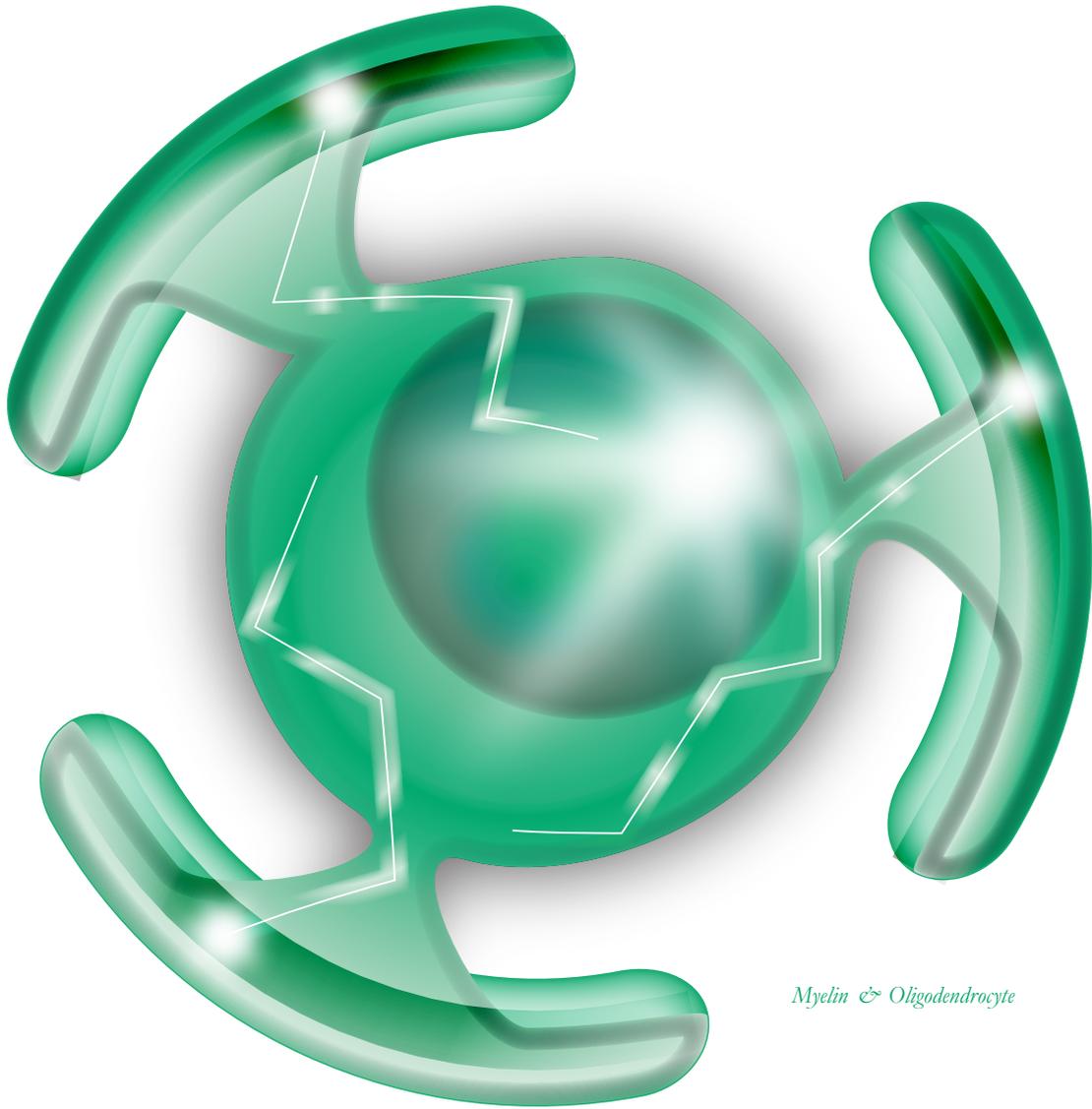


# ビオス bios

VOL.28-I

2023

MAR.



*Myelin & Oligodendrocyte*

## Contents

- 1 **Interview**  
春日雅人先生に聴く  
「『第31回日本医学会総会2023東京』  
開催に向けて」
- 3 **Perspective**  
「糖尿病患者のシックデイ対策」  
及川洋一、島田 朗
- 7 **Key Word**  
「マルトリートメント(マルトリ)子どもの  
こころと脳の発達」  
友田明美
- 9 **EBM Update**  
「再発または難治性のびまん性大細胞型  
B細胞リンパ腫に対するGlofitamab」  
「早期アルツハイマー病に対するLecanemab」  
北村 聖
- 11 **B's View**  
「不眠障害の治療用アプリの薬事承認にめど、  
焦点は保険診療の扱い」

## 春日雅人先生に聴く

朝日生命成人病研究所所長 / 国立国際医療研究センター名誉理事長

2023年4月、4年に一度の日本医学会総会が東京国際フォーラムおよび丸の内・有楽町エリアで開催される。31回を迎える今回のメインテーマは「ビッグデータが拓く未来の医学と医療～豊かな人生100年時代を求めて～」だ。会期は、4月15日(土)～4月23日(日)で、一般向けの博覧会を皮切りに、学術展示(4月20日～)、学術集会(4月21日～)と順次開催されていく。それは、日本医学の英知を結集した国内唯一最大の「医学と医療に関する学会・博覧会」である。ここでは、会頭を務める朝日生命成人病研究所所長の春日雅人先生に『第31回日本医学会総会2023東京』開催への抱負とその特色について伺った。(取材日：2022年12月6日)



春日雅人 (かすが まさと)

1973年東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部第三内科学講座に入局、糖尿病代謝学を専攻。1979年米国N.I.H. (Diabetes Branch)ならびに Joslin Diabetes Centerに留学、1989年東京大学医学部第三内科学講座講師、1990年神戸大学医学部第二内科学講座教授、2004年神戸大学医学部附属病院院長、2008年国立国際医療センター研究所所長、2012年国立国際医療研究センター総長・理事長、2018年より現職。

### 日本医学会と日本医学会総会について

日本医学会は、日本医師会と連携をとりながら医学・医療の発展を目指す学会であり、現在141の医学系学会が加盟しています。その始まりは1902(明治35)年に上野の旧音楽学校において、第1回日本聯合医学会が16の医学関係の分科会合同で開催されたことにあります。当初は分科会を同時開催し、最終日に総括として医学会を行う形式で、主として医師の横断的知識の交流を目的としていました。その後、例外(終戦直後)を除き4年ごとの開催を続け、1999年からは社会に開かれた総会として一般市民に開放された博覧会を併催するようになりました。今は医学・医療における共通のテーマについて、職種や専門領域の垣根を越えて討論する場へと進化し、同時に社会への情報発信力も高めています。

医学・医療は、高度に専門化、細分化する一方で、包括的な仕組みが求められ、社会と社会制度における重要度がますます高まっています。そのようななかで日本医学会が主催する日本医学会総会は、医学・医療の世界にとどまらず社会全体にとって重要な位置づけにあり、課題解決と未来を切り拓く場として期待されています。

### 『第31回日本医学会総会 2023 東京』 開催への抱負

2023年開催のテーマは、「ビッグデータが拓く未来の医学と医療～豊かな人生100年時代を求めて～」です。学術集会および学術展示においては、多くの医療関係者が医学・医療の最先端を学ぶとともにその全体像を俯瞰し、豊かな人生100年時代を目指す医療について考える機会を提供したいと思っています。その際、ビッグデータに体现されるデジタル革命、すなわちAI、IoT、ICT、ロボティクスなどの技術革新が、

どのようなスピード感でどのように医学・医療を変えていくかという点について認識を共有したいと考えています。一方の『日本医学会総会 博覧会』は、より多くの皆さまが健康や医療に関する最新の情報を体験しながら学ぶことのできる健康・医療の祭典です。市民公開講座や博覧会を通じて、医学の面白さや素晴らしさ、それに加えて未来の医療について理解を深め、希望を持っていただける好機になることを願っています。

これまでは学術集会と学術展示・博覧会は場所が離れていましたが、今回は、東京国際フォーラムおよび丸の内・有楽町というコンパクトなエリアで同時期に開催しますので、利便性も高く、ぜひ両方に参加していただきたいと思います。

一方でハイブリッド開催の形式をとることも今回の大きな特徴です。学術集会のほぼすべてのセッションについてライブ配信・オンデマンド配信(2023年6月頃まで)を行い、いくつかの展示もご覧いただける予定です。またオンライン博覧会も開催され、イベントとしてオンライン市民公開講座も2022年4月より順次開催されています。

### 学術集会・学術展示は幅広い分野の 多彩なプログラムを展開

学術集会では、5つの柱(①ビッグデータがもたらす医学・医療の変革 ②革新的医療技術の最前線 ③人生100年時代に向けた医学と医療 ④持続可能な新しい医療システムと人材育成 ⑤パンデミック・大災害に対抗するイノベーション立国による挑戦)に基づいたプログラムを策定しています。一方で会頭特別企画として「ビッグデータがどのように医学・医療を変えるか」をはじめ、医療と臨床研究における患者・市民参画(PPI)、2024年の医師の働き方改革、COVID-19への世界と日本の対応、次世代がん治療戦略といったテーマ

# 『第31回日本医学会総会2023東京』開催に向けて



丸の内仲通り行幸通り他  
丸の内・有楽町街ぐるみ企画

で講演が行われる予定です。また、今回初の試みとして、U40 委員会とダイバーシティ推進委員会を立ち上げました。前者は 40 歳未満の若いメンバーによる委員会、次世代を担う方々の視点でプログラムを策定していただきました。後者は、医学・医療においてダイバーシティがどこまで進んでいるかをテーマに、女性医師の働き方を中心とした展示が企画されています。さらに特別講演では、コメディカルを含む医療従事者、ノーベル賞受賞者、宇宙科学など幅広い分野の最前線で活躍されている方々を招聘しています。

学術集会プログラム | 第 31 回日本医学会総会 2023 東京  
<https://isoukai2023.jp/program/index.html>

## 博覧会では「五感で楽しむ健康のまち」が出現

『日本医学会総会 博覧会』では、「五感で楽しむ健康のまち」と称する丸の内・有楽町街ぐるみ企画を準備しています。すなわちこのエリアのまちづくり活動と連携し、健康を五感で楽しむ参加体験企画を展開し、健康リテラシーの向上、行動のきっかけづくりにつなげることを目的としています。具体的には、食べることで健康を助ける食材を使用した飲食店既存のメニューを医学会総会開催時期に“医学会総会フェア”として、まとめてご紹介したり、丸の内仲通りでは街を訪れる参加者向けにクラシックコンサートを開催します。東京駅から皇居へ向かう行幸地下ギャラリーでは、141 の加盟学会によるパネル展示や地上広場では救急車の実物展示などのイベントを予定しています。

体験型展示では、中核となるものが 3 つあります。1 つは近未来の病院を具現化した「次世代スマートホスピタル 202X」です。2 つ目は「セルフケアスタジオ」で、運動と食事をテーマに、健康に関するセミナーや VR を使った最新の体験プロ

グラムを体感することができます。3 つ目は「コミュニティクリニック」で、地域と連携し、医療、保健、福祉、AI、それぞれが融合した予防医療の拠点となる、新しいクリニックのモデル展示を行います。

それ以外にも SARS-CoV-2 の姿、パンデミック、感染予防の対策からワクチンのしくみ、検査と治療の実態について、総合的に解説・展示をする「“コロナ”から考える感染症の話」、世界で広がるがんゲノム医療について正しい理解を助け、目指す未来像を紹介する「知りたい！がんゲノム医療」展示、子どもが主役になった健康、医療をテーマにした体験企画を展開する「こどもたちと学ぶ なるほど！医学体験」があります。また子ども向けにはビッグデータをテーマにした漫画を製作し、来場者には無料配布する予定です。さらには都内の小学校や小児科を標榜する医療機関にも配布できればと考えています。

## 次世代を担う医療従事者へのメッセージ ～ビッグデータが拓く未来をイメージし、 医学・医療への貢献を～

医学・医療は、これまで以上に速いスピードで大きく変わっていくと予測され、その要因の一つにビッグデータの活用があります。すでにヒトゲノム・遺伝子解析、医療用ウェアラブルデバイスの開発、電子カルテシステムの構築などが臨床現場に変革をもたらしつつあり、さらなる進化を遂げていくことでしょう。一人ひとりが、自分の遺伝子情報を持ち、ウェアラブルデバイスで血圧や血糖値、脈拍などを管理し、パーソナルヘルスレコードによるカルテの一元管理を自らが行う、そんな時代も遠くはないと考えます。一方で医療現場における AI の活用は、医療従事者の働き方を大きく変える可能性があります。それによって創出された新たな時間をどのように有効活用するか、それは次世代を担う若い方々にアイデアを出していただき、自らの将来像を描いていただきたいと思います。

医学・医療を代表する日本医学会は、今後さらに社会とのつながりを強化していくことが大切だと考えています。学会からは国民の皆さまの健康に関わる有益な情報を発信し、皆さまからも広くご意見を頂戴して医学・医療の発展に貢献していく所存です。医療関係者の皆さまにおかれましては、『第 31 回日本医学会総会 2023 東京』に一人でも多く参加していただき、医学・医療を変える技術革新についての知見を得て、将来に役立てていただければと願っています。

## 糖尿病患者のシックデイ対策

及川洋一

埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科准教授



おいかわ よういち/1995年慶應義塾大学医学部卒業。1999年慶應義塾大学医学部内科腎内分泌代謝科、2002年大阪大学大学院医学系研究科幹細胞制御分野、2004年慶應義塾大学医学部内科腎内分泌代謝科助手、2007年同助教、2010年東京都済生会中央病院糖尿病・内分泌内科副医長、2014年同医長、2017年埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科講師を経て、2018年より現職。

島田 朗 埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科教授

### シックデイとは

糖尿病患者が治療中に発熱、下痢、嘔吐をきたし、または食欲不振のため食事ができない状態をシックデイ(Sick day)という<sup>1)</sup>。シックデイの誘因となる感染症や外傷、手術などのストレスは、交感神経の緊張やインスリン拮抗ホルモンの過剰分泌を介してインスリン抵抗性の増大につながり、高血糖状態を引き起こす。随伴する脱水がさらに高血糖を助長し、ときに脂肪分解、ケトン体産生も生じて糖尿病性昏睡などの急性代謝失調に陥る。一方、経口摂取不能時に普段と同一量のインスリン注射を続ける

と(重症)低血糖を引き起こす場合がある。したがって、医療従事者はシックデイ時における急性代謝失調や重症低血糖の予防策(シックデイルール)について普段から患者によく説明しておくことが大切である。以下に、主としてインスリン治療中の糖尿病患者におけるシックデイ時の対応について記す。

### シックデイ対応(シックデイルール)の原則

インスリン使用中の患者におけるシックデイ対応の原則を表1に示すが、実際には糖尿病の病型・病態、インスリンの種類や投与法、シックデイの誘因等によって異なる

表1 シックデイ対応の原則

(文献1)より引用)

1. シックデイのときには主治医に連絡し指示を受けるようにする。インスリン治療中の患者は、食事がとれなくても自己判断でインスリン注射を中断してはならない。発熱、消化器症状が強いときは必ず医療機関を受診する。
2. ビグアナイド薬とSGLT2阻害薬は、シックデイの間は中止することをあらかじめ伝えておく。インスリン分泌促進薬[SU薬・速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)]は、食事の摂取状況に応じて中止、減量を判断する。
3. 十分な水分の摂取により脱水を防ぐように指示する(来院した患者には点滴注射にて生理食塩水など1~1.5L/日を補給する)。
4. 食欲のないときは、日頃食べ慣れていて口当たりがよく消化のよい食物(例えば、ジュース、スープ、おかゆなど)を選び、できるだけ摂取するように指示する(絶食しないようにする)。とくに炭水化物と水の摂取を優先する。
5. 自己測定により血糖値の動きを3~4時間に1回ずつ測定し、血糖値200mg/dLを超えてさらに上昇の傾向がみられたら、その都度、超速効型あるいは速効型インスリンを2~4単位追加するように情報を共有する。
6. 来院時には必ず尿中ケトン体の測定を行う。

表2 シックデイ時のインスリン調整法の一例(頻回注射法の場合)

1. 追加インスリン

- ① 摂食量が十分なとき: 普段の量を注射<sup>†</sup>
- ② 摂食量が半分るとき: 普段の半量を注射<sup>†</sup>
- ③ 摂食不能の時: 医療機関(主治医等)に連絡(可能であれば、超速効型あるいは速効型インスリンによるスライディングスケール<sup>‡</sup>を前もって指導しておく)

2. 基礎インスリン

- ① 早朝空腹時の血糖値などを参考にして微調整を行う。シックデイ時は摂食量が減少していてもインスリン抵抗性の増大に伴いインスリン需要が増しているため、一般的に基礎インスリン量の大幅な減量を要するケースはほとんどない。
- ② 内因性インスリン分泌能が高度に低下している1型糖尿病患者等では、摂食量に関わらず基礎インスリン量は原則的に減らさない(絶対に中断しない)。

†: 摂食量の予測が困難なときは、インスリンを食直後に注射してもよい

‡: スライディングスケールの例

血糖値	超速効型(または速効型)インスリン
~200mg/dL	0単位
201~250mg/dL	2単位
251~300mg/dL	3~4単位
301~350mg/dL	4~6単位
351mg/dL~	医療機関に連絡(受診を考慮)

る対応が必要になる。したがって個々の患者に即したシックデイルールを提案し、指導することが大切である。インスリン治療患者への指導のポイントは、決してインスリンを中止せず、できるだけ水分とカロリー(炭水化物を中心に)を補給し、食事摂取状況に応じたインスリン量の調整を指導しておくことである(表1、2)。経口血糖降下薬を使用している場合は、その用量調整や休薬について指導しておく(表3)。特にビグアナイド薬やSodium glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬を使用している場合は、直ちに中止するよう伝えておく。

**超速効型インスリンの食直後皮下注射を検討する**

摂食量が不安定な場合、糖質の摂食量に応じて超速効型インスリンの単位数を自己で調整し「食直後」に皮下注射する方法がある(表2)。単位数は普段の糖質インスリン比を参考にしてより細かく算出することも可能だが、「普段の摂食量と比べて半分以上摂取できたら超速効型インスリンをいつもと同じ単位数で打ち、摂食量が半分未満であれば通常の半分程度の単位数に減らして打つ

という簡易的な方法も有用である。ただし、脱水や炎症などの影響を受けてインスリン抵抗性が強い状態にあるといつもよりインスリンの効きが悪くなり、摂食量が少なくても意外に血糖値が下がりにくい状態になり得ることを患者さんに伝えておくといよい。

近年、インスリン作用発現までの時間がさらに短縮された新規の超速効型インスリン製剤(Faster-acting insulin aspart, Ultra rapid lispro)が登場した<sup>2)</sup>。1型糖尿病ならびに2型糖尿病を対象としたランダム化比較試験を集めたメタ解析の結果、従来の超速効型インスリン製剤と比べてHbA1cの改善効果は同程度であるものの、低血糖を増やすことなく食後高血糖の改善(10~20mg/dL程度)がみられており、血糖変動の抑制やTime in Range (TIR)\*の増加が期待される超速効型インスリン製剤である<sup>3)</sup>。食事開始から20分以内の皮下注でも従来の超速効型インスリン製剤の食直前打ちとほぼ同様の食後の血糖推移が期待されることから<sup>4,5)</sup>、シックデイ時にも使いやすいインスリン製剤と考えられる。また、従来の超速効型インスリン製剤よりも作用の持続時間が短いという特徴を有しており、食間から次の食前までの低血糖防止にも

表3 シックデイ時における経口血糖降下薬の調整の原則

(文献10)を参考に著者作成

1. インスリン分泌促進薬 [SU薬・速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)] :食事摂取不良である場合は調整が必要なため、医療機関に連絡することが望ましい。診察時の状態により中止、減量を判断する。
2.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬:消化器症状の強いときは中止する。
3. ビグアナイド薬:シックデイの間は中止するように普段から指導しておく。受診時には、投薬の変更などを考慮する。
4. チアゾリジン薬:シックデイの間は中止することが可能である。
5. インクレチン関連薬:シックデイ時における使用継続の可否について一定の見解はないが、消化器症状の悪化につながる可能性の高いGlucagon-like peptide-1 (GLP-1)受容体作動薬については、消化器症状の状態に応じて適宜インスリン療法への切替を検討する。
6. SGLT2阻害薬:シックデイの間は中止するように指導しておく。

役立つと考えられる<sup>2),6)</sup>。

\* Time in Range (TIR) :

血糖コントロールの指標として70~180mg/dL(1型/2型糖尿病妊婦および妊娠糖尿病では63~140mg/dL)を治療域とし、この範囲内に血糖値がおさまっている総時間の割合をTime in Rangeという。

### 早急に入院加療を要する状態

①嘔吐や下痢が止まらず食物摂取不能のとき、②高熱が続き、尿ケトン体強陽性または血中ケトン体高値(3mM以上)、血糖値が350 mg/dL以上のとき\*\*は早急に入院加療を要する状態であり<sup>1)</sup>、直ちに医療機関を受診するよう患者に指導しておく。また、高血糖に伴う徴候(口渇、多飲、多尿、急激な体重減少、意識障害など)や脱水・尿量の減少があるときも医療機関へ連絡し入院対応を含め速やかに指示を仰ぐよう伝えておく。

\*\* : SGLT2阻害薬内服中の場合、高血糖を伴わなくてもケトアシドーシスを呈することがあり、注意を要する。

### SGLT2阻害薬による 正常血糖ケトアシドーシスに注意

SGLT2阻害薬を内服している場合は、高血糖を伴わな

くてもケトアシドーシスを呈することがある(正常血糖ケトアシドーシス<sup>7)</sup>)。血糖値だけをみては糖尿病性ケトアシドーシスの発症に気づけない場合があるため、糖尿病性ケトアシドーシスの初期症状として消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛など)や呼吸困難感、全身倦怠感がポイントになることを患者に伝えておく必要がある。なお、2022年4月からSGLT2阻害薬使用中の1型糖尿病患者において血中ケトン体自己測定が保険適用となった。糖尿病性ケトアシドーシスの早期発見・早期治療につながる可能性があるため、必要に応じて血中ケトン体の自己測定を検討すべきであろう。実際、血中ケトン体自己測定は尿ケトン体自己測定に比べて急性疾患や代謝失調で救急外来を受診あるいは入院する人の割合を有意に減らすことが無作為化臨床試験で示されている<sup>8)</sup>。

### STICHプロトコールとは?

SGLT2阻害薬使用中の1型糖尿病患者においてケトアシドーシスがみられた際に、ケトアシドーシスへのリスクを減らすための治療戦略として“STICHプロトコール”というものが提唱されている(表4)<sup>9)</sup>。ケトアシドーシスの状態、あるいはそのリスクが高いシックデイの場合には、まずSGLT2阻害薬を中止し、30~60g程度の炭水化物の経口摂取とそれに見合った(カーボカウント法で算出され

表4 STICHプロトコール (文献9)より引用)

- |   |
|---|
| ① STop the SGLT inhibitor (SGLT阻害薬中止)                     |
| ② Inject bolus insulin (③の炭水化物摂取の際、通常の1.5倍量のインスリンを皮下注射する) |
| ③ Consume 30g carbohydrates (少なくとも30～60gの炭水化物を摂取)         |
| ④ Hydrate (200～500mLの水分摂取)                                |
| (②～④は数時間毎に繰り返す)   |

る)単位数の1.5倍量の追加インスリン(通常は超速効型インスリン)の皮下注を数時間ごとに繰り返すことによって、ケトosisの予防や改善を図る。また、多くの場合高度の脱水を伴っていることから、数時間おきに200～500mL(コップ1～2杯相当)程度の水分を繰り返し摂取する。なお、STICHプロトコールに記載はないが、基礎インスリンの補充に使われている持効型インスリンの単位数についても、夜間などの低血糖の発症に留意しながらいつもの10～20%増しにすることも検討する。普段から持続糖モニター(continuous glucose monitoring: CGM)を使っているケースであれば、インスリン増量による低血糖防止策が講じやすいと思われる。

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著. 8.B シックデイ. 糖尿病治療ガイド2022-2023. 東京: 文光堂; 2022; 100-101.
- 2) Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al: Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1789-1798.
- 3) Avgerinos I, Papanastasiou G, Karagiannis T, et al: Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: A

systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:2395-2401.

- 4) Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al: Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2885-2893.
- 5) Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al: Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1799-1807.
- 6) Miura J, Imori M, Nishiyama H, et al: Ultra-Rapid Lispro Efficacy and Safety Compared to Humalog® in Japanese Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-T1D Subpopulation Analysis. *Diabetes Ther.* 2020;11:2089-2104.
- 7) Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38: 1687-1693.
- 8) Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, et al: Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2006;23:278-284.
- 9) Garg SK, Peters AL, Buse JB, et al: Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:571-575.
- 10) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京: 南江堂; 2019; 329-345.

## 1. はじめに

「マルトリートメント、略してマルトリ」とは、1980年代からアメリカなどで広まった表現で、日本語で「不適切な養育」と訳され、子どもの健全な発育を妨げるとされている。虐待とはほぼ同義だが、「子どものこころや身体の健全な成長・発達を阻む養育をすべて含んだ呼称」であり、大人の側に加害の意図があるか否かに関わらず、また、子どもに目立った傷や精神疾患がみられなくても、行為そのものが不適切であれば、それは『マルトリ』といえる。近年、ニュースで報道される「児童虐待」は、ひどい暴行や性的虐待などを伴った極端なケースであることが多いであろう。しかし、しつけと称して脅したり、威嚇したり、暴言をぶつけるといった心理的・精神的な虐待も軽視してはならない。つまり、報道されるような極端なケースではなくても、日常生活の場面において起こり得ることである。子どもと関わる多くの大人が、自分は児童虐待と無関係だと思って見過ごし、日常的に不適切な接し方で子どもを傷つけてしまっている可能性もあることを忘れてはならない。本稿では、子どものこころと脳の発達に影響を及ぼす可能性があるマルトリとその予防について概説する。

## 2. マルトリが子どもの人生に影響を与える

脳が最も発育する幼少期に、不適切な関わりのせいでアタッチメント(愛着)が形成されない場合、特に精神面において問題を抱えてしまうことがある。具体的には、うつなどのこころの病として出現したり、幼少期に問題がないようでも成人してから健全な人間関係が結べない、達成感を感じにくい、意欲が湧かないなどのさまざまな問題が表れたりする。

マルトリは、たとえ死に至らなくても深刻な影響・後遺症を子どもに残し、過酷な人生を背負わせることになる。虐待の日常化は「支配―被支配」といった誤った関係性を家庭内に生む。このような環境のなかで暴力の恐怖におびえながら成長した子どもは、他人に対して不適切な接し方を身に付けてしまう可能性がある。

## 3. こころと脳に与えるダメージ

外見からはわかりづらい「こころの傷」を可視化するこれまでの脳画像の研究から、小児期のマルトリ経験と「傷つく脳」との関連がわかってきた<sup>1), 2)</sup>。つまり「マルトリ」が、発達段階にある子どもの脳に大きなストレスを与え、実際に変形させていることが明らかになった(図)。例えば、暴言マルトリによる「聴覚野の肥大」<sup>3)</sup>、性的マルトリや両親の家庭内暴力(DV)目撃による「視覚野の萎縮」<sup>4), 5)</sup>、厳格な体罰など身体的マルトリによる「前頭前野の萎縮」<sup>6)</sup>などである。これは脳が傷つくことから「自分を守ろう」とする防衛反応であると考えられている。

実際に、親から暴言を浴びせられるなどの「マルトリ」の経験を持つ子どもは、過度の不安感や情緒障害、うつ、引きこもりといった症状・問題を引き起こす場合がある。

なぜなら、過酷な体験がトラウマ(こころの傷)となるからである<sup>7)</sup>。人は、あまりにも過酷で耐え難い体験をしたとき、その体験記憶を“瞬間冷凍”し、感覚を麻痺させることで自分の身を守る。しかし、その体験は新鮮な状態で丸ごと保存され、類似した音や視覚などの刺激で何度も、何年後でも“解凍”されることがある。

うまくトラウマの治療がなされないと、人生の大半において傷が刺激され、冷凍した記憶がよみがえる生活を強いられることもある。最悪なことに、トラウマは成長したあとに心の病気やDV行為、アルコールや薬物依存などの形で現れることもある。

## 4. 子どもの脳を健やかに育てるために

確かに、そういった慢性ストレスで傷ついた脳であっても、適切な治療を施せば回復することは可能である。し

# マルトリートメント (マルトリ)子どもの こころと脳の発達

かし、ストレスを受け続ける期間が長ければ長いほど、深刻な影響があることも、皆さんに知って欲しい脳科学的な知識である。

人間は、誰しも間違いを犯す存在である。子育てストレスによって思わず暴言をはいたり、目先の用事に心を奪われたり、ついついネグレクトに近い状態になったりと、それと意識しないままマルトリをしてしまう可能性はどんな親にもありうる。誰もが完璧ではないからこそ、子育てをしている親を孤立させず、周囲の多様な立場の人たちが進んで「おせっかい」を焼き、ともに支え合っていける社会をつくるのが大切だと考えている。

特に、継続的にマルトリをしてしまう親は、その親自身が子どものときにマルトリを受けた経験がある場合が少なくない。幼少期に親自身のこころと脳が多少なりとも傷ついてしまった結果、同じような行為を繰り返してしまう。

そのため対応する機関は、子どもだけではなく、親や家族全体の状況をきちんと見取ったうえで治療方針を考えなければならないし、それが予後にも大きな差を生む。それは、すべての支援者の方々のお仕事についても同様ではないかと思う。子どもの家族も見て、家

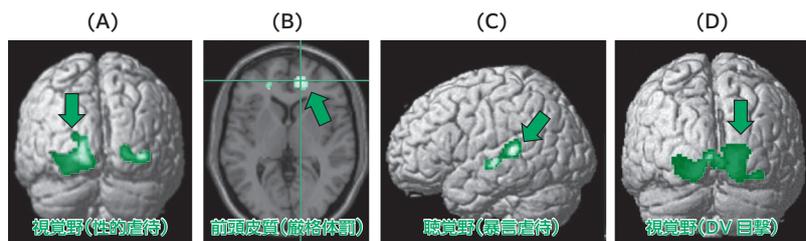


図 小児期に様々な虐待を受けた若年成人群と健常対照者群との脳容積の比較を検討した結果

## 友田明美

ともだ あけみ/1987年熊本大学医学部卒業。1992年熊本大学医学部附属病院発達小児科助手、2003年～2005年文部科学省在外研究員(マサチューセッツ州マククリーン病院発達生物学的精神科学研究プログラム)、ハーバード大学医学部精神科学教室客員助教授2006年～2011年熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達社会学分野准教授、2011年～現在福井大学子どものこころの発達研究センター教授、2021年～現在福井大学医学部附属病院子どものこころ診療部長(兼任)、2021年～現在同センター長(兼任)。



庭の状況を知ったうえでなければ、子どもたちを見守り育てていくことは難しいだろう。

時代とともに、子どもとの距離感には変化が生じ、多くの親が接し方や子育てに迷いを抱えている実態もうかがえる。だからこそ、皆に繰り返し、以下のことを強調したいのである。

「マルトリ」が頻度や強度を増したとき、子どもの脳は部位によって萎縮したり、肥大したりするなど、「物理的」に損傷を受ける。その結果、学習意欲の低下や非行、心の病に結びつく危険性がある。もちろん、軽微な「マルトリ」では、そのようなことは起こらないが、一度傷を負った脳をもとに戻すことは容易ではないのも事実である。このことを知っているか知らないかでは、子どもに対する言動に大きな差が生じるはずである。

とりわけ、注意しなければならないのは、養育者である親と子どもの力関係は対等ではないということである。「強者」である大人が、「弱者」である子どもを怒鳴りつけ、体罰を与えるという行為は、わたしたち大人が想像するより子どもに強い衝撃を与える。

子どもをしつめたり叱咤激励する方法は、ほかにもあることだろう。一昔前には、封建的な親が怒鳴ったり叩いたりして従順にさせるということがあったかもしれない。「しつけ」とは、子どもに恐怖を与えることではなく、正しく導くことが目的でなければならない。

しかし、脳の傷は決して治らないものばかりではない。環境や体験、物の見方や考え方が変わることでも脳も変化する。子どもの脳は発達途上であり、可塑性という柔らかさを持っている。早いうちに手を打てば回復するであろう。そ

のためには、専門家による心理的な治療や心のケアを慎重に時間をかけて行っていく必要がある。

特に安全・安心な環境、心理教育(自分に起こっていることの理解)、過去の体験と感情を安全な場で表現する、そして健康に生きるためのライフスキルを習得することが重要である。主な治療としては、トラウマ処理や愛着形成のための「心理療法」「プレイセラピー」などである。内的世界を表現することによる自己治癒力の活性化や必要に応じた薬物療法などの有用性も示唆されている。

### 5. 「マルトリ予防<sup>®</sup>」と「とも育て<sup>®</sup>」の重要性

筆者はすべての大人が次の世代を担う子どもたちやその親、家族に寄り添う家族丸ごと支援のことを「とも育て<sup>®</sup>」と呼んでいる<sup>8)</sup>。「マルトリ予防<sup>®</sup>」と「とも育て<sup>®</sup>」に関する支援者向けの無料の啓発資料・動画教材はマルトリ予防啓発Webサイト <https://marutori.jp> から無料でダウンロードできる。

親は誰しも完璧ではないからこそ、マルトリをしてしまうことがある。その影響を親が知り、繰り返さないことが必要である。また、マルトリをしてしまう親は、親自身もケアが必要な場合がある。親自身が、幼少期に過度なマルトリを受けてきた可能性があるからである。叩かれたり大声で怒鳴られたりして育ったため、同じことをしてしまう。そういった心に傷を抱える親御さんにも、ケアが必要である。

興味深いことに心の不調を抱える人で、幼少期にマルトリを受けたことのある人は、マルトリを受けていない人とは異なるところがある<sup>9)</sup>。例えば、①精神疾患の前駆症状(例えば、うつ病の場合の意欲・興味の低下や睡眠時間の減少など)が早期にあらわれる、②発症が早期化し、経過が重症化する、③併存症、例えば心的外傷後ストレス障害(PTSD)、薬物依存症などが表れやすい、④治療への反応が見られにくい、などがあげられる。

### 6. 子どもも親もサポートしていく

人間の子どもは生きていくために、大人の「養育」を必要とする。その養育には、愛情とぬくもりが必須だということはいわずもがなである。しかし、実際

には身近な大人との愛着関係(絆)が結ばれないまま成長していく子どもたちが、非常に多く存在する。子どもを健全に育てるためには、親が健全であることが求められる。わたしたちは、母子保健・児童福祉・精神保健機関と連携をしながら、子どもだけではなく親をサポートしていく施策や仕組みづくりにも力を入れていかなければいけない。また、社会全体で親子の問題に取り組んでいく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 友田明美. 新版いやされない傷—児童虐待と傷ついていく脳. 東京:診断と治療社; 2012; 1-151.
- 2) 友田明美. 子どもの脳を傷つける親たち. 東京: NHK出版; 2017.
- 3) Tomoda A, Sheu YS, Rabi K, et al: Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *Neuroimage*. 2011;54 Suppl 1:S280-286.
- 4) Tomoda A, Navalta CP, Polcari A, et al: Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol Psychiatry*. 2009;66(7):642-648.
- 5) Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, et al: Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PLoS One*. 2012;7(12):e52528.
- 6) Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, et al: Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage*. 2009;47 Suppl 2:T66-71.
- 7) 友田明美, 藤澤玲子. 虐待が脳を変える—脳科学者からのメッセージ. 東京: 新曜社; 2018.
- 8) 一般社団法人日本家族計画協会. マルトリ予防啓発Webサイト <https://marutori.jp>
- 9) Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1114-1133.

## 再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する Glofitamab

Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. N Engl J Med. 2022;387:2220-2231.

### ■背景

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DL-BCL)は初発の場合は、リツキサンとCHOPの併用(R-CHOP)で治療され成績も良好であるが、一方、再発または難治性の患者の予後は不良である。Glofitamabは、腫瘍細胞にT細胞を動員誘導する二重特異性抗体であり、chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapyを誘導することが期待される。

### ■方法

第1・2相試験の第2相パートに、2種類以上の治療歴を有する再発または難治性のDLBCL患者を組み入れた。サイトカイン放出症候群を軽減するためにオビヌツズマブ(ヒト化抗CD20モノクローナル抗体)による前投与治療を行い、その後glofitamabの単剤投与を一定期間行った(計12サイクル)。

Glofitamabはキメラ抗体で3価の結合部位をもち、CD20 に対して2箇所、CD3に対して1箇所が結合する。すなわち腫瘍細胞とT細胞を2:1の割合で結合することが期待される。主要エンドポイントは、独立判定委員会の評価に基づく完全奏効とした。主な副次的エンドポイントは、奏効期間、生存、安全性などとした。

### ■結果

組み入れられた155例のうち、154例が試験薬(オビヌツズマブまたはglofitamab)の投与を1回以上受けた。追跡期間中央値12.6カ月の時点で、患者の39%(95%信頼区間[CI]32~48)で独立判定に基づく完全奏効が得られた。キメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴がある52例でも、同様の結果(35%で完全奏効)が得られた。完全奏

効が得られるまでの期間の中央値は42日(95% CI 42~44)であった。完全奏効の大部分(78%)は12カ月の時点で持続していた。12カ月無増悪生存率は37%(95% CI 28~46)であった。有害事象により、患者の9%でglofitamabの投与が中止された。最も頻度が高かった有害事象は、サイトカイン放出症候群(患者の63%)であった。グレード3以上の有害事象は患者の62%に発現し、グレード3以上のサイトカイン放出症候群が4%、グレード3以上の神経学的事象が3%に発現した。

### ■結論

Glofitamab療法はDLBCLに対して有効であった。患者の半数以上にグレード3または4の有害事象が認められた。

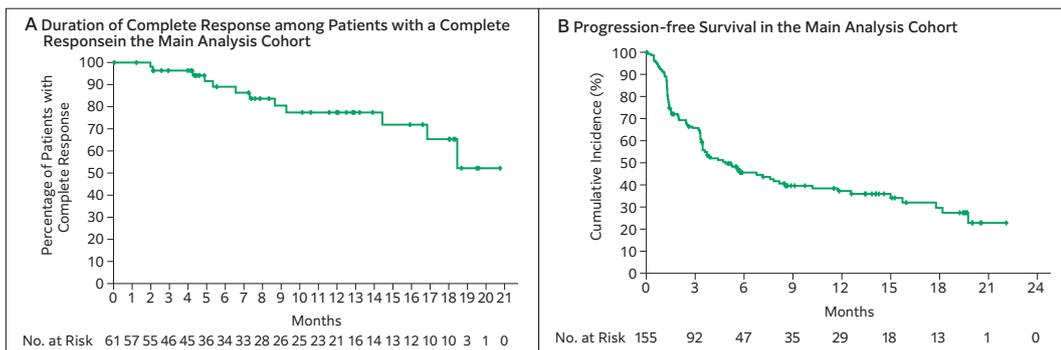


図 完全寛解期間と無疾患進行期間のカプランマイヤー図

A: 完全寛解を達成した患者の寛解期間。12カ月の時点で78%が寛解を維持している。

B: 無疾患進展期間。寛解率は39%なので60%は最初の6カ月で疾患が増悪するがその後は緩やかに低下している。

### 解説

いまだ第2相段階ではあるが、腫瘍細胞とT細胞をつなぐキメラ抗体によるT細胞療法の有効性が明らかになった。標的抗原は、腫瘍細胞側はCD20であり、T細胞側はCD3である。患者腫瘍細胞に特異的なものはないため、CD20陽性正常B細胞も理論的には標的になりうる。一方、T細胞もCD3陽性細胞がすべて動員されるので、抗腫瘍活性のあるT細胞ばかりではなく、イノセントな無関係のT細胞も誘導されうる。ある意味、雑駁な治療ではあるものの、39%の寛解率が得られたということはセカンドラインの治療法として有望と思われる。今後、キメラ抗体の技術が進歩すればより腫瘍特異抗原を標的にし、より抗腫瘍効果のあるT細胞を誘導するように有効性を伸ばすことも可能であろう。

# 早期アルツハイマー病に対するLecanemab

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease.

Christopher H. van Dyck, Swanson CJ, Aisen P, et al. N Engl J Med. 2023;388:9-21.

## ■背景

可溶性および不溶性アミロイドβ(Aβ)凝集体の蓄積により、アルツハイマー病の病理過程が開始し、引き続き増強される。Lecanemabは、Aβ可溶性プロトフィブリルと高い親和性で結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、早期アルツハイマー病を対象として現在臨床試験中であり、この論文はその結果の一部である。

## ■方法

早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度認知症)を有し、陽電子放射断層撮影(PET)または脳脊髄液検査でアミロイドの沈着を認める50~90歳の参加者を対象として、18カ月間の多施設共同二重盲検第3相試験を行った。参加者をlecanemab(10 mg/kg体重を2週間隔)を静脈内投与する群と、プラセボを投与する群に1:1の割合で無作為に割り付けた。主要エンドポイントは、臨床認知症評価尺度(CDR-SB)スコア(0~18で、数値が高いほど障害が重度であることを示す)のベースラインから18カ月までの変化量とした。主

な副次的エンドポイントは、PET上のアミロイド蓄積の変化量、アルツハイマー病評価尺度の14項目の認知機能下位尺度(ADAS-cog14)スコア(0~90で、数値が高いほど障害が重度であることを示す)、アルツハイマー病複合スコア(ADCOMS:0~1.97で、数値が高いほど障害が重度であることを示す)、アルツハイマー病共同研究の軽度認知障害における日常生活動作評価尺度(ADCS-MCI-ADL)スコア(0~53で、数値が低いほど障害が重度であることを示す)とした。

## ■結果

1,795例が組み入れられ、898例がlecanemab、897例がプラセボの投与を受けた。ベースライン時のCDR-SBスコアの平均は、両群とも約3.2であった。ベースラインから18カ月までの変化量の補正後の最小二乗平均値は、lecanemab群で1.21、プラセボ群で1.66であった(差-0.45、95%信頼区間[CI]-0.67~-0.23、 $p<0.001$ )。698例を対象としたサブ試験で、脳内アミロイド蓄積量の減少は、lecanemab群のほうがプラセボ群よりも大き

かった(差-59.1センチロイド、95%CI-62.6~-55.6)。その他のベースラインからの変化量における群間差の平均に関して、以下のとおりlecanemabの優越性が示された: ADAS-cog14スコア-1.44(95%CI-2.27~-0.61、 $p<0.001$ )、ADCOMS-0.050(95%CI-0.074~-0.027、 $p<0.001$ )、ADCS-MCI-ADLスコア2.0(95%CI 1.2~2.8、 $p<0.001$ )。Lecanemabの投与により、参加者の26.4%で注入に伴う反応(インフュージョンリアクション)が発現し、12.6%で浮腫または滲出液貯留を示すアミロイド関連画像異常が認められた。

## ■結論

Lecanemabの投与は、早期アルツハイマー病におけるアミロイド関連マーカーを減少させ、プラセボと比較して、18カ月の時点での認知・機能尺度の悪化を緩やかに抑制したが、有害事象とも関連した。早期アルツハイマー病に対するlecanemabの有効性と安全性を明らかにするためには、より長期の試験が必要とされる。(エーザイ社、バイオジェン社から研究助成を受けた)

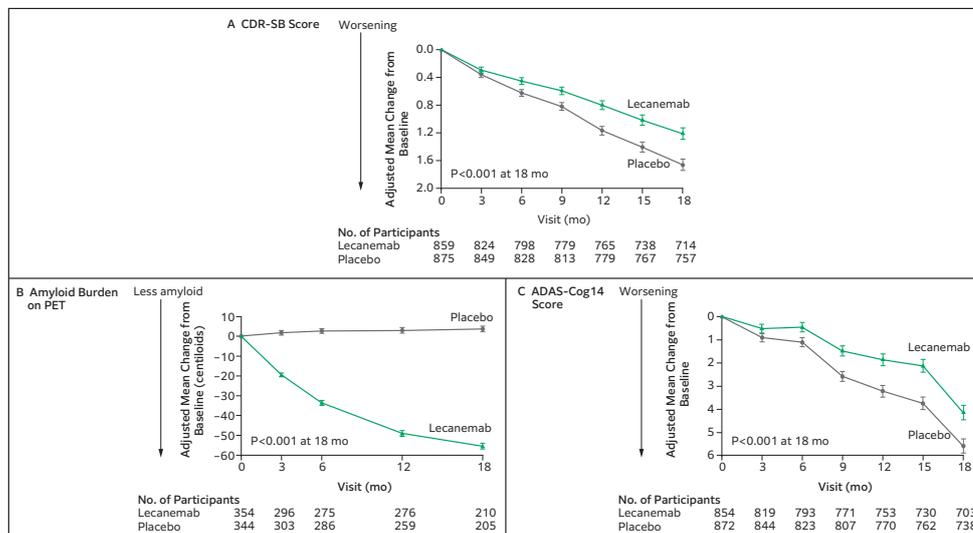


図 主要評価項目とキーとなる副次評価項目

- A: 主要評価項目である臨床認知症評価尺度(CDR-SB)スコアの変化を表し、投薬群ではプラセボに比べて優位に悪化が遅い。
- B: PET検査によるアミロイド負荷を表し、プラセボはほとんど変化しないが、実薬群では減少している。
- C: 副次評価項目の一つであるアルツハイマー病評価尺度の14項目の認知機能下位尺度(ADAS-cog14)スコアの変化を示す。ほぼ主要評価項目と同じような変化を示している。

## 解説

アルツハイマー病に対する薬物がFDAで認められたと社会的にも話題になった治験データである。おさえておきたい4つのポイントがある。第1のポイントは、「対象は軽症の患者を扱っていること」であり、主要評価項目である臨床認知症評価尺度(CDR-SB)スコアが18段階あるうちの3.2がベースラインであり、18カ月後、プラセボが4.8に、実薬が4.4であったというものである。この厳しいクライテリアを満たすため、約6,000名をスクリーニングし、1,795例が登録されている。第2のポイントは、「決して治るわけではなく、進行が緩やかになる」というものである。PET上のアミロイド負荷は大きく減少するが、臨床症状は進行している。プラセボの12カ月と実薬の18カ月がほぼ同じレベルにあり、約6カ月遅らせる感じであろう。第3のポイントは「副作用」であり、26%で抗体薬特有の注入反応が起きている。第4のポイントは「投与薬剤の量」で、10mg/kgは抗体薬としてほぼ標準的な量ではあるが、抗腫瘍薬ではなく慢性疾患に使うものであり、使用期間が長くなることが予想される。さらに、これに伴い価格も問題になるであろう。軽症の患者の進行を遅らすことに社会がどれだけ負担を許容するかの議論になるとと思われる。

## 不眠障害の治療用アプリの薬事承認にめど、 焦点は保険診療の扱い

### 不眠障害治療用アプリが薬事承認取得へ

厚生労働省の審議会は12月19日(月)、スタートアップ企業のSUSMED社が申請していた「SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i」の製造販売承認を了承した。当初の「使用目的又は効果」は、「不眠障害の治療を目的に“認知行動療法”を行う」としていたが、審議会では、「治療の補助、支援がメインではないか」との意見があがったため、販売名と使用目的の修正を条件に承認することにした。正式承認は最短でも約1カ月程度後になる。今後は保険診療での取り扱いに関係者の注目が移る。

欧米では、不眠障害の治療について、医薬品に依存せず、抱えているストレスなどの軽減を図る心理療法である「認知行動療法(CBT-i)」を第一選択として推奨している。国内でも、「睡眠薬の適正な使用と休薬のための治療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル—」のなかで、認知行動療法を第一選択法や、薬物との併用療法として有効と位置付けてはいる。ただ国内では、「専門医の不足」や、「診療報酬上の評価が存在しない」ため、薬物治療がメインとなり、認知行動療法の普及は足踏みが続いている。

不眠障害への薬物治療は、即効性がある一方、“薬物依存”という副作用も懸念されることから、「必要最低限の使用」が推奨されている。SUSMED社もこうした状況を踏まえ、治療用アプリの開発目標を、「薬物治療への依存を減らした不眠障害治療を可能とすること」と掲げている。

治療用アプリは、「睡眠衛生指導」「睡眠表(睡眠日誌)」「睡眠時間制限療法」「刺激制御療法」「認知療法」の5つを提供するもので、スマートフォンなどの端末にダウンロードして使用する。治療期間は9週間。

具体的な治療は、睡眠衛生指導や睡眠表の実施を7日

間受けたあと、8週間アプリで、朝晩の状況を振り返る。アプリでの治療中の8週間は毎週、「アテネ不眠尺度」(AIS、6点以上が不眠の可能性が高い)で不眠状況を自己評価し、目標とする就寝時間・起床時間の再設定を繰り返す。

なお患者が入力した情報は、管理システムのデータベースに保存される。治療終了後の9週目以降にアプリを起動すると、治療期間が終了した旨が表示され、使用できなくなる仕組みとなっている。

### 「シャムソフトウェア使用群」と比較し 「不眠改善で優越性」

国内で実施した臨床試験では、睡眠障害国際分類に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする20歳以上の患者を、「アプリ使用群」(87例)と治療機能を除いた「シャムソフトウェア使用群」(88例)に分けて、治療開始後8週時のAISのベースラインからの変化量を比較した。「アプリ使用群」の変化量(平均値)はマイナス6.7で、「シャムソフトウェア使用群」はマイナス3.3。AIS 変化量の平均値の差はマイナス3.4(p<0.001)となり、「アプリ使用群」の優越性が示された。

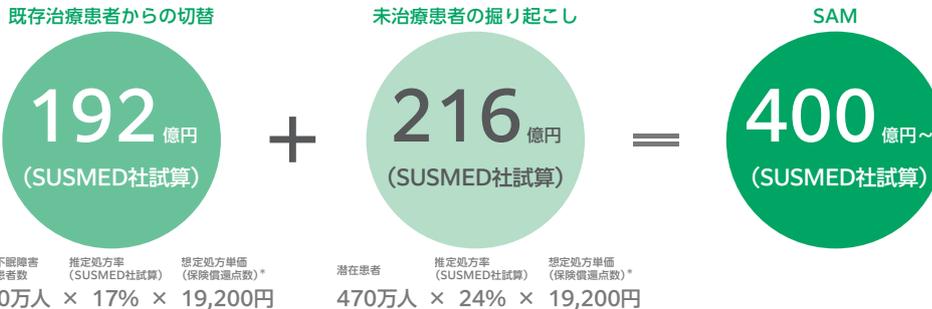
製造販売承認上は、アプリ単体を含めた“幅広い用途”での使用も許容する方針で、適切な対象患者は、今後、学会主導で策定される「適正使用指針と絡めて決まって来る」(厚生労働省)という。今後、関係者の注目は、保険診療での対象患者と診療報酬点数の設定に移る。

### 【関連ホームページ】

● <https://contents.xj-storage.jp/xcontents/AS82385/afb5a382/9fad/499f/b5c0/3f71426715df/140120221219580237.pdf>

### 図 不眠障害治療用アプリのSAM(Serviceable Available Market)

- 既存の睡眠薬治療からの切替ニーズと、不眠症状の自覚があるが睡眠薬治療に抵抗がある未治療患者の掘り起こしを狙う
- SUSMED社実施の387名の医師を対象としたアンケートより、SAMは400億円超と試算される



\*アプリの想定処方期間2カ月に対し、対面式の認知行動療法における保険点数480点/回×4回(隔週での実施に相当)を参照し算定  
(出典：SUSMED社「2023年6月期第1四半期決算説明資料」P24より引用改変)