
論文・抄録

乳頭異常分泌症の診断～早期がんの発見動機

総合上飯田第一病院 乳腺外科
窪田智行

冒頭のまとめ

乳頭異常分泌症の悪性を疑う所見として、片側単乳、血性が重要である。画像診断として、MRI、乳管造影が有用である。悪性を疑った場合、整容性の保たれるmicrodochestomyが有用である。

本文

早期乳がんの発見動機として乳頭異常分泌所見は重要な主訴であり、日常診療の中で比較的良好に経験するが、その原因としては乳腺症、乳管内乳頭腫などの悪性以外の疾患が大半を占めている。乳頭異常分泌症をどのように診断、マネージメントをしていくのかを解説する。

乳頭異常分泌症例で悪性疾患を疑う所見として、分泌液が単一乳管から出ている、さらに分泌液の性状が血性(潜血を含む)の場合がほとんどであり、それ以外の場合、マンモグラフィ、乳腺超音波検査で異常所見を認めなければ経過観察で良い。単一乳管・血性の場合、マンモグラフィ、乳腺超音波検査で所見を認めなくても乳癌が原因の可能性があり、さらなる精査を要する。(図1)(表1)(図2)

乳癌が原因の乳頭異常分泌症例では、ほとんどの症例が肉眼的血性乳汁を示すが、黄色、褐色の漿液性を示すこともあり、必ず尿試験紙で分泌液の潜血反応を確認する。また、分泌液の細胞診も診断の助けとなるが、偽陰性も多く注意を要する。分泌液のCEA測定(マンモテック®)も有用であり、400ng/ml以下では乳癌の可能性は低く、1000ng/ml以上では乳癌の可能性は高いとされている(1)(2)。

画像診断としては、マンモグラフィ、乳腺超音波検査が基本ですが、マンモグラフィ所見なし、乳腺超音波検査で乳管の拡張を認めるとの報告もある(3)が、所見なしというケースもよく経験する。しかし、分泌液が単一乳管、血性で乳癌を疑う場合は、さらにMRIを行い、出血乳管領域の同定、さらにその領域に造影病変がないかを判定する(4)。乳管内の血液成分はT1強調画像で高信号に描出されるため、MRI造影前に位置の同定、造影後の画像とサブトラクションすることにより出血乳管領域の造影変化がよくわかるようになる。

また、画像診断として乳管造影も有用である(5)(6)。乳管壁の形状不整、途絶所見は悪性所見として重要であり、また、病変と乳頭との距離を知ることが、この後の生検(microdochestomy、腺葉区域切除)において乳頭温存の有無の決定に必要である。(表2)

乳管内病変を直接観察する手段として、乳管内視鏡検査がある。通常、乳管造影と併用して行われ、内視鏡下に生検が可能なる事もあり、重要な検査となっている。内視鏡的肉眼形態を、単一型(限局、閉塞)、多結節型、壁面粗造型に分け、壁面粗造型は癌に特徴的であるとされている(7)。しかし、乳管内視鏡は専用機器を必要とし、手技・診断に経験を要する検査でもある。

乳頭異常分泌症で悪性を疑った場合の組織診断として、(分泌液)細胞診は、参考にはなるが疑陰性の可能性が高く確定診断にはならない。乳腺超音波検査で出血の原因と思われる隆起性病変があれば、針生検、もしくは吸引式組織生検でも良いが、確実に診断するためにはmicrodochestomyが勧められる。術式としては、出血している責任乳管内に色素(インジゴカルミン)を注入し、青染乳管を切除する(8)。この時、事前に乳管造影を行っていると同切除範囲の推測がイメージしやすい。生検結果により、良性であればそのままが良いが、悪性であれば追加切除が必要となる。

乳頭異常分泌を主訴とする乳癌の20-81.3%が非浸潤癌で、浸潤癌でも微小浸潤が多いとの報告あり(表3)、本症候の診断的意義は高いと思われる。しかし、無腫瘍性乳頭異常分泌症における乳癌の割合は15-33.2%と決して高くないため、過剰診断に注意を心掛ける必要がある。

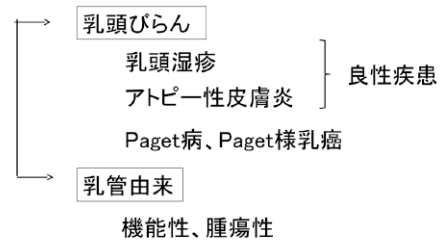
文献

- 稲治英生、小山博記、塚田敏彦ほか：乳頭分泌液中のErbB-2測定による乳癌診断能の検討、乳癌の臨床、9(3)、449-454,1994
- 中村祐子：無腫瘍性乳管内病変の鑑別診断における乳頭分泌液中CEAの測定意義、東医大誌、57(4)、385-397,1999
- 神尾孝子、亀岡信悟、神崎博ほか：乳頭異常分泌を主訴とした非触知乳腺腫瘍の超音波診断、Jpn J Med Ultrasonics、16(5)、1989
- 佐貫潤一、福岡英祐、内田恵博ほか：乳頭異常分泌症のMRマンモグラフィによるスクリーニング法、日臨外会誌、67(2)、271-276,2006
- 岡崎亮、岡崎稔、平田公一：無腫瘍性乳頭異常分泌症に対する乳管造影と乳管内視鏡の診断的意義、乳癌の臨床、14(4)、458-462,1999
- 菰地佳史、元村和由、稲治英生ほか：乳頭異常分泌症例に対する画像診断、外科治療、87(2)、178-185,2002
- 蒔田益次郎、難波清、青山英子ほか：乳頭異常分泌症例における乳管内病変の内視鏡診断、一乳管内視鏡分類について一、乳癌の臨床、11(1)、134-141,1996

- 弥生恵司、稲治英生、森武貞ほか：乳頭異常分泌と無腫瘍性乳癌、乳癌の臨床、3(1)、141-146,1988
- 神崎正夫、小島幸次郎、大場宗徳ほか：乳頭異常分泌を示す非触知乳癌の臨床病理学的検討、乳癌の臨床、9(4)、610-616,1994
- 森本健：13.乳頭異常分泌の鑑別診断、乳腺外科の要点と盲点(第2版)、文光堂、p72-75,2005

(図1)

乳頭分泌症例の鑑別診断



(表1)

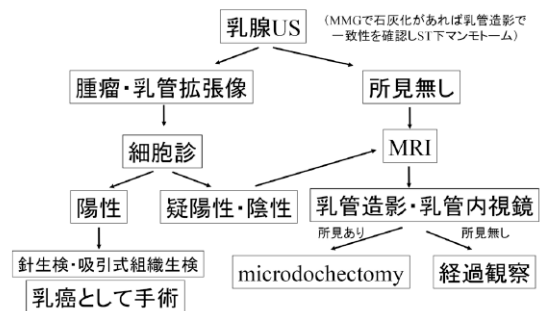
乳管由来分泌の考え方

	機能的	腫瘍性	
		良性	悪性
分泌乳管	多乳管性	→	単一乳管
性状(潜血)	milk様	漿液性(陰性)	血性(陽性)
マンモテック(乳汁中CEA)	低値	→	高値
分泌液細胞診	陰性	→	陽性

乳頭異常分泌の鑑別診断、乳腺外科の要点と盲点(第2版)、文光堂(改)

(図2)

乳頭異常分泌症例の診断樹



(表2)

乳管造影のコツ

- 涙管ブジーで責任乳管開口部を拡張
(拡張させすぎると造影時に漏れるため拡張させ過ぎない)
- サーフロ針挿入後生理食塩水で乳管内を洗浄
(この時出来ればガラスの注射器でポンピングを行い血液のバックフローを確認する)
- 造影剤も生理食塩水洗浄時と同様に注入する
(乳管内の生理食塩水と造影剤を交換させるようにポンピングで何回にも分けて造影剤を入れる。比重の違いでバックフローも確認できる)
- 乳頭をゴムで縛ると乳頭下の病変が確認できないため、乳管開口部にテーブを貼るだけで撮影
(造影剤注入後溢れた造影剤は拭き取る。加圧をかけなくても充分所見は読み取れる)

(表3)	乳頭異常分泌 症例数	乳癌数 (乳癌数/全体)	非浸潤癌数 (非浸潤癌数/乳癌数)	微小浸潤癌数
中村(2)	1337*	28	11(39.3%)	8
神尾(3)	24*	5	1(20.0%)	不明
佐貫(4)	35	15(42.9%)	7(46.7%)	不明
岡崎(5)	196	65(33.2%)	44(67.7%)	14
弥生(8)	107	16(15.0%)	13(81.3%)	不明
神崎(9)	140	34(24.3%)	22(64.7%)	不明
計		163	98(60.1%)	

※:確定診断の付いていない症例を含む

Foveal morphology of normal fellow eyes of patients with unilateral macular hole

AUTHORS

Kazuyuki Kumagai¹, MD; Nobuchika Ogino², MD; Eiji Horie³, MD; Marie Fukami¹, MD; Mariko Furukawa¹, MD
¹Kami-iida Daiichi General Hospital, Aichi, Japan
²Shinjo Ophthalmologic Institute, Miyazaki, Japan
³Yata Eye Clinic, Shizuoka, 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

Abstract

Purpose

To determine the morphology of the fovea in the normal fellow eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole (MH) and to determine the association between the foveal morphological parameters and the foveal outer nuclear layer (ONL) thickness.

Design

Retrospective observational study.

Participants

Two hundred three normal fellow eyes of patients with unilateral MH and 216 normal eyes of 216 healthy subjects.

Methods

All eyes were examined by swept source optical coherence tomography (OCT). The built-in software measured the average retinal and choroidal thickness in the center and in the inner four subfields defined in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. The total retinal thickness and the three retinal layers at the fovea and parafovea (0.25- and 0.5-mm nasal and temporal from fovea) and foveal floor width (FFW) were measured in the image of a horizontal scan passing through the center of the fovea. We defined the thickness between the internal limiting membrane and outer plexiform layer as the inner retinal thickness, and the thickness between the external limiting membrane and retinal pigment epithelium as the outer retinal thickness. Multiple regression analyses were performed with the age, sex, axial length, and the presence of a macular posterior vitreous detachment as the dependent variables.

Main Outcome Measures. OCT measurements and correlations between the foveal parameters and foveal ONL thickness.

Results

The fellow eyes had a thinner central retinal subfield, thinner fovea, thinner ONL at all points except 0.5 mm nasal, significantly thicker outer retina at all points, and a wider FFW (P=.040 to P<.0001). The foveal ONL thickness was significantly and positively correlated with the central subfield retinal thickness and foveal thickness and negatively with the FFW (all P<.0001).

Conclusions

The thinner and deeper fovea and the thinner ONL of the fellow eyes

of patients with a unilateral MH makes these eyes more susceptible to forming MH from vitreal traction.

Key words

swept source optical coherence tomography, macular hole, outer nuclear layer, retinal thickness, foveal floor width.

Introduction

The percentage of normal fellow eyes of patients with a unilateral macula hole (MH) that develop an idiopathic macular hole (MH) without manifest vitreous separation has been estimated to be around 7–17%.¹ This suggests that morphological^{2–8} and functional^{9–12} examinations of the fellow eyes of patients with unilateral MH could help in the determination of the pathogenesis of a MH. The foveal morphology is generally highly symmetrical,^{15,19} and the fellow eyes might have foveal morphological characteristics that predisposes them to the development of a MH.

The foveal morphology has been studied using optical coherence tomography (OCT) in healthy subjects.^{13–20} We have studied the normal fellow eyes of patients with a unilateral MH and reported that the fovea was thinner and deeper than that of healthy controls using the OCT images obtained by the Cirrus HD OCT (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, USA).⁴ However, it was not determined which retinal layers were responsible for the thinning.

The outer nuclear layer (ONL) contains the nuclei of the cone and rod photoreceptors, and the foveal ONL thickness is considered to be an important biomarker of retinal diseases.²¹ The retinal thickness in normal individuals is related to the sex^{13–15,18–20}, age^{13,14,18}, axial length^{13,14,17,18}, and the presence of a posterior vitreoretinal detachment (PVD).²² Multiple regression analyses using these factors are needed to evaluate the association of these factors to the retinal thickness.

The purpose of this study was to determine the morphology of the foveal area in the normal fellow eyes of patients with a unilateral MH. To accomplish this, we measured the retinal and choroidal thicknesses, and retinal layer thicknesses, especially the ONL, in the images obtained by swept source OCT (SS-OCT). We then determined the relationship between the foveal morphology and the thickness of the different layers of the foveal area.

METHODS

This was a retrospective, cross-sectional, case-control study carried out with the approval of the Ethics Committee of the Kami-iida Daiichi General Hospital. The procedures used adhered 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.

PARTICIPANTS

We studied the normal fellow eyes of patients with unilateral idiopathic MH and the normal fellow eyes of healthy subjects who were scheduled for cataract surgery at the Kami-iida Daiichi General Hospital from January 2014 through October 2021.

All participants underwent a comprehensive ophthalmologic examination including measurements of the refractive error, best-corrected visual acuity with a Landolt chart at 5 m, axial length by ocular biometry (IOL Master; Carl Zeiss Meditec), condition of the anterior segment by slit-lamp examination, measurement of the intraocular pressure (IOP), dilated indirect slit-lamp biomicroscopy with either contact lenses or noncontact lenses, indirect ophthalmoscopy, and SS-OCT examination.

Patients with a unilateral full-thickness idiopathic MH and a normal fellow eye were studied. The normal fellow eyes of healthy subjects who were diagnosed with unilateral cataract were used as controls. The right eye was selected when both eyes were eligible. All of the eyes appeared normal on slit-lamp biomicroscopy and in the OCT images.

Eyes with significant cataract, ocular diseases such as uveitis or glaucoma or other retinal diseases, had prior retinal surgery, axial length >27 mm, tomographic abnormalities such as foveal deformations³ and an elevation of the cone outer segment tips line⁵, and poor-quality OCT images were excluded. Patients with systemic diseases that could affect the macular and choroidal thickness, for example, diabetes mellitus or uncontrolled hypertension, also were excluded.

Optical coherence tomographic examination procedures

OCT scans were performed on all eyes using SS-OCT (DRI OCT -1, Atlantis, Topcon) by experienced examiners. Axial images of the vitreoretinal interface and retina were obtained by scans composed of a raster of 5 B-scans of 9.0 mm length and 0.25-mm intervals along the horizontal and vertical axes.

A three-dimensional macular volume scan was obtained to measure the retinal and choroidal thickness of the macular region. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study topographic map of the retinal and choroidal thickness was generated automatically by the built-in segmentation software.

The total retinal thickness and the three retinal layer thicknesses were measured at the fovea and at 0.25 mm, 0.5 mm nasal and temporal from the fovea. In addition, the foveal floor width (FFW) was measured along a horizontal line scan passing through the center of the fovea (Fig. 1, Top).

The total retinal thickness was defined as the distance between the inner limiting membrane (ILM) and the outer border of the retinal pigment epithelium (RPE). The thickness between the ILM and outer plexiform layer was defined as the inner retinal thickness, and the thickness between the external limiting membrane and outer plexiform layer as the outer retinal thickness. The ONL measurements included Henle’s fiber layer thickness and therefore they cannot be directly compared with the results from histology. The FFW was defined as the greatest distance between the two points at which the outer nuclear layer-Henle’s fiber layer reached the inner retinal surface on the horizontal OCT slice with the widest floor dimensions.^{23,24} (Fig. 1, Bottom) The foveal depression was defined as the difference between central subfield retinal thickness and average retinal thickness of the inner four sectors.

Statistical analyses

The significance of the differences of the categorical data between groups was determined by Chi-square tests, and the paired numerical data were analyzed by t-tests. Multiple regression analyses were performed using variables including the foveal parameters, age, sex, axial length, and the presence of a macular posterior vitreous detachment (PVD). Statistical analyses of the data were carried out using StatView software version 5.0 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina, USA). A P < 0.05 was accepted as statistically significant.

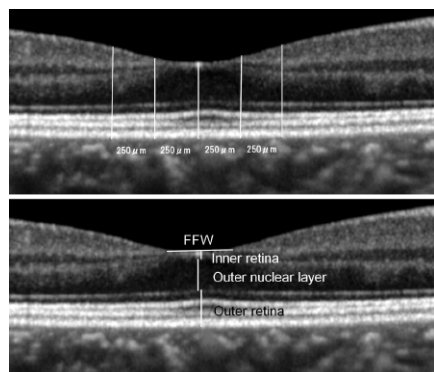


Figure 1. Images showing how measurements of the foveal parameters of the normal fellow eyes of patients with a unilateral macula hole and healthy subjects were made.

Top: The thickness of the total retina, that of three retinal layers at the fovea and parafovea (0.25 mm and 0.5 mm nasal and temporal to the fovea), and the foveal floor width (FFW) were made along a single horizontal line of a scan passing through the center of the fovea.

Bottom: Foveal floor width (FFW) was measured at the widest distance between the two points at which the outer nuclear layer or Henle’s fiber layer reached the inner retinal surface on the slice with the widest floor dimensions. We defined the thickness between the internal limiting membrane and outer plexiform layer as the inner retinal thickness, and the thickness between the external limiting membrane and retinal pigment epithelium as the outer retinal thickness.

Results

The demographics of the 2 groups are shown in Table 1. No significant differences were found in the sex distribution, age, axial length, and the presence of macular PVD between the 2 groups. The women in the MH group were significantly younger than the men.

The foveal parameters of the 2 groups are compared in the Table 2. The fellow eyes had thinner central subfield retina, deeper foveal depression, thinner total retina (foveal center, 0.25 mm nasal), thinner inner retina (0.25 mm nasal), thinner ONL (except 0.5 mm nasal), thicker outer retina (all points), and greater FFW compared to that of the healthy control eyes.

The results of multiple regression analyses are shown in Table 3. The significant variables in Table 2 were also significant in the multiple regression analyses. Multiple regression analyses of the healthy subjects are shown in Table 4. Healthy women had significantly thinner central subfield retina, thinner temporal inner retina, a deeper foveal depression, thinner total retina (except foveal center), thinner inner retina (0.25 mm temporal), and thinner ONL (0.5 mm nasal). The FFW of the healthy women was greater but the difference was not significant (P = 0.059).

The association between the foveal ONL thickness and three foveal parameters, the central subfield thickness, foveal thickness, and foveal floor width, in the fellow eyes are shown in Table 5. A thinner foveal ONL was correlated with a thinner central subfield retina, a thinner fovea, and a larger FFW.

The association between foveal ONL thickness or foveal outer retinal thickness and the fellow eyes by sex are shown in the Table 6. Thin foveal ONL and thick outer foveal retina were significantly related factors of the fellow eyes in both women and men. The association between the presence of MPVD and sex among healthy subjects is shown in Table 7. The presence of a MPVD was significantly correlated with being a woman.

Table 1. Demographics of the Patients with Unilateral Macular Hole and the Healthy Subjects

	MH (n=203)	Healthy (n=216)	p value
Female	133 (65.5)	139 (64.4)	0.80
Male	70 (34.5)	77 (35.6)	
Age (yrs)	66.2±9.0	67.3±7.2	0.16
range	34-87	42-76	
Female	64.6±8.6*	67.1±7.2**	
Male	69.2±8.9*	67.8±7.3**	
Axial length (mm)	23.72±1.16	23.49±1.09	0.056
range	20.90-26.84	20.8-26.4	
PVD			
Present	78 (38.4)	70 (32.4)	0.20
None	125 (61.6)	146 (67.6)	

Data are expressed as number (%) or mean ± standard deviation. MH=macular hole, PVD=posterior vitreous detachment *p=0.0004, **p=0.49 unpaired t-test

Table 2. Retinal and Choroidal Regional Thickness

	Fellow eyes (n=203)	Healthy eyes (n=216)	p value
Regional retinal thickness			
Central subfield	218.7±20.1	224.6±21.9	0.007
Superior inner	295.2±16.5	294.9±17.5	0.87
Nasal inner	295.7±18.8	296.6±17.9	0.64
Inferior inner	293.5±17.0	292.4±18.1	0.53
Temporal inner	285.3±17.4	284.0±19.7	0.51
Average inner	292.4±16.5	292.0±17.0	0.80
Foveal depression	73.7±14.9	67.3±17.3	0.0002
Regional choroidal thickness			
Central subfield	186.4±77.6	187.1±80.1	0.94
Superior inner	187.5±75.1	190.3±81.3	0.74
Nasal inner	175.4±78.3	180.6±79.5	0.52
Inferior inner	182.1±75.0	181.2±83.2	0.91
Temporal inner	188.0±74.9	182.6±75.6	0.49
Average inner	183.3±71.7	183.7±76.2	0.96

Data are expressed as mean ± standard deviation.
Foveal depression=Average inner thickness minus Central subfield thickness

Table 3. Multiple Regression Analyses for Regional Retinal and Choroidal Thickness

	Age		Female		AXL		MH		Macular PVD	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Regional retinal thickness										
Central subfield	-0.022	0.67	-0.18	0.0008	0.13	0.018	-0.14	0.0044	0.013	0.79
Superior inner	-0.13	0.019	-0.042	0.44	0.042	0.45	-0.002	0.98	-0.011	0.83
Nasal inner	-0.12	0.029	-0.090	0.095	0.062	0.26	-0.033	0.52	0.007	0.89
Inferior inner	-0.13	0.020	-0.083	0.13	-0.027	0.63	0.031	0.55	-0.038	0.46
Temporal inner	-0.70	0.20	-0.13	0.015	0.017	0.75	0.034	0.51	-0.025	0.63
Average inner	-0.12	0.030	-0.094	0.084	0.026	0.65	0.008	0.87	-0.018	0.73
Foveal depression	-0.091	0.085	0.13	0.011	-0.14	0.010	0.19	0.0001	-0.035	0.48
Regional choroidal thickness										
Central subfield	-0.32	<0.0001	-0.037	0.47	-0.34	<0.0001	0.006	0.90	0.006	0.90
Superior inner	-0.35	<0.0001	-0.044	0.38	-0.31	<0.0001	-0.013	0.79	0.024	0.62
Nasal inner	-0.32	<0.0001	-0.039	0.43	-0.38	<0.0001	-0.02	0.68	0.017	0.72
Inferior inner	-0.32	<0.0001	-0.049	0.33	-0.35	<0.0001	0.017	0.72	0.004	0.94
Temporal inner	-0.33	<0.0001	-0.01	0.84	-0.31	<0.0001	0.04	0.40	0.008	0.86

AXL=axial length, MH=macular hole, PVD=posterior vitreous detachment
Foveal depression=Average inner thickness minus Central subfield thickness

Table 4. Multiple Regression Analyses for Regional Thickness Among Healthy Subjects

	Age		Female		AXL		Macular PVD	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Regional retinal thickness								
Central subfield	-0.039	0.56	-0.20	0.0031	0.16	0.023	0.093	0.17
Superior inner	-0.19	0.0078	-0.044	0.53	0.061	0.39	-0.038	0.58
Nasal inner	-0.16	0.022	-0.11	0.13	0.066	0.35	-0.015	0.83
Inferior inner	-0.17	0.016	-0.12	0.10	-0.011	0.88	-0.064	0.35
Temporal inner	-0.089	0.19	-0.17	0.014	0.047	0.51	-0.032	0.65
Average inner	-0.16	0.021	-0.12	0.087	0.044	0.54	-0.040	0.56
Foveal depression	-0.11	0.11	0.14	0.042	-0.16	0.024	-0.157	0.021
Regional choroidal thickness								
Central subfield	-0.35	<0.0001	-0.10	0.12	-0.37	<0.0001	0.002	0.97
Superior inner	-0.33	<0.0001	-0.13	0.057	-0.30	<0.0001	0.012	0.85
Nasal inner	-0.37	<0.0001	-0.10	0.10	-0.39	<0.0001	0.011	0.86
Inferior inner	-0.37	<0.0001	-0.095	0.14	-0.33	<0.0001	0.033	0.60
Temporal inner	-0.33	<0.0001	-0.075	0.25	-0.33	<0.0001	0.013	0.85

AXL=axial length, MH=macular hole, PVD=posterior vitreous detachment
Foveal depression=Average inner thickness minus Central subfield thickness

Table 5. Foveal Parameters and Foveal ONL Thickness among Fellow Eyes

	Age		Female		AXL		Macular PVD		ONL thickness	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Central subfield thickness	-0.19	0.0099	-0.15	0.022	-0.068	0.34	0.082	0.19	0.69	<0.001
Foveal minimum thickness	-0.14	0.002	0.009	0.82	0.008	0.86	-0.018	0.64	0.86	<0.001
Foveal floor width	0.075	0.32	0.16	0.027	-0.049	0.52	0.015	0.81	-0.41	<0.001

ONL=outer nuclear layer, AXL=axial length, PVD=posterior vitreous detachment

Table 6. Multiple Regression Analyses for Foveal ONL thickness and Foveal Outer Retinal Thickness among All Study Eyes by Gender

	Age		AXL		MH		Macular PVD	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Female (n=268)								
ONL thickness	0.11	0.076	0.16	0.013	-0.22	0.0002	-0.089	0.13
Outer retinal thickness	-0.24	0.0002	-0.033	0.59	0.13	0.028	-0.048	0.41
Male (n=137)								
ONL thickness	0.014	0.88	0.16	0.087	-0.18	0.04	0.058	0.49
Outer retinal thickness	-0.17	0.057	-0.002	0.99	0.18	0.036	-0.10	0.21

ONL=outer nuclear layer, AXL=axial length
PVD=posterior vitreous detachment

Discussion

We determined the foveal morphology of the normal fellow eyes of patients with unilateral MH. Our results showed that the foveal area was wider, thinner, and deeper and was associated with a thinner foveal ONL. Although the association between the foveal morphology and development of MH was not definitively determined, the fragility of the fovea due to a thin fovea, the increased traction on the fovea during the progression of the PVD due to the wide and deep fovea, and the increased centrifugal traction from the foveal center might be responsible. We did not find a thinning of the choroid^{7,8} in these normal fellow eyes.

We showed that the central subfield retina of the fellow eye was thinner, had a thinner fovea, a deeper foveal depression, but the average retinal thicknesses of the inner 4 subfields were not significantly different from that of the control healthy eyes. These findings are consistent with our previous report.⁴ Our present study also showed a significant thinner parafoveal total retinal thickness, a larger FFW, thinner ONL, and thicker foveal outer retina. A thinner foveal ONL and thicker outer retina were significant in the fellow eyes of both women and men and were considered to be fundamental in the fellow eyes.

The foveal morphology of the fellow eyes may be an early stage of tangential traction of the fovea.² However, we showed that the effect of macular PVD on the macular thickness was limited. Thus, the

tractional forces of the vitreous does not appear to be the main cause of the foveal morphological differences. The association between the foveal morphology and MH development has not been definitively determined. However, there are some speculations that the foveal morphology makes the retina more vulnerable to the development of a MH.

A parafoveal PVD is a common finding during the normal aging process,²⁵ and this PVD generates traction on the foveal surface that causes foveal deformations leading to the development of a MH.²⁶ The Müller cell cone is a critical structural support of the fovea and increases the resistance of the tissue against mechanical tension. Thus, a thinner fovea may be more susceptible to MH formation caused by the traction. A wide and deep fovea might cause an increase of traction to the fovea that is an abnormally firm vitreofoveal adhesion. A deeper foveal depression may affect the angle of the tractional force on the surface of the fovea, which would then increase its susceptibility to deformation.

The MH size might be determined by the degree of centrifugal retraction of the photoreceptors.²⁷ The ILM itself may have some intrinsic forces stretching the retina centrifugally, and the removal of ILM may eliminate such forces leading to a centripetal movement of the retina.²⁸ A larger size MH has been demonstrated to be significantly associated with a larger FFV of the fellow eyes.^{23,29} Thus, a larger FFV might be associated with increased centrifugal traction on the foveal tissues.

A common foveal morphology in healthy women was a thinner central subfield retina, a larger FFV, and a deeper foveal depression. The foveal was thin in the fellow eyes, but not thin in healthy women as reported by Scheibe et al.¹⁹ The parafoveal retina was thin in the healthy women but not in the fellow eyes of the patients with a unilateral MH. The ONL thickness of the fovea was thin only in the fellow eyes. These findings suggest that the reason of the common foveal morphology is different in the fellow eyes and in the control healthy women.

In parallel to the decreased central foveal thickness, an enlargement and deepening of the foveal pit were found.¹⁶ Delori et al.³⁰ reported that the foveal depression in women was larger and the macular pigment had a larger spread. The morphology in healthy women might be a real sex difference. A thinner foveal ONL was correlated with a thinner central subfield retina, a thinner fovea, and a larger FFV in the fellow eyes of patients with a unilateral MH. The morphology in the fellow eyes might result from the thinner foveal ONL.

We have reported a higher incidence of foveal deformations in the fellow eyes of patients with a unilateral MH than in healthy control eyes.³ It was suggested that the fellow eyes of patients with a unilateral MH had an abnormally strong vitreofoveal adhesion.³ However, there was no sex difference in the prevalence of vitreomacular traction,³¹ frequency of bilateral occurrence of a MH,³² and incidence of foveal deformations.³ Thus, it is likely that the higher incidence of MHs in women is due to a wide and deep fovea that is possibly associated with an abnormally strong vitreofoveal adhesion.

There are some other sex-related findings associated with the development of a MH. The female sex was associated with an increased risk of PVD because of a postmenopausal decrease of estrogen in the vitreous gel.³³ We showed that the women were younger and had a higher incidence of MPVD and a larger FFV. These findings could explain why women develop larger MHs^{32,35-37} at a younger age.^{32,34,37}

The thinning of the ONL with a reduction in vision in various diseases is believed to be due to the apoptosis of the photoreceptors. The thinning of the ONL without a reduction of vision in the fellow eyes would be associated with a different mechanism. Several studies have reported various functional abnormalities in the fellow eyes of patients with unilateral MHs,⁹⁻¹² and the authors suggested that a MH is not a local but a pan ocular disorder. The functional abnormalities and thinning of the ONL might be related. The familial trend in bilateral MHs suggests a possible genetic component to MHs.^{38,39} Several authors have reported that the retinal thickness is inherited.⁴⁰ Patients with a MH might have a thinner ONL hereditarily with subclinical functional dysfunctions.

This study has several limitations. First, the measurements of the ONL thickness were performed at limited retinal areas and some contained the Henle layer. Second, other retinal layers, especially the thicker outer retinal layers, have not been examined. Third, other possible factors involved in MH development have not been examined. Fourth, we have not examined the occurrence of MH in the fellow eyes.

In conclusion, the foveal area of the fellow normal eyes of patients with unilateral MHs is wider, thinner, and deeper that resulted from a thinner foveal ONL. The results confirm our previous findings and further present a larger FFV and the significance of thin ONL thickness using SS-OCT. Further studies are needed to determine the pathogenesis of MH, and the findings of this study will be useful information.

References

1. Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye*. 2013;27:S1-21.
2. Barak Y, Sherman MP, Schaak S. Mathematical analysis of specific anatomic foveal configurations predisposing to the development of macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8266-8270.
3. Kumagai K, Hangai M, Larson E, Ogino N. Vitreoretinal interface and foveal deformation in asymptomatic fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Ophthalmology*. 2011;118:1638-1644.
4. Kumagai K, Hangai M, Larson E, Ogino N. Foveal thickness in healthy fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:140-148.
5. Uemura A, Otsuji F, Nakano T, Sakamoto T. Vitreomacular interface and outer foveal microstructure in fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Retina*. 2014;34:1229-1234.
6. Delas B, Julio G, Fernández-Vega Á, Casaroli-Marano RP, Nadal J. Reduction of foveal bulges and other anatomical changes in fellow eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole without vitreomacular pathologic changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:2141-2146.
7. Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in idiopathic macular hole: a cross-sectional prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:112-117.
8. Zeng J, Li J, Liu R, et al. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole. *Ophthalmology*. 2012;119:2328-2333.
9. Birch DG, Jost BF, Fish GE. The focal electroretinogram in fellow eyes of patients with idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1558-1563.
10. Bemelmans NA, Tilanus MA, Cuypers MH, Pinckers AJ. Pattern reversal visual evoked potentials in eyes with macular holes and their fellow eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:54-57.
11. Tuzson R, Varsanyi B, Vince Nagy B, et al. Role of multifocal electroretinography in the diagnosis of idiopathic macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:1666-1670.
12. Dalan D, Jaisankar D, Mani K, Madhu A, Ratra D. A multifocal electroretinography study to evaluate risk of developing macular hole in the fellow eye of patients suffering with unilateral macular hole. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12:2515841420908697.
13. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3913-3918.
14. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, et al. Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2010;117:1585-1594.
15. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, et al. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:625-634.
16. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, et al. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5105-5110.
17. Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1628-1636.
18. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2015;40:213-225.
19. Scheibe P, Zocher MT, Francke M, Rauscher FG. Analysis of foveal characteristics and their asymmetries in the normal population. *Exp Eye Res*. 2016;148:1-11.
20. Zouache MA, Silvestri G, Amoaku WM, et al. Comparison of the Morphology of the Foveal Pit Between African and Caucasian Populations. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9:24.
21. Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer nuclear layer thickness at the fovea determines visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:105-110.
22. Kumagai K, Uemura A, Hangai M, Suetsugu T, Ogino N. Effect of vitreomacular separation on macular thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2017;61:84-91.
23. Murphy DC, Melville HJR, George G, et al. The Association between Foveal Floor Measurements and Macular Hole Size. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:680-686.
24. Grinton M, Melville H, George G, et al. Determinants of vitreomacular traction width: associations with foveal floor width and vitreoretinal interface changes. *Acta Ophthalmol*. 2021;99:e700-e705.

25. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1475-1479.
26. Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T, et al. Macular hole formation in fellow eyes with a perifoveal posterior vitreous detachment of patients with a unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:981-989.
27. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:752-759.
28. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Ooya R, Horie E. Early centripetal displacements of capillaries in macular region caused by internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:755-763.
29. Shin JY, Chu YK, Hong YT, Kwon OW, Byeon SH. Determination of macular hole size in relation to individual variabilities of fovea morphology. *Eye.* 2015;29:1051-1059.
30. Delori FC, Goger DG, Keilhauer C, Salvetti P, Staurengi G. Bimodal spatial distribution of macular pigment: evidence of a gender relationship. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2006;23:521-538.
31. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology.* 2015;122:787-795.
32. Kumagai K, Ogino N, Demizu S, et al. Clinical features of idiopathic macular holes-differences between sexes and stages [in Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2001;105:452-456.
33. Chuo JY, Lee TY, Hollands H, et al. Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:931-937.
34. Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:754-761.
35. Kumagai K, Ogino N, Demizu S, et al. [Clinical features of idiopathic macular holes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2000;104:819-825.
36. Steel DH, Chen Y, Latimer J, White K, Avery PJ. Does Internal Limiting Membrane Peeling Size Matter? *Journal of Vitreo Retinal Diseases.* 2017;1:27-33.
37. Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D; BEAVRS Macular hole outcome group. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye.* 2021;35:316-325.
38. Lalin SC, Chang S, Flynn H, Von Fricken M, Del Priore LV. Familial idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:608-611. genetic component
39. Kay CN, Pavan PR, Small LB, Zhang T, Zamba GK, Cohen SM. Familial trends in a population with macular holes. *Retina.* 2012;32:754-759.
40. Kong M, Hwang S, Ko H, Song YM, Ham DI. Heritability of Inner Retinal Layer and Outer Retinal Layer Thickness: The Healthy Twin Study. *Sci Rep.* 2020;10:3519.

patients who visited my department for neurocognitive disorders or psychogeriatric diseases.

Methods:

Here, I describe the clinical courses of seven representative cases of DLB, each of which included episodes of the interesting psychiatric symptom mentioned above, in order to clarify the commonalities they shared.

Results:

After examining the characteristic symptoms of these cases, a novel term was proposed for a new concept in psychiatric phenomenology, the "Yume-Utsutsu" (dreamy or half-asleep) phenomenon. "Yume-Utsutsu" is a Japanese word, which means a mental state in which dreams are indistinguishable from reality. I consider that this phenomenon is different from visual hallucinations, fluctuating cognition, rapid eye sleep movement behavior disorder, delirium, and epilepsy-related automatism.

Conclusions:

I consider that the "Yume-Utsutsu" (dreamy or half-asleep) phenomenon proposed as a novel psychiatric concept in this article is useful for diagnosing and clarifying the psychopathology of DLB.

Keywords:

Automatism, Dementia with Lewy bodies, Psychopathology, Rapid eye movement sleep behavior disorder, Yume-Utsutsu phenomenon

Running title:

Yume-Utsutsu (dreamy or half-asleep) phenomenon

INTRODUCTION

Patients with dementia with Lewy bodies (DLB) present with a variety of physical, psychological, and behavioral symptoms. For example, the physical symptoms of DLB include parkinsonism, olfactory dysfunction, syncope, and pain; the psychological symptoms include hallucinations, delusions, misidentification, and depression; and the behavioral symptoms include rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), suicide attempts, and abnormalities based on delusions and misidentification. Most of these symptoms have been adopted in the revised criteria for the clinical diagnosis of DLB.¹

I (the author) have often experienced cases involving an interesting psychiatric symptom that seems to differ from any of the previously described symptoms of DLB. I would like to propose this symptom as a new psychiatric phenomenon in psychiatric phenomenology (Phänomenologie des Geistes, Psychopathology).

METHODS

I have experienced many DLB cases in which the abovementioned symptom was observed. I describe the clinical courses of seven representative cases of DLB, each of which included episodes of the interesting psychiatric symptom mentioned above, in order to clarify the commonalities they shared.

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.

RESULTS (CASE PRESENTATION)

Case 1

The patient was a male in his late 70s. His medical history did not include any relevant conditions, except for recurrent nocturnal dream-enactment behavior (i.e., RBD), which had first developed in 200X-2. About 2 months later, he started to experience visual hallucinations (VH), in which he saw some strangers. In 200X-1, he visited a memory hospital and underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) and ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy. Under a diagnosis of DLB, donepezil therapy was started at a dose of 5 mg/day.

Since his symptoms did not improve markedly, he and his family consulted my clinic in 200X. His Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 22. The donepezil dose was increased to 10 mg/day, and his VH completely disappeared. However, both he and his family complained that the patient did not know if he was in a dream or in reality when he woke up (this even applied to waking from short naps). Some examples of this are provided: 1) He was talking with a stranger in his dream and then woke up. However, he continued to talk although nobody was there, and then he began to look for the stranger in front of his family for a while. 2) One night, he suddenly entered his son's bedroom and said, "I have to go to my office" (he had retired many years before), "I received a telephone call".

A proposal for a new concept in psychiatric phenomenology: the "Yume-Utsutsu" (dreamy or half-asleep) phenomenon in patients with dementia with Lewy bodies

UKAI Katsuyuki^{1,2}

¹Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital

²Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Correspondence: Dr. Katsuyuki Ukai, MD, PhD

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital,

2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan

Tel: +81-529-913111, Fax: +81-529-816879

Email: ukai777@kamiida-hp.jp

Abstract

Background:

Patients with dementia with Lewy bodies (DLB) present with a variety of physical and mental symptoms, including visual hallucinations, delusions, depression, rapid eye sleep movement behavior disorder, and olfactory dysfunction. I experienced another interesting psychiatric symptom, which seems to be characteristic of DLB, in many

Regarding these behaviors, he explained in my examination room, "Dreams continue even if I wake up. I cannot recognize whether I am in a dream or reality even after I wake up. I feel like I am half asleep".

Case 2

The patient was a male in his early 70s with no relevant medical history. His wife had died about 10 years ago, and he lived with his daughter's family. He developed RBD in about 200X-25 and VH in 200X-1. He and his daughter visited a memory hospital, and he was diagnosed with DLB, and donepezil treatment was started. After the initiation of donepezil treatment, his VH became mild, but he and his daughter consulted my department in 200X. His MMSE and Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) scores were 28 and 24, respectively. In 200X+2, his VH became severe, and tactile hallucinations also appeared, including a feeling of his hair being touched by a stranger, a sticky feeling when touching a bird like a crane, and a feeling of grabbing crumpled hair on the floor.² About 6 months after that, he complained in my examination room that dreams and reality were becoming mixed up. For example: 1) He said that one day he talked with his wife (who had died) in a dream and then woke up in reality. Even after that, he continued talking with her. After a while, he began to wonder if it might be an illusion. 2) One night, his daughter was suddenly awakened in her bedroom by the patient, and he said, "I have to prepare for the dinner party. Let's go early. If we are late, it is no good".

Case 3

The patient was a male in his early 80s with no relevant medical history. He developed VH of strangers in 200X. He visited a memory hospital and underwent cranial MRI, single-photon emission computed tomography (SPECT), and MIBG myocardial scintigraphy. His MMSE score was 22, and he was prescribed donepezil under a diagnosis of DLB. After about 3 months, he and his family consulted my clinic. His MMSE score had improved to 28, and the VH had also disappeared. The donepezil therapy was continued. In 200X+4, he and his family complained in my clinic that the patient had begun to fall asleep and have difficulty distinguishing between dreams and reality when he woke up. For example: 1) In a dream, he was consulted by his subordinate on a business matter (he had retired many years before). He woke up and then woke up his wife and said to her, "What shall I do, that problem is too difficult for me". After a while, he remembered that he had been retired for many years. 2) One night, he woke his wife up and said, "My friend came here and asked to stay the night. Put the duvet out for him". After a while, he could see that it was a dream. 3) Another night, he woke up and said to his wife, "I have to go to my factory. The machine has been left running!". His wife spent more than 5 minutes making him realize that it was a dream. In my clinic, his wife complained that similar episodes had happened several times.

Case 4

The patient was a female in her late 70s with a medical history of hypertension. She developed RBD in about 200X-10 and VH in February 200X. She visited a hospital with her family and was suspected to have DLB, and then she was referred to my department in July 200X. Mild parkinsonism and olfactory disturbance were observed. Her MMSE score under treatment with 5 mg/day donepezil was 25. Cranial MRI and electroencephalography (EEG) revealed no abnormal findings. Her main VH was of unknown children, who were often crying or singing and would sometimes pull at her clothes (auditory and tactile hallucinations were also observed). After the donepezil dose was increased to 10 mg/day, the VH and other hallucinations disappeared. In 200X+4, the VH relapsed, and then the patient and her family complained that she had begun to fall asleep and have difficulty distinguishing between dreams and reality after she woke up. For example, she got up one night and began to change her clothes. Her husband asked her, "What are you doing here at this time of night?". The patient answered, "I have to go to a meeting now". I confirmed in my examination room that she had dreamt that she had been called to a meeting. Several similar episodes have also been observed by her husband.

Case 5

The patient was a male in his late 70s with a medical history of pectoralis angina. He developed severe RBD in 200X-1, and his family brought him to my clinic, as they worried about his symptoms, in 200X. Mild parkinsonism and olfactory disturbance were noted, but no clear VH were reported. His MMSE and MoCA-J scores were 25 and 20, respectively. Cranial MRI and EEG revealed no significant abnormal findings. MIBG myocardial scintigraphy revealed disturbed MIBG uptake, and dopamine transporter (DAT)-SPECT demonstrated

reduced uptake in the basal ganglia. He was diagnosed with probable DLB, and donepezil therapy was administered. After this treatment, his MMSE and MoCA-J scores improved to 30 and 26, respectively.

In 200X+6, VH of an unknown sitting woman began. Several months after that, abnormal dream-related behaviors also developed. For example: 1) One night, he woke up and began to look for something, shouting "What I had suddenly disappeared!". After a while, he said to his wife "I was looking for my business documents in a dream. I feel like a dream and reality got mixed up". 2) Another night he woke up and said to his wife, "Come on, let's go. We have to go there". She said to the patient, "You are in bed now. It is your dream". He was confused for a while and said to her, "Oh right, a dream".

Case 6

The patient was a male in his late 60s with a history of recurrent RBD, which had started several years earlier. His VH, which included people coming to his home, water being spilled on the floor, and his desk going on fire, had begun in 200X-2. Since his VH became more severe, he consulted my clinic with his family in 200X. Mild parkinsonism and a severely seborrheic face were noted. Cranial MRI and EEG did not show any abnormalities. His MMSE score was 27, and his Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component (ADAS J-cog) score was 15.3. Based on the findings of clinical examinations, cerebral blood flow SPECT, and MIBG myocardial scintigraphy, he was diagnosed with mild neurocognitive disorder with Lewy bodies. The administration of donepezil resulted in the complete disappearance of his VH. His MMSE and ADAS J-cog scores improved markedly to 30 and 5.0, respectively.

In about 200X-1, about 1 year before they first visited my clinic, his wife and daughter mentioned that they had often observed him wandering the house at night. One night he had left his house, and a few hours later he came back home with policemen. At that time, he said to his family, "I found myself in a place I do not know. The policemen helped and brought me here. I felt like I was taking a walk in my dream".

Case 7

The patient was a female in her late 60s with a medical history of hypertension and hyperlipidemia. In 200X-3, recurrent RBD and olfactory disturbance began. She and her family consulted my clinic in 200X because memory impairment appeared. On examination, mild lead-pipe rigidity of the bilateral upper extremities and impairment of the postural reflexes were observed. Her MMSE and MoCA-J scores were 30 and 24, respectively. MRI and EEG revealed no abnormal findings. However, one day she fell down and fractured her femur and underwent surgery at another hospital. This led to a three-year interruption to her visits to my department.

In 200X+3, she and her family visited my department again. She complained of feeling someone was near her. Her MMSE and MoCA-J scores were 28 and 22, respectively. No abnormal findings were found on MRI or EEG. Although she rejected further examinations, such as DAT-SPECT and MIBG myocardial scintigraphy, I diagnosed her with mild neurocognitive disorder with Lewy bodies. During a subsequent examination, she complained that at night she found herself in the middle of the stairs of her house. She could not understand why she was there, but she felt like she had been sleep-walking. Her third EEG also showed no abnormal findings.

DISCUSSION

1. A proposal for a new concept in psychiatric phenomenology I know that some clinicians, such as KOSAKA Kenji and IKEDA Manabu, who have examined many patients with DLB, are already aware of the symptoms described above, but to the best of my knowledge, this phenomenon has not been specifically described in the literature. The psychiatric phenomenon that I am proposing is that after waking up from sleep DLB patients perceive that the events in their dreams are still continuing in reality, and in the real world they continue to behave as they did in their dreams. The patients themselves often remember these illusions well afterwards and complain at their next visit that they could not tell whether they were in a dream or reality.

I regard this psychiatric phenomenon as being different from RBD, delirium, and epilepsy-related automatism and call it the "Yume-Utsutsu" (dreamy or half-asleep) phenomenon. "Yume-Utsutsu" is a Japanese word, which refers to a mental state in which it is difficult to distinguish between dreams and reality.

2. Characteristics and commonalities of my cases involving the "Yume-Utsutsu" phenomenon

(1) Of the presented cases, five (cases 1~5) involved DLB (major neurocognitive disorder with Lewy bodies), and 2 (cases 6 and 7) involved mild neurocognitive disorder with Lewy bodies.

- (2) All of the patients that experienced this phenomenon also demonstrated RBD.
- (3) All of the patients were able to specifically explain their experiences of this phenomenon in my examination room at least several weeks after the episodes. They remembered the episodes well.
- (4) The patients, especially those with DLB, complained that they did not know whether they were in a dream or reality, even after they woke up, and that they felt that their dreams and reality had become mixed up. The term "half-asleep" is a term that a patient of mine expressed to me.
- (5) It seems that the "Yume-Utsutsu" phenomenon tended to occur in patients with DLB when their VH and/or cognitive functions became worse.
- (6) I consider that there may be differences between the symptoms experienced by DLB patients and those experienced by patients with mild neurocognitive disorder with Lewy bodies. The patients with mild neurocognitive disorder with Lewy bodies had been walking around half-asleep and then seemed to come back to reality. Both of these patients explained that they could not understand why they were in the locations they were when they came around. Although they complained that they felt like they were taking a walk in their dreams, I cannot be certain that this was a behavior that followed from their dreams. Further research is required regarding this point.

3. Differences between the "Yume-Utsutsu" phenomenon and RBD
RBD is an abnormal behavior seen during sleep.³ Patients with RBD show sleep-talking and body movements, which are consistent with their dream contents. Their companions can usually confirm this by waking the patient and asking them about the contents of their dreams. In addition, the patients themselves can recognize their actions as being due to events in their dreams. For example: 1) When an RBD patient is fighting a robber in their dream by loudly threatening, punching, and kicking the robber, their companion can observe them shouting and flailing their arms and legs. 2) When an RBD patient is speaking in an office meeting in a dream, in the real world their partner can see that they are talking in their sleep as if they are talking with someone else.

On the other hand, the "Yume-Utsutsu" phenomenon is an abnormal behavior seen immediately after waking up. Patients that experience this phenomenon behave as if they are still in their dream world, despite having woken up, as was described above in my clinical cases.

RBD can be accurately diagnosed by confirming the presence of rapid eye movement sleep without atonia (RWA) with polysomnography. However, I consider that polysomnography is not so useful for distinguishing RBD from the "Yume-Utsutsu" phenomenon because most DLB patients also have RBD. It is usual for DLB patients to be confirmed to have RWA by polysomnography.³

4. Differences between the "Yume-Utsutsu" phenomenon and delirium
Delirium is a temporary condition caused by brain dysfunction, which involves mild to moderate impairment of consciousness and is often associated with VH. Many patients with DLB also experience VH, but their consciousness is not impaired if it is not complicated with delirium. When listening to DLB patients' clinical stories, clinicians should take care to distinguish whether the patient is talking about a dream, hallucination, or delirium. In the case of a dream or hallucination, the patient would usually remember it well. However, in the case of delirium the patient would not remember it well because their consciousness would have been impaired. Hence, the patient would not be able to explain their actions adequately.

Patients that experience the "Yume-Utsutsu" phenomenon do not have impaired consciousness and are able to explain the reasons for their behaviors later in the examination room. Therefore, I consider that one of the core features of the clinical diagnostic criteria for DLB "fluctuating cognition with pronounced variation in attention and alertness" is not associated with the "Yume-Utsutsu" phenomenon.¹

5. Differences between the "Yume-Utsutsu" phenomenon and automatism
Elderly people sometimes exhibit automatism during sleep because they are often complicated with epilepsy attacks, especially focal impaired awareness seizures (FIAS).⁴ A few previous studies have suggested that DLB patients often develop FIAS.^{5,6} Automatism associated with FIAS is sometimes difficult to distinguish from RBD and delirium at night, even for clinicians. However, because patients with automatism and/or delirium have impaired consciousness they are not able to remember their behaviors at night. On the other hand, patients with RBD or the "Yume-Utsutsu" phenomenon can remember and explain the reasons for their behaviors later (please see section 2 above in this chapter for more information on differentiating between

the "Yume-Utsutsu" phenomenon and RBD).

When it is difficult to distinguish between this phenomenon and automatism during sleep, diagnostic anti-epileptic drug (AED) therapy and EEG examinations may be useful. In general, AED work well for FIAS that arises in the elderly.

6. The frequency and timing of the development of this phenomenon
As one of the original purposes of this study, I should have examined the frequency and timing of the development of the "Yume-Utsutsu" phenomenon. Unfortunately, I was unable to do so because I do not have enough time during clinical consultations to ask all of my patients with DLB about this phenomenon, especially during the COVID-19 pandemic.

However, based on my clinical impressions, I consider that about a quarter to half of patients with DLB complain of this phenomenon during their clinical courses, and it seems that this phenomenon tended to occur in patients with DLB when their VH and/or cognitive functions became worse. I hope to bring this phenomenon to the attention of many clinicians and that the abovementioned problems will be resolved in the near future. I consider that recognizing this phenomenon will help clinicians to diagnose and clarify the psychopathology of DLB.

7. Why has this common phenomenon not been reported before?
I first recognized this phenomenon about 5 years ago. As I started a memory clinic in 2005, this means that I had overlooked this phenomenon for at least 10 years. At first, I considered this phenomenon to be an atypical type of RBD. However, I think that this was a misconception because RBD should only occur when patients are sleeping; i.e., dreaming.

Secondly, patients rarely complain of this phenomenon voluntarily, and most clinicians are too busy to ask patients about their symptoms in detail (at least recently in Japan).

I am one of the pupils of KOSAKA Kenji, who discovered and established the entity of DLB, and one of the core members of the Japan DLB Research Association established in 2007 and the DLB Family Association in Japan established in 2008, both of which were organized by KOSAKA. Therefore, a lot of DLB patients and their relatives have started to visit my clinic since 2008, and I have had to examine many patients with DLB. I consider that this situation and teaching from KOSAKA are the main reasons why I have noticed this phenomenon.

8. Limitations of this study

- (1) The frequency and timing of the development of the "Yume-Utsutsu" phenomenon should be clarified in the near future.
- (2) It is important to clarify whether the symptoms seen in cases 6 and 7 differ from the typical "Yume-Utsutsu" phenomenon observed in cases 1-5.
- (3) If the symptoms seen in cases 6 and 7 are different from the "Yume-Utsutsu" phenomenon, the mechanisms responsible for these symptoms should be examined, for example, are they epilepsy-related symptoms or a new type of sleep-wake disorder with DLB.

CONCLUSIONS

- (1) The author would like to propose a new conceptual term, the "Yume-Utsutsu" (dreamy or half-asleep) phenomenon, which refers to a mental condition in which DLB patients become unable to determine whether they are in a dream or reality, even after waking up. To the best of my knowledge, this condition has not yet been specifically described in the literature.
- (2) This condition can be distinguished from RBD by checking whether the patient behaves in the same way after waking up; i.e., as if they are still in their dream, or is able to recognize that it was a dream.
- (3) This condition can be distinguished from delirium by checking whether the patient's consciousness was normal or impaired at the time, as well as by asking whether the patient remembers the episode at their next examination.
- (4) This condition can also be distinguished from FIAS-associated automatism during sleep by checking whether the patient's consciousness was normal or impaired at the time of the episode, as well as by asking whether the patient remembers the episode at their next visit.

ACKNOWLEDGMENTS

No grants or other sources of funding were received for this study. Dr. Ukai has received speaker's honoraria from Eisai, Daiichi Sankyo, and Towa in 2021.

FUNDING STATEMENT

No grants or other sources of funding were received for this study.

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE

I (the author) have no potential conflicts of interest to disclose.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

On reasonable request, derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author after approval from the Ethical Committee.

ETHICS APPROVAL STATEMENT

The study was approved by the Ethics Committee of Kamiida Daiichi General Hospital (Nagoya, Japan).

PATIENT CONSENT STATEMENT

Informed consent to publish the patients' clinical information was obtained from the patients and their families.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION

N/A

REFERENCES

- 1) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2017; 89: 88-100.
- 2) Ukai K. Tactile hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2019; 19: 435-439.
- 3) Fujishiro H, Ota K, Yamagata M, et al. Early diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies using clinical history of probable REM sleep behavior disorder and cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in memory clinics. *Psychogeriatrics* 2021; 21: 288-295.
- 4) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
- 5) 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.
- 6) 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.

A case of limited cutaneous systemic sclerosis with non-Fahr-type calcification in the brain and a review of the literature

UKAI Katsuyuki^{1,2}

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

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

Running title

SSc and brain calcification

Keywords

Brain calcification, Fahr's disease, Idiopathic basal ganglia calcification, Pontine calcification, Primary familial brain calcification, Systemic sclerosis

INTRODUCTION

"Intracranial calcification" is a general term for a group of diseases that cause calcification in the brain. There are many causes of calcification in the brain, including trauma, infection, and tumors. In addition, it also occurs in diseases related to the parathyroid glands, hereditary diseases (e.g., Down syndrome, Cockayne syndrome, Aicardi-Goutières syndrome), and collagen-related diseases. There are also some cases in which the cause of intracranial calcification is unknown. In these cases, most of the calcification occurs symmetrically in the basal ganglia and dentate nucleus, and this condition has been called "Fahr's disease" for a long time, but in recent decades it has been referred to as "idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)". Recently, genes that can cause IBGC have been discovered, and cases involving these genes are referred to as "familial IBGC (FIBGC)" or "primary familial brain calcification (PFBC)".

Recently, I experienced a case of systemic sclerosis (SSc) complicated with non-Fahr-type calcification. Here, I report the details of this case together with its clinical findings, such as the patient's

cognitive function and computed tomography (CT) findings, and a review of the literature regarding SSc.

CASE PRESENTATION

The patient was a female in her 70s. Her medical history did not include any relevant conditions. Since her family felt that her cognitive function and gait were disturbed, they took her to a memory clinic in 200X-8, and she was diagnosed with Alzheimer's disease (AD). Her Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDSR) score was 16 points at that time. Rivastigmine therapy was started. In 200X-7, she was transferred to another memory clinic to get a second opinion. Her HDSR score was still 16 points at this time, and she underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) and single-photon emission computed tomography (SPECT). The findings of these examinations were considered to be compatible with AD, and the same pharmacotherapy was continued.

In 200X, the patient and her family visited my department to get a third opinion. She showed mild hypomimia (mask-like face), a parkinsonian gait, and rigidity of the bilateral upper extremities. Routine blood tests did not reveal any abnormalities, including in her thyroid hormone, glucose, and electrolyte (such as calcium and inorganic phosphorus) levels. Her Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 22 points. Her family complained that her ability to perform activities of daily living had diminished. Cranial CT showed symmetrical calcification, which seemed to involve aggregates of lint-like calcification and/or microcalcification, in the caudate nucleus, thalamus, and pons (Figure 1). However, only small amounts of calcification were seen in the putamen, globus pallidus, and dentate nucleus (the presence of calcium deposits in these areas is characteristic of IBGC and has been called Fahr-type calcification). Electroencephalography showed a generalized slowing of waves. Based on the lint-like calcifications seen on cranial CT, I considered that the patient may have cerebral small vessel vasculopathy, e.g., due to a collagen-related disease. An immunological examination of her serum revealed very high antinuclear antibody and anticentromere antibody titers (Table 1). Based on these findings, I suspected that she had limited cutaneous SSc (lcSSc) or so-called "SSc sine scleroderma (ssSSc)". I consulted the Department of Dermatology. Her fingers were slightly reddish and swollen (puffy fingers) despite the absence of sclerosis, and nailfold microbleeding and telangiectasia were observed. According to the ACR (American College of Rheumatology)-EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria for the classification of SSc, which was published in 2013 (doi:10.1002/art.38098), she was diagnosed with lcSSc. Although mild bilateral hippocampal atrophy was seen on cranial MRI, I considered that it was unlikely that the patient had AD, and hence, the rivastigmine therapy was gradually tapered. She did not consent to further examinations, such as dopamine transporter imaging with SPECT or a spinal fluid examination, because of the pandemic caused by the new coronavirus. In 200X+2 (after the rivastigmine therapy had been discontinued), her HDSR and MMSE scores were 18 and 22 points, respectively. Since the importance of AD and SSc as co-morbidities are discussed (doi:10.31138/mjr.31.4.378), I am going to carefully observe her clinical course.

DISCUSSION

1. Is there a relationship between intracranial calcification and lcSSc?

Although the cause of SSc is unclear, it is considered that there are 3 main pathogenetic mechanisms of the disease: an autoimmune disorder, fibrosis, and microangiopathy. Also, cases of SSc are usually classified into 3 types based on their clinical features: "diffuse cutaneous SSc (dcSSc)", lcSSc, and ssSSc. lcSSc has 5 main clinical features: (1) calcium deposition in the subcutaneous tissue (calcinosis cutis), (2) Raynaud's phenomenon, (3) esophageal dysfunction, (4) sclerodactyly, and (5) telangiectasia. Therefore, lcSSc is also called "CREST syndrome".

My patient with probable lcSSc showed an atypical calcium deposit distribution in her brain; i.e., calcium was mainly deposited in the caudate nucleus, thalamus, and pons, and the calcium deposits had the appearance of a lot of entwined lint. Almost all cases of IBGC show Fahr-type calcification; i.e., the calcium deposits look like spots (≥ 10 mm) and/or dots (< 10 mm) and are mainly distributed in the basal ganglia (putamen and globus pallidus) and dentate nucleus (hereafter referred to as "Fahr-type areas"). Why did the patient show an atypical calcium deposit distribution?

The reasons why IBGC exhibits a Fahr-type calcium deposition pattern is unclear, but I consider that cerebral small vessel angiopathy caused the pattern of calcium deposition seen in the present case. In other words, the mechanisms responsible for calcification in IBGC and SSc must be different. Cerebral small vessel angiopathy, which may be related to autoimmune disorders, can cause calcium deposition in/on vascular endothelial cells.

2. A review of the literature on SSc and brain calcification

As far as I know (based on a search of PubMed), there have only been 5 cases of SSc in which the patients were complicated with brain calcification (Table 2). Heron et al. reported 2 autopsy cases.¹ One involved a 41-year-old female, who died of septic shock. Cranial CT performed while the patient was still alive showed Fahr-type calcification. The autopsy revealed mineral deposits in the walls of the small arteries and arterioles in the Fahr-type areas. The other autopsy case involved a 63-year-old female, who died of intestinal necrosis. Cranial CT performed while she was still alive showed mild calcification of the basal ganglia. The autopsy revealed mineral deposits in the walls of the small arteries in the Fahr-type areas. Blanco et al. reported 2 clinical cases.² One involved a 48-year-old male, who exhibited clinical symptoms such as memory loss, poor concentration, insomnia, and slow replies. Cranial CT showed Fahr-type calcification. The other involved a 64-year-old female, who sometimes experienced transient ischemic attacks. Cranial CT showed Fahr-type calcification. Gusbi et al. also reported a clinical case.³ The patient was a 50-year-old female, whose medical history included interstitial lung disease and hypertension. Cranial CT showed extensive gyral calcification in the left parietooccipital lobe.

To the best of my knowledge, only 2 studies have examined the frequency of brain calcification in SSc. Heron et al. reported that 37 of the SSc patients that visited their hospitals underwent cranial CT scans, 12 of whom (32.4%) had brain calcification, while the calcification rate of the age- and sex-matched control patients, who did not have SSc, was 9.5%. Of the 12 patients with calcium deposits, 11 had calcification in the globus pallidus, and 1 had calcification in the right temporal lobe.⁴ Terrier et al. reported that they performed cranial CT scans in 52 patients with SSc, 12 of whom (23%) had brain calcification, and all 12 patients showed calcification in the globus pallidus.⁵

To summarize the above, it is considered that SSc may often be associated with brain calcification, most of which appears to belong to the Fahr-type. However, non-Fahr-type calcification is also sometimes observed, like in my case. I believe that SSc patients may also exhibit various other types of calcification.

3. Pontine calcification

Among patients with intracranial calcification, pontine calcification is seldom observed, even in IBGC patients. However, the following diseases/syndromes occasionally exhibit pontine calcification: pontine astrocytoma, pontomedullary cavernomas, arteriovenous malformation, multiple system atrophy, mitochondrial disease with a POLG1 mutation, progressive ataxia and palatal tremor, Moebius syndrome, and FIBGC (PFBC) with MYORG mutations. Recently, it has been reported that MYORG-related FIBGC cases often show not only Fahr-type calcification, but also pontine calcification, and exhibit symptoms of atypical parkinsonism and cognitive decline. I consider that my patient may have had this condition, although she and her family did not consent to an analysis of the MYORG gene. Her family members also did not consent to undergo a cranial CT scan. However, I carefully examined her family history and found no relevant findings. I also confirmed that her parents were not related to each other.

CONCLUSIONS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

1. The frequency of intracranial calcification is considered to be higher in SSc than in control individuals.
2. Most SSc patients with brain calcification exhibit Fahr-type calcification, but cases involving other calcium deposit distribution patterns also exist. I consider that this is because the mechanisms of calcification differ between IBGC and SSc.
3. I consider that SSc patients develop microangiopathy, which results in calcium deposition in/on vascular endothelial cells.
4. My SSc patient may have had PFBC (FIBGC)-MYORG. Therefore, although almost all cases of IBGC show Fahr-type calcification, the main cause of non-Fahr-type calcification in this case remains unclear.
5. SSc patients with brain calcification often show clinical symptoms, e.g., cognitive decline, parkinsonism, and other neurological and psychiatric symptoms. However, I could not consider these points in this study. Further research will be carried out in the near future.

ACKNOWLEDGMENTS

I would like to thank Dr. MIYATA Satoko (Department of Dermatology, Kamiida Daiichi General Hospital, Nagoya, Japan), Professor HOZUMI Isao (Department of Neurology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan), and Professor NISHIMURA Katsuji (Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan) for their helpful advice. No grants or other sources of funding were received for this study. Dr. Ukai has received speaker's honoraria from Eisai, Daiichi Sankyo, and Towa in 2021.

DISCLOSURE

I (the author) have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Heron E, Hernigou A, Chatellier G, et al. Intracranial calcification in systemic sclerosis. *Stroke* 1999; 30: 2183-2185.
2. Blanco P, Viillard JF, EllieE, et al. Extensive brain calcification in systemic sclerosis: two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 697-698.
3. Gusbi O, Bernardini AGL. Brain calcification in systemic sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1642-1643.
4. Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN. Brain involvement in scleroderma. *Stroke* 1998; 29: 719-721.
5. Terrier B, Charbonneau F, Touzé E et al. Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1486-1494.

TABLES

Table 1

Table 1. The results of serum antibody tests performed in this case

	this case	normal range
anti-nuclear antibody	>1280 ↑↑	<40
anti-centromere antibody	>500 U/ml ↑↑	<10 U/ml
anti-Scl-70 antibody	negative	negative
anti-ssDNA IgG antibody	<10 AU/ml	<25 AU/ml
anti-dsDNA IgG antibody	<10 IU/ml	<12 IU/ml
anti-cardiolipin-β2GP1 antibody	<1.2 U/ml	<3.3 U/ml
anti-cardiolipin antibody (IgM)	<5 U/ml	<8 U/ml
anti-mitochondrial M2 antibody	100 (positive) ↑↑	<7
anti-thyroglobulin antibody	40 IU/ml ↑	<28 IU/ml
anti-thyroid peroxidase antibody	<9 IU/ml	<16 IU/ml

Table 2

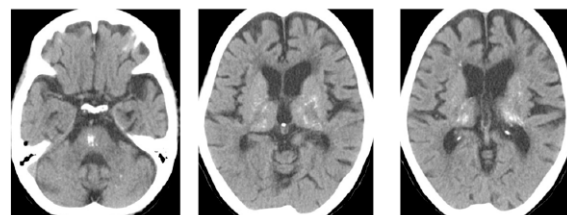
Table 2. Systemic sclerosis with brain calcification in the literature

	gender/age /subtype	medical history	clinical symptoms	cause of death	distribution of calcification
Heron E. et al. (1999) Case 1	female/41 /lcSSc	dysphagia/ esophagitis, depression, intestinal necrosis	severe dehydration, dementia	septic shock	Fahr-type
Heron E. et al. (1999) Case 2	female/63 /lcSSc	dyspnea, pulmonary hypertension, transit ischemic attacks	intestinal necrosis	intestinal necrosis	Fahr-type (basal ganglia, mild)
Blanco P. et al. (1999) Case 1	male/48 /not described	not described	memory disorder, poor concentration, insomnia, slow reply	Not available	Fahr-type
Blanco P. et al. (1999) Case 2	female/64 /lcSSc	Raynaud's phenomenon	transit ischemic attacks	Not available	Fahr-type
Gusbi O. et al. (2002)	female/50 /not described	interstitial lung disease, hypertension	persistent hypertension, respiratory disorder, renal failure	Not available	extensive gyral calcification in the left parietooccipital lobe
Ukai K. et al. (2022)	female/7x /lcSSc	nothing particular	dementia	Not available	non-Fahr-type

Fahr-type calcification means that a lot of calcium deposits are distributed mainly in the basal ganglia (putamen and globus pallidus) and the dentate nucleus.

Figure legends

Figure 1. Cranial CT findings of this case



Significant calcium deposits were observed in the caudate nucleus.

thalamus, and the central pons, but not in the globus pallidus and dentate nucleus. Little deposition was seen in the cerebellum. Calcium deposits were also seen in the cerebral cortex and white matter.

IgG4関連疾患の脳実質および脳小型血管系への影響とその病態について —新しい治療可能な症状性認知障害—

Possible pathology of IgG4-related disease in the cerebral parenchyma and cerebral small vessel system: A new type of treatable symptomatic neurocognitive disorder

鶴飼克行^{1,2)}

UKAI Katsuyuki

- 1) 総合上飯田第一病院 老年精神科
(462-0802 名古屋市北区上飯田北町2-70)
Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital
(2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan)
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
(466-8560 名古屋市昭和区鶴舞65)
Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of
Medicine (65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan)

Correspondence

鶴飼克行

総合上飯田第一病院 老年精神科
462-0802 名古屋市北区上飯田北町2-70
Tel.: 052-991-3111, Fax: 052-981-6879
Email: ukai777@kamiida-hp.jp

Dr. Katsuyuki UKAI, MD, PhD
Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital,
2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan

論文要旨

IgG4関連疾患の脳実質および脳小型血管系への影響とその病態について —新しい治療可能な症状性認知障害—

IgG4関連疾患 (IgG4-RD) の中枢神経系における病態についての文献は、その発症頻度の低さやアプローチ困難のため数例しか存在しない。IgG4-RD 自験2症例の頭部MRIの経時的変化および文献検討から、脳実質での病理病態について以下の考察を得た。IgG4-RDは、まれに硬膜・軟膜炎を発症することがあり、さらには脳実質をも侵すことがある。脳実質を侵す場合、脳小型血管炎を伴う場合と伴わない場合があり、伴う場合は小型血管炎を中心に周囲にIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を生じさせ、伴わない場合には軟膜炎から直接に脳実質へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を生じさせると推測される。脳実質は、脳小型血管の破綻による脳微小出血 (CMB) の多発による直接的器質的障害も受ける可能性がある。IgG4-RDでは認知機能低下や精神神経症状を呈することがある。IgG4-RDに伴うCMBの発生は仮説の段階であり、その予防法・治療法も検討されていない。将来における仮説の検証と予防法・治療法の開発が期待される。

キーワード

脳微小出血、脳小型血管炎、IgG4関連疾患、T2* 画像、治療可能な認知症

英文抄録

Possible pathology of IgG4-related disease in the cerebral parenchyma and cerebral small vessel system: A new type of treatable symptomatic neurocognitive disorder

Only a few studies have described the pathological effects of IgG4-related disease (IgG4-RD) on the central nervous system. This is because this condition is relatively rare, and examining the cerebral parenchyma is difficult. The cases of two IgG4-RD patients with a chief complaint of forgetfulness are presented. I describe their clinical symptoms together with their cranial magnetic resonance imaging features, especially those seen on fluid-attenuated inversion recovery and T2* imaging. In addition, the possible pathology of this condition is discussed based on the literature. I obtained the following findings: 1) IgG4-RD can cause not only pachymeningitis and/or leptomeningitis, but also cerebral parenchymal inflammation. 2) IgG4-RD that affects the cerebral parenchyma causes cerebral small vessel vasculitis/vasculopathy in some cases, but not others. 3) It is presumed that the cerebral parenchyma can also be organically damaged by the

occurrence of cerebral microbleeds (CMB) caused by the rupturing of cerebral small blood vessels, especially capillaries. 4) Due to these mechanisms, IgG4-RD patients sometimes exhibit neuropsychiatric symptoms and cognitive decline. 5) As the pathogenesis of IgG4-RD-induced CMB has not been elucidated, no methods for preventing and treating IgG4-RD-induced CMB have been established. It is expected that methods for preventing/treating this condition will be developed.

Keywords

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

I. 緒言

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) とは、全身の諸臓器にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認める原因不明の疾患である^{1,2)}。罹患臓器群としては、膵・胆管・涙腺・唾液腺の二つが多いが、他にも腎、肺、後腹膜、心・大動脈、甲状腺、下垂体、硬膜、末梢神経など、多岐にわたる。臨床的には、血中IgG4高値に加え、全身の各臓器が同時または異時に、腫大・肥厚・腫瘍形成・線維化などをきたす。治療としては、ステロイドが著効することが多いが、中止すると再燃率は高い³⁾。IgG4-RDの病態におけるIgG4の意義・異常な大量生産は、疾患の原因なのか、ある病態に対する防御反応なのか、過剰な防御反応なのか、あるいは自己免疫反応なのか、不明である。

我が国の厚生労働省の研究班によって、2011年に世界に先駆けて作成・発表されたIgG4-RDの包括診断基準では⁴⁾、上記の1. 血中IgG4高値 (135 mg/dl以上、正常値: 4.5 ~ 117mg/dl)、2. 臓器の腫大・腫瘍形成・結節形成・肥厚に加え、3. 組織病理学的所見 (①著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化、②IgG4陽性形質細胞浸潤)、4. 類似疾患の除外、を満たすことが必要とされている。さらに、2020年には、IgG4-RDに特徴的な組織病理像である花筵様線維化や閉塞性静脈炎の項目追加などを含めた「2020改訂IgG4関連疾患包括診断基準」が発表された⁵⁾。

これらの診断基準から分かるように、IgG4-RDの確定診断には剖検あるいは十分な生検による組織病理学的所見が必須である。しかし、実臨床においては、生検で十分な組織を得ることができる臓器や症例は限られている。たとえば、生体での心臓・大型血管・膵臓・胆管・下垂体・大脳などの組織採取は容易ではない。また、臓器の腫大・腫瘍・結節・肥厚などの判定は、大きな臓器・組織系が対象であれば臨床画像検査でも可能だが、非常に小さな組織、たとえば、脳の小型血管系は、現在 (令和4年初旬) の最新式の画像機器を駆使しても、描出は不可能である。このような限界のため、IgG4-RDの脳実質および脳小型血管への影響や病態は、剖検で意識的に検査しない限り、現在では未解明にならざるを得ない。IgG4-RD患者の脳実質へのアプローチの困難さから、これに関する文献・症例報告は数例しか存在せず、認知機能への影響についても未知である。

今回、物忘れを主訴に当科 (老年精神科) を受診した2名のIgG4-RD患者 (症例A: IgG4関連自己免疫性膵炎・IgG4関連硬化性胆管炎・後腹膜線維症、症例B: IgG4関連眼疾患) の臨床症状と頭部MRIの経時的変化 (FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 画像とT2*画像の関連) を提示するとともに、脳実質のIgG4-RDの病態についての検討し、さらに中枢神経系IgG4関連疾患に関する文献的考察を行う。

II. 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、両症例の2019年までの臨床経過の概略は、すでに他誌 (英文) にて症例報告として発表したが⁶⁾、今回はその後の経過から得られた新知見を含め、さらに総説としてより広範な考察を行うために、必要な詳細なデータを追加記載してある。症例Aの臨床経過を表にまとめた (Table 1)。

1. 症例A (70歳代前半、男性)

【既往歴】 高血圧の既往無し

X-10年、C病院にて、左耳下腺腫瘍摘出術 (病理: Warthin腫瘍)

X-7年、D病院にて、糖尿病を指摘され、治療開始

X-6年、当院の耳鼻咽喉科にて、両側汎鼻副鼻腔炎に対し、右下甲介切除・後鼻孔ポリリープ切除術

【現病歴】

X-1年初旬から、認知機能と糖尿病が悪化した。同年7月、D病院にてデュラグルチド注射液剤の使用後3日目に心窩部痛が出現し、デュラグルチドは中止された。その後、食欲不振・疲労感が著明となり、同年8月に当院の糖尿病内科に紹介され入院となった。同年9月、膵頭部腫大・胆管狭窄・右水腎症をきたし、消化器内科に転科した。この時の血液検査では、IgGは1489mg/dl (正常値: 870-1700) であったが、IgG4は357mg/dlと異常高値 (>135mg/dl) であった。生検は実施できなかったが、「[IgG4関連自己免疫性膵炎・IgG4関連硬化性胆管炎・後腹膜線維症] の診断で^{7,8)}、ステロイド療法 (プレドニゾン30mg/日) が実施された。その数日後には、高血糖・心窩部痛・食欲不振・疲労感が著明に改善し、腹部CTでも膵頭部腫大・胆管狭窄・右水腎症の劇的な改善が確認された。

同年11月、物忘れを心配し、当院・脳神経内科の外来を受診した。頭部MRIでは、FLAIR画像では脳室周囲白質に軽度の高信号域を認めたのみであったが、T2*画像では左後頭葉を中心に脳葉型の脳微小出血 (cerebral microbleeds; CMB) が散在していた。ガドリニウム造影MRIでは、硬膜・軟膜などの増強効果は認められなかった。HDSR (Hasegawa's Dementia

Scale-Revised)は27点(再生-3)であった。Alzheimer病(AD)に伴う脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy; CAA)の疑いで、ドネペジルが開始された。

X年6月、さらに日常生活活動(ADL)が低下し、怒りっぽくなったため、当科(老年精神科)外来を初診した。

【検査結果】

ドネペジル5mg/日、プレドニゾン10mg/日を内服していたが、HDSRは23点(主に注意・流暢性で失点)にまで悪化しており、MMSE(Mini-Mental State Examination)は27点(注意-3)であった。血液検査では、IgGは1341mg/dl、IgG4は190mg/dlであった。頭部MRIでは、FLAIR画像での脳室周囲白質の高信号域には変化を認めなかったが、T2*画像ではCMBが倍増(約半年の間に、目算で30個から80個に増加)しており、左頭頂葉にも出現していた。

【診断】血管性軽度認知障害の疑い

AD病理による軽度認知障害の可能性も否定はできなかったが、血管性の認知障害の可能性を最も疑ったこと、軽度認知障害に対してドネペジルは保険適応外であることから、徐々に減量の方針とした。一方、積極的な運動や地域社会交流などを行うように生活指導した。

【その後の経過】

X+1年の頭部MRIでは、FLAIR画像には変化を認めなかったが、T2*画像ではCMBは更に増加(目算で110個)し、左頭頂葉に拡大しただけでなく、右後頭葉にも数個のCMBが確認された。その一方、ドネペジル3mg/日(減量中)、プレドニゾン15mg/日の服用で、HDSRは27点(注意-3)、MMSEは26点(注意-4)であり、認知機能は若干改善しているように思われた。X+2年のMMSEは30点(プレドニゾン15mg/日、ドネペジルは方針通りに処方中止して服用無し)と、認知機能は改善していた⁶⁾。

X+3年の頭部MRIでは、FLAIR画像は前回までと同様に変化を認めなかったが、T2*画像ではCMBは更に増加して、小脳・大脳基底核・視床など、CAAでは通常認められない深部領域にもCMB分布が拡大していた(Figure 1)。MMSEは28点(注意-2、プレドニゾン10mg/日)であった。

2. 症例B(70歳代前半、男性)

【既往歴】高血圧の既往無し

【現病歴】

Y-5年4月、左側頭葉皮質下出血を起こしたが、当院・脳神経外科で保存的に治療された。その後、てんかん発作が生じるようになり、バルプロ酸で管理されていた。

同年11月、不明熱で当院・一般内科に入院した。胸部CTでは縦隔に多数の腫大リンパ節が認められ、血清中のIgG高値(3079mg/dl)・可溶性インターロイキン2受容体高値のため、悪性リンパ腫やサルコイドーシスが疑われ、E病院の血液内科に紹介・転院となった。その後、E病院の眼科にコンサルトされ(Figure 2)、眼窩からの生検を含む精査が実施され(Figure 3)、[IgG4関連眼疾患]と確定診断された⁹⁾。ステロイド療法が実施され、症状は改善した。

Y年、物忘れのため、当科を初診した。すでにステロイド療法は中止されていた。

【検査結果】

頭部MRIでは、FLAIR画像で左側頭葉白質の小さなスリット状の出血痕と両側の深部白質・脳室周囲白質に軽度の高信号域を認めた。T2*画像では全脳に無数の脳葉型CMBを認めた(Figure 4、文献6から引用)。MMSEは17点であった。

【診断】血管性認知症の疑い

ADの可能性も否定はできなかったが、海馬の萎縮が軽度であったことから、脳血管障害による認知症を最も疑った。薬物療法としては、意欲低下に対してニセルゴリンとアママンタジンと投与した。

【その後の経過】

上記の薬物療法に加えて、介護保険を申請してデイサービスの利用を行ったところ、約1年後のMMSEは24点(見当識-3・注意-3)にまで回復した。この頃に実施した血液検査では、IgGは3474mg/dl、IgG4は1590mg/dlであった⁶⁾。

その後の約5年間で、認知機能は徐々に悪化し、Y+5年のMMSEは17点であった。頭部MRIでの評価は数年毎に実施しているが、FLAIR画像では全く変化を認めず、T2*画像では無数のCMBのため増減の評価は困難である。

Ⅲ. 考察

1. IgG4-related cerebral small vessel vasculitis(IgG4関連脳小血管炎)はあり得るか?

IgG4-RDは、包括診断基準によれば、剖検あるいは臨床画像での臓器の腫大・腫瘍形成・結節形成・肥厚が認められなければならない。脳小血管は、あまりに小さな「臓器」(細動脈は50μm以下、毛細血管は10μm以下)であるため、たとえ脳周囲構造を含めてでも、極めて評価困難である。よって、実臨床においては、少なくとも現在の診断基準では、[IgG4関連脳小血管炎]という独立した臨床疾患名は存在し得ない。しかし、これは「[IgG4関連脳小血管炎]という疾患を独立して定義しようがない」という意味であって、「いろいろな臓器のIgG4-RDを惹起し得る全身性の病態が脳小血管炎を引き起こさない」ことを意味してはいない。では、「[IgG4関連脳小血管炎・毛細血管障害]という病態」は、実際にあり得るのだろうか?

この問題に関しては、既に他誌において考察しており⁶⁾、その要点は以下の如くである。なお、本論文では考察の結果を追加して、より詳細に記載した。

1) 脳の小血管系の障害は、現在の最新式の画像機器を駆使しても直接的な描出は不可能であるが、脳MRIのT2*画像によるCMBの検出で間接的には可能な場合があると思われる(CMBの原因は、脳の50μm以下の小

血管の破綻、特に毛細血管の障害である)。

- 2) CMBは多くの病態で引き起こされることが知られている。その代表が、高血圧性CMB(主に深部型)と、CAA関連CMB(主に脳葉型)である¹⁰⁾。その他にも、①原発性中枢神経系小血管炎(PCNSV)、②遺伝性脳小血管症(CADASIL・CARASILなど)、③自己免疫性脳小血管症(ANCA関連血管炎症候群・免疫複合体性小血管症・膠原病など)、④遺伝性白質脳症(Alexander病など)などが考えられるが、実際にこれらの疾患がどの程度のCMBを惹起し得るのかについては明らかになっていない。
- 3) IgG4-RD自験2症例には、ともに高血圧の既往は無く、そのCMBは主に脳葉型である。よって、高血圧性に多発性CMBをきたしたとは考えにくい。
- 4) 症例AのCMBは、CAAの好発部位である後頭葉から始まっているが、認知障害は近時記憶障害が目立たず、一般的なADの認知障害のパターンではない。さらに、一般的なAD患者のMMSEが、コリンエステラーゼ阻害薬の投与無し(処方中止した)で改善(26点から30点満点へ)することは極めて稀である。よって、症例AのCMBは、ADに伴うCAAによるものである可能性は低い。
- 5) 筆者の臨床経験では、CAA関連炎症(アミロイドβ関連血管炎; Amyloid β-related angitis)が惹起されていない状態で、CMBが年単位で倍増することは極めて稀である。また、CAA関連炎症の場合では、著明な白質病変を伴い、かつCMBの分布はその著明な白質病変の部位に一致して存在することが普通である^{11,12)}。この点からも、症例AのCMBは、CAAによるものである可能性は低い。
- 6) 症例Bの大脳皮質・皮質下白質には無数のCMBが存在しているが、一般的なAD患者に合併するCAAでは、CAA関連炎症が惹起されない限り、このような無数のCMBが生じることは稀である。また、コリンエステラーゼ阻害薬の投与無しで、MMSEは一時的に大幅に改善(17点から24点へ、かつ近時記憶での失点無し)していることから、症例BがADである可能性は低い。
- 7) これらの点からすると、両症例ともにADが合併している可能性は低く、CAAがIgG4-RD自験2症例のCMB多発の原因とは考えにくい。

上記の既報(および追加記載)の考察に加え、その後の経過で以下の事実が判明した。すなわち、症例Aでは、高血圧はないにもかかわらず、当科受診後3年の頭部MRI(Figure 1)で、小脳・大脳基底核・視床など、通常のCAAでは認められない深部領域にもCMB(深部型)が多発しており、この点からも症例AのCMBの発生・増加はCAAに拠るものとは考えにくい。

当科で経験した二つのIgG4-RDの脳に、ともに多数のCMBが認められたことは、偶然である可能性は否定できないが、筆者の認知症専門外来での画像診断の臨床経験から考えると、その可能性はかなり低い。この「自験2症例の両者に、多数のCMBを認めた」ことは、「[IgG4関連脳小血管炎・毛細血管障害という病態が存在する]という仮説の傍証の一つになり得るであろう。また、CMBを生じさせる代表的な二つの病態(高血圧およびCAA)が、自験2症例のCMB多発の原因として否定的であることが、「[IgG4-RDが脳小血管炎・毛細血管障害を引き起こすのではない]という仮説を示唆する二つ目の理由である。さらに、「[脳小血管炎・毛細血管障害の存在]可能性の三つ目の根拠として、IgG4関連末梢神経炎の生検において小血管炎の存在が示唆されている¹³⁾。

今後より多くの臓器での小血管の研究が望まれるとともに、脳組織での小血管・毛細血管に注目した病理学的検討の進展に期待したい。

2. IgG4-RD症例で頭部MRIでのCMBについての記載がある文献について

筆者が調べた限りでは、IgG4-RD症例でCMBについての記載がある症例報告は、筆者の報告を除けば⁹⁾、Usamiらによる1例のみである¹⁴⁾。データの詳細を追加して、その要点をまとめると、以下の如くである。

- 1) IgG4関連自己免疫性膀胱炎の症例が、一過性の頭痛を呈するようになり、頭部MRIでは右大脳に(脳葉型と思われる)CMBと微小脳梗塞が、2か月間で出現した。また、FLAIR画像では、右側頭葉に広範な高信号域を認めたが、ステロイド療法の後に消失している。(筆者の自験2症例と同様に)脳からの生検は実施されていないが、Usamiらはこれらの所見をIgG4-RDに伴う脳血管炎・軟膜炎の可能性があると指摘している。その一方で、CAA関連炎症による血管炎の可能性も否定できないとも記載している。
- 2) Usamiらは徹底した文献検索を行った結果、IgG4-RDに伴う脳血管炎の文献は、Toyoshimaら¹⁵⁾とRegevら¹⁶⁾の2例のみと報告している。

筆者の自験2症例が、Usamiらの症例と異なっているのは、筆者の症例では、①白質病変とは全く無関係にCMBが分布・増加していること、②白質病変にはステロイド治療や長期の経過観察でも変化が認められないこと、③認知障害の原因が、多数のCMBと可視化不可能なレベルの毛細血管障害による血管性認知障害であろうと推測されること、などである。筆者の自験2症例の白質の病変は、高齢者に一般的に認められる虚血性の変化と推定される。

一方、Usamiらの症例に生じた「右側頭葉に広範な高信号域」は、IgG4関連炎症か、CAA関連炎症か、あるいは他の何らかの原因による浮腫であったと推定される。ステロイド治療が臨床症状でも・画像上でも著効している共通点から、次項で提示するRegevら¹⁶⁾やTanjiら¹⁷⁾の症例と同様であろう。

IgG4-RDは、脳実質に炎症や浮腫を生じさせる病態を有すると同時に、炎症や浮腫とは独立して脳小血管系を破綻させてCMBを生じさせる機序を持つ可能性が推測される。

3. 脳実質の組織病理学的検討が実施できたIgG4-RDの文献の検討

現在のところ、「IgG4-RDが中枢神経系を巻き込むことは稀」と考えられており、実際に中枢神経系に関するIgG4-RDの報告は少ない^{18,19)}。これまで、IgG4-RDとして報告された中枢神経系の臓器・組織としては、下垂体・硬膜・椎骨脳底動脈・大脳実質がある。このうち、下垂体を除き、一般的な大脳実質(神経細胞・グリア細胞・間葉系細胞・毛細血管)の組織病理学的検討の記載がある報告は、筆者が検索・確認できた範囲では4例のみであった。

その最初の報告は、Lindstromらが髄膜炎症例を後ろ向きに病理学的検討をした報告の中の1例で²⁰⁾、硬膜・軟膜・脳実質の生検組織が検討されている。組織病理学的には、軟膜・Virchow-Robin腔・脳皮質へのIgG4陽性形質細胞浸潤が認められたが、血管炎は認められないと記載されている。その臨床症状は、認知機能低下と歩行不安定であった。

次はToyoshimaらによる脳梗塞を契機に発見された椎骨脳底動脈拡張症の症例で¹⁵⁾、剖検が実施されている。脳実質内の所見として小型血管炎・血管周囲のアストロサイトの増生が記載されている。

Regevらによる多臓器のIgG4-RD症例では¹⁶⁾、経過中に急速進行型の認知症や左側片麻痺を呈した。頭部MRIのFLAIR画像で右後部前頭葉に新たな高信号域を認めたため、同部位からの生検が実施され、皮質・白質の血管周囲を主にIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化が認められた。急速進行型認知症や麻痺に対してステロイド治療が有効とされている。

最後のTanjiらの報告は¹⁷⁾、血清IgG4が高値で、硬化性胆管炎と言語障害・右半身麻痺を呈した症例で、頭部MRIのFLAIR画像で左頭頂葉を中心に広範囲の高信号域を認めた。同部位からの脳生検が実施され、リンパ球とIgG陽性形質細胞浸潤が認められたが、IgG4陽性形質細胞は少数であった。小型血管・血管周囲については記載されていない。ステロイド治療により臨床症状と脳画像は著明に改善した。

以上を纏めると、IgG4-RDが髄膜炎を惹起することは稀にあり、その際の脳小型血管炎の程度は様々であり、臨床症状としては認知機能や運動機能などの障害を生じ得るが、ステロイド治療が有効と、ということになると思われる。

4. 薬物療法は、IgG4関連疾患に伴う認知機能障害を改善させるか？

IgG4-RD自験2症例では、ステロイド剤の調整は他科の医師に任せられており、当科では特に薬物療法を実施していないので(症例Bで、意欲低下に対してニセルゴリンとアママンタジンを処方したのみ)、ステロイド剤を含む薬物療法の認知機能障害に対する有効性に関しては検討できていない(自験2症例からは、注意機能での変動が大きい印象である)。しかし、文献的には、Usamiら¹⁴⁾、Regevら¹⁶⁾、Tanjiら¹⁷⁾、Temmokuら¹⁹⁾の報告において、ステロイド治療によって、急性・亜急性の認知機能障害を含む臨床症状は、著明に改善しているようである。

本論文で推察しているように、IgG4-RDが脳小型血管炎や髄膜炎を惹起して、CMBや大脳実質の炎症(リンパ球・形質細胞浸潤など)を引き起こすのであれば、認知機能が低下するのは十分にあり得ることであり、むしろ必然的とも言えよう。ステロイド治療により、CMBの多発や炎症を抑制できるのであれば、IgG4-RDに伴う認知障害は、いわゆる「治療可能な認知障害」の一つである可能性が高く、臨床医はこれを認識しておくべきであると思われる。この認識を持って診療することで、IgG4-RDの大脳侵襲についての臨床報告が増えること、認知障害の予防法・治療法が確立されること、などが期待される。

5. その他(症例Aに関する二つの問題点について)

①「Warthin腫瘍」と「慢性副鼻腔炎」について

Warthin腫瘍とは、耳下腺良性腫瘍の一つである。病因は不明であるが、血清IgG4高値と病理学的にIgG4-RD類似の組織像を示す症例が報告されており、Warthin腫瘍の病因にIgG4が関連している可能性が示唆されている²¹⁾。また、慢性副鼻腔炎においても、IgG4関連副鼻腔炎という疾患概念が提唱されている²²⁾。

症例Aの患者は、IgG4-RDと診断される9年前にC病院でWarthin腫瘍の摘出術を受けており、また5年前には当院耳鼻科で両側汎副鼻腔炎の診断で右下甲介切除・後鼻孔ポリプ切除術を受けている。C病院の耳鼻咽喉科・病理部から、このWarthin腫瘍摘出標本を借りて、当院においても病理学的に再検討を行った。腫瘍組織内にリンパ球を含む豊富なリンパ組織を認められたが、IgG4-RDに特徴的な病理像(花筵様線維化や閉塞性静脈炎など)は認められなかった。また、当院の右下甲介切除・後鼻孔ポリプ標本でも再検討したが、結果は同様であった。しかし、この患者はIgG4-RD診断の7年前から糖尿病の治療がD病院で開始されており、その頃にはすでに「IgG4-RDの潜在的病理(現在でも不明だが)」が始まっていた可能性も考えられる。この仮説が正しければ、IgG4-RDは、一般的な膠原病疾患群と同様に、慢性的な病理経過を経て発症する疾患であって、急性・亜急性的に発症する疾患(たとえば、Guillain-Barré症候群など)ではない、ということになろう。

②デュラグルチドは、IgG4-RDに使用しても大丈夫か？

デュラグルチドは糖尿病治療薬の一つであり、「アミノ酸置換したglucagon-like peptide-1 (GLP-1) アナログおよび改変IgG4 Fc領域の複合蛋白製剤(持続性GLP-1受容体作動薬)」である。β細胞のGLP-1受容体に結合し、インスリンの分泌を亢進させる。デュラグルチドの添付文書によれば、稀ではあるが副作用として、急性肺炎が生じることがあるようだが、その機序の詳細は不明である。

症例Aの患者は、D病院にてデュラグルチド皮下注による治療を受けた3日後に心窩部痛が生じ、その後は全身倦怠感・食欲不振・糖尿病の悪化をきたし、デュラグルチド投与の2か月後に、当院の消化器内科で「IgG4関連自己免疫性肺炎・IgG4関連硬化性胆管炎」と診断されている。デュラグルチド

の製造販売元の日本イーライリリー株式会社によると、「デュラグルチドのIgG4-RDへの影響については検討されていないが、副作用の報告は無い」ようである。その意味では、本論文(症例A)が初めての報告といえるのかも知れないが、「肺炎はGLP-1受容体作動薬一般に伴う潜在的リスク」であると考えられており、症例Aも偶然の可能性は大きい。IgG4-RD患者へデュラグルチドを投与した症例が集積されれば、この問題はいずれ解決されるであろう。

IV. おわりに

以上の要点を以下に記して、本稿のまとめとしたい。

1. IgG4-RDは、下垂体炎だけでなく、硬膜・軟膜炎を発症することがあり、さらには大脳実質をも侵すことがあり得る。
2. 大脳実質を侵す場合、脳小型血管炎を伴う場合と伴わない場合があり、伴う場合は小型血管炎を中心に周囲にIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を生じさせ、伴わない場合には軟膜炎から直接に脳実質へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を生じさせると推測される。
3. 大脳実質は、脳小型血管(主に毛細血管)の破綻によるCMBによる直接の器質的障害も受ける可能性が推定される。
4. これらの機序により、IgG4-RDでは認知機能低下や精神神経症状を呈することがあるが、一般的にはIgG4-RDの炎症にはステロイド治療が有効を示すため、いわゆる「治療可能な認知障害」の一つである可能性が高い。精神科医は、この疾患の病態を十分に認識しておくべきである。
5. IgG4-RDに関連するCMBの発生は仮説の段階であり、その予防治療も検討されていない。近い将来における仮説の検証と、予防法・治療法の開発が期待される。

謝辞

本論文の執筆に御指導・御協力を頂いた国立名古屋医療センター(院長：長谷川好規先生)・眼科・久保田敏信先生、国立名古屋医療センター・耳鼻咽喉科・三澤逸人先生、名古屋大学医学部・病理学・長坂徹郎先生、当院・耳鼻咽喉科・久野佳也夫先生、当院病理部・後藤亜裕美さんと間瀬美香さんに感謝いたします。

また、筆者に「精神科医とは、精神神経科医である」として、精神神経科診療の基礎と心構えを御教授いただいた菅原哲哉先生(元長浜赤十字病院精神神経科部長、菅原メンタルクリニック院長、名古屋大学精神医学教室員)に感謝申し上げます。

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。なお、本論文に関連して開示すべき利益相反は無い。

【文献】

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732-738, 2001.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 22 : 1-14, 2012.
3. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, et al. : A multicenter phase 2 prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 27 : 849-854, 2017.
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) 2011. *Mod Rheumatol* 22 : 21-30, 2012.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. : The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 31 : 529-533, 2021.
6. Ukai K. 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? *Nagoya J Med Sci* 83 : 649-654, 2021.
7. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. : International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40 : 352-358, 2011.
8. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. : Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 : 536-542, 2012.
9. Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. : Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 59 : 1-7, 2015.
10. 富本秀和：脳小血管病の概念と分類。脳卒中35 : 129-132, 2013.
11. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D. : Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82 : 20-26, 2011.
12. 鶴飼克行：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- 総合病院精神医学 33: 325-331, 2021.
13. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, et al. : Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology* 85 : 1400-1407, 2015.
14. Usami T, Kawashima S, Ueki Y, et al. : Early treatment for IgG4-related disease may prevent cognitive impairment caused by

cerebral vasculitis: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci* 10 : 45-47, 2018.

15. Toyoshima Y, Emura I, Umeda Y, et al. : Vertebral basilar system dolichoectasia with marked infiltration of IgG4-containing plasma cells: A manifestation of IgG4-related disease? *Neuropathology* 32 : 100-104, 2012.
16. Regev K, Nussbaum T, Cagnano E, et al. : Central nervous system manifestation of IgG4-related disease. *JAMA Neurology* 71 : 767-770, 2014.
17. Tanji H, Okada H, Igari R, Yet al. : Inflammatory pseudotumor of the brain parenchyma with IgG4 hypergammaglobulinemia. *Intern Med* 55 : 1911-1916, 2016.
18. Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan J. K. C. : IgG4-related sclerosing pachymeningitis: A previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 33 : 1249-1252, 2009.
19. 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* 251 : 161-168, 2020.
20. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MBS. : IgG4-related meningeal disease: clinic-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 120 : 765-776, 2010.
21. Aga M, Kondo S, Yamada K. : Immunoglobulin class switching to IgG4 in Warthin tumor and analysis of serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cells in the tumor. *Hum Pathol* 45 : 793-801, 2014.
22. Moteki H, Yasuo M, Hamano H. : IgG4-related chronic rhinosinusitis: A new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol* 131 : 518-526, 2011.

図

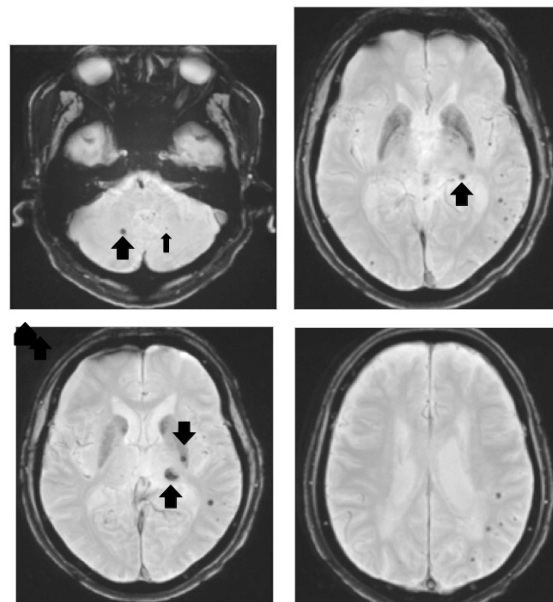


Figure 1. The fourth cranial MRI scan performed in X+3 (Case A) Although no changes were seen on FLAIR imaging, T2* imaging showed that the number of CMB had further increased and that CMB were now present in the deep areas such as the cerebellum, basal ganglia and thalamus, which are seldom observed in cases with cerebral amyloid angiopathy (black arrows).

表 1

Table 1. 症例Aの臨床経過						
	IgG4関連肺炎 治療開始時 X-1年9月	脳神経内科 受診時 X-1年11月	当科(老年精神科) 初診時 X年6月	X+1年	X+2年	X+3年
HDSR	(無実施)	27点 (再生-3)	23点 (注意など-7)	27点 (注意-3)	(無実施)	(無実施)
MMSE	(無実施)	(無実施)	27点 (注意-3)	26点 (注意-4)	30点満点	28点 (注意-2)
ドネペジル: mg/日	0	処方開始	5	3 (減量中)	0 (中止後)	0
プレドニゾン: mg/日	30	15	10	15	15	10
脳腫小出血の部位・ 型・個数(白算)	(MRI未実施)	左後頭葉、 脳葉型、約30個	左頭頂葉にも数個出 現、脳葉型、約80個	右後頭葉にも数個 出現、脳葉型、 約110個	大きな変化なし	小脳・大脳基底 核・視床などにも 出現、深部型も

図の説明

Figure 1. The fourth cranial MRI scan performed in X+3 (Case A) Although no changes were seen on FLAIR imaging, T2* imaging showed that the number of CMB had further increased and that CMB were now present in the deep areas such as the cerebellum, basal ganglia and thalamus, which are seldom observed in cases with cerebral amyloid angiopathy (black arrows).

Figure 2. Cranial CT (Case B) Mass formation was seen around the right optic nerve (Significant thickening is observed compared to the left optic nerve).



Figure 2. Cranial CT (Case B) Mass formation was seen around the right optic nerve (Significant thickening is observed compared to the left optic nerve).

Figure 3. Microscopic findings of the biopsy specimens from the orbit (Case B)
A : Hematoxylin-Eosin staining
Infiltrations of numerous lymphocytes and plasma cells were observed.
B : IgG4 immunostaining
Infiltrations of a large number of IgG4-positive plasma cells were observed.

A : Hematoxylin-Eosin staining

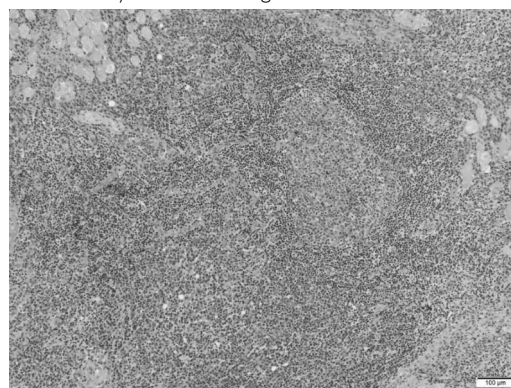


Figure 4. Cranial MRI (Case B, Cited from Ukai, 2021)
A : FLAIR imaging showed mild high-intensity lesions in the periventricular white matter.
B : T2* imaging revealed numerous cerebral microbleeds throughout the brain, which were distributed independently of the white matter lesions.

B : IgG4 immunostaining

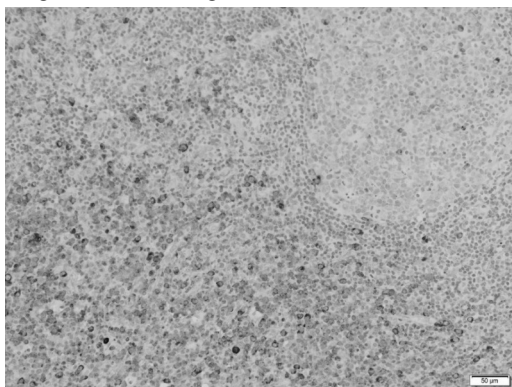


Figure 3. Microscopic findings of the biopsy specimens from the orbit (Case B)

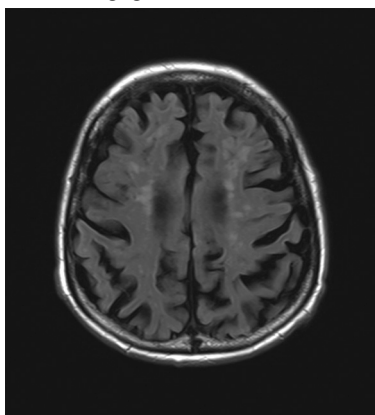
A : Hematoxylin-Eosin staining

Infiltrations of numerous lymphocytes and plasma cells were observed.

B : IgG4 immunostaining

Infiltrations of a large number of IgG4-positive plasma cells were observed.

A: FLAIR imaging



B : T2* imaging

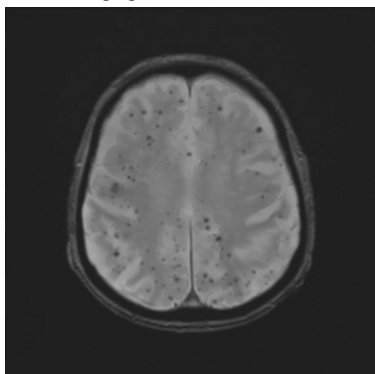


Figure 4. Cranial MRI (Case B, Cited from Ukai, 2021)

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

B : T2* imaging revealed numerous cerebral microbleeds throughout the brain, which were distributed independently of the white matter lesions.

認知症の合併症予防に向けた薬剤調整

英文表題

Drug adjustment for dementia patients to prevent physical complications

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
鷗飼克行

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

Correspondence

鷗飼克行
総合上飯田第一病院 老年精神科
462-0802 名古屋市北区上飯田北町2-7-0
Tel : 052-991-3111, Fax : 052-981-6879
Email: ukai777@kamiida-hp.jp

和文要約

認知症性疾患には、その種類によって違いがあるが、偶然的、または関連的、あるいは必然的な、多種多様な合併症が生じ易い。それらの合併症には、予防が難しいものもあれば、注意することで予防可能なものもある。本稿では、認知症の合併症を予防するための「薬剤調整」について、筆者の臨床経験に基づき、薬を処方する際に気を付けるべき原則を、幾つか記載した。また、認知症の合併症が更なる認知機能障害の原因となっている可能性を考慮すべき重要性にも言及した。さらに、Lewy小体型認知症の症例を想定して、「薬剤調整の原則」を軽視すると、大きな「落とし穴」に陥る場合があり得ることへの警鐘を行った。

キーワード

Lewy小体型認知症、身体合併症、予防、抗精神病薬、悪性症候群

Abstract

Neurocognitive disorders, depending on their type, can easily cause various complications. Some of these complications are difficult to prevent, while others can be prevented with caution. In this article, based on my clinical experience, I describe some principles of drug adjustment for preventing complications that clinicians should be aware of when prescribing drugs. I also note the importance of considering that such complications may be responsible for further cognitive dysfunction. Furthermore, I warn that disregarding these principles in cases of Lewy body dementia can result in serious pitfalls.

Keywords

Dementia with Lewy bodies, Physical complication, Prevention, Antipsychotics, Malignant syndrome

はじめに

令和元年(2019年)の我が国の高齢化率(総人口に占める65歳以上人口の割合)は、「超高齢社会」が進行して28%を超えて、いわゆる「超・超高齢社会」に突入した。内閣府の将来人口推計によれば、令和22年(2040年)には高齢化率は35%を超えると推計されており¹⁾、いわば「超・超・超高齢社会」とも呼ぶべき時期を迎えることが確実視されている。このような状況にある我が国において、現在(令和4年3月)の「認知症の予防」と「認知症患者の合併症の予防」の問題は、医療上だけでなく、社会的・経済的・国家的にも極めて重要である。

筆者は実臨床において、15年以上前から「認知症の予防」に取り組んできたが、本特集においては、それを詳述する立場にない。興味のある方は、ぜひ他誌を参照して頂きたい²⁾。本稿では「認知症(患者)の合併症の予防」について述べる。しかし、一口に「認知症の合併症」と言っても、それに該当する病態は多種多様である。よって、最初に「認知症の合併症」を整理して「分類」を試み、認知症と合併症の「関係」を考察する。つぎに、認知症の合併症予防に向けた「薬剤調整の原則」について、筆者の臨床経験に基づいて、認知症性疾患の中でも薬剤調整が難しいとされるLewy小体型認知症(DLB)の症例を想定して解説する。最後に、「薬剤調整」を怠ると、どのような臨床上の「落とし穴」に繋がりが得るかを、フィクション化した具体例でもって、提示したい。

1. 認知症の合併症の分類、および両者の関係について

「合併症」という用語の定義によって、それに含まれる病態は大きく異なってくる。例えば、「疾患Xに無関係に偶然に合併した病態」も「合併症」に含めると、その種類は無数になってしまう³⁾。よって通常は、「疾患Xに関連して生じる病態」、あるいは「疾患Xの診療(検査や治療など)の過程で惹起された病態」を「合併症」と呼ぶことが多い。しかし、認知症の患者の場合では、「偶然に合併した病態(疾患)に、いかに対処するか」が、臨床上の重大問題となることがある⁴⁻⁶⁾。認知症患者に偶然に合併する疾患の診断や治療には、しばしば困難が伴い、実臨床上の重大な懸念事項であることが指摘されて久しいが、これまでに多くの対策・政策が実施されたにもかかわらず^{8,9)}、その解決

は未だ不十分なままとなっている^{6,10,11)}。

また、医学史上の事実として、ある時代では「無関係」とされていた病態が、のちに「実は関連があった」と分かることは、珍しいことではない。「関連がある」と言っても、関連の程度(量)や機序(質)は様々であるし、そもそも「無関係」と言い切る根拠は示せるはずもない(いわゆる「悪魔の証明」)。本稿では、その都度、異なった意味で「合併症」という用語を使用して話を進めるので、ご賢察の上、ご高覧いただきたい。

1) 認知症(認知障害)の身体的合併症

「腫瘍は認知症の原因となるか」と問われると、答えるのは難しい。一般的には、「関係ないだろう」という意見が常識的だと思うが、極めて稀なケースを考えれば、傍腫瘍症候群の特殊型として認知症になり得るし、脳原発メラノーマのような稀有ながんの発見・診断は難しいため、長期に亘り「認知症」の診断だけで、見逃されることもあり得る。

逆に、「認知症性疾患は腫瘍の原因となるか」と問われたら、どう答えるべきだろうか。これにも「No」と答えるのが常識だと思うが、ある条件(例えば、遺伝子異常)が両者を惹起する場合もあるかもしれない。ある認知症患者が、その病態過程において、直接的あるいは間接的に、がんを引き起こす誘因ともなり得るかもしれない。

上記と同じことは、自己免疫疾患や内分泌疾患、感染症などでも起こり得る。さらに、つぎの質問として、「転倒外傷と認知症には因果関係があるか」と問われたら、どう答えるべきだろうか。

これ以上、「合併症」の思弁的な議論には深入りしないが、「ある疾患に関連して生じる病態か、ある疾患の検査・治療が主な原因となり惹起された病態を合併症と呼ぶ」という一般的な考え方には、上記のような「曖昧さ」が含まれていることを忘れるべきではないだろう。

認知症高齢者の身体的合併症の分類を試みると、例えば以下である。

- ① 一般的な身体合併症の偶発的な併発(腫瘍、自己免疫疾患、内分泌疾患、感染症、生活習慣病、脳卒中、心筋梗塞など)
- ② 外因的・環境因的な合併症(熱中症、熱傷、交通事故外傷、一酸化炭素中毒など)
- ③ フレイブル・廃用症候群からの合併症(転倒外傷、窒息、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症など)
- ④ 各種の認知症性疾患に必然的・関連的に生じる合併症(Parkinson症候群、脳アミロイド血管症、自律神経障害、てんかん、睡眠障害など)
- ⑤ 医原性合併症(悪性症候群、横紋筋融解症、薬剤性パーキンソニズム・電解質異常・肝腎障害・血球減少症、薬剤性てんかん様症候群、深部静脈血栓症など)

これら上記項目の疾患は、決して各項目に独立して存在せず、それぞれ関連・重複することは上述したとおりである。あくまで、「頭の整理」のための分類である。

2) 認知症(認知障害)の精神的合併症

「せん妄」が最も重要である¹²⁾。せん妄とは、身体的侵襲・精神的負荷のために生じる「軽度から中等度の意識障害を伴う急性の脳機能障害」であり、多くの場合、幻覚(特に、幻視)や不穏を伴う。一般的には、症状の激しい「過活動型」、陰性症状主体の「低活動型」に分けられる⁶⁾。認知症患者でよく見られるが、認知症のない高齢者でも、疾患罹患時や手術後などには容易に生じ得る。多くは一過性だが、時に長期化して、認知機能低下が固定化・悪化することもある。

「認知症の行動・心理症状(BPSD)」と呼ばれる症状は、せん妄とは異なり意識障害は無く、認知症者本人にとっては意識的・意図的な・目的のある行動・心理症状である^{6,13,14)}。ほとんどの症例で種々の症状が現れるが、認知症性疾患によって各症状の出現頻度は異なる¹⁵⁾。症状が激しい時や認められない時があるが、正常人でも感情は揺れ動くことが常態であるように、症状が変動するのは当然である。「合併症」ではなく、「認知症(患者)に伴う(必然的)症状」ともいえるが、その症状があまりに社会性に反する・逸脱する場合には、「治療すべき症状」として認識されることが一般的である。

若者に「統合失調症」や「双極性障害」などの「精神病」が生じるように、認知症高齢者にも「精神病レベル」の症状(幻覚、妄想、躁鬱)が生じることがある。DLBの患者では、幻覚(特に、幻視)や妄想は特徴的な主症状の一つである。DLBの幻覚・妄想は、患者本人も幻視を「まぼろし」と認識できるようになり、適切に対応しつつ生活できることが多い。しかし稀に、頑固な妄想(幻視を伴わないことが多い)が継続する、躁鬱の波が目立つなど、通常の「精神病」と大差が無いような症例も存在する。DLBでは、激しい幻覚妄想状態や強い自殺企図を呈する症例も時に存在するので注意が必要である。特に、DLBの特徴的症状が目立たない症例では、本当にDLBなのか、あるいは「老年期発症の精神病」なのか、確信できないケースもある。ただ、本当に「(いわゆる内因性の)精神病」が、高齢期に初発して、認知症に合併し得るのであろうか、筆者は懐疑的である¹⁶⁾。

3) 身体疾患が原因となり発症する認知症(認知障害)

いわゆる「治療可能な認知症」「症状性精神障害・認知障害」と呼ばれるものが、この範囲に含まれる。原因疾患は多岐にわたるので、詳しくは成書を参照されたい。ここでは、筆者が経験した注意すべき、あるいは見逃しやすい「症状性認知障害」を、幾つか箇条書きで紹介する。

- ① 原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT):高カルシウム(Ca)血症を伴わない早期(代償期)例でも認知機能低下・不定愁訴が生じ得るので要注意¹⁷⁾。腺腫切除で各症状は著明に改善する。
- ② 高Ca血症:PHPTによるもの以外でも、骨粗鬆症に対する活性型ビタミンD製剤やカルシウム製剤によっても生じる。薬の減量・変更で改善する。
- ③ 低Ca血症(「甲状腺全摘・副甲状腺自家移植」術後に生じる相対的副甲

腺機能低下症など):副甲状腺自家移植後は副甲状腺機能が正常範囲内でも低Ca血症が起こり得る。カルシウム製剤内服などで是正すると認知機能は改善する。骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤などでも起こるので要注意。

- ④ アミロイド関連炎症性脳症:軽い症状の時もあるので注意が必要¹⁸⁾。ステロイド療法が有効なことがある。
- ⑤ IgG4関連疾患:脳微小出血が多発することがある¹⁹⁾。ステロイド療法が有効なことが多い。
- ⑥ 神経Behcet病:治療は難しいが、誤診による無駄な治療は避けるべき。
- ⑦ Alzheimer病(AD)類似てんかん性認知障害:ADと誤診しやすい。抗てんかん薬が有効する、いわゆる「治療可能な認知症」の一つである²⁰⁾。
- ⑧ ビタミンB12欠乏症:胃切除術後5年程度で、体内のビタミンB12貯蔵(主に肝臓)が枯渇して、著しいビタミンB12欠乏が生じる。一方、外科医は5年程度で「再発無し・完治」として診療を止めることが多いので要注意。
- ⑨ 橋本脳症:甲状腺機能が正常で、かつ軽症例もあり得る。
- ⑩ 高アンモニア血症:ウイルス性肝硬変だけでなく、アルコール依存・多飲酒者やsodium valproateで治療中の(てんかん・認知症)患者にも起こるので注意する。
- ⑪ 特異性正常圧水頭症:脳萎縮による脳室拡大との鑑別(DESH所見の有無など)が重要。外科的介入が有効なことがある。
- ⑫ 慢性硬膜下血腫:認知症高齢者では、転倒などの既往が無くても疑うべき。外科的介入で改善することが多い。

2. 認知症の合併症予防に向けた薬剤調整の原則

DLB症例を想定して、「薬剤調整の原則」を述べる。

- 1) donepezilとLDOPAは、必要十分な量を投与する(副作用を無駄に恐れて、ちまちま処方しない)

「DLB患者にdonepezilを投与しても効果が無い」という噂を聞くことがあるが、筆者には到底信じられない。筆者の経験上、DLBと確信できた症例(典型的なDLB症例)では、ほぼ例外なくdonepezil投与により、著明な認知機能改善や幻視消失に至る(図1、文献21から引用)。その有効性は、統合失調症に対する抗精神病薬の効果に匹敵すると思う(ただし、幻視に対する有効性は、残念ながら現時点では明確に証明されていない^{22,23)}。認知機能改善・幻視消失などの効果が得られるまでの充分量を投与すべきである(とは言うものの、我が国では10mg/日までしか保険適応が無い)。また、donepezilの効果は、容量依存的である(例えば5mg/日で一旦消失した幻視が再燃しても、10mg/日に増量すれば再び消失することが多い²⁴⁾。donepezilによりパーキンソニズムが悪化することもあるが、頻度はかなり低いし、減量で容易に改善するので、必要な増量を躊躇すべきではない。パーキンソニズムを心配するよりも、徐脈やQT延長を心配する方が合理的である。逆に、理由は不明だが、パーキンソニズムによると思われる歩行障害や易転倒性がdonepezilにより著明に改善する場合がある。

その一方、DLBのパーキンソニズムに対し、充分量のLDOPAが投与されていないケースも見られる^{25,26)}。LDOPAによる幻覚悪化・不穏を心配してのことだと思われるが、donepezilと併用しつつ、少量から漸増すれば、上記の問題が生じることは少ない。これはドパミン agonistでも同様である。また、非ドパミン系の抗パーキンソニズム薬(zonisamide 25mg/日、droxidopa、istradefylline)の使用も有効である^{27,28)}。ただし、精神科医が使い慣れている抗パーキンソニズム薬である抗コリン薬(trihexyphenidyl、biperidenなど)の使用には禁忌とするべきである²⁶⁾。なぜなら、DLBの脳内acetylcholineはADよりも更に減少しており(Meynert基核での神経細胞脱落もより著しい)、抗コリン薬で臨床症状が著しく悪化する場合は少なくないためである。他疾患に対する薬でも、抗コリン作用も有する薬は多い。知らずに使用しないために、「抗コリン作用を有する薬の一覧(例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬・過活動膀胱治療薬など)」を作成しておくことと便利である(図2)。

- 2) 初診時に服用中の薬剤をすべて把握して整理する

すでに多くの向精神薬(睡眠薬・抗不安薬・SSRIなど)や身体合併症治療薬(主に「生活習慣病」に対する薬)を服用している初診症例が大半である。初診時に、すべての診療科から処方中の薬(および治療対象疾患)を把握する必要がある。禁忌薬や併用禁忌薬があれば注意喚起が必要である(二つの医療機関から類似作用機序の薬が重複して処方されていることもある。全く同じ薬の重複処方も稀にあるが問題外である)。

禁忌ではないが、危険な併用が行われているのに、定期的にチェックされていない場合もある。例えば、腎機能障害の患者では、NSAIDやサイアザイド系利尿薬等の処方では避けるべきだし、その他にも通常薬を使用すると危険な薬も多いが、無頓着で使用されていることがある。腎機能の程度により、どの程度の対応が必要か、各薬の一覧表を用意しておくことと便利である(書籍化もされている)。

3) 薬剤処方時に注意すべき事項

筆者が薬剤処方する際に気を付けている原則を以下に列挙する。

- ① 既往歴をすべて把握し、現在の全身状態もチェックして、「禁忌薬」「併用禁忌薬」「禁忌とすべき薬」を予め確認する(薬剤師に応援・協力を依頼する)。
- ② 他科・他院から処方されている薬は、すべて把握する。併用禁忌薬や好ましくない薬があった場合には、躊躇せずに診療情報提供を行う。
- ③ 新規に薬を処方する場合には、通常量の半分(場合によっては、4分の一程度)から開始する。
- ④ 増量する場合も、緊急性がない限り、ゆっくりと(減量時も同様に)。
- ⑤ 薬の特性によって生じ得る副作用を予め想定し、定期的にチェックする。

- ⑥ 服薬指示が守られているか、定期的にチェックする。
- ⑦ 嚥下機能は大丈夫か、言語聴覚士・管理栄養士に依頼して定期的にチェックする。
- ⑧ 処方薬の減量が可能ではないか、毎回チェックする。

3. 医原性(薬剤調整不十分)の要素が大きい身体合併症例の提示

以下に提示する症例は、実際の症例を基にはしているが、匿名性を担保するため、大きく変更を加えて、フィクション化した。

【症例】80+歳、男性
【既往歴】Lewy小体型認知症(DLB)、脳梗塞、高血圧、慢性心不全
【生活歴】娘と二人暮らし。ADL要介護、ヘルパー・デイサービス・ショートステイ(ST)などを利用していた。
【服用薬(かかりつけ医)】抗精神病薬、降圧薬、利尿薬2種、SSRI、ベンゾジアゼピン系睡眠薬2種、ramelteon、memantine、quetiapine(150mg/日、毎食後分3)
【現病歴】Z年Y月X日、ST利用中、施設スタッフにより転倒した状態で発見された。A救命救急センターに搬送された。
【現症】JCS(Japan Coma Scale): I-2、血圧・脈拍:正常、体温37℃、SpO₂:93%、感冒症状・呼吸器症状なし。会話可能で、救急担当医から入院の説明を受け、入院に同意した。
【検査所見】WBC軽度上昇、貧血無し、血小板正常、電解質正常、肝機能正常、Cr 0.8、eGFR 47、CPK 230、血糖軽度上昇、CRP軽度上昇、その他特に異常無し
【診断】左大腿骨頸部骨折
【施設スタッフからの問診】時にせん妄を起こし、夜間に徘徊することがあったが、これまでと変わったことはなかった。ここ1週間は、身体的に異常はなかった。施設内には、2019年の秋にChinaのWuhan(武漢)にて発生した「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)」の発症者なし。他のST利用者・施設スタッフにも体調不良者なし。
【入院時胸部CT検査】右胸腔内に少量の胸水貯留を認めるも、肺野には異常なし。

【PCR検査(COVID-19)】陰性
【入院後経過】抗血小板薬を服用していたため、緊急手術は回避して、抗血小板薬を休薬した(他の薬は継続)。その後、夜間の異常行動は認められず、せん妄やBPSDは認められなかった。

X+8日、術前胸部CT検査にて、右胸水および肺野に変化なし。
 X+9日、整形外科手術実施。翌日から理学療法士・作業療法士によるリハビリテーションが開始された。術後せん妄なし。

X+24日(術後15日)、術後経過は順調で、リハビリも順調であったが、PCR検査(COVID-19)陽性が判明した。胸部CTでは、右胸水・肺野に変化なし。武漢コロナ専門病棟に転棟した。全身状態は変わりなし(発熱なし、咳なし)。(COVID-19に対する治療については、本論文の目的のため省略)

X+25日、38度台の発熱を認めた。経口摂取が不良になり、服薬もスキップせざるを得ない状態となった。咳なし、呼吸苦なし。O₂マスク下にてSpO₂:92%であった。簡単な会話可能。胸部CTでは、右胸水・肺野に変化なし。

X+26日、39度台の発熱を認めた。経口摂取不能になった(服薬継続も不能に)。咳なし、呼吸苦なし。O₂増量(5L)したマスク化でのSpO₂:92-95%であったが、マスクを外してしまうことが多く、SpO₂(room air)は88%であった。会話困難になった。

X+27日、39度台の発熱・経口摂取不能が継続。咳嗽が少し出現。胸部CTでは、右胸水の変化はなかったが、左下葉下面の狭い範囲に軽度のスリガラス陰影が出現した。

X+28日、40度台の発熱、急性腎不全・多臓器不全(MOF)併発、CPKは1790まで上昇した。CPK値は、さほど高値ではないが、多種多量の向精神薬が経口摂取不能により急な中断となっていたため、dantroleneを投与した。翌早朝、死亡した。

4. 上記の「フィクション化症例」で教訓とすべき薬剤調整の重要性

ポイントを幾つかに分けて、以下に考察する。

1) 自宅やSTでの向精神薬投与(特に、quetiapineの大量投与)は必要だったのか?

一時的に、この程度の量の向精神薬が必要となることは、無いわけではない。しかし、長期間にわたり、この量が必要である場合は、ほとんどないと思う。少量の抗精神病薬(例えば、perospirone 2-4mg/日、あるいはquetiapine 12.5-25mg/日)が、比較的長期(せいぜい1年程度)に亘り必要なケースはごく稀にあるが、quetiapine 150mg/日を長期間使用する必要があった症例を、筆者は経験したことが無い²⁵⁾。修羅場のようなBPSDを経験した介護者が、向精神薬の減量を恐れる気持ちはよく分かるが、ある程度の落ち着きが得られたら、勇気をもって減量を試みるべきである²⁹⁾。その減量の多くは、「案ずるより産むが易し」で、何事もなく・上手くいくはずである。SSRIが処方されていたことは、パーキンソン症への効果を期待してではなく、向精神薬による過鎮静(意欲低下)に対するものではないかとの推察が拭いきれない。向精神薬を漫然と継続投与してはならない²⁵⁾。

2) 認知症高齢者は、急に服薬不能(服薬中断)になるリスクが大きい

上記の提示症例のように、認知症高齢者は身体侵襲や環境変化などで、容易に服薬不能に陥る場合が多い。向精神薬(特に、抗精神病薬)の急な中断は、悪性症候群の原因となり得ることは言うまでもない。精神科医にとっては当たり前のこの事実ではあるが、身体科の医師への周知は、まだまだ進んでいない印象がある。精神科医は、「認知症高齢者では急な抗精神病薬などの中断に至る(ならざるを得ない)リスクが高い」[したがって、常日頃から向精神

薬の減量に心掛けておく必要がある]ことを、機会があるたびに、身体科医に注意喚起するべきであろう。

提示症例では、COVID-19による肺炎は軽度であったが、急激にMOFをきたした印象である。補液は十分に行われていたので、急性腎不全の原因は、武漢コロナウイルスによる直接的・間接的機序の腎障害に加えて、多くの薬の副作用(慢性的腎臓負荷)や軽度の悪性症候群が悪影響を及ぼした可能性は排除できない。

3) DLBにdonepezilが使用されていなかったのは、なぜか?

一般的に、donepezilは易怒性を生じさせることが多いと思われている。しかし、筆者にはそのような臨床経験は少なく、上記の薬剤使用の原則に従って処方すれば、その可能性はかなり低いのではないかと思う。提示症例は、おそらく過去に一時的な激しいBPSD(または、不穏・易怒や幻覚妄想状態)を呈し、多種多剤の向精神薬を必要としたのであろう。さらに、DLB患者には必須であるはずのdonepezilも、易怒性を惹起している可能性があるとして、中止されたのではないだろうか。さらに、その後も、激しいBPSDの再燃を恐れて、漫然と同量の向精神薬が投与され続けたのではないかと疑いを抱かざるを得ない。

さらに想像をたくましくすれば、もしもdonepezilが投与されていれば、「せん妄」や「夜間の徘徊」も消失していた可能性もあり得よう。LDOPAも適切に処方されていれば、転倒を防げられた可能性もあるのではないだろうか。あるいは、夜間の徘徊は、REM睡眠行動障害(RBD)、または睡眠時自動症であった可能性も無いわけではない。RBDにも睡眠時自動症にも、抗精神病薬や睡眠薬以外の有効かつ副作用の少ない治療薬があるので、もしも鑑別がなされていなかったとしたら、残念である。

「下衆の勘繰りは止めよ」という声もあるかと思うが、これらは単なる想像・妄想の類とは言い切れない。なぜなら、donepezilの投与で、DLB患者の夜間や寝起きの異常行動(夢遊病の様な、RBDとも違う「せん妄」に似た症状で、筆者はこのような症状を「夢うつ現象」と称している。目覚めたにもかかわらず、「夢の続き」を見つつ・行動するような精神現象・行動異常である)が消失することは、日常の臨床でしばしば経験することである。

また、筆者は抗精神病薬を使用して鎮静化した患者を、かかりつけ医や施設の嘱託医に治療継続をお願いすることがあるが(向精神薬の調整は、理想的には専門医が実施すべきだが、残念ながらそうできない場合も多いのが現実である)、その数年後に誤嚥性肺炎や転倒による骨折などで、当院の身体科に入院したその患者を見つけることがあり、その処方を見ると数年前の自分の処方メニューがそのまま継続されていたということも少なからずある。かかりつけ医や施設の嘱託医は、精神科医ではないことが多い。精神科医以外の医師は、BPSDや幻覚妄想に適切に対応する自信がないためであろうか、精神科医があくまで一時的な理由で・症状が治まったら当然に減薬・中止されるはずだと思って処方した抗精神病薬を、いつまでも投与し続ける傾向にあることは否定できないと思われる。その一方、逆に、身体科医が処方した薬を、精神科医が漫然と投与している場合も、同様にしばしばあるように思われる。

これらの問題の解決は容易ではないが、医療界が認識を一にして、根気強く啓発に取り組んでいく必要があると思われる。

本論文の一部は、第34回日本総合病院精神医学会総会(福井、2021年)にて講演した。

謝辞

23年前、筆者が認知症専門の精神科医になるために、快く修煉の機会を与えてくださった菅原哲哉先生(元長浜赤十字病院精神神経科部長、菅原メンタルクリニック院長、名古屋大学精神医学教室員)の御厚情に、改めて深く感謝申し上げます。

COI

この論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

1. 内閣府HP 令和3年版高齢社会白書(全体版)(PDF版) - 内閣府(cao.go.jp)
2. 鶴飼克行, 松井千恵, 加藤真代, 他: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 - 日本認知症予防学会誌 11: 35-48, 2021.
3. Ukai K: Physical complications for elderly inpatients with senile dementia in the Imaise Branch of Ichinomiya City Hospital. Psychogeriatrics 9: 167-172, 2009.
4. 鶴飼克行: 一宮市立市民病院今伊勢分院における認知症高齢者の精神科救急医療と身体合併症医療. 老年精神医学雑誌 18: 1184-1189, 2007.
5. 鶴飼克行: 診断と治療に苦慮した胃前庭部毛細血管拡張症を合併したアルツハイマー病の1例 - チーム医療の観点から - 精神神経学雑誌 110: 739-744, 2008.
6. 鶴飼克行: 急性期一般病院でのBPSD・せん妄の頻度と管理. BPSD初対症ガイドライン・改訂版(服部英幸編集), ライフサイエンス, 東京, 21-26, 2018.
7. 小田原俊成: 認知症者の身体治療における問題点は? 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 14-17, 2018.
8. 下田健吾: 入院中のリスク評価と対応と合併症予防. 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)(日本総合病院精神医

- 学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 76-84, 2018.
9. 栗田圭一: 地域医療. 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 124-135, 2018.
 10. 鶴飼克行: 超高齢期の認知症の救急医療と身体合併症医療. 老年精神医学雑誌 30: 272-278, 2019.
 11. 鶴飼克行, 小田原俊成: 総合病院における身体合併症を有する認知症患者のケア. 老年精神医学雑誌 31: 10761081-278, 2020.
 12. 高橋晶: せん妄対策は? 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 45-54, 2018.
 13. 吉村匡史: 認知症を疑うポイントは? 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 17-22, 2018.
 14. 小田原俊成: BPSD対応の原則. 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 101-104, 2018.
 15. 高橋晶: 認知症疾患別起こりやすいBPSDと対応. 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)(日本総合病院精神医学会・認知症委員会編集), 星和書店, 東京, 105-115, 2018.
 16. Utsumi K, Fukatsu R, Hara Y, et al.: Psychotic features among patients in the prodromal stage of dementia with Lewy bodies during longitudinal observation. *J Alzheimer's Disease* 83: 1917-1927, 2021.
 17. 鶴飼克行: 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—. *精神神経学雑誌* 123: 248-253, 2021.
 18. 鶴飼克行: 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-. *総合病院精神医学* 33: 325-331, 2021.
 19. Ukai K: 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? *Nagoya J Med Sci* 83: 649-654, 2021.
 20. Ukai K, Ito M, Watanabe M: Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease: A new type of treatable neurocognitive disorder. *Psychogeriatrics* 21: 686-688, 2021.
 21. 鶴飼克行: レビエ小体型認知症の診断と治療. *明日の臨床* 28: 7-14, 2016.
 22. Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72: 41-52, 2012.
 23. Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36: 229-241, 2013.
 24. Ukai K, Fujishiro H, Iritani S, Ozaki N: Long-term efficacy of donepezil for relapse of visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 15: 133-137, 2015.
 25. Odawara T, Manabe Y, Konishi O: A survey of doctors on diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies: examination and treatment of behavioral and psychological symptoms. *Psychogeriatrics* 19: 310-319, 2019.
 26. Manabe Y, Odawara T, Konishi O: Fact-finding survey on diagnostic procedures and interventions for parkinsonism accompanying dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 19: 345-354, 2019.
 27. Murata M, Odawara T, Hasegawa K, et al.: Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: A phase 3 randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 76: 91-97, 2020.
 28. Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, et al.: Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label examination of a phase three randomized controlled trial. *Am J Geriatric Psychiatry* 30: 314-328, 2022.
 29. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, et al.: Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotics drug use for behavioral and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. PMID: 29605970.

図 1

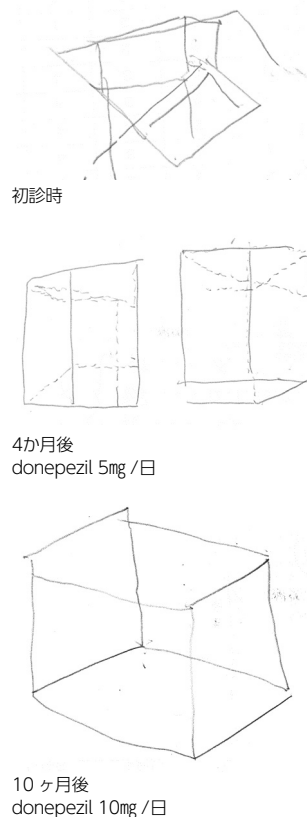


図 1: donepezil投与による立方体模写検査の改善(文献21から引用)

図 2

抗コリン作用に注意が必要な薬剤一覧

薬剤名	一般名	薬効	禁忌	注意
PL				
アテン	トリヘキソフェニジル	中枢神経系	○	
アキホトシ	ピペリデン	抗コリン作用によるパーキンソン症候群治療薬	○	
アタラックスP	ピロキシジン	抗ヒスタミン薬	○	○
アナラニール	クロミプラミン	抗うつ薬	○	
アモキサシ	アモキサシ	抗うつ薬	○	
アンプリット	ロフェプリム	抗うつ薬	○	
イリボ	ラモセトロン	男性における下痢型過敏性腸症候群治療薬		○
インプロメン	プロムベリドール	抗精神病薬		○
ウインダミン	クロルプロマジン	抗精神病薬		○
ウリトス	イミダナフェン	過活動膀胱治療薬	○	
エパミール	ロルメタセハム	麻酔薬	○	
エヒワアイ	アリピラゾール	抗精神病薬		○
エリスパン	フルジアセハム	抗不安薬(高力値 中期作用型)	○	○
オピオイド製剤		慢性疼痛の緩和		○
ガストロゼピン	ピレンゼピン	抗潰瘍薬		○
クラダキシン	トリアム	自律神経調節薬		○
グアフェル	ピダナト	抗潰瘍薬		○
コラチル	ジサイクロミン	抗潰瘍薬	○	
コリンホル	メチキセン	パーキンソン症候群治療薬	○	
コンスタン	アルプラゾラム	抗不安薬(高力値 中期作用型)	○	
コントール	クロルジアセボキソド	抗不安薬(高力値 長期作用型)	○	
ゾラキサ	チキサピド	抗潰瘍薬	○	○
シメノール	シメノリン	抗不安薬	○	
ステロイド製剤		様々な疾患に使用		○※1
ステープラ	イミダナフェン	過活動膀胱治療薬	○	
スピリーバ	チオトロピウム	COPD治療薬	○	
スヒロベント	クレンブテロール	気管支拡張薬		○
ゼスレン	チメジウム	鎮痛薬	○	
ゼスラン	メキタジン	抗ヒスタミン薬	○	
ゼドリーナ	トリヘキソフェニジル	パーキンソン症候群治療薬	○	○
セフトール	ジフェニドール	抗めまい薬	○	
セルシン	ジアセハム	抗不安薬(中力値 長期作用型)	○	
セリタジン		抗ヒスタミン薬とステロイドの合剤	○	
ソラナックス	アルプラゾラム	抗不安薬(高力値 中期作用型)	○	
ダイアップ	ジアセハム	抗不安薬	○	
ダカチル	ピペリドール	鎮痛薬	○	
タズミン	ピペリデン	パーキンソン治療薬	○	
タズール	クレスタチン	抗ヒスタミン薬	○	
チアトシ	チキシナム	鎮痛薬	○	
チケトール	カルバマゼピン	抗てんかん薬		○
チシレル	トラゾピド	抗うつ薬		○
チトラミド	ミアンセリン	抗うつ薬		○
チルセントール	トルクロジン	過活動膀胱治療薬	○	
チリヤ	エチゾラム	抗不安薬(高力値 短期作用型)	○	
トクレス	ベントキシプリン	鎮痛薬	○	
トランニール	イミプラミン	抗うつ薬	○	
トランベルミン	ジフェンヒドラミン	鎮痛薬、嘔吐薬	○	○
トランミン	ジメチルシメチン	鎮痛薬、嘔吐薬	○	
トランコロン	メベンゾレート	過敏性腸症候群治療薬	○	
トリプタール	アムリプリチン	抗うつ薬	○	
トリモール	ピロヘプチン	パーキンソン症候群治療薬	○	
トリドミン	ミルナゾラン	抗うつ薬	○	
ニボラジン	メキタジン	特異性抗ヒスタミン剤	○	

禁忌…抗コリン作用のため疾患によっては使用できない患者もある
 注意…抗コリン作用に注意が必要だが、禁忌までは至らない
 ※1…原則禁忌であるが疾患の治療に必要なケースが多いため注意して使用に分類

図 2: 抗コリン作用に注意が必要な薬剤一覧の一部 (2010年、当院・薬剤部・長谷川豊則薬剤師・作成)

Preoperative low physical activity is a predictor of postoperative delirium in patients with gastrointestinal cancer: a retrospective study

Authors

Yanagisawa Takuya, PT^{1,2}, Tatematsu Noriatsu, PT³, Horiuchi Mioko, PT¹, Migitaka Saki, PT¹, Yasuda Shotaro, PT¹, Itatsu Keita, MD⁴, Kubota Tomoyuki, MD⁵, and Sugiura Hideshi, MD³

Affiliations

- 1) Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan.
- 2) Program in Physical and Occupational Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 1-1-20 Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya, Aichi 461-8673, Japan.
- 3) Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, 1-1-20 Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya, Aichi 461-8673, Japan.
- 4) Department of surgery, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan.
- 5) Department of breast surgery, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan.

Running title

Physical activity and delirium

Corresponding Author

Yanagisawa Takuya
 Address: Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital, 2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-0802, Japan.
 Tel.: +81 52-991-3111
 Fax: +81 52-981-6879

Email: yanagisawa1204@gmail.com

Conflict of Interest

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

Funding Statement

This work was supported in part by JSPS KAKENHI (Grant Number 18H03127 to H. Sugiura) from the Japan Society for the Promotion of Science.

Abstract

Background

Postoperative delirium (POD) is one of the most common postoperative complications in gastrointestinal surgery patients. POD has been reported to affect long-term activities of daily living, cognitive function decline, and mortality. Previous studies have indicated that preoperative physical activity (PA) predicted POD in patients with other diseases, but we have not found any reports in patients with gastrointestinal cancer. In this retrospective study, we investigated the relationship between preoperative PA and POD in gastrointestinal cancer patients.

Methods

POD was diagnosed based on the short confusion assessment method. We divided patients into active and inactive groups based on their preoperative PA assessed by the International Physical Activity Questionnaire (Japanese version). Multivariate logistic analysis was conducted to investigate the association between preoperative PA and POD.

Results

POD occurred in 25 of the 151 patients (16.6%). Preoperative low PA was associated with POD after adjusting for confounders, namely, diabetes mellitus, sedentary time, and usual gait speed (odds ratio, 2.83; 95% confidence interval: 1.06–7.58; p=0.03).

Conclusion

Preoperative low PA was a predictor of POD independent of the confounding factors in patients with gastrointestinal cancer.

Keywords

physical activity; postoperative delirium; gastrointestinal cancer

Introduction

Postoperative delirium (POD) is characterized by acute episodes of inattention, confusion in thinking, and changes in consciousness levels (Fong et al., 2015). POD is one of the most common postoperative complications, with an incidence of 8.2–54.4% and a median rate of 23.9% in gastrointestinal surgery patients (Scholz et al., 2016). It has been reported that POD affects long-term activities of daily living, cognitive function decline, and mortality in patients who undergo surgery (Raats et al., 2015; Shi et al., 2019; Austin et al., 2019).

In gastrointestinal disease and cancer patients, several risk factors for POD, including age, male, body mass index (BMI), comorbidities such as diabetes mellitus (DM) and cerebrovascular disease (CVD), American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS), number of medications, serum albumin level, anxiety, depression, and blood transfusion, have been reported (Scholz et al., 2016; Yamamoto et al., 2016; Wada et al., 2019; Yang et al., 2020). In general, risk factors of delirium are classified into three categories: preparatory, precipitating, and direct (Lipowski, 1983). In recent years, low skeletal muscle mass has been reported to be a risk factor of POD in gastrointestinal cancer patients (Mosk et al., 2018). In patients who undergo surgery for other diseases, slow gait speed and frailty have also been reported to be risk factors for POD (Jung et al., 2015; Sato et al., 2016; Chen Y et al., 2021). Low skeletal muscle mass, low gait speed, and frailty can be viewed as preparatory factors for POD, suggesting that factors related to sarcopenia and frailty may also affect POD in patients who undergo surgery.

Low physical activity (PA) is a risk factors for sarcopenia and frailty (Fried et al., 2001; Chen et al., 2020), and preoperative PA can also be considered as a preparatory factor for POD. PA has been reported to modify the metabolic, structural, and functional dimensions of the brain and preserve cognitive performance in older adults (Kirk-Sanchez, and McGough, 2014). In addition, an association between preoperative PA and POD has been reported in patients who underwent cardiac or orthopedic surgery (Ogawa et al., 2015; Lee et al., 2019). These results suggest that preoperative PA may be associated with POD. However, no study has investigated this association in patients with gastrointestinal cancer. Since it has

been reported that rehabilitation can reduce the incidence of POD after abdominal surgery (Janssen et al., 2019), clarification of the association between preoperative PA and POD may help to examine intervention methods in prehabilitation.

Therefore, the purpose of our study was to investigate the relationship between preoperative PA and POD in gastrointestinal cancer patients.

Materials and methods

Patients

This retrospective study enrolled 178 patients who underwent surgery (open or laparoscopic) for primary gastrointestinal cancer (colorectal, gastric, or esophagogastric junction) between October 2016 and April 2021 at our hospital. Exclusion criteria were as follows: (1) had simultaneous cancer, (2) needed assistance to walk alone preoperatively, (3) had difficulty in understanding instructions preoperatively, (4) underwent palliative surgery or trial laparotomy, (5) had benign tumor or no primary cancer revealed by pathological examination, and (6) had 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.

The present study was approved by the Ethics Committee of Kamiida Daiichi General Hospital and Nagoya University School of Medicine. Prior to participation, all patients were fully informed about this study and provided written consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Diagnosis of POD

The study outcome was POD, which was diagnosed based on the Japanese version of the short confusion assessment method (short CAM). The short CAM consists of items for acute onset, fluctuation, inattention, disorganized thinking, and/or altered level of consciousness (Inoue et al., 1990; Inoue, 2014). Delirium observed from the day after surgery to the day before discharge was defined as POD (Maekawa et al., 2016). POD was evaluated by physical therapists during the rehabilitation period.

Preoperative PA

Preoperative PA was assessed within 1 week before surgery using the Japanese version of the usual 7-day short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). This questionnaire is used to evaluate vigorous- to moderate-intensity PA and walking activity during the usual 7 days and sedentary time during a usual weekday (Craig et al., 2003). Each intensity scores were assigned a metabolic equivalent (MET) value (e.g., METs for vigorous intensity = 8.0, moderate intensity = 4.0, and walking = 3.3), and patients were classified into three groups (e.g., high, moderate, and low) based on the IPAQ scoring protocol (Sjostrom et al., 2005). We then defined high and moderate as "active" and low as "inactive," according to a previous study (Toriumi et al., 2020).

Preoperative muscle strength and physical function

Grip strength and usual gait speed were evaluated as muscle strength and physical function, respectively. We measured grip strength once on each side using a dynamometer (Grip-D, TKK 5401; Takei Scientific Instruments Co., Niigata, Japan), and the average of the left and right sides was obtained (Yoshimura et al., 2011). Also, usual gait speed was evaluated over a 10-m distance between the 3- and 13-m marks of a 16-m walkway (Osuka et al., 2020). These measurements were obtained within a week before surgery.

Anxiety and depression

The Japanese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) was used to assess anxiety and depression within a week before surgery. The HAD consists of each 7 items for anxiety and depression subscales, respectively. A four-point response scale was used, each subscale ranging from 0 to 21. A score of 11 or higher on the subscale was determined as anxiety or depression, respectively (Zigmond and Snaith, 1998). The reliability and validity of the Japanese version of the HAD were confirmed (Kugaya et al., 1998).

Characteristics of patients, surgery-related variables, and laboratory data

Age, sex, BMI, Brinkman index, presence or absence of polypharmacy, presence or absence of DM and CVD, ASA-PS, cancer site (colorectal, gastric, or esophagogastric junction), and pathological TNM stage were obtained from electronic medical record as characteristics of patients. We defined polypharmacy as the intake of five or more daily medications based on previous study (Volakis et al., 2018).

Surgical approach (open or laparoscopic), presence or absence

of combined resection and transfusion, operative time, anesthesia time, blood loss, and postoperative complications were recorded as surgery-related variables. We used Clavien-Dindo (CD) classification to grade postoperative complications (grades 1-5) (Dindo et al., 2004; Clavien et al., 2009). We excluded grade 1 complications, and considered above grade 2 complications except for delirium as postoperative complications to eliminate the possibility of description bias in patient records.

Preoperative laboratory data including albumin, C-reactive protein (CRP), hemoglobin, white blood cells, and total lymphocyte counts were recorded. As a nutritional status indicator, prognostic nutrition index (PNI) was calculated using the following equation: $PNI = 10 \times \text{serum albumin (mg/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count}$ (Kanda et al., 2016).

Statistical analysis

All continuous variables and categorical variables were expressed as medians (interquartile ranges) and numbers (%), respectively. We divided patients into active and inactive groups based on their preoperative PA. χ^2 test or Fisher's exact test for categorical and the Mann-Whitney U test for continuous variables were used to analysis differences between two groups. Variables with $p < 0.05$ in the univariate analysis were entered as confounding factors in the multivariate logistic analysis. Multivariate logistic regression analysis adjusted for confounding factors was performed to clarify the relationship between preoperative PA and POD. EZR version 1.40 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Tochigi, Japan) was used for statistical analysis (Kanda, 2013).

Results

Of the 178 patients, 27 were excluded from this study based on the exclusion criteria. Thus, we included 151 patients in the analysis (Figure 1). POD occurred in 25 of the 151 patients (16.6%). The study patients divided into two groups based on preoperative PA level: active group ($n=92$) and inactive group ($n=59$).

Table 1 showed a comparison of patient characteristics between the two groups. We found no significant differences between the two groups, except for DM, sedentary time, and usual gait speed. The number of patients with DM was significantly higher in the inactive group than in the active group ($p=0.02$). Sedentary time was significantly longer and usual gait speed was significantly slower in the inactive group than in the active group ($p=0.03$ and $p < 0.01$, respectively).

Table 2 showed the results of the multiple logistic regression analysis. We entered DM, sedentary time, and usual gait speed into the multiple logistic regression analysis as confounding factors. The association between preoperative PA and POD remained significant after adjusting for confounding factors (odds ratio, 2.83; 95% confidence interval: 1.06-7.58; $p=0.03$).

Discussion

The present study indicates that preoperative low PA is a predictor of POD, independent of the confounding factors, namely DM, sedentary time, and gait speed, in patients with gastrointestinal cancer.

POD occurred in 25 of 151 patients (16.6%) in our study. The incidence of POD in our study was lower than that in a previous meta-analysis study, which indicated that median incidence of POD was 23.9% in gastrointestinal disease surgery patients (Scholz et al., 2016). Advanced age is well-known risk factor of POD in patients undergoing gastrointestinal cancer surgery (Lee and Lim, 2020). Thus, inclusion of younger patients (aged 60 years and below), who are at a lower risk for POD, in the present study might have resulted in a relatively lower incidence of POD. In addition, POD in the present study was evaluated only by physical therapists during the rehabilitation period. Hence, it is possible that the number of patients who developed POD was small, which might have resulted in a lower incidence of POD in our study than in the previous study (Scholz et al., 2016).

The association between preoperative PA and POD, independent of DM, sedentary time, and usual gait speed was an important finding in our study. In previous studies, preoperative physical function assessed by gait speed, and DM have been related to POD in patients who underwent surgery (Sato et al., 2016; Chaiwat et al., 2019). While PA was related to physical function and DM (Aune et al., 2015; Yasunaga et al., 2017), our results suggest that PA was directly associated with POD, and not only through physical function or DM in patients who underwent gastrointestinal cancer surgery. Although our study also reported that preoperative PA was associated with POD independently of sedentary time, no study has investigated the relationship between the intensity of PA and POD. Janssen (2019) have reported, although not in a randomized controlled trial, that about one-month of a prehabilitation program reduced the incidence of POD in major abdominal surgery patients. In addition, moderate-to

vigorous-intensity PA was reported to improve the cognitive function in another review (Erickson et al., 2019). These results implicate that lower PA intensity, rather than sedentary behavior, may be associated with the incidence of POD.

The pathophysiology of delirium has been indicated to be multifactorial, and several mechanisms have been reported in a previous review (Rengel et al., 2018). In previous reports, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which influences neuroplasticity and neurotransmission and plays a important role in learning, memory, and cognition (Huang and Reichardt, 2001), was positively related to cognitive function (Gunstad et al., 2008), and PA was positively associated with BDNF levels in older adults (Engeroff et al., 2018). Moreover, the relationships between PA and cerebral blood flow in older adults and between preoperative cerebral oximetry and POD in patients who underwent surgery have also been reported (Zlatar et al., 2019; Soh et al., 2020). Therefore, it is speculated that patients with low preoperative PA may be more susceptible to POD because they have lower BDNF levels and cerebral blood flow, which affect brain function. However, the detailed mechanism of POD is not sufficiently clear, and the results of our study do not suggest a mechanism; thus, future studies to clarify the mechanism of POD are needed.

Our study has several limitations. First, although patients with clinically evident cognitive decline (inability to understand the meaning of instructions or questionnaires) were excluded, preoperative cognitive function, which was revealed to be a risk factor for POD, was not evaluated using objective indicators such as the Mini Mental State Examination in our study. This was because of its retrospective design. Further, it cannot be denied that our study may have included patients below the cutoff value for objective cognitive function assessment used in a previous study (Chen et al., 2017). Second, since POD in the present study was assessed by only physical therapists during rehabilitation time, the number of patients who developed POD may have been underestimated. Therefore, it is possible that we overestimated the magnitude of the association between the preoperative PA and POD. Third, due to the small sample size, we were not able to adequately adjust for confounding factors, especially age. Thus, the results of our study should be interpreted with caution. Fourth, the mechanism by which preoperative PA influences POD is not clear in the present study because we did not measure neurophysiological factors that affect POD. Fifth, we were not able to assess the duration and severity of POD due to the retrospective design. Therefore, the relationship between preoperative PA and the duration and severity of POD is unknown. Finally, the present study did not investigate the effects of dose or type of preoperative medications, although a previous study reviewed the association between preoperative medication type and POD (Kassie et al., 2017). Future study is needed to take into account the effects of these medications.

In conclusion, low preoperative PA was a predictor of POD in gastrointestinal cancer patients, independent of confounding factors such as DM, gait speed, and sedentary time. Thus, our results suggest that preoperative PA plays a key role in predicting and preventing POD in these patients.

References

- Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ (2015). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 30, 529-42.
- Austin CA, O'Gorman T, Stern E, et al (2019). Association Between Postoperative Delirium and Long-term Cognitive Function After Major Nonemergent Surgery. *JAMA Surg*, 154, 328-34.
- Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, et al (2019). Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol*, 19, 39.
- Chen BP, Awasthi R, Sweet SN, et al (2017). Four-week prehabilitation program is sufficient to modify exercise behaviors and improve preoperative functional walking capacity in patients with colorectal cancer. *Support Care Cancer*, 25, 33-40.
- Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Updata on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*, 21, 300-7.
- Chen Y, Qin J (2021). Modified Frailty Index Independently Predicts Postoperative Delirium and Delayed Neurocognitive Recovery After Elective Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*, 36, 449-53.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al (2009). The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250, 187-96.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35, 1381-95.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- Engeroff T, Füzéki E, Vogt L, et al (2018). Is Objectively Assessed Sedentary Behavior, Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Linked to Brain Plasticity Outcomes in Old Age? *Neuroscience*, 388, 384-92.
- Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc*, 51, 1242-51.
- Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK (2015). The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol*, 14, 823-32.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-56.
- Gunstad J, Benitez A, Smith J, et al (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in health older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 21, 166-70.
- Huang EJ, Reichardt LF (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al (1990). Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 113, 941-8.
- Inouye SK (2014). The Short Confusion Assessment Method (Short CAM): Training Manual and Coding Guide. Boston: Hospital Elder Life Program.
- Janssen TL, Steyerberg EW, Langenberg JCM, et al (2019). Multimodal prehabilitation to reduce the incidence of delirium and other adverse events in elderly patients undergoing elective major abdominal surgery: An uncontrolled before-and-after study. *PLoS One*, 14, e0218152.
- Jung P, Pereira MA, Hiebert B, et al (2015). The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149, 869-75.
- Kanda M, Mizuno A, Tanaka C, et al (2016). Nutritional predictors for postoperative short-term and long-term outcomes of patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3781.
- Kanda Y (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48, 452-8.
- Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, et al (2017). Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*, 17, 298.
- Kirk-Sanchez NJ, McGough EL (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging*, 9, 51-62.
- Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Okamura H, Uchitomi Y (1998). Screening for Psychological Distress in Japanese Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol*, 28, 333-8.
- Lee SH, Lim SW (2020). Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 35, 433-44.
- Lee SS, Lo Y, Verghese J (2019). Physical Activity and Risk of Postoperative Delirium. *J Am Geriatr Soc*, 67, 2260-6.
- Lipowski ZJ (1983). Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry*, 140, 1426-36.
- Maekawa Y, Sugimoto K, Yamasaki M, et al (2016). Comprehensive Geriatric Assessment is a useful predictive tool for postoperative delirium after gastrointestinal surgery in old-old adults. *Geriatr Gerontol Int*, 16, 1036-42.
- Mosk CA, van Vugt JLA, de Jonge H, et al (2018). Low skeletal muscle mass as a risk factor for postoperative delirium in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery. *Clin Interv Aging*, 13, 2097-106.
- Ogawa M, Izawa KP, Kitamura A, et al (2015). Preoperative physical activity in relation to postoperative delirium in elective cardiac surgery patients. *Int J Cardiol*, 201, 154-6.
- Osuka Y, Kim H, Kawai H, et al (2020). Sarcoscore: A Novel Approach for Assessing Sarcopenia and Functional Disability in Older Adults. *J Clin Med*, 9, 692.
- Raats JW, van Eijnsden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L (2015). Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One*, 10, e0136071.
- Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG (2018). Postoperative delirium. *Presse Med*, 47, e53-64.
- Sato T, Hatakeyama S, Okamoto T, et al (2016). Slow Gait Speed and Rapid Renal Function Decline Are Risk Factors for Postoperative Delirium after Urological Surgery. *PLoS One*, 11, e0153961.
- Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J (2016). Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 103, e21-8.

36. Shi Z, Mei X, Li C, et al (2019). Postoperative Delirium Is Associated with Long-term Decline in Activities of Daily Living. *Anesthesiology*, 131, 492-500.

37. Sjoström M, Ainsworth B, Bauman A, et al (2005). 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&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWVpbX0aGVpcGFxfGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWRlZTM>. Accessed 20 May 2021.

38. Soh S, Shim JK, Song JW, Choi N, Kwak YL (2020). Preoperative transcranial Doppler and cerebral oximetry as predictors of delirium following valvular heart surgery: a case-control study. *J Clin Monit Comput*, 34, 715-23.

39. Toriumi T, Yamashita H, Kawasaki K, et al (2020). Preoperative Exercise Habits are Associated with Post-gastrectomy Complications. *World J Surg*, 44, 2736-42.

40. Volakis KA, Thorand B, Peters A, et al (2018). Physical Activity, Muscular Strength, and Polypharmacy Among Older Multimorbid Persons: Results From the KORA-Age Study. *Scand J Med Sci Sports*, 28, 604-12.

41. Wada S, Inoguchi H, Sadahiro R, et al (2019). Preoperative Anxiety as a Predictor of Delirium in Cancer Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *World J Surg*, 43, 134-42.

42. Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K, et al (2016). Risk Evaluation of Postoperative Delirium Using Comprehensive Geriatric Assessment in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *World J Surg*, 40, 2705-12.

43. Yang Z, Wang XF, Yang LF, et al (2020). Prevalence and risk factors for postoperative delirium in patients with colorectal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 35, 547-57.

44. Yasunaga A, Shibata A, Ishii K, et al (2017). Associations of sedentary behavior and physical activity with older adults' physical function: an isothermal substitution approach. *BMC Geriatr*, 17, 280.

45. Yoshimura N, Oka H, Murai S, et al (2011). 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*, 16, 768-77.

46. Zigmond AS, Snaith RP (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-70.

47. Zlatar ZZ, Hays CC, Mestre Z, et al (2019). Dose-dependent association of accelerometer-measured physical activity and sedentary time with brain perfusion in aging. *Exp Gerontol*, 125, 110679.

Acknowledgements

We thank all the patients who participated in this study. We also thank the collaborating surgeons and other medical staff for their important contributions to our study. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing. The use of short CAM in this study was approved by the Hospital Elder Life Program, 2021.

Funding statement

This work was supported in part by JSPS KAKENHI (Grant Number 18H03127 to H. Sugiura) from the Japan Society for the Promotion of Science.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest associated with this study.

Ethical approval

The present study was approved by the Ethics Committee of Kamiida Daiichi General Hospital and Nagoya University School of Medicine.

Author contribution statement

T.Y., K.I., T.K., and H.S. conceived and designed the project. T.Y., M.H., S.M., and S.Y. acquired the data. T.Y., N.T., and H.S. analyzed and interpreted the data and wrote the paper.

Availability of data

The dataset is available from the corresponding author on reasonable request.

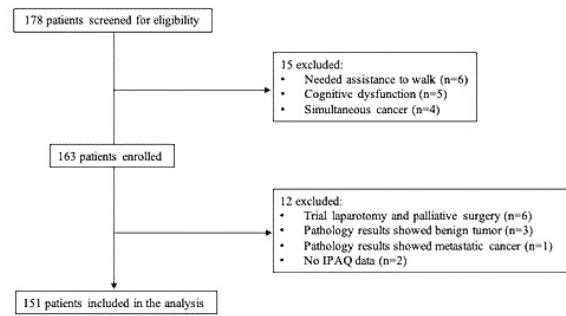


Figure 1. Flow chart of patient selection

Table 1

Comparison of patient characteristics between active and inactive patients.

Variable	Total (n=151)	Active group (n=92)	Inactive group (n=59)	p value
Preoperative characteristics				
Age, years	70 [63–77]	69 [60–77]	73 [64–77.5]	0.13
<60	27	22 (23.9)	5 (8.5)	
60≤	124	70 (76.1)	54 (91.5)	
Female, n (%)	54 (35.8)	32 (34.8)	22 (37.3)	0.86
BMI, kg/m ²	22.7 [20.0–25.0]	22.8 [19.8–25.0]	22.4 [20.2–25.1]	0.92
Brinkman index	360 [0–700]	320 [0–600]	400 [0–820]	0.16
Polypharmacy, n (%)	64 (42.4)	35 (38.0)	29 (49.2)	0.18
ASA-PS, n (%)				0.66
1	39 (25.8)	25 (27.2)	14 (23.7)	
2	109 (72.2)	66 (71.7)	43 (72.9)	
3	3 (2.0)	1 (1.1)	2 (3.4)	
Comorbidities				
DM, n (%)	41 (27.2)	19 (20.7)	22 (37.3)	0.03
CVD, n (%)	13 (8.6)	6 (6.5)	7 (11.9)	0.37
Cancer site, n (%)				0.33
colorectal	112 (74.2)	69 (75.0)	43 (72.9)	
gastric	37 (24.5)	21 (22.8)	16 (27.1)	
esophagogastric junction	2 (1.3)	2 (2.2)	0 (0)	
Stage, n (%)				0.20
0a	9 (6.0)	6 (6.5)	3 (5.1)	
1	37 (24.5)	19 (20.7)	18 (30.5)	
2	49 (32.5)	35 (38.0)	14 (23.7)	
3	50 (33.1)	27 (29.3)	23 (39.0)	
4	6 (4.0)	5 (5.4)	1 (1.7)	
PNI	49.4 [44.6–53.0]	49.1 [44.5–52.8]	49.5 [45.0–53.3]	0.87
Albumin, g/dL	4.0 [3.8–4.3]	4.0 [3.8–4.3]	4.1 [3.7–4.3]	0.98
CRP, mg/dL	0.17 [0.07–0.36]	0.15 [0.06–0.32]	0.24 [0.10–0.49]	0.05
Hemoglobin, g/dL	13.1 [11.4–14.7]	13.1 [11.4–14.5]	13.1 [11.3–14.8]	0.81
WBC, ×10 ³ /μL	6.4 [5.4–7.5]	6.5 [5.4–7.3]	6.3 [5.3–7.9]	0.80
TLC, ×10 ³ /μL	1.6 [1.3–2.0]	1.6 [1.3–2.0]	1.6 [1.2–2.0]	0.93
Sedentary time, h/day	5 [3–7]	4 [3–6]	6 [4–8]	<0.01
Grip strength, kg	26.9 [20.1–33.3]	28.5 [21.0–34.4]	25.5 [18.4–32.6]	0.08
Usual gait speed, m/s	1.25 [1.06–1.44]	1.29 [1.17–1.46]	1.13 [0.92–1.35]	<0.01
Anxiety, n (%)	42 (27.8)	29 (31.5)	13 (22.0)	0.26
Depression, n (%)	52 (34.4)	26 (28.3)	26 (44.1)	0.05
Intraoperative characteristics				
Surgical approach, n (%)				0.50
open	69 (45.7)	40 (43.5)	29 (49.2)	

laparoscopy	82 (54.3)	52 (56.5)	30 (50.8)	
Combined resection, n (%)	32 (21.2)	20 (21.7)	12 (20.3)	0.99<
Operative time, min	274 [207.5-348.5]	279 [211-356]	264 [206-341]	0.81
Anesthesia time, min	341 [265-419]	342 [275-421]	333 [258-414]	0.88
Blood loss, mL	88 [20-331.5]	61 [24-301]	100 [18-357]	0.59
Transfusion, n (%)	7 (4.6)	5 (5.4)	2 (3.4)	0.70
Postoperative characteristics				
Postoperative complications, n (%)	63 (41.7)	39 (42.4)	24 (40.7)	0.86
POD, n (%)	25 (16.6)	10 (10.9)	15 (25.4)	0.02
Postoperative hospital stay, day	12 [10-20]	12 [10-19]	12 [10-22]	0.81

Continuous variables are shown as median [interquartile range] and categorical variables as number (%).

a, colorectal cancer only

BMI, body mass index; ASA-PS, American Society of Anesthesiologists physical status; DM, diabetes mellitus; CVD, cerebrovascular disease; PNI, prognostic nutrition index; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell count; TLC, total lymphocyte count; POD, postoperative delirium

Table 2

Multivariate logistic regression analysis to investigate the association between preoperative PA and POD.

	Univariate OR (95% CI)	p value	Multivariate OR (95% CI)	p value
PA, 0=active 1=inactive	2.80 (1.16-6.74)	0.02	2.83 (1.06-7.58)	0.03
DM, 0=no 1=yes	-	-	0.47 (0.15-1.48)	0.20
Sedentary time, per 1 h/day	-	-	0.91 (0.79-1.06)	0.22
Usual gait speed, per 1 m/s	-	-	0.14 (0.03-0.72)	0.01

DM, sedentary time, and usual gait speed were entered into the multiple logistic regression analysis as confounding factors.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PA, physical activity; DM, diabetes mellitus

大腿骨近位部骨折患者の退院時の歩行自立度に関連する因子の検討-パイロットスタディ-

英文表題

Examination of factors related to gait ability at discharge with proximal femoral fracture -A pilot study-

著者名

柴本圭悟¹⁾, 阿部翔太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

大腿骨近位部骨折患者の退院時の歩行自立度に関連する因子の検討-パイロットスタディ-

Examination of the factors related to gait ability at discharge with proximal femoral fracture -A pilot study-

要旨

【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、術前の因子・術後1週の等尺性膝伸筋力と退院時の歩行自立度に関する因子を把握することを目的とし相関分析を用いて探索的に検討した。【方法】対象は、手術を施行した大腿骨近位部骨折患者で当院にて手術後に自宅または施設に退院した者26例とした。評価項目として、退院時の歩行FIMと術前の①年齢②血清CRP値③血清TP値④血清アルブミン値⑤非術側の大腿四頭筋の筋厚体重比、術後1週の⑥等尺性膝伸筋力の関連性についてそれぞれ検討した。統計解析は、Spearmanの順位相関係数を用いて検討した。【結果】退院時の歩行FIMは、年齢と両側の等尺性膝伸筋力の間に有意な相関がみられた。【結論】本研究より、術前の年齢と術後1週の時点の等尺性膝伸筋力は退院時の歩行自立度と関連する可能性が示唆された。キーワード：大腿骨近位部骨折、等尺性膝伸筋力、退院時の歩行自立度

【はじめに】

大腿骨近位部骨折の年間新規患者数は、2020年に24万件、2030年に29万件、2040年には14.6万件に達すると推計されており¹⁾、受傷者数は増加していく傾向にある。退院時の歩行再獲得率は、認知症がない場合、65～79歳群では76.4%、80歳以上群では54.7%であった²⁾との報告や、本骨折

の受傷後6カ月が経過しても受傷前の歩行能力を獲得できるケースは半数³⁾という報告があり受傷を機に歩行能力が低下するケースは多い。

大腿骨近位部骨折患者の歩行能力と関連がある項目は、過去の報告により年齢、認知症の有無、受傷前の歩行能力、受傷前の日常生活動作能力、運動年齢テスト、膝伸筋力などが関連していることが明らかとなっている⁴⁻¹¹⁾。特に膝伸筋力は、大腿骨頸部骨折患者において歩行自立度に関わる要因¹²⁾¹³⁾であるとの報告や自立度の判別に有用¹⁴⁾と報告されている。しかしながら、これらの報告の膝伸筋力の測定は、退院時の研究¹²⁻¹⁴⁾であって受傷からの期間も長い。一方、術前・術後早期から最終的な歩行予後を予測することができると退院先の検討、介護保険サービスの調整、退院後の環境設定の検討などを早期より可能となると考えられる。そこで今回は、当院での縦断的研究とし術前・術後早期の因子と退院時の歩行能力との関連を探索的に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2020年12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、手術前に研究の同意を得た26例であり、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、年齢が65歳未満の者、指示理解が困難な者、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。対象者の内訳は、男性5例、女性21例、平均年齢 79.3 ± 7.8 歳、大腿骨頸部骨折20例、大腿骨転子部骨折6例であった。

2. 評価

当院退院時の歩行自立度は、退院時に病棟生活内での実行状況に関して機能的自立度評価表 (Functional Independence Measure; 以下、歩行FIM) の移動項目に準じて評価した。また、術前の①年齢②血清CRP値③血清TP値④血清アルブミン値⑤非術側の大腿四頭筋の筋厚体重比、術後1週の⑥等尺性膝伸筋力を調査・測定項目とした。大腿四頭筋の筋厚は、超音波診断装置 (HITACHI社、EUB-8500) にて術後1週後に先行研究¹⁵⁾¹⁶⁾をもとにベッド上臥位で、上前腸骨棘と膝蓋骨直上を結んだ中点をマーキングし測定部位とした。測定部位にプローブを当て映し出された大腿直筋と中間筋の筋厚を測定した。筋厚を体重で除した筋厚体重比を算出した。等尺性膝伸筋力は、ハンドヘルドダイナモメーター (アニマ社、μ-Tas MT-1) にて測定した。被験者は端坐位で対象者の下腿を下垂させ膝を90°屈曲位とし、下腿遠位部に固定用ベルトによってセンサーを固定し、後方の支柱に連結した。測定中のセンサーのずれを防止するため、1人の検者が前方でセンサーを固定した。そして、両上肢は体側に沿って検査台につき、体幹は垂直の保持とした。測定は2回行い、最大値を採用した。膝関節外側裂隙から固定ベルト中央部までの距離を測定しトルク値 (Nm) を体重 (kg) で除した値 (Nm/kg) を採用した。

3. 統計学的解析

統計学的解析は統計解析ソフト (IBM社、SPSSver.16.0.1) を用いて、退院時の歩行FIMと術前の①年齢②血清CRP値③血清TP値④血清アルブミン値⑤非術側の大腿四頭筋の筋厚体重比、術後1週の⑥等尺性膝伸筋力の関連性についてそれぞれ検討した。

各因子の正規性をShapiro-Wilk検定にて確認した。統計処理にはSpearmanの順位相関係数を用い、有意水準は5%とした。

4. 倫理的配慮

本研究は対象者に口頭での説明後、文章で説明をして同意を得て実施した。また、本研究は当院倫理委員会の承認を得た (3003号)。

【結果】

対象者の基本情報に関して、全対象の手術日からの在院日数は27.5 ± 17.5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: HDS-R) は、24.5 ± 4.6であった (表1)。各項目の平均値と標準偏差を表2に示す。退院時の歩行FIMは、年齢と両側の等尺性膝伸筋力の間に有意な相関がみられた (表3)。

【考察】

本研究は、大腿骨近位部骨折患者において退院時の歩行FIMと術前の①年齢②血清CRP値③血清TP値④血清アルブミン値⑤非術側の大腿四頭筋の筋厚体重比、術後1週の⑥等尺性膝伸筋力の関連性についてそれぞれ検討した。

退院時の歩行FIMは、年齢と有意な相関がみられた。これは65歳以上の高齢者では膝伸筋の等尺性筋力が1年間で1～2%ずつ低下する¹⁷⁾との報告があり、本研究の対象者の平均年齢が79歳であったことが膝伸筋力の低下を招き、退院時の歩行自立度に影響したと考えられる。

次に、退院時の歩行FIMは、非術側等尺性膝伸筋力・術側等尺性膝伸筋力ともに中等度の相関を認めた。萩原¹²⁾は、退院時歩行能力から歩行自立群と非自立群に分類し受傷時年齢、骨折型、手術方法、臥床期間、膝伸筋力について比較検討し単変量解析の結果は受傷時年齢、骨折型、膝伸筋力が歩行能力に有意に関連し、ロジスティック回帰分析による検討では膝伸筋力のみが有意な歩行能力の規定要因であったと報告している。本研究の結果においても、術後1週に測定した等尺性膝伸筋力と退院時の歩行FIMにおいても相関を認め、術後早期から等尺性膝伸筋力を測定する有用性が示された。本研究より、退院時の歩行FIMは、年齢と術後1週目の両側の等尺性膝伸筋力の間に有意な相関がみられた。これらの指標を用いることは、自立歩行の可否を予測する一つの指標になると考えられる。術前・術後早期より最終的な歩行自立度を予測することで退院先の検討、介護保険サービスの調整、退院後の環境設定の検討などを早期より可能となると考えられる。

また、非術側等尺性膝伸筋力の方が、術側等尺性膝伸筋力に比べ退院時の歩行FIMとの間に強い相関がみられた。これは、今回測定した膝伸筋筋

力が術後1週の時点での評価であり、術側下肢の術創部の疼痛による影響や、疼痛の恐怖心から術側大腿四頭筋が最大筋力を発揮できないことなどが推察される。しかし、本研究ではその影響について明らかにできない。

本研究の限界として、単施設での検討であること、対象の年齢が65歳未満の者、指示理解が困難な者、重篤な合併症を有する者、術後荷重制限のある症例は除外基準とし症例を限定していることなどがあげられる。また、本研究は対象者により在院日数にばらつきがあるため、在院日数の長さによって歩行FIMの結果に影響が出ることが考えられること、退院先によって退院時に必要な歩行能力は異なることが考えられるが、それらの点については検討をしていない。今回、筋厚の測定は男女同一で解析した。筋厚は、男性高齢者に比べて女性高齢者は大腿前部、上腕前部、上腕後部、下腿前部に有意な低値を認めた¹⁹⁾との報告があり、男女差があるため対象を女性のみにするなど今後症例数を増やして再確認する必要があると考える。また、本研究は、サンプルサイズが26例と小さい点が挙げられる。退院時の歩行FIMと術側等尺性膝伸筋筋力の相関係数0.40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0.57であった。0.8以下の検定力の場合には、第2種の誤りを犯す確率が高くなる¹⁹⁾とされるがその検定力には及ばなかった。仮に、相関係数0.40をもとに、G*powerを用いて検定力0.8¹⁹⁾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。本研究は、パイロットスタディとして、探索的な検討であり、交絡因子についての検討をしておらず今後は交絡因子についての検討や交絡因子の影響を取り除いた検討が必要であると考えられる。

【結論】

大腿骨近位部骨折患者において、退院時の歩行自立度は、年齢と術後の等尺性膝伸筋筋力と関連することが示唆された。今回は歩行自立度との各因子の関連性について調べるため相関分析を用いて検討したが、今後さらに症例数を増やし、多変量解析を行い退院時の歩行自立度に関連する因子について検討する必要がある。

【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いただいた先生方に心より御礼を申し上げます。

【引用文献】

- 1) 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2021改訂第3版。日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，南江堂，東京，2021，pp. 22.
- 2) 成田穂積，末綱太他：他：80歳以上の超高齢者に生じた大腿骨頸部骨折の治療および予後の検討。東日本整形災害外科学会雑誌。2003; 15(2): 194-197.
- 3) Ishida Y, Kawai S, et al.: Factors affecting ambulatory status and survival of patients 90 years and older with hip fractures. Clin Orthop Relat Res. 2005; (436): 208-215.
- 4) Fukui N, Watanabe Y, et al.: Predictors for ambulatory ability and the change in ADL after hip fracture in patients with different levels of mobility before injury: a 1-year prospective cohort study. J Orthop Trauma. 2012; 26(3): 163-171.
- 5) Matsueda M, Ishii Y: The relationship between dementia score and ambulatory level after hip fracture in the elderly. Am J Orthop. 2000; 29(9): 691-693.
- 6) 碓井孝治，川村昌嗣・他：大腿骨近位部骨折患者の退院時歩行獲得に及ぼす因子の検討。北海道理学療法。2003; 20: 17-21.
- 7) 田中功一，中山義人・他：80歳以上の大腿骨頸部外側骨折の予後。神奈川整形災害外科医会雑誌。1999; 12(2): 23-26.
- 8) 岡田康宏，岩谷力・他：高齢者大腿骨頸部骨折治療後の歩行機能に関連する要因の検討。運動療法と物理療法。2001; 12(1): 58-67.
- 9) 対馬米輝，尾田敦・他：大腿骨近位部骨折患者の歩行再獲得にはどのような要因が影響しているか。東北理学療法学。1997; 9: 1-5.
- 10) 横山徹，末綱太・他：高齢者における大腿骨頸部骨折手術後の歩行機能予後。東日本整形外科学会雑誌。1997; 9: 589-595.
- 11) Kitamura S, Hasegawa Y, et al.: Functional outcome after hip fracture in Japan. Clin Orthop Relat Res. 1998; (348): 29-36.
- 12) 萩原洋子，山崎裕司・他：大腿骨頸部骨折患者の歩行能力と膝伸筋筋力の関連。理学療法学。1998; 25(2): 82-85.
- 13) 新井智之，金子志保・他：大腿骨頸部骨折患者の歩行自立に必要な要因 - 決定木分析による検討 -。日本老年医学会雑誌。2011; 48(5): 539-544.
- 14) 萩原洋子，増田敏光・他：膝伸筋筋力を用いた杖歩行自立の判別精度 - 転倒による大腿骨頸部骨折症例の検討。総合リハビリテーション。2011; 39(2): 171-173.
- 15) Tillquist M, Kutsogiannis DJ, et al.: Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38(7): 886-90.
- 16) 松嶋真哉，佐々木祥太郎・他：重症患者における超音波画像診断装置を用いた大腿四頭筋筋力測定信頼性。呼吸器ケア。2018; 16(12): 1196-1203.
- 17) Skelton DA, Greig CA, et al.: Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. Age Ageing. 1994; 23: 371-377
- 18) 福尾実人，村木里志：地域在住要支援・要介護高齢者におけるフレイ

ル要因および身体各部位筋厚の性差の検討。ヘルスプロモーション理学療法研究。2021; 11(3): 123-128.

19) 水本篤，竹内理：研究論文における効果量の報告のために - 基礎的概念と注意点 -。英語教育研究。2008; 31: 57-66.

表1. 対象者の基本情報

性別(男性 / 女性)	5例 / 21例
年齢	79.3 ± 7.8歳
体重	52.0 ± 8.4kg
HDS-R	24.5 ± 4.6
手術後の在院日数	27.5 ± 17.5日
骨折型	
大腿骨頸部骨折	
人工骨頭置換術	7例
プリマヒップスクリュー	6例
ハンソピン	3例
FNS	2例
THA	1例
Targon FN	1例
大腿骨転子部骨折	
髓内釘	6例

HDS-R : The Revised Hasegawa's Dementia Scale
 FNS : Femoral Neck System
 THA : Total Hip Arthroplasty
 Targon FN : Targon Femoral Neck

表2. 評価・調査項目の結果

評価・調査項目	結果
術前	
年齢	79.3 ± 7.8歳
血清CRP値	1.8 ± 2.1mg/dL
血清TP値	7.0 ± 1.3g/dL
血清アルブミン値	3.8 ± 0.5g/dL
大腿四頭筋の筋厚	22.7 ± 5.9mm
大腿四頭筋の筋厚体重比	0.44 ± 0.10mm/kg
術後	
術側膝伸筋筋力	0.40 ± 0.18Nm/kg
非術側膝伸筋筋力	0.72 ± 0.33Nm/kg
退院時	
歩行FIM	6 ± 1点
7点	9例
6点	9例
5点	6例
4点	2例
3点	0例
2点	0例
1点	0例

CRP : C-Reactive Protein
 TP : total protein
 FIM : Functional Independence Measure

表3. 退院時の歩行のFunctional Independence Measureと調査・測定項目の相関

	相関係数	p-value
年齢*	-0.66	p<0.01
血清CRP値*	0.02	0.89
血清TP値*	0.01	0.98
血清アルブミン値*	0.20	0.34
大腿四頭筋の筋厚体重比*	0.25	0.21
術側等尺性膝伸筋筋力*	0.40	p<0.05
非術側等尺性膝伸筋筋力*	0.62	p<0.01

*spearman rank correlation coefficient
 CRP : C-Reactive Protein
 TP : total protein

血性乳頭分泌症例の診断・治療

総合上飯田第一病院 乳腺外科
窪田智行

乳頭異常分泌症例では、単一乳管から分泌、性状が血性の場合に乳癌の可能性があり精査を要する。それ以外は良性の可能性が高いため、マンモグラフィ (MMG)、乳腺超音波検査 (US) で異常がなければ、経過観察とする。

血性乳汁は潜血反応を確認し、次に分泌液の細胞診、CEA測定 (マンモテック) も診断の助けとなるが、確定診断には生検が必要となる。

画像診断としては、MMG、USが基本ですが、所見なし、もしくは、USで乳管軽度の拡張のみ、というケースもよく経験する。その場合は、MRIにおいて、出血乳管領域の同定、さらにその領域に造影病変がないかを判定する。出血乳管はT1強調画像で高信号に描出されるため、MRI造影前に位置の同定、造影後の画像とサブトラクションすることにより出血乳管領域の造影変化がよくわかる。

また、乳管造影も有用である。乳管壁の形状不整、途絶所見は悪性所見として重要であり、病変と乳頭との距離を知ることは、この後の生検 (腺葉区域切除) において乳頭温存の有無の決定に必要である。

血性乳汁の原因の最終診断は、組織診となるが、細胞診は陰定性の可能性が高く勧められない。USで確実に原因と思われる隆起性病変があれば、針生検、もしくは吸引式組織生検でも良いが、確実に診断するためには腺葉区域切除が勧められる。

乳頭異常分泌は、決して珍しくない疾患であり、早期癌が含まれているため正しくまた過侵襲を与えず診断する必要がある。

第31回 日本乳癌画像研究会抄録 (教育セミナー)
2022.2.5-6 名古屋

カテゴリー3の集簇性石灰化病変の検討 ～吸引式組織生検15年間の結果より～

総合上飯田第一病院 乳腺外科
窪田智行、雄谷純子

【背景】

カテゴリー3の集簇性石灰化症例では良性病変に起因する石灰化が多く含まれるため、吸引式組織生検 (VAB) による診断が過剰診断と見なされることがある。当院における過去15年間のVAB施行症例より微小円形もしくは淡く不明瞭、集簇性石灰化 (カテゴリー3) の病態を検討したので報告する。

【症例】

2006年より2020年までの15年間に当院で施行した石灰化を対象としたVAB 2165例中、微小円形もしくは淡く不明瞭、集簇性石灰化1464例を対象とした。

【結果】

微小円形、集簇性石灰化における悪性の結果は340例 (30.7%)、淡く不明瞭、集簇性石灰化72例 (20%) あり、同時期に施行した多形性、集簇性石灰化の悪性率55.6%程ではないが、決して少ない割合でなかった。さらに悪性の組織型は、微小円形、集簇性石灰化で浸潤癌31例 (9.1%)、DCIS comedo, solid typeが162例、cribriform typeが71例、flat, low papillary, papillary typeが76例 (22.4%) であった。淡く不明瞭、集簇性石灰化で浸潤癌9例 (12.5%)、DCIS comedo, solid typeが20例、cribriform typeが21例、flat, low papillary, papillary typeが22例 (30.6%) であった。

【考察・結語】

当院で施行されるVABの74.1%は他院からの紹介であり、今回の結果は一施設の結果というより、一般の外來で生検が必要として施行された結果と考えて良いと思われる。微小円形もしくは淡く不明瞭、集簇性石灰化の悪性率は28.1%で決して低い値でなく、さらに浸潤癌、今後早期に浸潤癌となるだろう comedo, solid type が63.6% 占めているため、経過観察より速やかに診断が行えるVABが適切と思われた。

第30回 乳癌学会 R4(2022).7.1 横浜

局所再発をきたした乳腺間質肉腫の一例

総合上飯田第一病院乳腺外科 菅沼翔子、窪田智行、雄谷純子

症例は58歳女性。X年5月、左乳頭下に腫瘍を自覚し、当科を受診した。短期間で増大し画像検査上も葉状腫瘍が疑われたため、腫瘍摘出術を施行した。術後病理組織検査では低悪性度の間質肉腫との診断であった。術後補助療法は施行せず、外來で経過観察していたところ、X+2年7月マンモグラフィにて左乳頭下に境界明瞭平滑な多角形腫瘍を認めた。エコーの所見も併せて葉状腫瘍が疑われた。細胞診では良性であり、厳重に経過観察していたところ軽度増大を認めたため、X+2年10月腫瘍摘出・乳頭乳

輪弁切除術を施行した。術後検査では前回と同様の組織学的所見で、間質肉腫の局所再発であった。乳腺間質肉腫は葉状腫瘍と同一スペクトラムの腫瘍という考えもあり、葉状腫瘍を疑った場合には肉腫の可能性も念頭におき、安全な切除断端を確保すべきである。

第23回乳癌最新情報カンファレンス 鎌倉プリンスホテル
2022年8月26～27日

当院におけるセンチネルリンパ節生検の現状 ～CTlymphographyと色素法併用～

総合上飯田第一病院乳腺外科 菅沼翔子、窪田智行、雄谷純子

【はじめに】

乳癌におけるセンチネルリンパ節生検の方法の一つとして色素法があるが、ラジオアイソトープ法 (以下RI法) と比較して同定率が低いとの報告がある。CTlymphography (以下CTLG) では、

【目的】

当院では色素法とCTLG併用によるSLNBを行っており、その現状と課題について報告する。

【対象と方法】

2014年1月から2015年12月までの2年間で139症例にCTLG併用SLNBを施行した。造影剤はイオパミロン300と1%キシロカインを2対1で混合し、乳輪下に1～2mlを皮内注射した直後にCTを撮像した。

【結果】

139症例中133例でSLNが造影され描出された。造影されなかった6例中4例でも、腫瘍から腋窩までのリンパ管は造影されたため、術前のSLNのマッピングは可能であった。CTLG単独での描出率は95.7%、色素法と併用での同定率は99%であった。CTLGで描出されたリンパ節数は平均1.04個で、併用法でのSLN描出個数は平均1.25個、non-SLNも含めた描出個数は平均1.4個であった。SLNに転移がなく、non-SLNに転移を認めた偽陰性症例は1例存在した。また、CTLGでSLNが描出されなかった1例では術後約1年で同側腋窩再発をきたしており、リンパ節が癌細胞に占拠されることにより描出されなかった可能性が示唆された。

【結語】

CTlymphographyでは腫瘍からのリンパ流が描出され、術前にSLNを推定することができる。また、RI法と比べると比較的安全で、被爆の問題もなく製剤の取り扱いが簡便という利点もある。欠点としてRI法でも同様だが、癌細胞でリンパ節が占拠された場合 true sentinel が描出されない可能性があるが、CTLGではリンパ流がわかるため、SLNと思われるリンパ節の近傍にリンパ節がみられる場合、true sentinelの可能性も考慮し場合により描出することでより精度の高いSLNBを行えると考えられる。

2022年 日本乳癌学会中部地方会 WEB開催 2022年9月4日

頭部冷却治療の脱毛予防の改善にむけた院内認定制度の導入

前田純¹⁾、窪田智行²⁾、雄谷純子²⁾

- 1) 総合上飯田第一病院 看護部
- 2) 総合上飯田第一病院 乳腺外科

【はじめに】

乳がん患者に対する脱毛予防として頭部冷却治療を導入し5年が経過した。他施設の頭部冷却治療による脱毛予防効果はGrade1が50～70%と報告されている。2020年の新キャップに移行後の当院の脱毛予防効果はGrade1が36%であり、他施設に比べ低い現状であった。また頭頂部や後頭部の脱毛がほとんどであり、キャップ装着による影響が考えられた。頭部冷却治療の脱毛予防の改善にむけて取り組みを行なったため報告する。

【目的】

頭部冷却治療に携わる看護師の知識を深め、キャップ装着技術の成熟を図り頭部冷却治療の脱毛予防の改善を目指す。

【対象と方法】

頭部冷却治療に携わる看護師を対象とし、その中から指導を担う看護師2名をコアメンバーに選出した。院内認定のシステムを作り資格取得は、頭部冷却治療の講習会の参加と技術チェックの合格を条件とし、認定期間は半年で更新制とした。講習会の内容は、化学療法による脱毛のメカニズムや頭部冷却治療の概要と治療前後の看護およびキャップ装着方法とし、キャップ装着に関しては手順を動画撮影し、統一指導できる内容とした。技術チェックは、冷却を要する薬剤や時間等の知識とキャップ着脱の技術を確認する内容とした。2022年2月よりコアメンバーを筆頭に対象者に講習会への参加を呼びかけ少人数で40分程度の講習を数回開催した。講習会参加後は希望日程に合わせて一人30分程度の技術練習後、技術チェックを行った。合格者には認定証および認定バッジを作成し配布した。

【結果】

2022年5月現在15名が認定を取得した。看護師からは「知識が浅はかなところを深めることができた」「理解できていないことが明確になった」「今までの装着方法が間違っていた」と頭部冷却の治療や看護・キャップ装着方法の理解が深まっていた。また「頭部冷却治療の効果が最大限発揮できるように技術練習に取り組みたい」と看護師の意識改善がみられた。また、技術練習でキャップ装着が上手くできるようになることや患者より装着の仕方で評価が得られたことで、装着技術に自信を持つことが出来ていた。院内認定看護師の輩出後の実際の脱毛予防効果は今後検討する。

【考察】

頭部冷却治療は入院治療であるため病棟看護師によるキャップ装着であり、正しく装着されているかの評価はこれまでなされていなかった。実際に知識や装着技術に自信のある看護師は少なく、院内認定制度の取り組みで頭部冷却の治療や看護の理解が深まり、意識改善や自信に繋げることができた。日頃よりキャップ装着の訓練を受けていることが脱毛予防に起因するとされている。認定制度を今後も維持し技術の成熟に努めることで、脱毛予防の改善に繋がるよう取り組んでいきたい。

第19回日本乳癌学会中部地方会 WEB 2022年9月3日～9月4日

トモシンセシスガイド下吸引式組織生検装置の有用性について

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) 総合上飯田第一病院 放射線科
2) 総合上飯田第一病院 乳腺外科

【背景】

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、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 DBT-VAB)に入れ替えをした。そこで今回は、検査時間に着目し、DBT-VABの有用性について報告する。

【対象・方法】

2015年4月から2018年3月までのST-VABを使用した408件と2019年4月から2022年3月までのDBT-VABを使用した450件の計858件を対象とし、それぞれの機器における検査の所要時間について比較検討した。

【結果】

患者入室からポジショニング完了までの平均時間は、ST-VAB：8.3分、DBT-VAB：4.3分。ポジショニング完了からマンモトーム抜去までの平均時間は、ST-VAB：15.6分、DBT-VAB：12.0分。患者入室から退室までの平均時間は、ST-VAB：38.9分、DBT-VAB：31.3分であった。

【考察】

患者入室からポジショニング完了までの時間が平均約3.9分短くなった理由として、受像部がCCDカメラから直接変換方式FPDになったことにより、画質が向上し、淡く不明瞭な石灰化の位置を同定することが容易になったためと考えられる。さらに、DBT-VABでは通常のポジショニングに加え、検側乳房と共に検側上肢も下垂させることができるようになり、胸壁側の病変を描出しやすくなったことも影響していると考えられる。また、ポジショニング完了からマンモトーム抜去までの時間が平均約3.7分短くなった理由として、ST-VABでは2枚のステレオ画像から同じ石灰化を選択して採取位置を決めていたが、DBT-VABではトモシンセシス画像から採取位置を決めることができるようになったことが考えられる。

【結語】

DBT-VABを導入することで検査時間の短縮が可能となり、患者への負担が軽減された。

第32回乳癌検診学会学術総会 浜松 2022年11月11日・12日

網膜外層欠損を伴う中心窩剥離に対し、硝子体手術を行なった2例

山下修人、清澤禄基、熊谷和之、古川真理子
総合上飯田第一病院

【緒言】

網膜外層欠損を伴う中心窩剥離に対する硝子体手術例の報告は少ない。

【症例】

症例1) 77歳男性。5月前から右眼視力低下。2020年4月当科受診時、右視力(0.3)、眼内レンズ眼、眼軸24.1mm、Optical Coherence Tomography(OCT)で後部硝子体剥離、中心窩剥離、200 μ mの網膜外層欠損を認めた。硝子体手術を行い、内境界膜(ILM)を3乳頭径剥離した。術後Subretinal Fluid(SRF)は徐々に改善、術後一年でSRFは消失し、視力(0.9)に改善した。症例2) 81歳女性。8月前より右眼視力低下。2021年11月受診時、右視力(0.05)、眼軸22.1mm、中程度白内障とOCTで後部硝子体剥離、中心

窩剥離、900 μ mの網膜外層欠損を認めた。硝子体白内障同時手術でFovea-sparing ILM peeling(ILMを1乳頭径温存)とSF6ガス置換、術後伏臥位とした。術後1月でMacular Hole(MH)を生じたが、視力(0.2)に改善した。再手術で円孔底色素上皮搔爬術とSF6ガス置換、術後伏臥位とした。再手術後1月でMHは閉鎖し、視力は(0.5)に改善した。

【考察】

網膜外層欠損を伴う中心窩剥離例に対して硝子体手術は有効であった。中心窩外層欠損が大きい症例では、中心のILMをsparingしてもMHを生じる可能性がある。

【利益相反公表基準:該当】

無

【IC:取得】

有

【倫理審査:該当】

無

第76回 日本臨床眼科学会、東京、2022年10月13日～16日

遷延する結膜充血を呈した梅毒性ぶどう膜炎の1例

清澤禄基、山下修人、熊谷和之、古川真理子
総合上飯田第一病院

【目的】

遷延する結膜充血を呈した梅毒性ぶどう膜炎の1例を報告する。

【症例】

79歳、男性。右眼の結膜充血を主訴に受診。急性結膜炎と診断し抗菌薬とステロイド点眼で経過観察したが、緑内障のため約1週間後にステロイド点眼を中断した。点眼開始から約3週間後に右眼に前房蓄膿、毛様充血を認めた。

【所見】

視力は右眼(0.3)、左眼(0.2)で右眼に前眼部、後眼部にぶどう膜炎所見を認めなかったが約3週間後に右眼前房蓄膿、毛様充血を認め右眼視力は手動弁まで低下した。眼底では前房蓄膿と硝子体混濁により透見は困難であった。ぶどう膜炎原因精査目的に採血施行し梅毒血清反応高値のため梅毒性ぶどう膜炎と診断し追加検査目的に愛知医科大学病院へ紹介した。前房水、髄液のポリメラーゼ連鎖反応検査はいずれも陰性であった。神経内科併診し神経学的所見に異常なく、頭蓋内の画像検査では占拠性病変を認めなかった。髄液検査で蛋白数上昇と梅毒トレポネーマ蛍光抗体吸収検査陽性のため無症候性神経梅毒としてセフトリアキソン全身投与と眼症状に対して点眼治療が行われた。3週間後に前眼部症状の改善認め右眼視力(0.3)まで改善したがフルオレセイン蛍光眼底造影で硝子体混濁と網膜血管のleakと血管壁のstainingが疑われ点眼継続で現在も経過観察中であり、徐々に改善傾向である。

【結論】

梅毒感染は特異的眼所見を呈さないためその診断には採血が有効であり、また無症状でも全身合併の考慮が必要である。

第76回 日本臨床眼科学会、東京、2022年10月13日～16日

高齢者てんかんの診かたと対応: 脳神経内科と精神科のクロストーク2

1. 「一過性てんかん性健忘複合症候群 (TEACS)」と「アルツハイマー病類似てんかん性認知障害 (ECI-A)」

鶴飼克行

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

抄録**【目的】**

慢性的な認知障害を認める2種類のてんかん性疾患が存在する。「一過性てんかん性健忘 (TEA)」と「アルツハイマー病 (AD) 類似てんかん性認知障害 (ECI-A)」である。TEAは健忘発作を主症状とする内側側頭葉てんかんで、発作間欠期には特徴的な二つの記憶障害が高率に合併する。「Accelerated long-term forgetting (ALF)」と「Autobiographical amnesia (AbA)」だが、健忘発作が無い初期の段階でも長期間に亘り「ALF/AbAのみ」を認める病態の存在が確認された。この病態をTEAと呼ぶのは矛盾するが、名称が無いことは不合理であり、「一過性てんかん性健忘複合症候群 (TEACS)」と称することを提唱した。TEACSは近時記憶が障害されないため正常とされて見逃される、あるいは認知症と誤診されやすい。ECI-Aも筆者らが命名したてんかん性の病態で、慢性的なAD類似の認知障害を呈するためしばしばADと誤診される。

【方法】

両症候群の代表症例を提示する。現在の「てんかん」の「概念的定義」と「実用的定義」を示し、その問題点を検討・考察する。

【結果】

文字制限の関係上、両症候群の代表的症例の提示は、学会場で披露したい。あるいは、以下の文献を参考にしたい。

Ukai K. et al. A proposal for a new clinical entity: transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS). *Psychogeriatrics* 2021; 21: 920-925.

Ukai K. et al. Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer's disease: a new type of treatable neurocognitive disorder. *Psychogeriatrics* 2021; 21: 686-688.

【考察】

TEACSとECI-Aの認知・記憶障害は、ともに「抗てんかん薬」で著明に改善することから、発作間欠期の神経細胞の異常放電に基づく認知障害である可能性が高いと推定される。TEACSとECI-Aは、てんかん発作を認めない症例が多いが、「てんかん」と診断することは妥当・可能であろうか？会場で議論したい。

第41回 日本認知症学会

第37回 日本老年精神医学会 合同学術集会 東京 2022年11月25～27日

BRAIN & NERVE

第75巻4号：特集「All about Epilepsy」

第8章：てんかん性健忘
epileptic amnesia

鵜飼克行

Katsuyuki Ukai

総合上飯田第一病院 老年精神科

(462-0802 名古屋市中区上飯田北町2-70)

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital
(2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan)

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

(466-8560 名古屋市昭和区鶴舞65)

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine
(65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan)

Correspondence

鵜飼克行

総合上飯田第一病院 老年精神科

462-0802 名古屋市中区上飯田北町2-70

Tel.: 052-991-3111, Fax: 052-981-6879

Email: ukai777@kamiida-hp.jp

Dr. Katsuyuki Ukai, MD, PhD

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital,
2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan

日本語要旨

「てんかん性健忘」の範疇で、認知症高齢者の増加に伴い重要な病態と認識されつつある「一過性てんかん性健忘 (TEA)」、それに高率で合併する「accelerated long-term forgetting (加速的長期健忘)」・「autobiographical amnesia (自伝的健忘)」、さらにTEA症候群の概念を拡張した「一過性てんかん性健忘複合症候群 (TEA complex syndrome; TEACS)」の定義やその意義、もう一つの重要な病態である「アルツハイマー病類似てんかん性認知障害 (epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease; ECI-A)」について、自験例を挙げて解説した。

キーワード

一過性てんかん性健忘、加速的長期健忘、自伝的健忘、一過性てんかん性健忘複合症候群、アルツハイマー病類似てんかん性認知障害

英語要旨

With the increase in the number of elderly people with dementia, the importance of the following two types of epileptic amnesia is becoming increasingly recognized. One is transient epileptic amnesia (TEA), which is known to have a high frequency of complications such as accelerated long-term forgetting and autobiographical amnesia. Furthermore, the definition and significance of the TEA complex syndrome (TEACS), an extension of the TEA concept, is described. The other is epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease (ECI-A), and the definition and characteristics of which are presented along with cases experienced by the author, as well as TEACS.

Key words

transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting, autobiographical amnesia, TEA complex syndrome, epileptic cognitive impairment

発作の無い・新しい「てんかん」の提案-1： アルツハイマー病類似てんかん性認知障害 (Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease : ECI-A)

Proposal of a new type of epilepsy without seizures -1: Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer disease (ECI-A)

鵜飼克行

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

【目的】

医学史上、百年以上の長きに亘り、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、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、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。例えば、アルツハイマー病 (AD) 早期に原因異常蛋白が異常放電や発作を惹起する、てんかん発作が認知障害を更に悪化させる、などである。2009年にItoらは、てんかん発作に至らないsubclinicalな神経細胞の異常放電がADに類似した認知障害を起こすと推測される症例群を報告した。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。「自発性かつ反復性のてんかん発作」があつて初めて「てんかん疾患」と診断される原則は、現在でも一般的なコンセンサスを形成しているようである。この妥当性について検討したい。

【方法】

筆者の物忘れ外来で経験したECI-A症例を提示する。患者・家族の学会報告の同意、当院倫理委員会の承認を得た。匿名性にも配慮した。

【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、既にドネペジルを服用中。当科初診 (X年) 後も同治療を継続したが、認知機能やADLは徐々に悪化した【X+4年のMMSE: 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動症が疑われた。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、癖と思われていた歯ぎしりも消失した。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 (本症例の追加のデータは、下記の文献も参考にしていた)。Ukai K. et al. Epileptic cognitive impairment resembling Alzheimer's disease: a new type of treatable neurocognitive disorder. *Psychogeriatrics* 2021; 21: 686-688)

【考察】

文字制限のため、詳細な症例提示と考察は、学会にて報告したい。

第55回 日本てんかん学会 仙台 2022年9月20日 (火) ~ 22日 (木)

発作の無い・新しい「てんかん」の提案-2：一過性 てんかん性健忘複合症候群 (Transient epileptic amnesia complex syndrome : TEACS)

Proposal of a new type of epilepsy without seizures -2: Transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)

鵜飼克行

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

【目的】

一過性てんかん性健忘 (TEA) を疾患単位 (診断単位) として定義するのであれば、「一過性の健忘発作を主症状とする内側側頭葉てんかんの特殊型」と定義するのが最も妥当であろう。TEAには、極めて特徴的な二つの慢性的な記憶障害が、発作間欠期に高率に合併することが知られている。一つはAccelerated long-term forgetting (ALF: 加速的長期健忘) であり、もう一つはAutobiographical amnesia (AbA: 自伝的健忘) である。しかし、TEAの主症状である一過性健忘発作が (他型のてんかん発作も)、ALF/AbAから大きく遅れて発現するケースや、全く認められないケースも存在する。筆者らはこれらを「TEA複合症候群 (TEACS)」と定義し、新しい診断単位として「臨床診断基準」も発表した。しかし、この病態 (TEACS) の存在は、医療界に広く認められたとは言い難い。「自発性かつ反復性のてんかん発作」があつて初めて「てんかん疾患」と診断される原則は、現在でも一般的なコンセンサスを形成しているようである。この妥当性について検討する。

【方法】

筆者の物忘れ外来で経験したTEACS症例と文献症例を幾つか提示する。患者・家族の学会報告の同意、当院倫理委員会の承認を得た。匿名性にも

配慮した。

【結果】

文字数制限のため、詳細な症例提示は学会にて報告したい(または下記文献を参考に願いたい。Ukai K. et al. A proposal for a new clinical entity: transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS). Psychogeriatrics 2021; 21: 920-925)

【考察】

一般的に、てんかんの診断には、少なくとも1回以上のてんかん発作が認められることが必要とされる。しかし、最近の実用的診断基準では、明らかでないてんかん発作が認められない場合でも、てんかん症候群の証拠があれば「てんかん」と診断するとされている。明らかな健忘発作や他型のてんかん発作が確認できないTEACSのような症例であっても、その病態がてんかん性機序によることが明らか場合には、てんかんとして診断・治療すべきであろう。てんかんの本質的な定義の構築に向けて、なお一層の奮闘努力が要求されていると思われる。

第55回 日本てんかん学会 仙台 2022年9月20日(火)～22日(木)

IgG4関連疾患群の大脳実質への影響と病態及び臨床症状についての文献検討：新しい治療可能な症状性認知障害

Possible relationship between IgG4-related diseases and their cerebral parenchymal lesions: A new type of treatable symptomatic neurocognitive disorder

鶴飼克行^{1, 2}

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

【目的】

IgG4関連疾患(IgG4-related disease; IgG4-RD)とは、全身の諸臓器にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認める原因不明の疾患である。罹患臓器群としては、①肝・胆管、②涙腺・唾液腺の、二つが多いが、他にも腎、肺、後腹膜、心・大動脈、甲状腺、下垂体、硬膜、末梢神経など、多岐にわたる。臨床的には、血中IgG4高値に加え、全身の各臓器が同時または異時に、腫大・肥厚・腫瘍形成・線維化などをきたす。治療としては、ステロイドが著効するが、中止すると再燃率が高い。IgG4関連疾患の中樞神経系における病理・病態について、疾患の発症頻度の低さやアプローチの困難さから、文献はほとんどない。

【方法】

演者の「物忘れ専門外来」で経験したIgG4-RDの2症例での頭部MRI(特に、FLAIR画像とT2*画像)の経時的変化を検討する。さらに、IgG4-RD症例における中樞神経系での病理学的記載のある文献を調査して、それらの病理・病態についての考察を行う。なお、両患者・家族から、学会報告と論文の同意を得ている。また、当院(総合上飯田第一病院)の倫理委員会から、本症例報告および調査検討の承認を得ている。

【結果】

IgG4-RD症例における中樞神経系での病理学的記載のある文献は、演者の調べ得た限りでは、4報告のみであった。文字数制限の関係から、自験症例の具体的特徴および文献調査結果の詳細は、学術総会の会場で披露したい。

【考察】

IgG4-RD自験症例患者の頭部MRIの経時的変化および文献の検討から、大脳実質での病理病態について、以下の考察を得た。1) IgG4-RDは、まれに硬膜・軟膜炎を発症することがあり、さらに大脳実質も侵すことがある。2) 大脳実質を侵す場合、脳小型血管炎を伴う場合と伴わない場合がある。3) 大脳実質は、脳小型血管の破綻による脳微小出血(cerebral microbleeds; CMB)による直接的器質的障害も受ける可能性がある。4) IgG4-RDに関連するCMBの発生は仮説の段階であり、その予防や治療は検討されていない。この仮説の検証と、予防法・治療法の開発が期待される。5) IgG4-RDは、新しく認識すべき、治療可能な認知障害性疾患であると推定される。

第118回 日本精神神経学会 福岡

レビー小体型認知症における新しい精神現象概念の提案：「夢うつ現象」について

鶴飼克行
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

抄録

【目的】

レビー小体型認知症(DLB)患者は、様々な身体症状・精神症状・行動症状(行動異常)を呈する。例えば、身体症状としては、パーキンソンズム・嗅覚障害・失神・疼痛、精神症状としては幻覚・妄想・誤認・うつ、行動症状としてはREM睡眠行動障害(RBD)・自殺企図・妄想や誤認に基づく異常行動などである。これらの症状の多くは、指標的バイオマーカーと共に、臨床診断基準でも採用されている。筆者は当科を受診した多くのDLB症例で、DLBに特徴的と思われる「精神現象」を経験した。この精神現象について報告し考察する。

【方法】

当科で経験したDLB症例で、上記の精神現象を呈した症例をいくつか提示する。

【倫理的配慮】

患者・家族の学会報告および論文の同意、当院倫理委員会の承認を得た。匿名性にも配慮した。

【結果】【考察】

その「精神現象」とは、DLB患者が睡眠から覚醒した後に、睡眠中に見ていた「夢の世界」の出来事が、未だに「現実の世界」でも継続しているような錯覚に陥り、「夢の世界」での行動を「現実の世界」でも取り続ける現象である。患者本人はこれを後々まで良く記憶しており、診察時にも「夢なのか、現実なのか、分からない。今でも自信がない」などと訴える共通性がある。筆者はこの臨床症状を、RBDとは異なる症状として捉えて、「夢うつ現象(dreamy phenomenon)」と称している。RBDは睡眠中の異常行動であり、夢内容と一致した寝言や体動を呈する。同伴者が患者を起こして、夢内容を聞くことにより、それを確認できる。患者本人も「ああ、夢だったのか」と認識可能である。この「夢うつ現象」の具体的詳細と発症頻度については、当日の学会場で発表したい。

第41回 日本認知症学会

第37回 日本老年精神医学会 合同学術集会 東京 2022年11月25～27日

「レビー小体型認知症」疾患概念の確立における小阪憲司の業績について：文献調査報告

鶴飼克行
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

抄録

【目的】

現在、「レビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies: DLB)」あるいは「レビー小体病(Lewy Body Disease: LBD)」と呼ばれている神経変性性疾患は、我が国の精神神経科医・小阪憲司による1976年以降の一連の論文によって提言・確立されたと言っている。その一方で、現在に至るまでに、小阪以外の多くの医師・医学研究者らの奮闘の連続が存在しており、それらの果実が現在の「DLB/LBD概念」とも言える。この奮闘の歴史は古く、たとえば、レビー小体(αシヌクレイン)が黒質に蓄積して、震動・筋固縮・振戦などの運動症状を惹起する「パーキンソン病(Parkinson disease: PD)」の初の症例報告(「An essay on the shaking palsy」)は、1817年である。また、後に「レビー小体」と呼ばれるようになった神経細胞内封入体が、PD患者のマイネルト基底核と迷走神経背側核で、医学史上初めて発見され、論文(「Paralysis agitans」)に記載されたのは、1912年である。この封入体が「レビー小体(corpus de Lewy)」と命名されたのは、1919年である。これらの奮闘から始まり、「DLB/LBD概念」の確立に至る「歴史の流れ」を、小阪憲司の論文や著作、関連する他の医師・研究者らの論文を基にして検討・考察し、発表を試みたい。

【方法】

入手可能なPD・レビー小体・DLB・LBDなどの論文を調査・検討・整理する。

【倫理的配慮】

歴史上の人物以外の個人情報を取り扱わない。

【結果】

具体的な内容については、資料と共に、当日の学会場で発表したい。

【考察】

小阪憲司のDLB/LBDに関する業績を考察し、振り返る機会としたい。

第41回 日本認知症学会

第37回 日本老年精神医学会 合同学術集会 東京 2022年11月25～27日

「進行性強皮症」は、認知障害やパーキンソンズムを惹起し得るか?：文献調査報告

鶴飼克行
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

抄録**【目的】**

脳内に石灰化が生じる原因は多岐にわたる。例えば、外傷・感染症・脳腫瘍・副甲状腺疾患・遺伝性疾患 (Down症候群・Cockayne症候群・Aicardi-Goutières症候群等)・膠原病などで生じ得る。また、左右対称性に大脳基底核・小脳歯状核に生じ、古くは「Fahr病」と呼ばれてきた原因不詳の脳内石灰化症もあるが、近年では「特異性基底核石灰化症 (IBGC)」と呼ばれることが多い。最近、IBGCの原因遺伝子が相次いで発見されており、それらは家族性IBGC (FIBGC)、あるいは「原発性家族性脳石灰化症 (PFBC)」と呼ばれる。また、Fahr-typeの石灰化と側頭葉萎縮を特徴とする「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNIC: 小阪・柴山病)」とIBGCの関連性も注目されている。今回、限局型の「進行性強皮症 (SSc) (いわゆるCREST症候群)」を合併した認知障害の症例を経験したので、SScは認知障害やパーキンソンニズムを惹起する要因となり得るのか、文献的検討を試みる。

【方法】

当科で経験したSSc症例を提示するとともに、認知・神経機能について記載のあるSSc症例の文献を探索・検討する。

【倫理的配慮】

患者・家族の学会報告および論文の同意、当院倫理委員会の承認を得た。匿名性にも配慮した。

【結果】【考察】

症例Aは70歳代の女性。主訴は物忘れ。頭部CTで、ほぼ対称性に尾状核・内包・視床・放射線冠・橋の石灰化 (糸屑様・微細石灰化の集合様)が目立ち、IBGCに特徴的なレンズ核・歯状核の石灰化は少量であった。この症例Aの詳細は会場にて披露する。また、もう一つの別のSSc症例Bについても、条件が整えば、臨床所見を会場で報告する。さらに、SSc症例の文献的調査の結果も会場で報告したい。

第41回 日本認知症学会

第37回 日本老年精神医学会 合同学術集会 東京 2022年11月25～27日

「IgG4関連疾患」は、脳器質性障害や認知障害を惹起し得るか? : 文献調査報告

鶴岡克行

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

抄録**【目的】**

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) とは、全身の諸臓器にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認める原因不明の疾患である。罹患臓器群としては、①膵・胆管、②涙腺・唾液腺の、二つが多いが、他にも腎、肺、後腹膜、心・大動脈、甲状腺、下垂体、硬膜、末梢神経など、多岐にわたる。臨床的には、血中IgG4高値に加え、全身の各臓器が同時または異時性に、腫大・肥厚・腫瘍形成・線維化などをきたす。治療としては、ステロイドが著効するが、中止すると再燃率が高い。IgG4関連疾患の中枢神経系における病理・病態について、疾患の発症頻度の低さやアプローチの困難さから、文献はほとんどない。また、認知機能への影響もほとんど評価されていない。

【方法】

演者の「物忘れ専門外来」で経験したIgG4-RDの2症例での頭部MRI (特に、FLAIR画像とT2*画像)の経時的変化を検討する。また、IgG4-RD症例における中枢神経系での病理学的記載のある文献を調査して、それらの病理・病態についての考察を行う。さらに、文献調査によって、IgG4-RDが認知機能にも影響を与えるか、明らかにしたい。

【倫理的配慮】

両患者・家族から、学会報告と論文の同意を得ている。また、当院 (総合上飯田第一病院) の倫理委員会から、本症例報告および調査検討の承認を得ている。

【結果】【考察】

IgG4-RD症例における中枢神経系での病理学的記載のある文献は、演者の調べ得た限りでは、4報告のみであった。文字数制限の関係から、自験症例の具体的特徴および文献調査結果の詳細は、学術総会の会場にて披露する。また、認知機能に与える影響についての文献調査結果も、学術総会の会場にて披露したい。

第41回 日本認知症学会

第37回 日本老年精神医学会 合同学術集会 東京 2022年11月25～27日

消化器がん患者における術後 Phase angle低下の予測因子に関する探索的研究

柳澤卓也¹⁾、立松典篤²⁾、右高沙妃¹⁾、安田尚太郎¹⁾、杉浦英志²⁾

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

名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻

【目的】

消化器がん患者において、術後Phase angle (PhA)低下の予測因子を探索すること。

【方法】

研究デザインは縦断的観察研究とした。対象は2019年1月から2022年1月までに手術を実施した大腸・胃がん患者の内、本研究の参加に同意が得られた症例とした。除外基準は、1) 術前にて自立歩行困難であった者、2) 術前にて認知機能低下を認めた者、3) 重複がんの者、4) 緩和的手術・試験開腹術が施行された者、5) 病理検査結果にて原発癌が否定された者、6) 欠損値があった者とした。PhAの測定は体組成計Inbody S10 (Inbody Japan Inc)を用いて術前と術後1週に実施し、アウトカムであるPhA変化率 [(術前PhA - 術後PhA) / 術前PhA × 100 (%)]を算出した。加えて、術前にはAWGS2019の基準に基づいてサルコペニアの有無を判定し、運動耐容性の指標として6-minute walk distance (6MWD)を測定した。人口統計学的変数や血液データ、手術関連因子等の対象者情報は電子カルテより採取した。統計解析にはEZR ver. 1.40を用い、有意水準は5%とした。術前と術後1週のPhAの差の検定にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。また、PhA変化率を予測する因子の探索を目的に、PhA変化率を従属変数、術前因子と術中因子を独立変数とした単回帰分析を実施後、単回帰分析でp<0.05未満の変数を独立変数、先行研究の結果や医学的知見を考慮していくつかの変数を調整変数として投入した重回帰分析を実施した。重回帰分析の残差の正規性は解析時に出力されたプロットから視覚的に確認した。

【結果】

対象者128例中、除外基準に該当した29例を除外した99例を解析対象とした。PhA (中央値 [四分位範囲])は術前で5.3 [4.7, 5.9]°、術後1週で5.3 [4.7, 6.0]°であり、手術前後で有意な差は認めなかった。単回帰分析の結果、PhA変化率に関連する因子の候補として術前Prognostic Nutrition Index、術前貧血の有無、術前6MWDが抽出され、上記の変数に年齢、性別、BMI、がん種、がん進行度、術式、術前PhAを調整変数として加えた重回帰分析の結果、術前6MWD ($\beta=0.25$, $p=0.02$)が独立してPhA変化率と関連する因子として抽出された。

【考察】

本研究の結果より、手術前後のPhA変化率に関連する因子として術前6MWDが抽出された。高齢者を対象とした研究において、PhAは炎症マーカーや酸化ストレスマーカーと関連すること、外科手術を含むあらゆる外傷は酸化ストレス増大の要因となることが示されており、PhAが酸化ストレスの指標となる可能性が示唆されている。さらに、高齢者において運動耐容性と酸化ストレスマーカーとの関連も報告されている。以上のことから、術後の短期的なPhA低下は手術による酸化ストレスの増大を反映しており、術前の運動耐容性が高い患者では術後の酸化ストレスの増大が抑制された可能性が考えられた。

【結論】

消化器がん患者において、術前6MWDは術前後のPhA変化を予測できる可能性が示唆された。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院倫理委員会、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施し、対象者には紙面を用いて説明し同意を得た。

第5回日本がん・リンパ浮腫理学療法研究会学術大会 福岡 2022.10.29

認知機能低下を認める高齢者に対する訪問リハビリでの在宅療養の援助

松岡友絵¹⁾、玉木聡¹⁾

1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

【目的】

入院を契機に環境の変化や身体機能の低下から認知症の悪化を認める高齢者は多い。今回、軽度認知症の疑いがあり、約7ヶ月の間に3度の入院退院を繰り返した事例に対し、訪問リハビリとして在宅療養の援助に関わった経過を報告する。

【方法】

事例は70代女性、夫と2人暮らし。1度目はX月に腰椎圧迫骨折で入院、2度目はX+6月に大腿骨頸部骨折にて人工骨頭置換術を施行し、1ヶ月後退院となったが、退院翌日に人工骨頭脱臼により、3度目の入院となった。訪問リハビリは1度目の退院後3ヶ月間と3度目の退院後に介入した。認知機能と生活機能についてはDASC-21を用いて、1度目と3度目の退院後にそれぞれ実施した。

【結果】

初回のDASC-21は37/84点と軽度認知症を認めたが独歩自立であり、ADLも自立していた。再評価時のDASC-21は46点と中等度認知症を認め、独歩自立は維持したが、股関節外転装置の装着が必要となり、ADLの一部介助を要した。生活機能では、薬の紛失や問題解決能力の低下を認めていたが、再評価時は加えてIADLの低下がみられた。また、食欲や外出意欲の

低下を認め、閉じこもり傾向となった。訪問リハビリでは環境調整や他職種との連携を図り、包括的な支援を行った。また、精神賦活として屋外歩行や交換日記などに取り組んだ。

【考察】

初回介入時より本事例に対して訪問リハビリを含め包括的な支援を継続してきたことで在宅療養を維持できていると考える。しかし、人工骨頭挿入によりADLの介助が必要となり、加えて装具のストレスやそれに伴う活動量の低下が認知症進行を助長しIADLの低下も招いていると考えられる。現在も本事例への支援は継続中のため、今後の支援方法がさらなる認知症進行の予防に重要であると考えられる。

【倫理的配慮】

発表に際して本事例と家族に概要と目的、個人情報保護に留意することを口頭にて説明し同意を得た。

第11回日本認知症予防学会学術集会 福岡 2022.9.23

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

玉木聡¹⁾、上村智子²⁾、井上あさひ¹⁾、長谷川文¹⁾

- 1) 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分かってきた。

【目的】

演者らは、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、術後の機能予後への影響を調べる研究を行っている。本調査では、その研究の初期のデータで観察期間を終えた事例をレビューし、研究結果の傾向を調べることとした。

【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、術後1、3、6、12ヶ月後の歩行能力を骨折前と比較した。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。歩行能力は修正Barthel Indexの移動項目で調べた。なお、本研究は、信州大学医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ている。本報告では、2022年1月末までに観察期間を完了した事例を分析対象とした。

【結果】

対象者は8名。性別はすべて女性で、平均年齢86歳(±4.14)。骨折部位は頸部3名と転子部5名であった。全員が、骨折前の歩行は自立であった。術後1～12ヶ月の間に歩行能力が自立まで回復した人が4名であった。4名の骨折前の認知症は、無し2名、軽度2名であった。周術期せん妄は、無しが3名、有りが1名であった。せん妄を認めた1名は、術後3日目にはせん妄が消失した。この事例は、骨折前に軽度認知症の状態であった。一方で、歩行能力が悪化した4名中3名が車椅子全介助になった。3名全員が骨折前から軽度認知症を認め、周術期せん妄は無かったものの、1名は肝性脳症を発症し、2名は転倒を繰り返し、歩行不可になった。残りの1名は、骨折前の認知症が中等度で、周術期せん妄が術後7日目まで遷延していた。最終的に、最小限の介助での歩行となった。

【考察】

本調査の結果では、自立歩行の高齢者で、骨折前と同水準まで歩行が回復した4名には、認知症は無いが、あっても軽度であり、周術期せん妄があったとしても、短期で消失していた。一方で、1年以内には骨折前の自立歩行の状態に至らなかった4名の歩行悪化の原因は、併存疾患の発症や転倒、周術期せん妄の遷延であった。また、中等度認知症のあった事例では、周術期せん妄や併存疾患の発症・重症化予防、および転倒予防が歩行能力の回復に重要であることが示唆された。骨折前の認知症重症度と周術期せん妄には、関連性がみられたが、これらについては事例を増やして検証する必要があると思われる。

第56回日本作業療法学会 京都 2022.9.17

大腿骨近位部骨折を呈した高齢者の退院支援とその後の在宅生活において

池田裕基¹⁾、玉木聡¹⁾、長谷川文¹⁾

- 1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

【序論・目的】

高齢者の転倒の原因には高齢者が抱える内的要因と環境などの外的要因の問題が多く見られる。今回我々は、退院後の在宅生活を安全に生活するために、退院前訪問指導時と退院後の家屋調査時の住環境との相違について、若干の知見を得たので報告する。

【方法】

事例は左大腿骨頸部骨折を呈した83才の女性。退院前訪問指導にて住環境整備を行い、退院後の在宅生活において、住環境整備が妥当であるか確認するため家屋調査を行った。家屋調査では、Westmead Home Safety Assessment ver.Japanese (WeHSA-J) を用いた。WeHSA-JはOTが当該高齢者と自宅内を移動しながら、72項目の転倒ハザードの有無およびハザード内容(選択肢あり)を評価するツールである。尚、倫理的配慮として、対象者とその家族に対し、本研究の趣旨を説明し、報告の同意を得た。

【結果】

退院前訪問指導で問題となった箇所は、「玄関・居室・浴室・トイレ・床面」であった。これらは、家屋改修などを行い、安全に生活ができるよう整備を行った。退院3週間後の家屋調査では、退院前に行った住環境整備は特に問題なかったが、WeHSA-Jでは4項目(①トイレの手すり、②浴室の場所、③トイレの場所、④床と床の敷物)に転倒ハザードを認めた。

【考察】

本事例は、退院前に行った住環境整備により、安全に生活できるよう家屋改修などを行い、在宅生活へ移行となった。しかし、退院後の家屋調査では、新たに転倒の危険性を伴う住環境が分かった。そのため、入院前の生活を目標としつつ、事例の状態に応じて、転倒の危険性を評価し、生活空間を狭小化することも重要ではないかと考えられた。また、このようにWeHSA-Jを用いることで、項目別に評価が可能であり、その場で本人・家族に助言できるという利点があると考えられ、WeHSA-Jの有効性が示唆された。

第30回愛知県作業療法学会 愛知 2022.5.21～6.5までWeb配信

認知機能低下した外来患者に対する左上肢ADL参加拡大に向けた取り組み

木村圭佑¹⁾、玉木聡¹⁾、長谷川文¹⁾、木全千佳¹⁾

- 1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

【序論・目的】

ADL訓練等は認知症が進行するにしたがって、介入が難しくなるとされている。加えて、外来リハビリにおいては家族の協力が必要となり改善は難航する。

今回、左上腕骨近位端骨折を受傷後、認知機能低下により日常生活内での左上肢の参加が低下し、生活のしづらさを感じている症例を外来リハビリにおいて担当した。長期的に身体機能改善を目的に実施したが、身体機能とADLの改善は僅かしかみられなかった。そのような本症例に対して、ADL訓練を取り入れ左上肢の参加拡大を目標に介入したので報告する。

【方法】

症例は80代女性。左上腕骨近位端骨折を受傷し、骨接合術を施行。ADLは自立、週1回の外来リハビリに通院している。

認知機能評価としてHDS-R、MMSEを実施した。また、本人が困っているADLを抽出するために、カナダ作業遂行測定(COPM)を使用した。本人と長女に回答してもらい「更衣動作」が抽出されたためリハビリに取り入れた。更衣動作練習では左上肢の使用を促す声掛けと鏡を用いて動作確認をした。変化の指標として更衣時間を測定した。また、長女に自主練習と左上肢の使用を促す声掛けの協力を依頼した。

【倫理的配慮】

長女に説明し、同意を得て実施した。

【結果】

HDS-R11/30点、MMSE13/30点であり、中等度認知機能低下、指示理解能力低下がみられた。COPMでは更衣動作の点数に変化はなかった。更衣練習では以前よりも左上肢の参加頻度が僅かに向上し、意欲的な発言はみられ始めたが更衣時間に大きな変化はみられなかった。長女への協力依頼でも「以前と変わっていない」と日常生活内での左上肢の参加拡大もみられなかった。

【考察】

今後更なる改善を図るためには、中等度認知機能低下、週1回の外来リハビリでは限界があるのではないかと考えられる。僅かに見られた変化を維持するためにも左上肢の運動を継続する必要があると考えられる。

第30回愛知県作業療法学会 愛知 2022.5.21～6.5までWeb配信

転倒リスクのある高齢者のコロナ禍における退院支援の経験 —転倒予防のための住まいのチェックリストの使用—

林咲子¹⁾、玉木聡¹⁾、長谷川文¹⁾

1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

【背景】

新型コロナウイルス感染拡大により、当院では退院前訪問指導等の実施が制限された。そのため退院時の住環境整備では、OTによる観察評価ができない状況が続いた。今回、転倒リスクのある高齢者の退院支援において、児玉ら(2005)が作成した「転倒予防のための住まいのチェックリスト」を用いた介入を経験したため報告する。

【方法】

事例は72歳女性、診断名は胸腰椎圧迫骨折。物を拾う際に腰痛が出現し体動困難となった。入院前はマンション3階にて夫・長女・孫と4人暮らし、屋内伝い歩きでADL自立であった。

OT評価ではMMSE-J、BI、FBS等を行い、住環境については、上述のチェックリストを用いて本人と家族にチェックしてもらった。これは8大項目・76小項目からなり、該当項目が多いほど転倒リスクのある箇所が多いことになる。全該当項目について改善点を本人と家族へ提案した。

尚、本報告にあたり本人・家族の同意を得た。

【結果】

初期評価はMMSE-J23点、BI20点、FBS33/48点、起居は軽介助、起立は支持物使用、移動は歩行器歩行監視。チェックリストは本人が10項目、長女が5項目を該当とし、OTが1項目を加え、計14小項目が該当した。

入院3週間後の退院時にはBI60点、FBS38/48点、伝い歩きが自立となった。退院1ヶ月後に本人と長女に行った調査では、腰痛悪化により退院後1週間程度ベッド上の生活となり、退院3週間後にはベッドからの起立時に転倒したことが分かった。提案に対しては、該当項目については全て取り組んだとのことであった。

【考察】

今回、事例と家族で住宅内の転倒リスクの認識に差があることが分かった。また転倒リスクのある項目を確認し、書面と口頭で提案するのみでは退院後の転倒を防ぐことは難しい可能性がある。よって、コロナ禍における退院支援は退院後のフォローアップが一層重要と考える。

第30回愛知県作業療法学会 愛知 2022.5.21～6.5までWeb配信

軽度認知機能低下を呈した 高齢者の退院前後の支援について

野崎めい¹⁾、玉木聡¹⁾、道下俊¹⁾、松岡友絵¹⁾

1) 総合上飯田第一病院リハビリテーション科

【序論】

軽度認知機能の低下を呈した高齢者の退院前後の支援は退院後の生活を視野に入れた情報収集と各専門性を活かしたアプローチが重要といわれている。また、OTは入院前後の患者のADL能力を知り予後予測を立て、環境との適合性をみて指導する役割がある。今回我々は、退院後に訪問指導をした結果、退院前の予想と相違があった事例を経験したため若干の考察を加えて報告する。

【事例】

事例は70代女性、診断名は腰椎圧迫骨折、認知機能はMMSE-J21/30点であった。入院前は屋内歩行器・伝い歩き自立。ADL・IADLは夫の協力と訪問介護を利用し実施していた。服薬は本人管理不十分との情報があった。

【方法】

作業療法は疼痛に合わせてADL動作訓練や歩行訓練を行った。入院中に自己行動等の認知機能低下が疑われる行動がみられた。退院前指導として移動手段は歩行器・伝い歩きを夫の見守りにて行うこと、服薬管理は夫が飲み忘れをチェックするなど夫への協力を依頼した。退院3週間後に訪問指導を行い実際の生活を確認した。倫理的配慮として、事例・家族に本研究の趣旨を説明し承諾を得た。

【結果】

退院後の生活では移動手段は見守りなしでの伝い歩き・独歩、服薬管理は内服薬の保管場所から内服薬が紛失するなど事例・夫ともに不十分であり、退院前の予想と相違があった。

【考察】

退院前指導との相違があった理由として、事例は軽度認知機能低下を呈しており自己の移動能力を過大評価したことや、夫の認知機能低下による管理不足が影響したと考える。このように、患者の認知機能に合わせた介入、

介助者の認知機能も踏まえた支援の必要性が示唆された。

【まとめ】

退院前指導に加え退院後も生活状況を再評価し、必要な地域資源へ繋げることで、住み慣れた環境で暮らし続けるための地域包括ケアシステムを活かしていくことができる。

第30回愛知県作業療法学会 愛知 2022.5.21～6.5までWeb配信

新型コロナウイルスワクチン接種に伴う 腋窩リンパ節の検討

間瀬実香、窪田智行、雄谷純子、後藤亜裕美、徳永真衣¹⁾

1) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 検査部

抄録

【はじめに】

感染対策として新型コロナウイルスに対するワクチン接種が進んでおり、接種後の副反応として倦怠感や頭痛、発熱などのほかに腋窩リンパ節腫大が見られることが報告されている。今回、症状の有無に関わらず当院乳腺外科・検診を受診した患者に対し超音波検査にて腋窩リンパ節の大きさ、性状等を検討した。

【対象と方法】

対象は2021年9月から11月上旬までに乳腺外科・検診を受診した247名(平均年齢54.9才)。検査時に接種歴・部位などの問診をし、接種から1週間後、2週間後、4週間後、5～10週間後に分類しワクチン接種側の片側性腋窩リンパ節腫大の有無、リンパ節皮質の肥厚、リンパ節門の有無、大きさ、縦横比等の検討をした。また、ワクチン接種側のリンパ節腫大を認め経過観察をした症例を報告する。

【結果】

接種側の片側性リンパ節腫大をワクチン接種から1週間後では100%、2週間後50%、4週間後60%、5～10週間後40%認めた。また、接種後1～2週間では約50%にリンパ節皮質の肥厚を認め、接種から経過時間がたつにつれて皮質の肥厚率は低下した。

【症例】

30歳、女性、右腋窩に違和感がありコロナワクチン接種2週間後に乳腺外科を受診した。両乳腺に明らかな異常所見は認めず、右腋窩部にリンパ節門が消失し皮質が肥厚した円形なリンパ節を多数認めた。細胞診検査を実施し反応性リンパ節を考える所見であった。3か月後再度超音波検査を実施したところ、右腋窩にはリンパ節皮質の肥厚のない扁平な小さなリンパ節を1個認めるのみで多くのリンパ節は消失していた。

【考察】

日本乳癌検診学会では「検診としてのマンモグラフィや超音波検査はワクチン接種前に施行するか、接種後少なくとも6～10週間の間隔を置いて施行することが望ましい」としている。今回の結果、症例からもこの基準は妥当であると考えられた。しかし、今のところワクチンの副反応として腋窩リンパ節腫大があることを知らずに病院受診をしたり、ワクチン接種後に期間を開けずに検診を受診することも多い。超音波画像だけで反応性リンパ節腫大と転移性リンパ節腫大を鑑別するのが困難な場合もあり、不要な検査を減らすためにも超音波検査時にワクチン接種歴や接種部位を確認することは重要であると考えられる。

発表

第48回 日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会 名古屋 2022年4月24日

うっ血性心不全をきたし緊急入院を要した 維持血液透析患者の体組成計の水分推移を 測定しえた一例

水谷友也¹⁾、須崎昂¹⁾、宮尾彩乃²⁾、小林倫江³⁾、和田康子³⁾、梶谷幸代³⁾、澤田里美³⁾、浦啓規⁴⁾、三浦直人⁵⁾、加藤優⁵⁾

- 1) 総合上飯田第一病院 臨床工学科
- 2) 上飯田クリニック リハビリテーション科
- 3) 上飯田クリニック 看護部
- 4) 本部 経営企画部
- 5) 上飯田クリニック 腎臓内科

【症例】

66歳男性

【既往歴】

糖尿病発症時期不明。36歳時高血圧症、49歳時十二指腸潰瘍、52歳時2007年3月12日呼吸困難、視力障害にて他院にて血液透析を導入。

【現病歴】

2007年3月26日に当院紹介、以後月水金夜間コースにて維持血液透析を施行。2021年6月7日曜朝より息苦しさを自覚されていたが、徐々に症状の増悪を認め午後4時早めに来院。

【来院時所見・経過】

身長176.2cm、基礎体重66.5kgより+3.9kg、胸部X線にて胸水貯留、肺うっ血像、低酸素血症 (SAT87.2%) のため総合病院へ搬送。搬送後から3日間除水され11日に退院となった。基礎体重66.5kg → 63.0kg (-3.5kg)。入院前後の体組成計の推移では体水分量 (TBW) は38L → 35L、細胞外水分量 (ECW) 17.2L → 15.6L、細胞外水分比 (ECW/TBW) 45.4% → 44.0%、体重66.4kg → 62.7kg、BMI は21.4 → 20.2に推移した。また心エコーにて中等症の大動脈弁狭窄症が認められた。

【考察】

当院において基礎体重の設定は、心胸郭比、心房性ナトリウム利尿ペプチド (HANP)、体組成計を参考に決定している。本症例においては、経時的にみるとTBWの増加傾向が維持血液透析患者のうっ血性心不全の予測に有用であったと考えられた。

【参考文献】

社団法人日本透析医学会、血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン、2011

発表

第12回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会 (岡山) (オンデマンド配信) 2022.4.11 ~ 4.28

【目標】

看護・介護指導の基本となるパンフレットを運用することで統一した退院指導をするとともに担当スタッフの負担を減らす。

【介入方法と結果】

29名の病棟スタッフ (看護師、介護福祉士) に対して、看護・介護指導についてのアンケートを作成前と作成後に実施。作成されたパンフレットは活用出来るとの回答が86%で多数であった。

【考察】

事前のアンケートの結果で看護・介護が退院指導に困っていることを中心に、必要と考える項目をパンフレットに入れ作成し運用を行った。その結果、基本のパンフレットを使用する事で、スタッフの負担軽減と指導の統一が図れる見込みが来た。和田らは、「[回復期リハビリテーション看護師は、従来の退院指導だけでなく、より幅広い知識と視野をもち、患者を生活者としてとらえる必要がある。]と述べている。指導の個性性を発揮する為には、患者を生活者として捉え、退院後のイメージが共有出来るよう今後も継続して作成・修正が必要と考える。

【引用文献】

1) 和田玲編集：疾患ごとの看護実践がみえる回復期リハビリデジーズ 学研メディカル秀潤社 P350 2015年

発表 リハビリテーション・ケア合同研究大会[苫小牧2022] (北海道) 2022.10.1

入浴カンファレンスで多職種連携を図る ～病棟へアンケート調査～

高田結以¹⁾、喜多彩夏¹⁾、西川起代香¹⁾、長谷川裕士¹⁾、栗田佳紀¹⁾

1) 上飯田リハビリテーション病院

【はじめに】

している入浴動作とできる入浴動作の乖離を減らすために、当院では病棟の看護師と介護士で入浴カンファレンス (以下、入浴CF) を行っていたが、作業療法士と理学療法士 (以下、リハ) は参加しないため、問題点の列挙や改善を図りにくい課題があった。

【方法】

多職種連携を図るため、リハが入浴CFに参加し、入浴動作の注意事項やできる能力などについて病棟と情報共有を図った。リハが入浴CFに参加して約1ヶ月後に、病棟に対してリハが参加したことで、改善した点や情報共有の課題点について無記名でアンケートを実施した。

【結果】

回収率は全体で74% (看護師は62%、介護士は100%) だった。リハの参加は必要かについては、全員が必要であると回答した。リハの参加で入浴動作が変化したかについては看護師および介護士ともに8割が改善したと回答した。できる能力を評価するリハの情報が必要、情報共有しやすくなった、している入浴動作の自立レベルへの移行はスムーズになったという意見が挙がったが、認知症などの患者に対してはできる能力が発揮できないときがあるなど今後の課題が挙がった。

【考察】

入浴CFにリハが参加することで、している入浴動作の向上や多職種連携を図ることができた。ただし、できる能力が発揮できない場合の介助については情報伝達を見直す必要がある。今後も、多職種連携を積極的に図って行き、入浴動作の向上に繋げて行きたい。

リハビリテーション・ケア合同研究大会 苫小牧 2022.9.30-10.1

退院における患者様、ご家族様への看護・介護指導 ～コロナ禍における現状と課題～

山田祐輝¹⁾、三輪義政¹⁾、濱本利恵子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 看護部

抄録

【はじめに】

コロナの終息が見えてこない中、当院では、面会や外出・外泊が制限され、患者と家族は自宅での生活のイメージが難しい中、退院する形になってしまっている現状がある。担当スタッフは、患者、家族にイメージできるよう対応しているがそれぞれの負担が大きく方法も様々なため、改善出来ないかと考え、基本となる退院指導パンフレット (以下パンフレット) を作成したため報告する。