confounding factors owing to the small sample size. Thus, our results must be interpreted with caution. Fifth, the present study included patients who underwent colorectal and gastric surgeries. Further studies are necessary to separately analyze patients with colorectal and gastric cancers. Sixth, data on the postoperative course, such as postoperative ambulation process and course of inflammation values, have not been measured. Further study is needed to investigate association between preoperative PA and postoperative ambulation process in patients with gastrointestinal cancer. Finally, due to a limitation of the 6MWD measurement, our study found a couple of patients with a 6MWD decline ratio of plus 65%. Therefore, the actual functional decline in 6MWD might have been a little large.

In conclusion, the present study demonstrated that preoperative PA could predict postoperative functional recovery in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery.

Acknowledgements

We thank all patients who participated in the present study. We also thank collaborating surgeons and other medical staff for their important contributions to our study. This work was supported in part by JSPS KAKENHI (Grant Number 18H03127 to H. Sugiura) from the Japan Society for the Promotion Science. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Declaration of interest statement

The authors report no conflicts of interest associated with this manuscript.

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- Tahiri M, Sikder T, Maimon G, et al. The impact of postoperative complications on the recovery of elderly surgical patients. *Surg Endosc*. 2016;30:1762-1770.
- Dolan RD, Daly LE, Simmons CO, et al. The Relationship between ECOG-PS, mGPS, BMI/WL Grade and Body

Composition and Physical Function in Patients with Advanced Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1187.

- de Rocha IMG, Marcadenti A, de Medeiros GOC, et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:445-454.
- Silva FM, Petrica J, Serrano J, et al. The Sedentary Time and Physical Activity Levels on Physical Fitness in the Elderly: A Comparative Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3697.
- Metti AL, Best JR, Shaaban CE, et al. Longitudinal changes in physical function and physical activity in older adults. *Age Ageing*. 2018;47:558-564.
- Seguin R, Lamonte M, Tinker L, et al. Sedentary Behavior and Physical Function Decline in Older Women: Findings from the Women's Health Initiative. *J Aging Res*. 2012;2012:271589.
- Karlsson E, Franzén E, Nygren-Bonnier M, et al. Short-term postoperative physical decline and patient-reported recovery in people aged 70 or older undergoing abdominal cancer resection- A prospective cohort study. *J Geriatr Oncol*. 2019;10:610-617.
- Dronkers JJ, Chorus AMJ, van Meeteren NLU, et al. The association of pre-operative physical fitness and physical activity with outcome after scheduled major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2013;68:67-73.
- Reddy KM, Meyer CE, Palazzo FF, et al. Postoperative stay following colorectal surgery: a study of factors associated with prolonged hospital stay. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003;85:111-114.
- Moriello C, Mayo NE, Feldman L, et al. Validating the Six-Minute Walk Test as a Measure of Recovery After Elective Colon Resection Surgery. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:1083-1089.
- Pecorelli N, Fiore JF Jr, Gillis C, et al. The six-minute walk test as a measure of postoperative recovery after colorectal resection: further examination of its measurement properties. *Surg Endosc*. 2016;30:2199-2206.
- Antonescu I, Scott S, Tran T, et al. Measuring postoperative recovery: What are clinically meaningful differences? *Surgery*. 2014;156:319-327.
- Altisent OAJ, Puri R, Regueiro A, et al. Predictors and Association With Clinical Outcomes of the Changes in Exercise Capacity After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017;136:632-643.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-117.
- Murase N, Ueda C, Inoue S, et al. Validity and reliability of Japanese version of International Physical Activity Questionnaire. *J Heal Welf Stat*. 2002;49:1-9.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-1395.
- Sjostrom M, Ainsworth B, Bauman A, et al. Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms. <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&scid=ZGVmYXVsdGRvbnVpbnx0aGVpcGFxfGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWZlZTM.2005>. Accessed 20 May 2021.
- Toriumi T, Yamashita H, Kawasaki K, et al. Preoperative Exercise Habits are Associated with Post-gastrectomy Complications. *World J Surg*. 2020;44:2736-2742.
- Yoshimura N, Oka H, Murai S, et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2011;16:768-777.
- Osuka Y, Kim H, Kawai H, et al. Sarcoscore: A Novel Approach for Assessing Sarcopenia and Functional Disability in Older Adults. *J Clin Med*. 2020;9:692.
- Volakis KA, Thorand B, Peters A, et al. Physical Activity, Muscular Strength, and Polypharmacy Among Older Multimorbid Persons: Results From the KORA-Age Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28:604-612.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-213.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187-196.
- Kanda M, Mizuno A, Tanaka C, et al. Nutritional predictors for

- postoperative short-term and long-term outcomes of patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3781.
26. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
 27. Hayashi K, Hirashiki A, Kodama A, et al. Impact of preoperative regular physical activity on postoperative course after open abdominal aortic aneurysm surgery. *Heart Vessels*. 2016;31:578-583.
 28. Romain B, Martin D, Fabacher T, et al. Comparison of Footsteps Using Connected Bracelets with the Timed Up-and-Go Test and the 6-Minutes Walking Test in a Prospective Colorectal Surgery Cohort. *Nutrients*. 2020;12:563.
 29. De Almeida EPM, de Almeida JP, Landoni G, et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;119:900-907.
 30. Yasunaga A, Shibata A, Ishii K, et al. Associations of sedentary behavior and physical activity with older adults' physical function: an isotemporal substitution approach. *BMC Geriatr*. 2017;17:280.
 31. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery*. 2016;160:1070-1079.
 32. Crozier JE, Mckee RF, McArdle CS, et al. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94:1028-1032.
 33. Aleman H, Esparza J, Ramirez FA, et al. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing*. 2011;40:469-475.
 34. Boo SH, Joo MC, Lee JM, et al. Association between skeletal muscle mass and cardiorespiratory fitness in community-dwelling elderly men. *Ageing Clin Exp Res*. 2019;31:49-57.
 35. Lee L, Schwartzman K, Carli F, et al. The association of the distance walked in 6 min with pre-operative peak oxygen consumption and complications 1 month after colorectal resection. *Anaesthesia*. 2013;68:811-816.
 36. Kim HJ, Choi GS, Park JS, et al. Simultaneous laparoscopic multi-organ resection combined with colorectal cancer: Comparison with non-combined surgery. *World J Gastroenterol*. 2012;18:806-813.
 37. Lee CM, Rao J, Son SY, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer with simultaneous organ resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23:861-865.
 38. Jakobsson J, Idvall E, Kumlien C. Patient characteristics and surgery-related factors associated with patient-reported recovery at 1 and 6 months after colorectal cancer surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:e12715.
 39. Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, et al. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol*. 2017;56:295-300.
 40. Ramel A, Geirsdottir OG, Jonsson PV, et al. C-Reactive Protein and Resistance Exercise in Community Dwelling Old Adults. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:792-796.
 41. Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2019;81:92-104.
 42. Do JH, Choi KH, Ahn JS, et al. Effects of complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2017;147:450-455.

Table 1 Characteristics of overall patients and comparison of characteristics and measured variables between two groups.

	overall (n = 101)	non-decline group (n = 51)	decline group (n = 50)	p value
Age, years	69 (63-77)	70 (59-77)	68 (63-76)	0.62
Gender, n (male/female)	62 / 39	29 / 22	33 / 17	0.34
BMI, kg / m ²	22.5 (19.8-25.1)	22.3 (19.8-25.0)	22.7 (19.7-25.4)	0.67
Brinkman index	400 (0-690)	300 (0-600)	400 (0-727.5)	0.34
Polypharmacy, n (yes/no)	40 / 61	24 / 27	16 / 34	0.12
%VC, %	96.4 (87.1-107.6)	100.0 (86.8-107.8)	94.8 (87.3-107.4)	0.67
FEV1.0%, %	78.3 (73.5-82.7)	79.8 (75.4-83.7)	77.1 (70.2-82.3)	0.10
PS, n (0/1)	86 / 15	46 / 5	40 / 10	0.15
Comorbidities				
DM, n (yes/no)	27 / 74	14 / 37	13 / 37	0.86
CVD, n (yes/no)	9 / 92	4 / 47	5 / 45	0.74
COPD, n (yes/no)	2 / 99	0 / 51	2 / 48	0.24
HD, n (yes/no)	5 / 96	1 / 50	4 / 46	0.20
Cancer type, n (colorectal/gastric)	76 / 25	40 / 11	36 / 14	0.45
P-stage, n (0 ^a /2/3-4)	65 / 36	30 / 21	35 / 15	0.24
PNI	48.7 (44.2-53.2)	48.1 (43.4-52.8)	49.2 (45.1-53.4)	0.27
Albumin, g/dL	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.6-4.3)	4.0 (3.8-4.3)	0.50
CRP, mg/dL	0.17 (0.06-0.34)	0.13 (0.05-0.24)	0.24 (0.08-0.49)	0.02
Hemoglobin, g/dL	12.8 (11.3-14.6)	12.5 (11.2-14.3)	13.3 (11.4-14.9)	0.49
WBC, ×10 ³ /μL	6.2 (5.3-7.5)	6.1 (5.4-7.2)	6.4 (5.0-8.1)	0.90
TLC, ×10 ³ /μL	1.6 (1.2-2.1)	1.5 (1.3-1.9)	1.7 (1.2-2.2)	0.35
PA, n (inactive/active)	34 / 67	13 / 38	21 / 29	0.07
Sedentary time, h/day	4 (3-7)	5 (3-7)	4 (2-7)	0.37
Grip strength, kg	28.3 (20.3-34.0)	23.8 (19.1-33.3)	28.6 (20.9-34.9)	0.40
Usual gait speed, m/s	1.25 (1.11-1.43)	1.24 (1.10-1.42)	1.28 (1.09-1.45)	0.47
6MWD, m	470 (405-547)	460 (370-510)	505 (431-572)	0.01
Surgical approach, n (open/laparoscopy)	52 / 49	24 / 27	28 / 22	0.75
Combined resection, n (yes/no)	22 / 79	7 / 44	15 / 35	0.04
Gall bladder, n (yes/no)	16 / 85	5 / 46	11 / 39	-
Other, n (yes/no)	7 / 94	3 / 48	4 / 46	-
Operative time, min	268 (201-334)	273 (210-330)	264 (193-339)	0.69
Blood loss, mL	60 (17-303)	91 (16-358)	59 (22-284)	0.89
Postoperative complications, n (yes/no)	25 / 76	12 / 39	13 / 37	0.77

Continuous variables are shown as median (interquartile range). Categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test.

^a, colorectal cancer only
 BMI, body mass index; %VC, % vital capacity; FEV1.0%, forced expiratory volume in 1 second %; PS, performance status; DM, diabetes mellitus; CVD, cerebrovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HD, heart disease; P-stage, pathological stage; PNI, prognostic nutrition index; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell count; TLC, total lymphocyte count; PA, physical activity; 6MWD, 6-minute walk distance

Table 2 Multivariate logistic regression analysis to predict postoperative functional recovery.

	Model 1 OR (95% CI)	p value	Model 2 OR (95% CI)	p value
PA, 0 = active 1 = inactive	3.115 (1.183-8.201)	0.02	3.812 (1.326-10.956)	0.01
6MWD, per 1 m	1.006 (1.002-1.011)	< 0.01	1.006 (1.002-1.011)	< 0.01
CRP, per 1.00 mg/dL	3.900 (1.332-11.413)	0.01	4.138 (1.383-12.377)	0.01
Combined resection, 0 = no 1 = yes	3.281 (1.082-9.949)	0.03	3.425 (1.101-10.649)	0.03

Four variables with $p < 0.10$ (i.e., PA, 6MWD, CRP, and combined resection) in univariate analysis were entered into the multivariate logistic regression models.

Model 2 was adjusted for preoperative sedentary time. OR, odds ratio; CI, confidence interval; PA, physical activity; 6MWD, 6-minute walk distance; CRP, C-reactive protein

figure 1

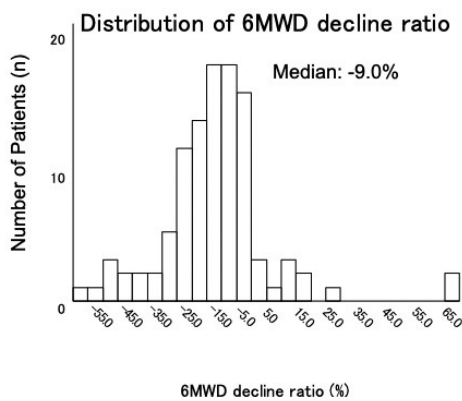


figure 2

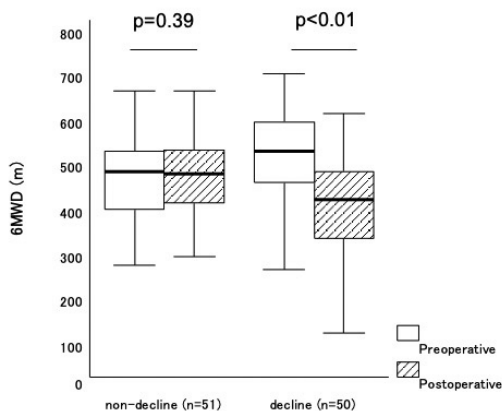


Figure captions

Figure 1. Distribution of the 6MWD decline ratio. The median of 6MWD decline ratio was -9.0 %.

Figure 2. Changes in 6MWD in the non-decline group and the decline group. There was no significant decrease of 6MWD in the non-decline group [preoperative vs. postoperative: 460 (370-510) vs. 455 (390-510); $p = 0.39$], but there was a significant decrease in the decline group [preoperative vs. postoperative: 505 (431-572) vs. 397 (308-462); $p < 0.01$].

大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態は退院時の日常生活活動に寄与するか

英文表題：

Does preoperative nutritional status contribute to Activities of Daily Living at discharge in patients with hip fracture?

著者名：

阿部翔太¹⁾, 柴本圭悟¹⁾, 鈴木重行²⁾

所属名：

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
2) 朝日大学 保健医療学部

英文著者名：

Shota Abe (PT), Keigo Shibamoto (PT), Shigeyuki Suzuki (PT, PhD)

英文所属名：

1) Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital
2) Department of Health and Sports Sciences, School of Health Sciences, Asahi University

要旨

【目的】

大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態、術後の摂取エネルギーを評価し、退院時の日常生活活動との関連を調査することを目的とした。

【方法】

対象は手術を施行した大腿骨近位部骨折患者25例とした。評価は、術前にMini Nutritional Assessment-Short Form (MNA®-SF) を用いて栄養状態を評価、術後1週間の総エネルギー消費量に対する摂取エネルギー量の平均割合を算出。また、退院時にFunctional Independence Measure (FIM) 運動項目を評価した。それぞれの指標間、および摂取エネルギー割合と在院日数との関連をPearsonの相関係数を用いて検討した。

【結果】

術前のMNA®-SFは、摂取エネルギー割合および退院時のFIM運動項目と正の相関を認めた。一方で、摂取エネルギー割合はFIM運動項目と相関を認めず、在院日数と負の相関を認めた。

【結論】

本研究より、術前の栄養状態は術後の摂取エネルギー割合および退院時の日常生活活動と関連することが示唆された。

キーワード： 大腿骨近位部骨折 栄養 日常生活活動

【はじめに】

大腿骨近位部骨折の発生率は70歳以上で急激に増加し、その発生率は経年的に増加している¹⁾。高齢者では高頻度で栄養障害が起こりやすく、大腿骨近位部骨折患者における栄養障害の発生率は28-46%と報告されている^{2,3)}。大腿骨近位部骨折と栄養に関して、大腿骨頸部 / 転子部骨折診療ガイドラインにおいても、栄養介入によりリハビリテーション期間の短縮が期待できる⁴⁾とされており、近年リハビリテーションにおいて患者の栄養状態に関心が集まっている。

大腿骨近位部骨折患者において栄養障害が機能予後に及ぼす影響として、術後1週における栄養状態が急性期病院退院時の日常生活活動 (Activities of Daily Living ; 以下, ADL) と相関を認め、栄養不良の者は退院時の下肢筋力が低いと報告されている⁵⁾。また、回復期病院においては、入院中の栄養状態の改善と回復期病院退院時のADLに関連を示した⁶⁾との報告や、歩行獲得の影響因子として受傷前の歩行能力、認知症、脳卒中の既往、年齢に加え、栄養指標である入院時のアルブミン値が抽出されたと報告されている⁷⁾。そのため、低栄養状態はリハビリテーションを行ううえでADL獲得の阻害因子になると考えられるが、術前から栄養評価を行いADLとの関連を検討した報告は少ない。大腿骨近位部骨折患者では手術侵襲による異化の亢進に加え、他の整形疾患に比べ入院中のエネルギー摂取量の確保が難しいため⁸⁾、栄養状態の悪化を来しやすいと考えられる。また、不適切な栄養管理下で積極的な機能訓練を行うと、エネルギーの不足により筋肉の蛋白質を分解してエネルギーを得ようとするため、かえって筋力や持久力が低下する場合がある⁹⁾。したがって、術前にすでに低栄養の者は、適切な栄養管理が難しく、ADL改善の程度に影響を及ぼすと考えられる。

そこで本研究では、術前の状態でも簡便に評価でき、かつ高齢者の栄養スクリーニングに有用¹⁰⁾とされる簡易栄養状態評価表¹¹⁾ (Mini Nutritional Assessment-Short Form ; 以下, MNA®-SF) を用いて術前の栄養状態を評価し、術後の摂取エネルギーを踏まえて退院時のADLとの関連を調査することを目的とした。

【対象および方法】

1. 対象

対象は、2019年2月から2019年9月に当院にて手術を施行した大腿骨近位部骨折患者のうち、年齢が65歳未満の者、指示理解が困難な者、受傷前歩行非自立者および術前評価の未実施者を除外した25例とした。対象者の内訳は、男性2例、女性23例、平均年齢 83.5 ± 7.6 歳、大腿骨頸部骨折16例、大腿骨転子部骨折9例であった。

2. 評価

簡易栄養状態評価表
Mini Nutritional Assessment-Short Form
MNA[®]-SF

Nestlé
NutritionInstitute

氏名: _____
性別: _____ 年齢: _____ 体重: _____ kg 身長: _____ cm 調査日: _____

以下の問いに適切な取組を記入し、それらを知照してスクリーニング結果を算出する。

スクリーニング

A 過去3ヶ月間で体重が減少、消化器系の問題、もしくは、嚥下困難などで食事量が減少しましたか？
0 = 全く減少
1 = 軽度の減少
2 = 中程度の減少

B 過去3ヶ月間で体重が減少があまりありませんか？
0 = 2 kg以上の減少
1 = 1 kg以上の減少
2 = 1 kg未満の減少
3 = 体重増加

C 自力で歩けますか？
0 = 歩けず、または車椅子や歩行補助具
1 = 歩行補助具を必要としないが、歩行速度が遅い
2 = 歩行速度が正常

D 過去3ヶ月間で精神的なトラブルや急性疾患を経験しましたか？
0 = はい
1 = いいえ

E 神経・精神的問題の存在
0 = 神経学的検査で正常
1 = 神経学的異常
2 = 精神的異常

F1 BMI (kg/m²)、栄養状態の指標 (m²)
0 = BMI 19未満
1 = BMI 19以上、21未満
2 = BMI 21以上、23未満
3 = BMI 23以上

BMIが規定できない方は、F1の代わりにF2に回答してください。
BMIが規定できない方は、F1のみに回答し、F2には記入しないでください。

F2 歩くのに苦労する程度 (cm): CC
0 = 2 cm未満
1 = 2-3 cm以上

スクリーニング値
(最大: 14ポイント)

12-14ポイント: 栄養状態良好
8-11ポイント: 軽栄養のおそれあり (M/Risk)
5-7ポイント: 重度

Ref: Velazquez H, Malton G, et al. Overview of the MNA[®]-SF: Its History and Challenges. J Nutr Health Aging. 2008;10:454-461.
Rubenstein LL, Miller JD, Serna A, Guigo Y, Velazquez H. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short Form Mini Nutritional Assessment (MNA[®]-SF). J Geriatr. 2003;48:1618-1627.
Guigo Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]): Review of the Literature. What does it tell us? J Nutr Health Aging. 2005; 10:468-487.
Kohler BA, Bauer DC, Kramlich C, et al. Validation of the Mini-Nutritional Assessment Short-Form (MNA[®]-SF): a practical tool for identification of malnutrition. J Nutr Health Aging. 2006; 10:762-768.
© Nestlé and Nestlé Health Sciences, S.A., Vevey, Switzerland. Trademark Nestlé.
© Nestlé, 1094, Revision 2009. 1072200 12/06/104
この表は11ヶ月前の改訂版であり、www.mna-elderly.com にアクセスしてご確認ください。

図1. Mini Nutritional Assessment-Short Form (ネスレ日本株式会社より許諾を得て転載。 <https://www.mna-elderly.com>)

1) 栄養評価

栄養評価にはMNA[®]-SF (図1) を用いて、術前に評価を行った。MNA[®]-SFは、65歳以上の高齢者を対象としたMini Nutritional Assessment¹²⁾ (以下、MNA[®]) の短縮版であり、MNA[®]との間に強い相関関係が示されている¹³⁾。MNA[®]-SFの構成は、栄養状態に加えADLや認知症などの精神疾患に関する項目を含む、全6項目から成り、スクリーニング値の合計により栄養状態を評価する。AからE項目は対象者もしくはその家族より聴取し、F1項目は入院時に測定した身長、体重よりBMI (Body Mass Index) を算出、身長もしくは体重が未記録の者はF2項目を測定し、合計のスクリーニング値を算出した。

2) 摂取エネルギー評価

まず、各個人の年齢、身長、体重をもとにHarris-Benedictの式¹⁴⁾ より基礎エネルギー消費量を算出した。ストレス係数は先行研究¹⁴⁾ より1.1、活動係数は術後早期より離床開始することを想定して「ベッド外活動⁹⁾」に相当する1.3として、総エネルギー消費量を以下の式より算出した。

総エネルギー消費量 (kcal) = 基礎エネルギー消費量 (kcal) × ストレス係数 × 活動係数

次に、各個人の食事の種類や食形態によって決定される1日に提供されるエネルギー量と、看護師が記録した毎食の摂取割合を術後1日目から術後7日目まで調査して、摂取エネルギー量を算出した。そして、術後1週間の総エネルギー消費量に対する摂取エネルギー量の平均割合 (以下、摂取エネルギー割合) を以下の式より算出した。

摂取エネルギー割合 (%) = 1週間の摂取エネルギー量 (kcal) / 1週間の総エネルギー消費量 (kcal) × 100

3) ADL評価

ADL評価には、機能的自立度評価表 (Functional Independence Measure ; 以下、FIM) を用いた。退院時に病棟生活内での実行状況に関して、FIMの運動項目を調査し、その合計点を算出した。

3. 統計学的解析

統計学的解析はIBM SPSSver.16.0.1を用いて、MNA[®]-SF、摂取エネルギー割合、退院時のFIM運動項目、それぞれの指標間の関連に加え、摂取エネルギー割合と在院日数の関連をPearsonの相関係数を用いて検討した。本研究の評価項目において、退院時のFIM運動項目は対象者ごとで在院日数が異なったため、MNA[®]-SFと退院時のFIM運動項目の関連については、在院日数を制御変数として偏相関係数を用いた。また、解析後にG*power3.1.9.2を用いて効果量およびサンプルサイズの確認を行った。有意水準は5%未満とした。

4. 倫理的配慮

本研究は当院倫理審査委員会の承認を受け、対象者もしくはその家族に説明をして同意を得て実施した。

【結果】

対象者の基本情報に関して、全対象の在院日数は平均 25.7 ± 13.9 日、術前に評価した改訂長谷川式簡易知能評価スケール (The Revised Hasegawa's Dementia Scale ; 以下、HDS-R) は 22.1 ± 5.0、既往歴は高血圧21例、糖尿病6例、脳血管疾患4例、癌3例、その他の骨折9例であった (表1)。

各評価結果を表2に示す。術前の栄養状態に関して、全対象のMNA[®]-SFは平均 10.8 ± 2.2 ポイント、栄養状態良好者 (12-14ポイント) は9例 (全体の36%)、低栄養のおそれがある者 (8-11ポイント) は14例 (56%)、低栄養者 (0-7ポイント) は2例 (8%) であった。全対象の1日当たりの摂取エネルギー量は平均 1060.7 ± 277.5 kcal、摂取エネルギー割合は平均 72.5 ± 16.1 % であり、90%以上の者は4例 (全体の16%)、なかでも100%以上の者はわずか1例 (4%) であり、70%未満の者が10例 (40%) であった。また、退院時のFIM運動項目は平均 63.7 ± 16.8 であった。

評価項目間の相関関係について、MNA[®]-SFは摂取エネルギー割合と正の相関 ($r = 0.42, p = 0.04$)、退院時のFIM運動項目と正の相関 ($r = 0.45, p = 0.02$) を認めた (図2, 3)。一方で、摂取エネルギー割合と退院時のFIM運動項目は相関を認めなかった ($r = 0.01, p = 0.95$) が、摂取エネルギー割合と在院日数は負の相関 ($r = -0.43, p = 0.03$) を認めた (図4)。また、在院日数を制御変数とした偏相関係数に関して、MNA[®]-SFは退院時のFIM運動項目と正の相関 ($r = 0.51, p = 0.01$) を認めた。

【考察】

本研究の結果より、大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態は、術後の摂取エネルギーおよび退院時のADLと関連する可能性が示された。

大腿骨近位部骨折患者の術前における低栄養の割合は全体の8%、低栄養のリスクがある者は56%であった。大腿骨近位部骨折患者では入院時にすでに低栄養状態の者が多く、MNA[®]-SFを使用した大規模調査では、低栄養者が18.7%、低栄養のリスクがある者は35.3%と報告されている³⁾。本研究において、低栄養者の割合が先行研究と比べ少なかったのは、対象を抽出する際に、指示理解の困難な者は除外しており、HDS-Rが 22.1 ± 5.0 と、認知機能の保たれている者が多かったことが影響していると考えられる。摂取エネルギー量に関して、下肢骨折患者の1日の平均摂取エネルギーは必要量の52%に当たる1006 kcalと低く、認知症を併発している場合では、必要量の48%に当たる875 kcalと低下すると報告されている¹⁵⁾。このように、認知症を併発している、食事の失誤、失行、拒食、覚醒低下などにより十分な摂取量を確保することが難しくなり¹⁶⁾、低栄養になりやすいとされている。しかし、本研究における摂取エネルギー割合は、認知機能の保たれている症例が多いにも関わらず、充足していないものがほとんどであり、術後早期から必要量を確保することは難しいことがわかる。

栄養状態と摂取エネルギーの関連については、術前の栄養状態と術後1週間の摂取エネルギー割合に相関を認めた。大腿骨近位部骨折は高齢者に多いことから、合併疾患を多く有し、加齢による食欲低下および摂食・嚥下機能の低下を受傷前から認めている可能性がある¹⁷⁾。さらに、大腿骨近位部骨折後は、神経疾患や呼吸器疾患の合併、術後せん妄などがある場合に嚥下障害を引き起こしやすく、嚥下障害の合併率は34%と報告されている¹⁸⁾。本研究においても、対象者のほとんどは内科的もしくは脳血管疾患、その他骨折の既往歴を有していた。このように、術前にすでに栄養状態の低い者は多くの既往があり、食欲低下や摂食機能低下が基盤にある可能性が考えられる。また、入院による環境・食事内容の変化や手術侵襲等により、術後における摂取量は低下したものと推測される。したがって、手術前より低栄養患者の抽出を行い、摂取量低下を予測して、積極的な術前栄養介入が必要であると考えられる。

栄養状態とADLの関連については、術前の栄養状態と退院時のADLに相関を認めた。Kovalらは、大腿骨近位部骨折患者において、術前の血清アルブミン値と総リンパ球数を合わせて評価を行い、アルブミン値3.5 g/dL未満の患者は、受傷から1年後のADLが術前と同レベルを獲得する確率が4.6倍低下すると報告している¹⁹⁾。MNA[®]を使用した報告では、受傷前に低栄養および低栄養のリスクがある者は、栄養状態が良好な者に比べ、術後48時間以内、退院時、退院後6ヶ月時点ですべてADLが低く、低栄養の者は術後6ヶ月において、術前に比べADLが25%以下低下する割合が高いと報告されている²⁰⁾。これらの先行研究は、大腿骨近位部骨折患者における栄養状態が、術後の身体機能と密接に関連していることを示唆している。本研究においても同様に、在院日数の影響を除いても、術前のMNA[®]-SFと急性期病院退院時のADLは関連を認めた。また、侵襲時の異化期では主に筋蛋白の異化により、侵襲に対する治癒反応へのエネルギーが供給され、同化期では筋肉合成に必要なエネルギーを補充する必要がある²¹⁾。しかし、本研究において、術前に低栄養の者は術後の摂取エネルギーが低いことが示されている。そのため、低栄養の者は術後も飢餓の状態にあると考えられ、侵襲に耐えうるエネルギー源が不足しており、術後のさらなる栄養状態の悪化、筋肉の合成が困難となり、ADLの低下に繋がっていると推測される。したがって、特に栄養状態の低い者では、侵襲の時期判断とその時期に見合った必要量を摂取できているかをモニタリングしながら、ADL改善を図ることが重要であると考えられる。

一方で、本研究において、摂取エネルギー割合と退院時のADLには相関を認めなかったが、摂取エネルギー割合と在院日数に相関を認めた。Myintらは、通常食に栄養剤を追加摂取した群は、通常食のみ摂取した群に比べ、摂取エネルギー量は増加し、FIMの変化量には有意差を認めなかったが、感染症の発生と在院日数は少なかったと報告している²²⁾。つまり、摂取エネルギー量の増加は、ADLの改善度には関連しないが、感染症の発生を減らし在院日数の短縮に関連すると示唆している。本研究の結果もそれに類似しており、摂取エネルギー割合が多いほど、術後の機能回復を円

滑に進めることができ、在院日数の短縮につながったと推測する。

本研究の限界として、サンプルサイズが26例と小さい点が挙げられる。今回、相関係数が最も低かったMNA[®]-SFと摂取エネルギー割合の相関係数0.42をもとに、G* powerを用いて効果量の判定を行った。その結果、検定力は0.60であり、第2種の誤りを犯す確率が低いとされる検定力0.8²³⁾には及ばなかった。仮に、相関係数0.42をもとに、G* powerを用いて検定力0.8²³⁾となるような必要サンプルサイズを算出すると、44例であり、今後症例数を増やして再確認する必要があると考える。

【結論】

大腿骨近位部骨折患者において、術前にすでに低栄養または低栄養のおそれがある者は全体の64%であった。術前の栄養状態は、術後1週間の摂取エネルギー割合および急性期病院退院時のADLと関連すると推測された。一方で、摂取エネルギー割合と退院時のADLは関連を認めず、摂取エネルギー割合は在院日数と関連を認めなかった。

【謝辞】

本研究を行うにあたり、評価にご協力いただいた患者様ならびにご指導をくださった先生方へ心より御礼を申し上げます。

① 文献

【引用文献】

- Hagino H, Furukawa K, et al.: Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporos Int.* 2009; 20(4): 543-548.
- Drevet S, Bioteau C, et al.: Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75 years of age admitted for hip fracture. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014; 100(6): 669-674.
- Malafarina V, Reginster JY, et al.: Nutritional status and nutritional treatment are related to outcomes and mortality in older adults with hip fracture. *Nutrients.* 2018; 10(5): 1-26.
- 日本整形外科学会/日本骨折治療学会：大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン改訂第2版。日本整形外科学会診療ガイドライン委員会、南江堂、東京、2011、pp. 182-183.
- 澤田篤史、西谷淳・他：大腿骨近位部骨折患者における術後の栄養状態と機能予後、自宅退院率との相関性。日本静脈経腸栄養学会雑誌。2017; 32(5): 1499-1502.
- Nishioka S, Wakabayashi H, et al.: Nutritional status changes and activities of daily living after hip fracture in convalescent rehabilitation units: a retrospective observational cohort study from the Japan rehabilitation nutrition database. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118(7): 1270-1276.
- 岡本伸弘、増見伸・他：高齢大腿骨頸部骨折患者の栄養状態と歩行能力予後との関連性について。理学療法科学。2015; 30(1): 53-56.
- 堤理恵、西口千佳・他：整形外科術後における栄養摂取状況の観察研究。静脈経腸栄養。2012; 27(3): 929-935.
- 若林秀隆：リハビリテーションと臨床栄養。リハビリテーション医学。2011; 48(4): 270-281.
- 遠藤隆之、津村啓子・他：急性期病院における高齢入院患者に対する栄養評価法の比較。栄養-評価と治療。2014; 31(1): 40-45.
- Rubenstein LZ, Harker JO, et al.: Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56(6): 366-372.
- Guigoz Y, Vellas B, et al.: Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996; 54(1): 59-65.
- Harris JA, Benedict FG: A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918; 4(12): 370-373.
- Inoue T, Misu S, et al.: Inadequate postoperative energy intake relative to total energy requirements diminishes acute phase functional recovery from hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019; 100(1): 32-38.
- Miller MD, Bannerman E, et al.: Lower limb fracture, cognitive impairment and risk of subsequent malnutrition: a prospective evaluation of dietary energy and protein intake on an orthopaedic ward. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(7): 853-861.
- 荻原のり子、井林雪郎：90歳以上の超高齢大腿骨近位部骨折患者に対する栄養サポートチーム介入。日本老年医学会雑誌。2012; 49(6): 775-782.
- 若林秀隆、藤本篤士：サルコペニアの摂食・嚥下障害リハビリテーション栄養の可能性と実践。医歯薬出版、東京、2012、pp. 145-149.
- Love AL, Cornwell PL, et al.: Oropharyngeal dysphagia in an elderly post-operative hip fracture population: a prospective cohort study. *Age Ageing.* 2013; 42(6): 782-785.
- Koval KJ, Maurer SG, et al.: The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma.* 1999; 13(3): 164-169.
- Goisser S, Schrader E, et al.: Malnutrition according to mini nutritional assessment is associated with severe functional impairment in geriatric patients before and up to 6 months

after hip fracture. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(8): 661-667.

- 21) 栢下淳, 若林秀隆: リハビリテーションに役立つ栄養学の基礎。医歯薬出版、東京、2014、pp. 66-73.
- 22) Myint MW, Wu J, et al.: Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2013; 42(1): 39-45.

表1. 対象者の基本情報

患者特性項目	
性別(男性 / 女性)	2 例 / 23 例
年齢	83.5 ± 7.6 歳
身長	150.4 ± 5.7 cm
体重	50.3 ± 9.7 kg
BMI	22.2 ± 3.6 kg/m ²
HDS-R	22.1 ± 5.0
在院日数	25.7 ± 13.9 日
骨折型	
大腿骨頸部骨折	
人工骨頭置換術	10 例
ハンソピン	6 例
大腿骨転子部骨折	
髄内釘	9 例
既往歴	
高血圧	21 例
糖尿病	6 例
脳血管疾患	4 例
癌	3 例
骨折	9 例

BMI: Body Mass Index, HDS-R: The Revised Hasegawa's Dementia Scale

表2. 各評価項目と結果

評価項目	評価結果
術前	
MNA [®] -SF	10.8 ± 2.2 ポイント
12-14 ポイント; 良好	9 例 (36%)
8-11 ポイント; At risk	14 例 (56%)
0-7 ポイント; 低栄養	2 例 (8%)
術後	
摂取エネルギー量	1060.7 ± 277.5 kcal
摂取エネルギー割合	72.5 ± 16.1 %
< 70%	10 例 (40%)
70-79%	6 例 (24%)
80-89%	5 例 (20%)
90-99%	3 例 (12%)
100% ≥	1 例 (4%)
退院時FIM運動項目	63.7 ± 16.8

MNA[®]-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, 簡易栄養状態評価表, FIM: Functional Independence Measure, 機能的自立度評価表, 摂取エネルギー割合 (%) = 術後1週間の摂取エネルギー量 (kcal) / 術後1週間の総エネルギー消費量 (kcal) × 100

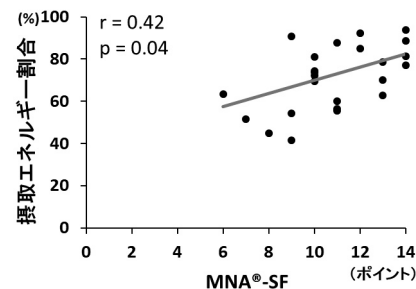


図2. 簡易栄養状態評価表と摂取エネルギー割合の相関関係

MNA[®]-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, 簡易栄養状態評価表, 摂取エネルギー割合 (%) = 術後1週間の摂取エネルギー量 (kcal) / 術後1週間の総エネルギー消費量 (kcal) × 100

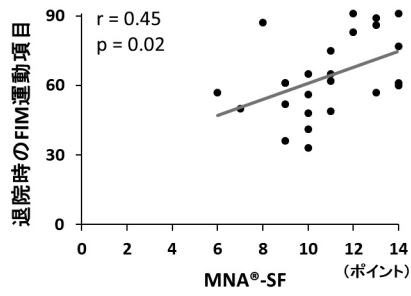


図3. 簡易栄養状態評価表と退院時のFIM運動項目の相関関係

MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, 簡易栄養状態評価表, FIM: Functional Independence Measure, 機能的自立度評価表

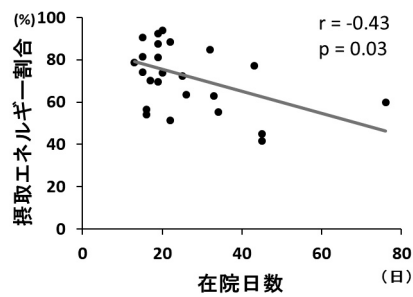


図4. 摂取エネルギー割合と在院日数の相関関係

摂取エネルギー割合 (%) = 術後1週間の摂取エネルギー量 (kcal) / 術後1週間の総エネルギー消費量 (kcal) × 100

総合上飯田第一病院

上飯田
リハビリテーション病院

上飯田クリニック

介護福祉事業部

愛生会看護専門学校

各種活動

論文・抄録

コロナ禍で安全にレーザー治療を行うために ～当科における工夫と臨床試験～

永田亜矢子¹⁾、古川洋志²⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 形成外科
2) 愛知医科大学 形成外科

【目的】

当科ではロングパルスアレキサンドライトレーザー (Gentle LASE Pro) を使用し、レーザーフェイシャル治療を行っている。コロナ禍前には1か月に50名程のレーザー治療を行っていた。Gentle LASE ProはDCD (Dynamic Cooling Device) を有する。コロナウイルスの感染が拡大するにつれ、DCDによりウイルスが飛散したり、エアロゾル発生の原因となることが懸念され、ICTと相談し緊急事態宣言発令中レーザー治療を休止した。しかし、患者からの問い合わせや要望が多く、緊急事態宣言が解除された後レーザー治療を再開することにした。当院は総合病院であり、クラスターを発生させてしまった場合他科にも迷惑がかかるため、再開に向けてICTと当科で慎重に協議した。その結果セーフティクリーンパーティション下にレーザー治療を行う方針となった。しかしDCDが皮膚に噴射される前にパーティションに吸引されてしまう可能性も否定できず、冷却ガスの効果が弱くなるのが危惧された。そこで倫理委員会の承認のもとにパーティションを併用下でも安全にレーザー治療が行えるか臨床試験を行った。

【方法】

対象は当科でレーザーフェイシャル治療を行ったことのある患者15名である。パーティションなしでレーザー照射を行った場合とパーティション併用下でレーザー照射を行った場合でハーフサイドテストを行い、痛み、発赤の程度、サーモカメラによる皮膚温を調べ、差があるかを検討した。患者には治療直前に洗顔をしてもらい、施術者は手袋、ガウン、ゴーグル、N95マスクを着用し、感染防護を徹底した。

【結果】

痛み、発赤の程度、サーモカメラによる皮膚温において有意差は認めなかった。全例において明らかな合併症を認めなかった。

【考察】

セーフティクリーンパーティションはコロナウイルスの検体採取の際にも使用される感染防護に優れた装置である。本試験においてレーザー治療との併用も比較的安全に行うことができたため、今後も慎重に使用していきたい。

発表 第64回 日本形成外科学会総会・学術集会 2021年4月14日～16日
開催地：東京

サルコペニアと頸椎術後アライメント

飛田哲朗¹⁾、小清水宏行²⁾、酒井義人³⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 整形外科
2) 名古屋大学医学部附属病院 整形外科
3) 国立長寿医療研究センター 整形外科

【背景】

近年、脊椎アライメントと筋との関連が注目されている。しかしながら術後の頸椎アライメントと加齢性の筋減少症であるサルコペニアとの関連は不明な点が多い。本研究では頸椎椎弓形成術後の頸椎アライメントにおけるサルコペニアの影響を検討した。

【対象と方法】

2009年から2015年に国立長寿医療研究センターで頸髄症に対して椎弓形成術を行った171例(男性114例、女性57例、平均年齢71.7歳)を対象とした。術前にDXA法で補正四肢筋量を測定しSanadaの日本人基準を用いてサルコペニアを診断した。評価は術前と術後1年で行った。頸椎アライメントはレントゲン側面像によるC2-7前弯角、前後屈可動域、sagittal vertical axis (SVA) を評価した。機能評価としてはSF-36およびJOAスコアを用いた。統計学的検討として、 χ^2 二乗検定、T検定、年齢・性別を補正した共分散分析、Pearsonの相関係数を用い有意水準を5%未満とした。

【結果】

サルコペニア群は48例(男性37例、女性11例、平均年齢75.1歳)であり、非サルコペニア群123例(男性77例、女性46例、平均年齢70.4歳)で、男女比に有意差はないものの、サルコペニア群で有意に高齢であった。年齢・性別補正後のC2-7前弯角と可動域は両群間で術前、術後ともに差を認めなかった。年齢・性別補正後のC2-7SVAは術前、術後ともにサルコペニア群で高値であった。SF-36とJOAスコアはサルコペニア群で低値であった。術後1年のC2-7SVAと術後1年時のJOAスコアとの間に負の相関を認めた($R=-0.213$, $P=0.07$)。

【考察】

サルコペニアは頸椎術後アライメントおよび成績に影響を及ぼす可能性がある。頸椎術前のサルコペニア評価は術後経過の予想に寄与する可能性がある。今後は術後長期フォローアップや全脊椎レントゲンによる評価が望まれる。

Abstract

Objective : The main objective of this study was to evaluate the effects of sarcopenia on the sagittal alignment of the cervical spine after cervical laminoplasty in order to investigate the relationship between sarcopenia and spinal malalignment.

Summary of background data : Sarcopenia, a progressive and all over loss of skeletal muscle mass and strength associated with aging, has been reported to be related to spinal malalignment. The causes of poor surgical outcome after cervical laminoplasty have been examined in recent years, including the sagittal malalignment of the cervical spine. However, there are few reports about the impact of sarcopenia on the sagittal alignment of the cervical spine.

Materials and methods : A total of 171 patients who underwent cervical laminoplasty at our hospital between 2009 and 2015 were assigned to this study. The appendicular skeletal muscle mass [appendicular skeletal muscle index (SMI)] is commonly used to assess sarcopenia. Appendicular SMI (kg/m) was obtained from arm and leg muscle mass using dual-energy x-ray absorptiometry. Sanada and colleagues reference value for the Japanese appendicular SMI was used to diagnose sarcopenia. C2-C7 sagittal vertical axis (SVA), C2-C7 lordosis angle, and C2-C7 range of motion were measured for evaluation. The primary outcome was evaluated using the Japanese Orthopedic Association Score System for Cervical Myelopathy (JOA score) and the SF-36 Health Survey Physical Function (PF).

Results : Of the 171 patients, 48 were diagnosed with sarcopenia. Preoperative and 1-year follow-up C2-C7 SVA were greater in the sarcopenia group. Preoperative and 1-year follow-up SF-36 scores were higher in the nonsarcopenia group. Preoperative and 1-year follow-up JOA scores were higher in the nonsarcopenia group. C2-C7 SVA and JOA scores were negatively correlated at 1-year follow-up ($R=-0.213$, $P=0.005$).

Conclusions : C2-C7 SVA was greater and postoperative outcome was worse after cervical laminoplasty in the sarcopenia group than in the nonsarcopenia group. Preoperative evaluation for sarcopenia might be important to estimate postoperative alignment and outcomes.

第24回日本低侵襲脊椎外科学会学術集会 東京 2021年11月25日

骨粗鬆症と亜鉛欠乏

飛田哲朗^{1) 2)}、安藤智洋²⁾、鶴飼淳一²⁾、樋口善俊²⁾、佐藤公治²⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 整形外科
2) 名古屋第二赤十字病院 整形外科

【背景】

亜鉛欠乏ではIGF-I、TGF- β 等の骨代謝関連酵素の合成低下をきたし骨芽細胞における骨形成低下を引き起こすとされる。しかしながら骨粗鬆症と亜鉛欠乏の関係は不明な点が多い。

【目的】

骨粗鬆症患者における亜鉛欠乏の実態を明らかにすること。

【対象と方法】

本研究は前向き観察研究として院内倫理委員会承認を得て実施した。2018年7月から2019年7月の間に同意の得られた整形外科入院患者110名を対象とし前向きにデータを収集した。入院時もしくは入院を決定した外来受診時に血清亜鉛値測定および全身DXA検査を実施した。ベースメーカー患者は除外した。骨密度及び骨粗鬆症骨折歴からWHO基準で骨粗鬆症を診断し、骨粗鬆症群と対照群を比較した。血清亜鉛値 $60\mu\text{g/dL}$ 未満を亜鉛欠乏とした。統計検討にはT検定、 χ^2 二乗検定、ピアソン相関係数、共分散解析を行い有意水準 $<5\%$ とした。

【結果】

対象患者のうちデータ欠損の無い91名(骨粗鬆症群56名vs対照群35名)を解析した。平均年齢、女性比は骨粗鬆症群で高かった(82.5 \pm 10.6才vs69.1 \pm 12.7才、 $p<0.001$; 78.6%vs20.0%、 $p<0.001$)。亜鉛欠乏の有病率は骨粗鬆症群で高かった(51.8%vs11.4%、 $p<0.001$)。年齢・性別補正後の血清亜鉛値は骨粗鬆症群で低かった(61.1 \pm 2.3 $\mu\text{g/dL}$ vs61.1 \pm 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 、 $p<0.001$)。血清亜鉛値と骨密度は有意な正の相関を認めた($R=0.32$ 、 $p<0.005$)。

【考察】

骨粗鬆症患者においては亜鉛欠乏の合併を念頭に置いて診療に当たる必要がある。

第5回 日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
名古屋 2021年11月12日

腸腰筋量と脂肪変性の人種間比較

飛田哲朗¹⁾²⁾、金村徳相²⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院
2) 江南厚生病院

【目的】

脊柱周囲の筋肉は脊椎ライメントの維持、体幹の安定、体幹と下肢の運動に重要な役割を果たしている。高齢者において脊椎の筋量が減少し脊椎変性の一因とされる。しかしながら脊椎周囲の筋肉の量と質に関する、年齢・性別・人種間の違いに関する基礎的な知識は乏しい。本研究では、腰椎変性疾患患者における脊椎周囲の筋肉の断面積と脂肪変性をMRIで定量的に評価し、人種、年齢、性別が与える影響を検討した。

【方法】

2010年から2016年の間に日本(江南厚生病院)および米国(Scripps Clinic)の医療施設にて腰椎変性疾患に対しL4-5単椎間椎骨固定術を受けたアジア人および白人患者140名を対象として後向きに検討した。腰椎手術歴のある者を除外した。術前MRI T2軸断像にて、L4/5高位の大腰筋および傍脊筋の断面積を測定した。脂肪面積をthreshold methodにて測定し、各筋肉の脂肪率(%)を求めた。筋肉/椎間板面積比(MDAR)にて筋量を評価した。統計学検討にはT検定、カイ二乗検定および多変量解析(偏相関、重回帰分析)を用い有意水準を5%とした。

【結果】

年齢は白人とアジア人の間に有意差はなかった。MDARは傍脊筋、大腰筋において白人がアジア人に比べ高値であった。脂肪率は大腰筋では人種間に差はなかったが傍脊筋では白人が有意に低値だった。人種・性別で調整した偏相関解析にて、傍脊筋と大腰筋双方のMDARおよび脂肪率は、年齢との間に有意な相関関係を有した。重回帰分析では、年齢、性別、人種はそれぞれ独立してMDARと脂肪率に有意な影響を与えた。

【結論】

白人はアジア人より腰椎の筋量が多く脂肪変性が少なかった。性別・人種から独立して、加齢は筋量減少と脂肪変性の増加に関連した。腰椎筋の評価の際には患者毎の特性を念頭に置く必要があると考えられた。

第30回 日本脊椎インストラメンテーション学会
名古屋 2021年10月2日

「生活改善療法」とは何か？ —多職種協働の重要性と臨床実践例の提示—

鶴飼克行¹⁾²⁾³⁾、松井千恵¹⁾³⁾、加藤貴代¹⁾³⁾、服部しほり¹⁾³⁾

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科(物忘れ評価外来)
2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
3) 総合上飯田第一病院 認知症・せん妄サポートチーム(認知症看護認定看護師)

【目的】

演者らは15年以上前から、「生活改善療法」と命名した治療法を、認知症患者やその家族に対して、当科外来で臨床実践してきた。この「生活改善療法」は、筆頭演者のオリジナルの用語であるが、その内容は簡単で(ただし、実践の継続は難しい)、「日々の生活、すなわち、睡眠、食事、運動、知的活動、社会参加(会話・交流・貢献など)に関して、意識的に改善する計画を立てて、それらを実行せよ」ということを、患者とその家族・介護者に対して啓発・指導するとともに、「何とかしてその計画を継続できるように、患者の生活状況を踏まえて具体的に立案・工夫を凝らす治療法」である。この「生活改善療法」を、患者・家族に具体的に指導することで、演者らは患者の認知機能やQOLが向上することを実感しているが、この有効性を統計学的なエビデンスとして提出するには、国家規模でのデータ収集が必要であり、現実的には不可能であることが残念である。

【方法】

当科「物忘れ評価外来」で実施している「生活改善療法」を、レビー小体型認知症患者の自験例を用いて具体的に紹介する。なお、「生活改善療法」の全体像を把握できるように、他の症例で実施した内容も組み込んで、症例を修飾する。

【結果】

具体的かつ経時的な「生活改善療法」を提示する(詳しくは学会場にて)。

【考察】

この「生活改善療法」には、多職種の協働が必要不可欠である。なぜなら、「生活改善療法」は、一つの課題(例えば、有酸素運動・園芸・脳トレ等)に取り組むのではなく、「睡眠・食事・運動・知的活動・社会参加」に関する多くの問題点を抽出して、それらをすべて改善することが要求されるためである。具体的な自験例を提示することで、「多職種協働」の重要性が実感できよう。

【倫理的配慮】

症例提示する患者・家族らから、発表と論文の同意を得ている。また、匿名性確保に配慮して、個人が特定されないように細部を改変する。

発表 第10回 日本認知症予防学会 横浜 令和3(2021)年6月24日

シンポジウム14:「認知症予防と合併症予防の現在」 演題1: 認知症の合併症予防に向けた薬剤調整

鶴飼克行¹⁾²⁾、長谷川豊則³⁾、安藤舞香³⁾、松井千恵¹⁾⁴⁾、加藤貴代¹⁾⁴⁾、服部しほり¹⁾⁴⁾

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科(物忘れ評価外来)
2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
3) 総合上飯田第一病院 認知症・せん妄サポートチーム(薬剤師)
4) 総合上飯田第一病院 認知症・せん妄サポートチーム(認知症看護認定看護師)

【抄録】

認知症の合併症には、「身体的な合併症(事故を含む)」と「精神的な合併症」がある。精神的な合併症の代表は「せん妄」と「行動心理症状(BPSD)」であろう。身体的な合併症は、認知症の種類や程度によって異なり、挙げ出すと際限なく多種多様である。また、身体的な合併症が直接「認知障害の原因」である場合も多い。本講演では「転倒」「誤嚥性肺炎」「パーキンソンズム」「悪性症候群」「症状性認知障害」等、総合病院で関わる機会が多い代表例を幾つか取り上げて、解説したい。

「合併症予防のための薬剤調整」として、「増薬」と「減薬」がある。レビー小体型認知症(DLB)等では、適切かつ十分な用量のドネペジルや抗パーキンソン薬の使用(増薬)が合併症予防に重要であるが、多くの場合・基本的には「減薬」が重要となる。認知症の高齢者は、すでに多くの精神的(意欲低下・脱抑制・易怒・うつ等)および身体合併症(いわゆる「生活習慣病」等)を有していることが多いので、初診時には通院中の複数他科のすべての内服薬の把握が必須である。「(糖尿病にクエチアピン等の)禁忌薬」、「併用禁忌薬」は問題外だが、禁忌ではないが「DLBに抗コリン薬」等の禁忌として扱うべき事例、腎機能が考慮されていない用量処方事例等も多いので、注意と喚起が必要となる(他医に遠慮せず指摘すべきと思う)。

せん妄を「精神的合併症」と前述したが、原因としては「心理的負荷」「環境負荷」等の精神的なものよりも、身体侵襲(過労・脱水・服薬・手術・痛み等)・身体疾患によって惹起される方が圧倒的に多い。基本的には、せん妄は「身体疾患(侵襲)の一つの症状」として認識すべきである。総合病院では、「せん妄が起きたから」と精神科コンサルトされる場合は多いと思うが、「主治医が身体因に対処すること」が重要である。

本講演のトピックとして、認知症高齢者が武漢肺炎に罹患したケースも取り上げる。

講演 第34回 日本総合病院精神医学会 福井(Web) 2021年11月20日

スポンサードセミナー: 「認知症と高齢者てんかんの鑑別診断」

総合上飯田第一病院 老年精神科 鶴飼克行

【抄録】

認知症の専門外来には、時に高齢発症てんかんの患者が訪れる。比較的明瞭なてんかん発作が認められる場合は、見逃しや誤診の可能性は低いが、鑑別が困難な症例もある。その鑑別困難なてんかんの病態は、4つの型に分類できる。さらに、てんかん(大多数は「焦点意識減損発作」である)と認知症性疾患が合併することがあり、この場合には各症候の生じる原因によって、その治療は異なるが、どのような病態により生じる症候か、診断に難渋する場合も稀ではない。また、前駆期の認知症性疾患が、てんかんの原因となる可能性も明らかにされつつある。本講演では、4つの鑑別困難なてんかん性疾患・病態について、自験例を用いて具体的に解説したい。

講演 第39回 日本神経治療学会 三重県津市 令和3(2021)年10月29日(金)

アルツハイマー病に類似した てんかん性認知障害(ECI-A)の1例

A case of Epileptic Cognitive Impairment resembling Alzheimer disease (ECI-A)

鶴飼克行¹⁾²⁾、伊藤ますみ³⁾、渡辺雅子⁴⁾

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科
2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
3) 上善神経医院

4) 新宿神経クリニック

【目的】

1929年にドイツのBerger H. によって人間の脳波が発見され、てんかんは「神経細胞の異常放電」による機能的かつ発作性疾患とされた。一方、認知症は「神経細胞の変性・消失」による器質的かつ慢性疾患であり、この両症候群は「原因の異なる病態」と見做されてきた。しかし近年、両症候群の関連性が、多くの観点から注目されている。たとえば、①アルツハイマー病 (AD) 早期の異常蛋白が異常放電や発作を惹起する、②長期に亘るてんかん発作が認知症を発生・悪化させる等が、明らかとなってきた。さらに、2009年にItoらは、③てんかん発作に至らないsubclinicalな神経細胞の異常放電が、ADに類似した認知機能障害を起こすと推測される複数の症例 (ECI-A) を報告した。しかし、この病態 (ECI-A) の存在は、医療界に広く認められたとは言い難い現状がある。

【方法】

筆頭筆者の物忘れ専門外来で経験したECI-A症例を提示する。患者家族から、学会報告と論文の同意を得た。

【結果】

症例は70歳前半の男性。主訴は物忘れ。当科初診の半年前にA病院・物忘れ外来でADと診断され、すでにドネペジル5mg/日を服用中。その条件下でMMSE:29点、MoCA:24点 (語想起-1、遅延再生-4、見当識-1)。以後、同じ治療を継続したが、認知機能やADLは徐々に悪化し、4年後のMMSEは23点 (見当識-1、注意-2、遅延再生-3、文章-1)。同年12月、初めての夜間の異常行動があり、REM睡眠行動障害や睡眠時自覚症が疑われた。脳波では左側頭部に継続的なepileptiform dischargeを認めた。診断的治療としてレベチラセタム500mg/日を投与した。翌年の診察では、その後、夜間異常行動はなく、瘡と思われていた歯ぎしりも消失したという。MMSEは30点に回復していた。この経過から、本症例はECI-Aの可能性が高いと診断した。

【考察】

Itoらは、ECI-Aの原因を、「発作を起こすまでには至らない微細で継続的なepileptiform dischargeの影響で認知機能障害が生じる」と推察している。文字数制限のため、詳細な症例提示と考察は、学会にて報告したい。

発表 第117回 日本精神神経学会 京都 (WEB) 2021年10月9日

原発性副甲状腺機能亢進症の高齢2症例 — 認知障害の特徴と疼痛発生機序 —

総合上飯田第一病院 老年精神科 鷗飼克行

抄録

【目的】 【方法】

原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) とは、副甲状腺に生じた腺腫等が副甲状腺ホルモン (PTH) を過剰に分泌して、身体・精神・神経系に様々な症状を呈する疾患である。副甲状腺腺腫によるPHPTの自験2症例を提示し、それらの臨床症状と認知障害の所見、切除術後の臨床経過等から、PHPTの病態、認知障害の特徴、疼痛発生機序について考察した。2症例の患者家族から学会発表の同意を得た。

【結果】 【結論】

- (1) 精神科にPHPTの患者が受診する可能性はかなり高いと思われた。
- (2) 一般の定期的診察や検査においても、軽度の異常所見を軽視することなく、細心の注意を払っての診察を心掛けるべきである。
- (3) PHPT自験2症例では、副甲状腺腺腫の外科的切除後の認知機能は、身体症状や精神神経症状と同様に、大幅に改善した。
- (4) PHPTの認知障害の特徴は、アルツハイマー病に類似はしているが、特に注意力の低下が目立った。
- (5) 高Ca血症だけでなく、過剰なPTH自体、あるいは未解明のPHPT関連生理活性物質が、直接的に様々な身体・精神・神経症状を惹起する可能性があると思われた。
- (6) これまでに報告されたことがない新しい機序による疼痛、すなわち、「機能的な中枢神経性疼痛」「全身性因子による疼痛」の可能性も検討すべきと思われた。
- (7) PHPTにおける疼痛発生機序の更なる解明が待たれるとともに、高PTH血症のみの早期段階での身体・精神・神経症状の発症機序の解明が期待される。

発表 第40回 日本認知症学会 東京 (WEB) 2021年11月27日

A new hypothesis related to epileptic syndrome : Continual interictal epileptiform discharges can cause chronic memory disturbances

Katsuyuki UKAI, Masumi ITO, and Masako WATANABE

Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of temporal lobe epilepsy, whose main symptom is recurrent amnesia attacks. The other two types of memory disorders that develop at high frequencies in TEA patients; i.e., accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA), are well characterized. TEA patients are often complicated with focal impaired awareness seizures (FIAS), but there have been some cases in which ALF and/or AbA were clinically observed despite FIAS and TEA attacks being absent. It is inaccurate to refer to these cases as TEA, but since no other appropriate term is available, we have proposed that they should be named 'broad TEA' or "TEA complex syndrome (TEACS)" for this condition. How can ALF and AbA be present without clinical seizures? We hypothesize that persistent abnormal discharges by the neurons in the temporal lobes that are not sufficient to give rise to clinical seizures can cause clinical symptoms, such as ALF and AbA. In other words, continual epileptiform discharges might cause several clinical symptoms without inducing seizures.

Ito reported 4 cases of epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease (ECI-A) in 2009. The ECI-A patients exhibited memory impairment, with recent memories being most affected, whereas remote memories were almost intact. They also displayed behavioral and psychological symptoms and a reduced ability to perform activities of daily living (ADL). None of them suffered any type of clinical seizure at any point. Their electroencephalograms revealed continual spikes in the temporal regions. Their memory function and ADL performance improved rapidly after treatment with carbamazepine. Ito speculated that epileptiform discharges that were not sufficient to give rise to clinical seizures might have caused temporal lobe dysfunction, leading to chronic cognitive impairment.

In both TEACS and ECI-A, it may be hypothesized that persistent abnormal neuronal discharges in the temporal lobes that induce electrographic abnormalities might cause memory disorders and/or the decline of cognitive functions. If this hypothesis is correct, we consider that both syndromes should be regarded as new types of epilepsy syndrome. We consider that this approach would be very useful for preventing these conditions from being overlooked in clinical examinations.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

Developmental process of an entity of "dementia" (major neurocognitive disorder) in Europe

UKAI Katsuyuki

Kant I, a famous German philosopher, presented an outstanding discussion regarding psychosis in his book "Anthropologie (1798)", and classified psychosis into "hypochondria, melancholy, delirium, amentia, dementia, insania, and vesania"; however, the meanings of "amentia" and "dementia" (both terms had been used to classify "acute psychosis") differ from that of neurocognitive disorder (NCD).

The French physician Pinel P, who was born approximately 20 years after Kant, used the term "demence" to comprehensively refer to various diseases including a certain type of psychosis. Esquirol JED, a pupil of Pinel, stated that patients with suspected Alzheimer disease or progressive paralysis were interpreted as having "demence senile" in his book "Des maladies mentales (1838)", and then claimed that idiotism should be distinguished from "demence". This was revolutionary in the history of psychiatry; although, similar to his teacher Pinel, Esquirol seems to have used the term "demence" in a broad sense, including psychosis.

Possible progressive paralysis was first reported in Europe in 1798; Wasserman A discovered the serological reaction for syphilis in 1906; and Noguchi H (野口英世) discovered the pathogenic bacteria responsible in the brain of a patient with progressive paralysis in 1913. In 1907, Alzheimer A described a psychiatric disease, that was subsequently named after him by Kraepelin E, his teacher, in 1910.

In Germany, Griesinger W, who was born approximately 100 years after Kant, established the first ever Department of

Psychiatry in a university, and described the term "der senile Bloedsinn". Kraepelin E, who was born approximately 40 years after Griesinger, stated that "the term "dementia" collectively represents all conditions, in which memory impairment, decreased judgment, declined thought, and emotional deterioration are noted". He also conceptualized a disease that is currently referred to as schizophrenia, and then named it "dementia praecox". Prior to that, Morel BA used the term "démence" to describe patients with hebephrenia, who were studied by Hecker E. Jaspers K, who was a pupil of Alzheimer's friend Nissl F, described "demenz" as "decreased intelligence". In other words, his definition was more restricted than Kraepelin's one, and was closer to the current definition of dementia (NCD).

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

Developmental process of an entity of "dementia" (major neurocognitive disorder) in Japan

UKAI Katsuyuki

The term "おろかひと(Oroka hito)" emerged in a record from the Nara and Heian periods in Japan (approximately 1,300 years ago); the modern translation of this term is probably mental retardation. In the Edo period, Koh-an Ogata, who presided Teki-juku in Osaka, stated in "扶氏経験遺訓(Fushi keiken ikun)" (1857), the Japanese version of "Enchiridion Medicum (Hufeland CW, 1739)", that "those with less discretion or lack of discretion are regarded as having "痴呆(fatuitous)(Chihoh)". The term "fatuitous" may be "fatuitas" in Latin.

Bunsai Kanbe also translated the chapter of "Insanity (1872)" written by Maudsley H and published it as "精神病約説(Seishinbyo Yakusetsu)" in 1876. In the publication, he translated "dementia" into "失神(Shishshin)", and described symptoms similar to Alzheimer disease as "老耄(Rohmoh)". The term "失神" would mean the "loss of mental functions" in modern Japanese. "Idiocy, including imbecility" was also translated into "痴呆附愚鈍(Chihoh associated with Gudon)", which suggests that the term "痴呆" was devised to correspond to current mental retardation.

Hajime Sakaki (the first professor of Psychiatry, Tokyo Imperial University, and in Japan after the Meiji Restoration) also used the term "老耄狂(Rohmoh Kyoh)".

In approximately 1908, Shuzoh Kure (the second professor of Psychiatry, Tokyo Imperial University) began to use "痴呆" as a term corresponding to "dementia". The term "痴呆(Chihoh)" was used to refer to dementia (major neurocognitive disorder) until quite recently. Later on, Kure used the term "老耄性痴呆(Rohmoh-sei Chihoh)", and this term is undoubtedly comparable to "senile dementia", according to the description of its symptoms and pathological findings. Kure et al. examined 3 patients and were the first in Japan to report the pathological findings in the brain. Based on their findings, the presenter consider that the neuropathological diagnoses of "Alzheimer disease" and "Limbic neurofibrillary tangles dementia" are able to be made in 2 and 1 patients, respectively.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease (ECI-A): A new type of treatable neurocognitive disorder.

UKAI Katsuyuki, ITO Masumi, and WATANABE Masako

In 2009, Ito et al. reported 4 cases of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease (AD). The patients described in their report exhibited recent memory impairment; behavioral and psychological symptoms, such as apathy, euphoria, and aggression; and a reduced ability to perform activities of daily living (ADL), all of which resolved after antiepileptic drug treatment. They speculated that abnormally excessive neuronal

discharges that were not sufficient to give rise to clinical seizures might have caused temporal lobe dysfunction, leading to chronic cognitive impairment. Several similar cases have been reported; however, this condition is not well known, even among specialists in epileptology, neurology, and psychogeriatrics. We have recently experienced a few similar cases. We present a representative case of this condition, which we named "epileptic cognitive impairment resembling AD (ECI-A)", in which the patient did not display recognized epileptic seizures and for a long time was considered to have AD. The present case showed the same clinical features as were seen in Ito's 4 cases, although the focal impaired awareness seizure observed during sleep in our case occurred >8 years after the onset of his subjective memory impairment. We consider that the symptoms of our case share the same pathogenesis as those described by Ito et al. However, since not only memory impairment, but also other symptoms, such as behavioral and psychological symptoms and a decreased ability to perform ADL, were seen, we consider that the term "cognitive impairment" is more appropriate than "memory impairment". We therefore propose that this condition should be called ECI-A. Physiologically, we speculated that dysfunction caused by aberrant discharges that occur in the temporal lobes and then spread into the frontal and/or parietal lobes might be responsible for the extensive cognitive decline seen in patients with ECI-A. We therefore consider that although ECI-A and transient epileptic amnesia (TEA) may share similar temporal lobe-related pathogenesis, the propagating areas and/or network patterns of neuronal activity may differ. Further studies are necessary to elucidate the similarities and differences between the pathophysiology of ECI-A and TEA. Clinicians should not overlook ECI-A, which is a treatable form of dementia.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

Can IgG4-related disease cause cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy? -Two cases of IgG4-related disease accompanied by many cerebral microbleeds-

UKAI Katsuyuki

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a condition of unknown cause, which involves marked tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells into various organs throughout the body. The pancreas/bile ducts and lacrimal/salivary glands are the most frequently affected tissues/organs; however, other tissues/organs, such as the kidneys, lungs, retroperitoneum, heart, aorta, pituitary gland, dura mater, and peripheral nerves, can also be affected. Steroid therapy is almost always effective against IgG4-RD, but the relapse rate of IgG4-RD after the discontinuation of steroid therapy is high. According to the 2020 revised diagnostic criteria for IgG4-RD, histopathological examinations based on biopsy examinations are essential for obtaining a definitive clinical diagnosis of IgG4-RD. However, there are only a limited number of organs from which biopsy samples can be easily obtained. Furthermore, it is impossible even for recently developed imaging techniques to directly detect abnormalities affecting small organs, such as the cerebral small vessel system. Due to these limitations, the clinical diagnosis of so-called "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" is very difficult.

Two cases of IgG4-RD involving elderly patients are presented, together with their cranial magnetic resonance imaging features, especially those seen on T2* imaging. Both patients exhibited many cerebral microbleeds (CMB) on T2* imaging. I consider that it is possible to indirectly detect abnormalities of the small cerebral vessels by searching for CMB because they are caused by the failure of small cerebral vessels. Of course, the fact that many CMB were seen in both cases might be considered to be a coincidence. However, the chances of this are low, because a rapid increase in the number of CMB and the occurrence of so many CMB are rare. Based on my clinical experiences and the detailed findings of the IgG4-RD cases, I present the hypothesis that "IgG4-related cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy" exists. Informed consent for the presentation was obtained from the patients and their families. Minor modifications to the case details, which did not interfere with important data, were made to

preserve the patients' anonymity.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

Relationship between primary hyperparathyroidism and somatic symptom disorder with predominant pain: Is there another mechanism of pain generation?

UKAI Katsuyuki

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder, in which an adenoma, carcinoma, or hyperplastic lesion that arises in the parathyroid gland secretes excessive amounts of parathyroid hormone. Two types of PHPT-associated pain are recognized. One is caused by renal, ureteral, and/or urinary bladder stones. The other is caused by skeletal deformities due to excessive bone resorption, e.g., pain due to pathological fractures or osteoarthritis, or peripheral neuropathic pain due to nerve compression. Bone pain due to osteopenia/osteoporosis without fractures seldom occurs. I experienced a case involving a female in her early 70s with PHPT, who was suffering from various types of characteristic pain, including severe pain of the lower back and lower extremities that persisted for several days, sudden severe pain of the lower extremities that persisted for several hours at night, pain like being pricked by needles in the tongue and forearms, and severe finger pain when she touched water. Pain caused by urinary tract stones and/or bone disease is often observed in PHPT patients; however, the various types of pain experienced by this patient seemed different, and they were also considered to differ from previously reported types of pain, such as bone, nociceptive, and peripheral neuropathic pain. As these types of pain disappeared rapidly after surgery, they could also differ from central neuropathic pain, such as the pain experienced after a spinal cord injury or stroke. It is possible that the types of pain experienced by this patient were caused by systemic factors; i.e., systemic disease. If central neuropathic pain that arises after a spinal cord injury or stroke is referred to as 'organic', the pain in this case may be viewed as 'functional' pain associated with the central nervous system. To the best of my knowledge, no disease that causes this type of pain has been reported previously. If such pain really exists, this could be the first report to describe this mechanism of pain generation. I expect that a new mechanism of pain development in PHPT will be elucidated in the future through interdisciplinary studies performed by specialists in endocrinology, orthopedic, anesthesiology, neurology, and psychiatry.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

A proposal for a new clinical entity: Transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)

UKAI Katsuyuki, ITO Masumi, and WATANABE Masako

Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of temporal lobe epilepsy, whose main symptom is recurrent amnesia attacks. In the 1990s, Hodges&Warlow, Kapur, and Zeman et al. described the clinical features of TEA. Zeman et al. developed the following diagnostic criteria for TEA: (1) recurrent, witnessed episodes of amnesia; (2) other cognitive functions remain intact during attacks; and (3) evidence of epilepsy. Such evidence can be provided by either (a) electroencephalography, (b) the co-occurrence of other types of seizure, or (c) a clear response to antiepileptic drugs. Furthermore, it was reported that patients with TEA almost always demonstrated 2 other types of memory symptoms: accelerated long-term forgetting (ALF) (the unexpected and rapid disappearance of memories of events that occurred in recent days, weeks, or months) and autobiographical amnesia (AbA) (the discovery of large gaps in more remote autobiographical

memories). As a result, it has been recognized that TEA causes at least 3 characteristic types of amnesia; i.e., amnesia attacks, ALF, and AbA.

We present a representative clinical case, in which the patient showed symptoms of ALF and AbA without suffering any type of epileptic seizure, including amnesia attacks, for a long time. To the best of our knowledge, our case is the second reported case in which ALF/AbA preceded TEA attacks. Can we call such cases TEA even when no amnesia attacks are observed or before the first amnesia attack occurs? According to the diagnostic criteria reported by Zeman et al., these patients cannot be diagnosed with TEA. If the term "TEA" is not appropriate, what term should be used? To overcome this problem, we propose to refer to these cases as "transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)" due to the high complications rate seen between the amnesia attacks and ALF/AbA and the strong suspicion that the amnesia attacks and ALF/AbA share similar pathogeneses. We consider that it is important for clinicians to recognize the existence of such cases; i.e., TEACS, and not overlook this condition.

発表 国際老年精神医学会2021 京都 (WEB) 2021年9月17日
International Psychogeriatric Association 2021 Kyoto

脊椎圧迫骨折患者における運動機能と腰部多裂筋の脂肪浸潤率および疼痛との関連

高橋昂平¹⁾、鶴見元¹⁾、鈴木重行²⁾

1) 社会医療法人 愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
2) 朝日大学 保健医療学部

【目的】

脊椎圧迫骨折（以下：圧迫骨折）は最も頻度の高い骨折であり、骨折に伴う疼痛の影響で、離床やADLが困難となり生活の不活発を招き、入院期間の延長や退院後の再転倒リスクの増大につながることもある。また、圧迫骨折患者においては体幹安定性機能改善も重要な課題とされ、特に腰部多裂筋は椎体文節制御・安定性に重要とされている。近年、実質的な筋収縮組織以外の脂肪組織増加となる筋肉の質的変化も、筋萎縮とともに筋力と負の相関関係が認められている。腰椎圧迫骨折を対象とした背筋群の脂肪浸潤についてKimらは、10%未満を軽度、10%から50%未満までを中等度、50%以上を重度の浸潤であると分類し、圧迫骨折患者は健常者と比べ腰部多裂筋の脂肪浸潤が中等度に分類されたものが有意に多かったと報告している。そこで本研究では、圧迫骨折患者における運動機能と、腰部多裂筋の脂肪浸潤率および疼痛との関連を検証することを目的とした。

【方法】

対象は2018年12月から2019年12月の間に当院へ入院した圧迫骨折患者のうち、受傷前の歩行能力が屋内見守り以上、改訂長谷川式簡易知能評価スケールが21点以上であった30例（平均年齢：81.7±7.14歳、在院日数：36.4±10.8日）とした。運動項目は10m最大歩行速度、Timed Up and Go Test、手すり支持椅子立ち上がりリテストを、離床後2週間時と退院日前日にそれぞれ測定した。腰部多裂筋の脂肪浸潤率の計測はRamsonらの研究を参考にImage Jを使用し、筋横断面積に占める脂肪浸潤面積を脂肪浸潤率とした。MRI撮影部位は第5腰椎下縁とし、T2強調画像を使用した。疼痛はNumerical Rating Scale（以下：NRS）を測定した。統計解析にはSPSSを用い、データの正規性に従ってPearsonの積立相関係数またはSpearmanの順位相関係数を求めた。有意水準は5%に設定した。

【結果】

腰部多裂筋の平均脂肪浸潤率は18.2±11.1%であった。離床後2週間時の10m最大歩行速度とNRSとの間に負の相関を認めた（ $r=-0.42$, $P<0.05$ ）。しかし、その他の項目においては有意な相関を認めなかった。

【考察】

本研究では、圧迫骨折患者の腰部多裂筋における中等度の脂肪浸潤が確認され、藤本らの先行研究と同様の結果となった。山崎らは、体幹部の安定は四肢運動機能に好影響をもたらすと報告しているが、本研究においては運動機能と脂肪浸潤率との間に関連は確認できなかった。今回は、急性期の段階に運動項目の測定を実施したために疼痛による影響を受けやすく、脂肪浸潤率による差が生じにくかったと考えられた。

【理学療法研究としての意義】

運動機能と脂肪浸潤率との関連は確認できなかったが、先行研究同様に中等度の脂肪浸潤は認められた。腰椎安定化を高めるアプローチが必要となると考えられ、効果的な運動プログラム立案の一助になると考えられる。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は当院倫理委員会の承認後、対象者に研究の主旨を十分に説明し、同意を得て行った。

第37回 東海北陸理学療法学会、静岡、2021年10月30日

当院での大腿骨近位部骨折患者の退院時の歩行FIMに関連する因子の検討

柴本圭悟¹⁾、阿部翔太¹⁾、鈴木重行²⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院
2) 朝日大学 保健医療学部

【目的】

大腿骨近位部骨折患者に対して術前・術後早期より退院時の歩行能力がどの程度回復するかを判断できれば転帰先の決定を効率的に行うことができると考えられる。そこで今回は、術前・術後でどの因子が歩行自立度に影響する因子であるのかを検討した。

【方法】

対象は、2019年2月～2020年12月に当院にて手術し、手術前に研究の同意を得た26例(平均年齢79.3±7.76歳)で指示理解が可能な者であり、当院から自宅または施設に退院した者とした。除外基準は、受傷前の屋内歩行が自立していない者、重篤な合併症を有する者、術後荷重制限のある者とした。術前の年齢、血清CRP値、血清TP値、血清アルブミン値、非術側の大腿四頭筋の筋厚、術後1週の時点での膝関節伸筋力と退院時の歩行FIMを検討する因子とした。筋厚は、超音波診断装置を用いて背臥位にて上前腸骨棘と膝蓋骨上縁の midpoint にて測定し筋厚と筋厚を体重で除した値を採用した。膝伸筋力は、術後1週後に測定し、トルク値(Nm)を体重(kg)で除した値(Nm/kg)を採用した。統計処理にはPearsonの相関係数、Spearmanの順位相関係数を用い、有意水準は5%以下とした。さらに、退院時に院内を杖不使用または杖使用で歩行自立した群と非自立群の2群に分け、歩行自立を判断するために膝伸筋力のカットオフ値をROC曲線を作成し求めた。

【結果】

術前の年齢と当院退院時の歩行FIMはrs = -0.66で有意な相関がみられた。また、非術側膝伸筋力と当院退院時の歩行FIMはrs = 0.62、術側膝伸筋力と当院退院時の歩行FIMはrs = 0.40であり有意な相関がみられた。年齢と筋厚はr = -0.42、年齢と術側膝伸筋力はr = -0.43、年齢と非術側膝伸筋力はr = -0.60と有意な相関がみられた。術後1週時点での非術側大腿四頭筋筋力のカットオフ値は、0.61Nm/kg(感度82%、特異度82%)、AUCは0.85)、術側大腿四頭筋筋力のカットオフ値は、0.39Nm/kg(感度71%、特異度88%、AUCは0.81)であった。

【考察】

退院時の歩行自立度と関連がある術前の因子、年齢であった。年齢は、大腿四頭筋の筋厚・膝伸筋力との間に相関があるため、筋厚・筋力を主に反映しており、歩行FIMとの間に相関がみられたと考える。また、術後は膝伸筋力を測定することが、退院時の歩行自立度を予測するために有用な指標になると考えられる。

【理学療法学研究としての意義】

術前・術後の早期の時点で歩行自立度を予測することで転帰先の決定を効率的に行うことができると考えられる。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得ており、対象者に研究の主旨を十分に説明し同意を得て行った。

第37回 東海北陸理学療法学会大会、静岡、2021年10月30日

当院における脊椎圧迫骨折患者の在院日数に影響を与える因子について～客観的な歩行能力の指標に着目して～

鶴見元¹⁾、高橋昂平¹⁾、鈴木重行²⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
2) 朝日大学 保健医療学部

【目的】

近年、人口の高齢化に伴い、骨粗鬆症に起因する脊椎圧迫骨折(vertebra compression fracture: 以下VCF)患者が近年増加している。VCFの受傷を機に入院となる患者は、体幹を中心とした体動時痛のために、離床や日常生活動作の遂行が困難となり、臥床を強いられている。その結果、歩行能力やADL能力が低下してしまい、在院日数が長くなってしまふ症例を少なからず経験する。VCF患者と在院日数の関連性に関しては、早期の歩行自立や歩行練習開始時期が、在院日数に影響を与えていると報告されている。しかし、客観的な歩行能力の指標と在院日数との関係性については散見されており、一定の見解は得られていない。そこで本研究では、当院におけるVCF患者の在院日数に影響を与える因子について、客観的な歩行能力の指標に着目し検討することを目的とした。

【方法】

対象は2018年12月から2019年12月に当院へ入院したVCF患者のうち、受傷前の歩行が屋内歩行見守り以上、改訂長谷川式簡易知能評価スケールが21点以上であった30例(女性27人、男性3人、平均年齢: 81.7±7.1歳、

平均在院日数: 36.4±10.8日)とした。評価項目は離床開始から2週目における快適歩行時、最大歩行時それぞれの10m歩行速度(m/min)、歩行率(steps/min)、Timed up and go test(以下TUG)とした。統計学的処理は在院日数と各指標間の関連をSpearmanの順位相関係数を用い、有意水準は5%以下とした。

【結果】

在院日数は、快適歩行時の歩行速度(r=-0.54, P<0.01)、歩行率(r=-0.59, P<0.01)、最大歩行時の歩行速度(r=-0.45, P<0.05)、歩行率(r=-0.53, P<0.01)との間で強い負の相関を認めた。また、当院におけるVCF患者の在院日数は、TUG(r=0.52, P<0.01)との間で強い正の相関を認めた。

【考察】

VCF患者の在院日数に影響を与える因子として、牛島らは歩行練習開始時期、田中らは早期の歩行自立、沓崎らは入院後4週目における歩行FIMと報告しており、歩行能力と在院日数の関連性を示唆している。本研究においても、在院日数と離床開始から2週目における快適歩行時、最大歩行時それぞれの10m歩行速度、歩行率、TUGとの間で強い相関を示した。これらのことから、離床開始から2週目における快適歩行時、最大歩行時それぞれの10m歩行速度、歩行率、TUGは、VCF患者の在院日数を予測する上で、簡易かつ有用な指標となる可能性が示唆された。

【理学療法学研究としての意義】

本研究の結果より、離床開始から2週目において快適歩行時、最大歩行時それぞれの10m歩行速度、歩行率、TUGを評価することは、VCF患者に対する客観的な歩行能力の指標を評価するだけでなく、在院日数を予測するうえで有用な指標となる可能性が示唆された。在院日数を予測することにより、退院支援を検討していくうえでの一助になるため、理学療法学研究としての意義はあると考えられる。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は、当院の倫理委員会の承認後、対象者に研究の主旨を十分に説明し、同意を得て行った。

第37回 東海北陸理学療法学会大会、静岡、2021年10月30日

大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態と術後の膝伸筋力、日常生活活動の関連性について

阿部翔太¹⁾、柴本圭悟¹⁾、鈴木重行²⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
2) 朝日大学 保健医療学部

【目的】

我々は、大腿骨近位部骨折患者における術前の栄養状態は、術後の摂取エネルギーおよび急性期退院時の日常生活活動(ADL)に関連することを報告した。しかし、術後経過の評価として摂取エネルギーしか調査しておらず、筋力など運動機能との関連は不明である。そこで、本研究は術前の栄養状態と術後の摂取エネルギー、さらに膝伸筋力を調査し、退院時のADLとの関連性を検討することを目的とした。

【方法】

対象は、2019年2月から2021年2月に当院にて手術を施行した大腿骨近位部骨折患者のうち、年齢が65歳未満の者、指示理解が困難な者、受傷前歩行非自立者を除く61例とした。対象者の内訳は、大腿骨頸部骨折39例、大腿骨幹子部骨折22例、年齢81.4±6.9歳であった。術前の栄養評価は、簡易栄養状態評価表(MNA-SF)を用いて聴取した。摂取エネルギーは、術後1週間の総エネルギー消費量に対する摂取エネルギー量の平均割合(摂取エネルギー割合)を算出した。膝伸筋力は、術後1週の時点で術側の等尺性膝伸筋力を測定し、トルク値を体重で除した値を採用した。また、ADL評価には機能的自立度評価表(FIM)を用いて、退院時にFIM運動項目を評価した。統計解析は、それぞれの指標間の関連をPearsonの相関係数を用いて検討した。有意水準は5%とした。

【結果】

各評価結果は、MNA-SF11.1±2.1点、摂取エネルギー割合75.2±18.8%、膝伸筋力0.41±0.19Nm/kg、退院時のFIM運動項目69.5±15.2点であった。各指標間の相関関係について、MNA-SFと摂取エネルギー割合、MNA-SFと膝伸筋力、MNA-SFとFIM運動項目はそれぞれ正の相関(順にr=0.27、0.29、0.38)を認めた。また、摂取エネルギー割合と膝伸筋力、膝伸筋力とFIM運動項目は正の相関(順にr=0.38、0.43)を認めたが、摂取エネルギー割合とFIM運動項目は相関を認めなかった。

【考察】

本研究より、術前の栄養状態は術後の摂取エネルギー、退院時のADLだけでなく、術後の膝伸筋力とも関連を認めた。術前にすでに低栄養状態の者は、術後の摂取エネルギー割合も低く、栄養状態の改善が困難であると考えられる。また術前の低栄養状態および摂取エネルギーの低下は、術後の膝伸筋力の低下と関連した。それらにより、術前の栄養状態が低い者は退院時のADL低下に繋がったと考える。一方で、摂取エネルギー割合と退院時のADLには相関を認めなかった。先行研究では、摂取エネルギー割合が70%未満の者は機能改善の低下を示したと報告されている。本研究では、摂取エネルギー割合が不十分ながらも平均75.2%摂取できていたため、

相関を認めなかった可能性がある。

【理学療法研究としての意義】

術前の栄養状態は、術後の術側膝伸筋力および急性期退院時のADLを予測する指標となる可能性が示された。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は当院倫理審査委員会の承認を受け、対象者に同意を得て実施した。

第37回東海北陸理学療法学会大会、静岡、2021年10月30日

回復期病棟における大腿骨近位部骨折患者のADL改善度およびADL効率に関連する因子

阿部翔太¹⁾、松永貴史^{1, 2)}

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学

【目的】

大腿骨近位部骨折患者における日常生活活動 (ADL) は、受傷後に大きく低下し、受傷前のADLまで回復するのは約5割と報告されている。また、術後のADLへの影響因子として、年齢、受傷前の歩行能力、認知症の程度、合併症などが報告されている。一方で、回復期病棟におけるADLの改善度や改善効率について検討した報告は少ない。そこで、本研究は大腿骨近位部骨折患者のADL改善度および改善効率に関連する因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は2014年4月から2017年3月に当院回復期病棟へ入院した大腿骨近位部骨折術後患者229例とした。評価項目は入院時に性別、年齢、術式、受傷前歩行能力、脳血管障害の既往歴の有無、血清アルブミン値、機能的自立度評価表 (FIM) 運動項目、FIM認知項目、退院時に手術から回復期病棟退院までの日数 (リハビリ期間)、FIM運動項目を評価し、以上の10項目を評価項目とした。その後、各対象のFIM effectiveness (退院時FIM-入院時FIM) / (91-入院時FIM)、およびFIM効率 (退院時FIM-入院時FIM) / (入院日数) を算出した。FIM effectivenessは、ADLが改善する可能性のうち何割の改善が得られたかを表し、ADLの改善度を示す指標として用いられる。そして、FIM effectivenessを従属変数、評価項目から入院時・退院時FIM運動項目を除く8項目を独立変数として、重回帰分析を行った。また、FIM効率を従属変数、評価項目から入院時・退院時FIM運動項目、リハビリ期間を除く7項目を独立変数として、重回帰分析を行った。有意水準は5%とした。

【結果】

対象患者の年齢は82.3±8.0歳、在院日数は68.7±17.6日、リハビリ期間は88.2±18.3日であった。回復期病棟入院時のFIM運動項目は54.7±15.3点、退院時は70.8±13.8点、FIM effectivenessは0.46±0.22、FIM効率は0.24±0.14であった。

重回帰分析においてFIM effectivenessと関連したのは、受傷前歩行能力が屋外独歩 (偏回帰係数: B=0.13、95%信頼区間 (95% CI) ; 0.05-0.21)、FIM認知項目 (10点当たりB=0.08、95% CI ; 0.04-0.12)、リハビリ期間 (10日当たりB=0.02、95% CI ; 0.01-0.04) であった。また、FIM効率における重回帰分析の結果、いずれの因子もFIM効率と関連を認めなかった。

【結論 (考察も含む)】

本研究より、大腿骨近位部骨折患者におけるFIM effectivenessは、受傷前歩行能力、FIM認知項目、リハビリ期間と関連を示した。先行研究においても、受傷前のADL能力、認知機能との関連は報告されているが、リハビリ期間に関する報告はない。Kagayaらは、大腿骨近位部骨折の機能回復は受傷後6ヶ月で得られると報告しており、本研究の結果からも、ADLの改善には相応のリハビリ期間が必要であると考えられる。一方で、本研究においてFIM効率との関連因子は認めなかった。先行研究では、FIM効率の関連因子は、年齢や受傷前歩行能力、既往歴、内服薬が報告されている。しかし、それらの研究対象は、本研究に比べ年齢が若く、急性治療直後の患者であり、在院日数は約2週間と短かった。そのような対象者の相違から、本研究は異なる結果となった可能性が考えられる。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は当院倫理審査委員会の承認を得て行い、全データを匿名化したうえで研究を実施した。

第9回 日本運動器理学療法学会学術大会、岐阜、2021年9月11日

大腸がん患者における術前座位時間と術後麻痺性イレウス発症との関連

Association between preoperative sedentary time and postoperative paralytic ileus in patients with colorectal cancer

柳澤卓也¹⁾²⁾、立松典篤³⁾、堀内濤子¹⁾、右高沙妃¹⁾、安田尚太郎¹⁾、板津慶太⁴⁾、杉浦英志³⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科 リハビリテーション療法学専攻
- 3) 名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻
- 4) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 外科

【背景】

大腸がん患者において、術前のサルコペニアやフレイルの関連要因と術後合併症との関連を検討した報告が散見される中、術前の身体活動指標と術後合併症との関連を検討した報告は未だ少ない。我々は消化器がん患者において術前の座位時間が術後合併症に関連することを報告したが、がん種や術後合併症の種類による違いを検討することが必要である。

【目的】

大腸がん患者において、術前の座位時間と関連する術後合併症を調査すること。

【方法】

2016年10月から2021年2月までに手術が施行された大腸がん患者の内、本研究の参加に同意が得られた患者を対象とした。術前の身体活動量と座位時間は国際標準化身体活動質問表の短縮版を用いて術前に評価した。我々の研究結果に基づいて対象者を術前の座位時間6時間をカットオフ値として群分けし、座位時間と身体活動量、術後合併症、対象者特性等を2群間で比較した。その後、外科的合併症を従属変数、群間比較で有意な差を認めたと変数と座位時間を独立変数としたロジスティック回帰分析を実施した。統計解析にはEZRを用い、有意水準は5%とした。

【結果】

109例が解析対象となり、術前の座位時間が6時間/日以上患者が44例、未満患者が65例であった。外科的合併症は36例 (33.0%)、全体的合併症は10例 (9.1%) に認め、最も発症率の高い合併症は麻痺性イレウス (12例 ; 11.0%) であった。座位時間が6時間以上の群と未満の群を比較し、糖尿病、炎症、総身体活動量、外科的合併症に有意な差を認めた。ロジスティック回帰分析の結果、座位時間は総身体活動量、糖尿病、炎症と独立して外科的合併症に関連した (OR: 1.21; 95% CI: 1.05-1.40; p<0.01)。また、座位時間が6時間/日以上患者の群と比較して麻痺性イレウスの発症率が有意に高値であった (22.7%vs.3.0%; p<0.01)。

【考察】

本研究では術前の身体活動量と独立して座位時間が外科的合併症と関連し、座位時間が6時間/日以上患者の群と比較して麻痺性イレウス発症率が有意に高かった。先行研究では、術前日の活動性が術後の腸管機能に影響を及ぼすという報告もあり、術前の座位時間が長いことは術後の麻痺性イレウスの発症に関連している可能性がある。

【結論】

大腸がん患者において、術前の座位時間は総身体活動量、糖尿病、炎症と独立して外科的合併症と関連し、特に麻痺性イレウスの発症に関連する可能性が示唆された。

第59回 日本癌治療学会学術集会、横浜、2021年10月23日

大腿骨近位部骨折患者の骨折前の認知症とせん妄の機能予後への影響の調査

Investigation of the prognostic impact of pre-fracture dementia and delirium in patients with proximal femur fractures.

玉木聡¹⁾、上村智子²⁾、長谷川文¹⁾、吉原郁子¹⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 リハビリテーション科
- 2) 信州大学医学部保健学科

【序論】

大腿骨近位部骨折と認知症は、高齢になるほど有病率が急激に上昇する疾患である。そして認知障害は、大腿骨近位部骨折術後の患者の機能予後を不良にする主な要因でもある。高齢の本疾患患者の認知障害の主な原因として認知症とせん妄が挙げられ、特に、認知症の人に併発するせん妄は、高死亡率や認知機能低下のリスク要因であることがわかってきた。

【目的】

本研究では、高齢の大腿骨近位部骨折患者を対象に、骨折前の認知症を、患者の状態をよく知る家族などから聴き取って評価するDASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21 items) で、周術期せん妄をCAM (Confusion Assessment Method) で評価し、各々の機能予後への影響を明らかにする研究の実施可能性を調べた。

【方法】

大腿骨近位部骨折で入院手術した80歳以上の患者を対象に、骨折前の認知症とせん妄や術後合併症などを評価し、受傷1ヵ月後と3ヵ月後の歩行状態の回復状況を調べた。発症前の認知症重症度 (無し、軽度、中等度、重度) はDASC-21で、入院中のせん妄の有無はCAMで評価した。機能予後として、骨折前と比べて歩行機能が低下するかを修正Barthel Indexの移動項目で調べた。なお本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者本人と家族から文書での同意を得て実施した。

【結果】

対象者は7名。内訳は、女性6名と男性1名、平均年齢85.57歳(±3.49)。骨折部位は頸部が5名と転子部が2名であった。骨折前の認知症は、無しが1名、軽度が1名、中等度が5名であった。周術期せん妄も術後合併症もなかった人は7名中3名であり、この中で骨折前に認知障害無しで歩行自立であった1名と、中等度認知症で杖歩行にごく軽度の介助を要した1名は、受傷後1ヵ月で骨折前の歩行状態まで回復した。もう1名は、軽度認知症があり歩行自立だった人で、受傷後1ヵ月・3ヶ月には杖歩行にごく軽度の介助を要するまでは回復した。以上の3名を除く4名は全員、骨折前から中等度認知症のある人であった。3名に周術期せん妄を認め、1名にはせん妄は無かったが術後肺炎の併発があった。この4名中1名は、骨折前は歩行自立であったが、1ヵ月後に杖歩行にごく軽度の介助を要する状態まで回復した。しかし他の3名は、3ヵ月後も歩行に大幅な介助が必要が全介助の状態であった。この3名の骨折前の歩行状態は、自立か、杖歩行にごく軽度の介助を要するか、歩行に大幅な介助を要するかであった。

【考察】

本研究では、骨折前から中等度認知症のあった5名中3名に周術期せん妄を、1名に肺炎の併発を認め、この4名では受傷3ヶ月以内の歩行状態の回復が不良という結果であった。この結果から、骨折前に中等度以上の認知症のある高齢者では、周術期せん妄や術後合併症を併発するリスクが高いことが示唆され、この知見を検証するために、症例数を増やしてさらに検討する必要性が確認できた。また、80歳以上の大腿骨近位部骨折患者では受傷3ヶ月以内に骨折前の歩行状態まで回復しない事例が多いため、回復が遅延しているのか回復が難しいのかを判断するために、長期の追跡が必要であることも明らかになった。

第55回 日本作業療法学会、仙台、2021年9月13日

静注Gd造影剤がグモ膜下腔へ漏出するしきい年齢

Age-threshold for leakage of intravenously administered gadolinium-based contrast agent into the subarachnoid space around cortical veins

阿知波颯太¹⁾、大橋俊夫¹⁾、長縄慎二²⁾、久野佳也夫³⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 放射線科
- 2) 名古屋大学医学部附属病院 放射線科
- 3) 総合上飯田第一病院 耳鼻科

要旨: An age-threshold for leakage of intravenously administered GBCA (IV-GBCA) into the subarachnoid space around cortical veins was reported in a previous study. In the present study, we investigated the age-threshold of IV-GBCA using a different GBCA from the previous report.

【目的】

静注されたGd造影剤が、脳脊髄液中に漏出することが報告されている。Gd造影剤静注4時間後に撮影された3D real-IRを用いた研究では、皮質静脈周囲のくも膜下腔への静注Gd造影剤漏出が加齢に依存して確認されるようになり、そのしきい年齢は37歳であると報告された。今回の研究の目的は、以前の研究にて使用されたGd造影剤とは異なるGd造影剤を使用し、皮質静脈周囲のくも膜下腔への静注Gd造影剤の漏出に対するしきい年齢について調べることである。

【方法】

内リンパ水腫の評価目的でMRI検査を施行した37人の患者(年齢中央値:55歳)を対象とした。使用したGd造影剤はGadoteridol(ProHance[®]、分子量558.69)で、通常量を静注投与した。静注4時間後に全脳の3D real-IRを撮像した。文献に従い、静注Gd造影剤の皮質静脈周囲のくも膜下腔への漏出を判定した。判定は2人の診療放射線技師で行い、観察者間一貫性を評価した。年齢について、静注Gd造影剤漏出の陽性群と陰性群との間の差を評価した。静注Gd造影剤漏出の有無と年齢との関係についてROC解析を行った。

【結果】

静注Gd造影剤漏出の判定について、2人の評価者間のκ係数は0.834であった。静注Gd造影剤漏出の陽性群の年齢は、陰性群に比べて有意に高かった(P<0.001)。静注Gd造影剤漏出に対するROC解析では、曲線下面積は0.873であった。年齢カットオフ値は39.9歳であった。

【結論】

今回の研究では、造影剤静注4時間後において、皮質静脈周囲のくも膜下腔への静注Gd造影剤の漏出がみられる年齢カットオフ値は39.9歳であり、以前の研究の報告に近い値を示した。

第49回 日本磁気共鳴医学会大会 パシフィック横浜ノース
2021年9月11日

当院におけるステレオガイド下吸引式組織生検の15年の経験からの検討

加納麻衣¹⁾、窪田智行²⁾、雄谷純子²⁾、宮田美風¹⁾、木村有里¹⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 放射線科
- 2) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 乳腺外科

抄録

【目的】

当院では、2006年8月にステレオガイド下吸引式組織生検装置(以下ST-VAB)を導入し、さらに2018年6月にトモシンセシスガイド下吸引式組織生検装置(以下DVB-VAB)を導入した。これまでの経験を元に、症例のカテゴリー分類、診断結果の年代変遷を検討した。

【対象】

2006年8月～2020年12月に当院で施行したST-VAB、DBT-VAB合わせて2170例を対象とした。

【結果】

検査件数は、年間で平均約145件(例:2008年:150件、2020年:145件)の検査を行っている。また、他院から紹介の割合は、全体の約7割であった。カテゴリー分類は、導入当初よりもC-3の割合が年々増え、C-4、5の割合は減っていた(2008年:C-3:56%、C-4、5:40%、2020年:C-3:75.2%、C-4、5:22.8%)。カテゴリーに関わる石灰化の形態の割合は、年数を経過しても変化はなかった(2008年:微小円形+不明瞭:89.3%、多形性+線状・分枝状:9.3%、2020年:微小円形+不明瞭:85.5%、多形性+線状・分枝状:13.8%)。また石灰化の分布は、導入当初よりも集簇性の割合が年々増え、区域性・線状の割合は減っていた(2008年:集簇性:62.7%、区域性・線状:34%、2020年:集簇性:85.5%、区域性・線状:12.4%)。診断結果は、導入当初よりも悪性率が年々増えていた(2008年:20%、2020年:46.2%)。

【考察】

当院におけるST-VABの検査では、C-4、5の割合が年々減っていたが、これはUSの精度が上がリ、区域性・線状の悪性病変をUSで診断できるようになってきたと考えられる。それに対し、C-3の割合や集簇性の割合が増えたのは、デジタル画像の進歩や拡大操作により、より小さな石灰化を見つけた、それを検査する割合が増えたかと思われる。また、明らかな良性の石灰化病変を見極め、その検査を行わなくなった為、悪性率が増えてきたと考えられる。今回、導入後15年経ち、多くの経験し、検討する中で、ST-VABの適応となる症例は変化してきたと考えられた。

第31回 日本乳癌検診学会学術総会 国立京都国際会館 2021年11月26日

ステレオガイド下吸引式組織生検における放射線技師の教育について

木村有里¹⁾、窪田智行²⁾、雄谷純子²⁾、加納麻衣¹⁾、宮田美風¹⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 放射線科
- 2) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 乳腺外科

抄録

【背景】

当院のステレオガイド下吸引式組織生検(以下ST-VAB)の件数は、2006年8月から2020年12月の間で2170症例であった。この間に、ST-VABの検査を担当した放射線技師は9名であった。ST-VABは、マンモグラフィ(以下MMG)とは異なり、目的とする石灰化病変を含めた乳房の一部分を生検可能範囲内に描出する技術を必要とする。当院では、女性技師は全員MMGとST-VABを行えるようにしている。MMGを履修した技師から順次ST-VABの担当者となる。担当者が基本ST-VABの検査の専任となるが、次の新任者に交代する時がくるため、新任者の教育は必須となる。

【目的】

検査時間の一律化には、新任者がST-VABの検査を一人でできる段階で前任者と同程度の技術力を要し検査を行えることが望ましい。今回、実際の教育方法について考察する。

【方法】

当院では、新任から3年目以降にMMGを1年程担当し、十分に経験を積んだから、ST-VABを担当する。担当前には、装置の品質管理、患者の下調べ(乳腺濃度、乳房厚、対象病変の位置確認)などを行う。ST-VABを学び始めた最初の一月目は検査の見学、二月目はポジショニング、三月目は針の準備、VAB装置の操作、撮影、四月目に患者対応を行い、五月目に独り立ちし、最初の二月ほどは、何かあった時のために前任者がすぐに駆けつけられるようにしてある。

【結果】

当院ST-VABの検査時間は平均で、13.9(10.7-16.2)分、ポジショニング時間は平均で、2.6(1.2-3.5)分であった。各年で特段の偏りはみられなかった。

【結語】

当院では、ST-VABの検査の教育を、一気に行うのではなく段階を踏んで少しずつ行っていくため、一人で検査を行う段階でも前任者と同程度の手技を行えると考えられる。また検査数も月平均15件ほど多くコンスタントに学ぶことが可能である。そのため、ST-VABの検査時間の変遷に偏りがみられなかった。今後もこの方法でST-VABの検査を引き継いでいきたい。

第31回 日本乳癌検診学会学術総会 国立京都国際会館
2021年11月26日

当院におけるCDK4/6阻害薬の使用状況について

長谷川豊則¹⁾、窪田智行²⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 薬剤部
2) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 乳腺外科

【目的】

パルボシクリブ、アペマシクリブはCDK4/6阻害作用を有する分子標的薬であり、それぞれ2017年12月、2018年11月より国内で使用されている。当院においても34例の投与症例を経験したため、投与期間、副作用の発現状況などの使用状況を報告する。

【方法】

2017年12月1日から2020年11月31日までにパルボシクリブ、アペマシクリブの投与を受けた症例をカルテより抽出し、副作用の発生状況、投与期間等について後ろ向きに調査を行った。

【結果】

両群とも2次治療以降の使用が大半を占めた。投与期間中央値はパルボシクリブが112日、アペマシクリブが196日であった。投与中止理由は病勢進行が主な理由であったが、副作用による中止はパルボシクリブで2例、アペマシクリブで3例存在した。グレード3以上の血液毒性はパルボシクリブで80%以上、アペマシクリブで50%程度であった。下痢はアペマシクリブで50%程度の頻度であったが、アムツ着用が必要な症例も1例存在した。投与継続期間、相対的な治療強度はアペマシクリブの方が高い傾向がみられた。

【考察】

いずれの薬剤も分子標的薬であるが血液毒性に注意が必要と考えられた。しかし血液毒性のコントロールが可能であればいずれの薬剤も2次治療以降でも忍容性の高い治療である可能性が考えられた。アペマシクリブの下痢は乳酸菌製剤・ロペラミドの使用により治療強度を落とすことなく治療継続できる可能性があることが考えられた。投与継続期間、相対的な治療強度はアペマシクリブの方が高い傾向がみられたが、頻度の高い副作用とされる下痢がコントロール可能であったことがその一因とも考えられた。

学会名：医療薬学フォーラム2021

開催場所：ネット開催

発表日時：2021/7/26

右被殻出血後に重度感覚障害と上肢の使用頻度低下を認めた左片麻痺例に対する調理動作への介入

喜多彩夏¹⁾、渡邊俊紀¹⁾、金井和哉¹⁾、川崎めぐみ¹⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 上飯田リハビリテーション病院 リハビリテーション科

抄録

【はじめに】

家事動作などの日常生活の活動性を高めることや家庭や社会への参加を促すことはQOLを向上するために重要とされている(厚生労働省、2015)。家事の中でも、料理は自由度が高く、多様性、個性が高い作業である(遠藤、2010)。今回、右被殻出血後に左片麻痺を呈した症例に対して感覚障害や上肢の使用頻度の低下を重点に介入し、調理動作の獲得に至ったので報告する。尚、本発表に際し、当院の倫理委員会の承諾を得ており、本症例に口頭及び紙面に同意を得た。

【症例紹介】

右被殻出血を呈した40代女性。MMSE28点であり、認知機能は良好であった。利き手は両利き、エジンバラ利き手テストは+10点であり、発症以前ははさみや包丁は左手を主に利用されていた。発症後約1か月時の身体機能所見は、運動麻痺はBRS左上肢V手指V下肢V。表在感覚は採点法で左上腕10/10、前腕3/10、手指は0/10、深部感覚は上肢、手指ともに重度鈍麻であった。STEFは右93点左51点、MALはAOU平均0.8点、QOM平均0.6点であった。FIMは93/127であった。[左手の感覚がわかりづらい、使いづらい]などの訴えが聞かれ、ニードは「料理ができるようになりたい」

であった。COPMでは料理の重要度10、遂行度1、満足度1であった。調理動作の評価にて包丁は指差し方で握り、左上肢のみでは材料を切ることができず右手を包丁の背から押すことで切ることができた。また、材料を切っていない時に食指が刃に当たって気づかないことがあり、OTの注意喚起を要した。フライパン操作は左手でフライパンを持ち上げたまま保持することが数秒しかできず、フライパンを振ることや傾けることが困難であった。

【方法】

感覚障害への介入として、①閉眼した状態で症例に物品を麻痺側上肢で持たせ、物品の名前を呼称させる課題、②症例のズボンのポケットに数種類物品を入れ、指定した物品を麻痺側上肢で取り出してもらう課題を実施した。その際に麻痺側上肢を動かし、物品の形を弁別することを意識するよう伝えた。麻痺側使用頻度の低下に対して、食事の際に麻痺側上肢でお椀を支えることや携帯電話を麻痺側上肢で把持することなど、生活場面での麻痺側上肢の使用の指導を行った。介入期間は発症後約1か月より10週間であった。

【結果】

介入後、BRS左上肢VI手指VI下肢VI、STEFは右96点左86点へ改善した。表在感覚は採点法で上肢10/10、前腕4/10、母指10/10、手指は4/10、深部感覚は軽度鈍麻に改善した。MALはAOU平均4点、QOM平均3.25点に改善した。調理動作評価では、食指が刃に当たった状態で把持することはなくなった。材料を切る際は左上肢のみで切ることが可能となった。フライパン操作は左手でフライパンを持ち上げたまま保持することが数分可能となり、振ることや傾けることが可能となった。COPMは料理の遂行度6、満足度10まで上昇した。

【考察】

感覚障害が上肢の使用頻度低下に影響すること(Rand、2018)や麻痺側上肢に対する理解が上肢の使用頻度低下に関連すること(佐々木、2019)が報告されている。本症例に対して感覚障害に対する介入と麻痺側上肢の使用の指導を行うことで上肢機能が改善し、調理動作の獲得につながったと考えられた。

発表 東海北陸作業療法学会 富山 2021.12.12

入院早期から入浴動作に介入し、遂行度・満足度が向上した一例 —COPMを用いて—

西川起代香¹⁾

- 1) 社会医療法人愛生会 上飯田リハビリテーション病院 リハビリテーション科

【はじめに】

今回、左視床出血に伴い、重度の右片麻痺を認め、ADLに介助を要した症例を担当した。入院初期にCOPMを用いて評価を行い、重要度の高い入浴動作に早期から介入し、動作を獲得したため報告する。

【事例紹介】

症例は60歳代の女性で、病前は独歩にてADL・IADLは自立していた。X年Y月Z日に左視床出血を発症し、2ヶ月後に当院に転院となった。なお、本発表を行うにあたり、本人に説明し同意を得ている。

【作業療法評価】

初期評価では、BRS右上肢2、右手指1、右下肢3、感覚は表在・深部とも軽度鈍麻、注意障害と失語症を認めた。入浴以外のADLは軽介助から見守りであった。COPMで重要度10の作業として、1.顔・体を自分で洗う、2.湯船へ出入りする、が挙げられたが、遂行度/満足度は、1.3/5、2.3/5であった。入浴動作の観察評価では、洗髪動作は中等度介助、洗体動作は左上肢・足先・臀部・背部に介助が必要、浴槽は中間浴を使用し、足の出し入れに介助が必要であった。

【介入と結果】

COPMの結果から、症例にとって重要な作業である入浴動作に早期から介入した。麻痺側へのリーチ等の機能訓練、ルーブタオルやバスボードを使った模擬練習、実践練習を反復し、2ヶ月後、入浴動作は移乗・洗髪・洗体動作ともに声かけから見守り可能となった。COPMの遂行度/満足度は、1.顔・体を自分で洗う(5/8)、2.湯船へ出入りする(5/7)へ向上した。

【考察】

入院初期に重要な作業を明確化し、早期から介入することで、入浴動作の獲得が可能となり、遂行度・満足度ともに向上した。COPMの遂行度/満足度の2点以上の向上は臨床上的意味のあるものであると報告されている(Law,M2007)。しかし、入浴動作には未だ声かけや見守りが必要である。反復練習による動作学習は可能であるため、引き続き介入を行い、必要に応じて家族指導も行っていく。

学会名：第29回 愛知県作業療法学会

開催地：オンライン

発表年月日：2021年5月23日～2021年6月6日

頸椎骨棘による嚥下障害に対して完全側臥位法を導入した症例

長江悠矢¹⁾

1) 上飯田リハビリテーション病院リハビリテーション科

【はじめに】

頸椎骨棘により生じた嚥下障害は外科的治療または保存的治療のみで経口摂取可能となる症例も散見されるが完全側臥位での症例報告は少ない。今回C2-C4に頸椎骨橋を認め保存的治療のもと完全側臥位法を導入したことで3食経口摂取に至った症例を経験したので報告する。

【症例】

80歳代男性。誤嚥性肺炎にて急性期病院入院中に左硬膜下血腫を認め、左穿頭ドレナージ術施行(以下発症日を1病日とする)。リハビリ目的で当院に転院となった。入院時コミュニケーションは良好、HDSR22点、ADLは食事以外自立。

【経過】

第28病日に経鼻経管栄養、昼のみ経口摂取で入院。第37病日にVFを実施した結果、C2-C4の骨棘による喉頭蓋反転挙上運動制限があり不顕性誤嚥を呈していた。第51病日に完全側臥位にてVFを実施し、咽頭残留や喉頭侵入を認めたものの誤嚥なく摂取可能であった。第57病日より3食経口摂取へ移行し、第109病日には常食での摂取が可能となり第153病日に自宅退院となった。

【考察】

今回の症例では頸椎骨棘による嚥下障害を来していた。仰臥位では誤嚥を認めたが、完全側臥位法を導入したことで誤嚥防止ができ3食経口摂取に繋がった。完全側臥位法は咽頭収縮力低下などにより咽頭残留が多い症例には有効と報告されているが、骨棘による物理的な嚥下障害を認める症例にも完全側臥位法は有効であると示唆された。

発表 第26・27回 合同学術大会

日本摂食嚥下リハビリテーション学会 名古屋2021.8.20-22

入浴カンファレンスで多職種との協同を図る

高田結以¹⁾、西川起代香¹⁾、栗田佳紀¹⁾

1) 社会医療法人愛生会 上飯田リハビリテーション病院 リハビリテーション科

抄録

【はじめに】

しているADLとできるADLの乖離を減らすために、当院では約2年前から週1回入浴カンファレンス(以下入浴CF)を実施していたが、リハビリは跨ぎ動作と移動の介助方法を用紙に記載するのみで、入浴CFには不出席だった。病棟では、看護師と介護士が参加していたが、問題点の列挙や改善には中々至らず、多職種との連携を図り難い課題があった。

【方法・目標】

多職種と連携を図るために、作業療法士(以下OT)1～2名が入浴CFに参加することにした。参加にあたって、経験年数2年以上の看護師、介護士、OT各2～3名と、現状の問題点および改善点について議論を行い、

(1) 病棟は意見を出しにくい風潮があるため、入浴CFでは発言できるようにする

(2) 現状のしている入浴動作について、入浴CFに参加したOTからリハビリ担当者へフィードバックを行うことを目標に介入した。

【結果】

OTが入浴CFに参加して1ヶ月经過した現在、病棟は入浴CF実施前から患者の動作能力について話し合い、入浴CFで意見や疑問点の提示ができるようになった。また、リハビリ担当者へフィードバックすることで、再度入浴動作について考える機会が増え、OTとOT間・OTと理学療法士間での相談が増えた。

【考察】

今回の取り組みから、チームアプローチの必要性は高いと言える。今後も活動を継続して多職種との協同を積極的に行い、しているADLとできるADLの乖離を減らされるように取り組んでいきたい。

発表 リハビリテーション・ケア合同研究大会 兵庫2021

2021.11.18～2021.11.19