

して、同じスライスの病理の画面ですが、やはり出血がございます。この症例で、先ほど放射線科の先生が、T1強調画像で白いところが大腦基底核にあったと、つまり、T1のshorteningがあつたわけで、結局、出血が疑われると思うんですが、こういうときに、たとえば拡散強調画像は撮っていらっやしませんか。ADCがここであがっていて、写真で見たときには黒くなっていたりすると、また参考になりますし、たとえばT1だけじゃなく、T2も短くなっている場合には、「ああ、出血だな」と、また1つ考えると思います。

最後にPMLですが、PMLはここに述べたように、最初からfocal signをもって出てくるのが非常に多いです。28例中23例ですから、80%以上の症例でfocal signを伴って、片麻痺とか、同名半盲とかできますので、最初からこういうものを考える。それから画像上では、MRIはCTより感度が高くて、大腦・小腦の白質に散在する高信号域が参考になります。

司会 ありがとうございます。この方は、高尾先生、剖検では出血があつたんですか。

高尾 一部にはありました。

司会 *Toxoplasma*が出たのは、その周辺ですか。

高尾 必ずしもそこだけではありません。

司会 いかがでしょうか。コメントもいただいて、いろいろ勉強になったと思いますが。

後藤(国立病院機構埼玉病院) 1つだけ教えていただきたいのは、IgEの高値をどういうふうに考えればいいのでしょうか。

荒崎 これを聞かれると困るなと思っていました。実は、今まで私が診たAIDSの症例では、IgEを測ったことが一度もなく、わかりません(笑)。

福田(慈恵医大) 主治医にお聞きします。この方は、最初から意識レベルが低下しているということですが、これはPMLで説明できるのでしょうか。最初から、AIDS脳症、HIV脳症のようなものが存在したと私には思われますが。

主治医 非常に難しいですね。結果的に病理でHIV脳症といえる確証が出なかったので何ともいえないのですが、あとはPMLと思われた病巣だけで、意識障害を説明できるかということです。大腦半球の約2分の1を占める広範囲の病変であり、皮質下病変といっても若干皮質を含む病巣で、軽度の意識障害は説明可能な病変の大きさとは思いますが…。

しかし、実際には入院時の頭部画像で異常を認めなかった左大腦半球にもすでに脳SPECTで血流低下を示しており、入院時すでに左大腦半球病変も存在していた可能性は否定できず、意識レベルの低下が起きて

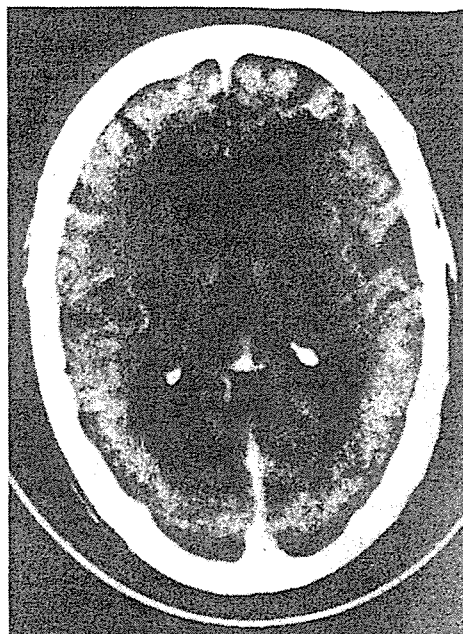


図13 *Toxoplasmosis* 脳単純CT

いたとも考えられます。

福田 HIV脳症の病理の面からいいますと、かなり初期の段階でmyelin palorというのがありますが、もっと早い段階で、軸索中にamyloid precursor proteinなどが検出されて、その軸索の障害があるのではないかとわれています。それに関しては、高尾先生、検索されていますか。

高尾 Amyloid precursor proteinは調べておりません。HIV脳症に関しては、呈示したセクションは丹念に見たのですが、PMLの病変が強すぎるためか、多核細胞はありませんでした。

船田(都立駒込病院) 脳幹部、内包、基底核のあたりをご覧になって、HIVでは染めてないですよ。

高尾 染めたところは、右の基底核中心です。

船田 PML病変の軽い左側のHIV免疫染色はいかがですか。

高尾 対側はやっておりません。

船田 多核細胞はなかったようなので、HIV脳症と診断するのは難しいと思います。

高尾 多核細胞に関しては丹念に見たもので、明らかではありませんでした。

船田 それから*toxoplasmosis*は、結節性の病変が確かに有名ですが、うちの病院でとても変な症例があつたんですね。脳室に沿うような異常な病変があり、臨床医も何の異常なのかよくわからないというもので、それがやはり*toxoplasmosis*だったんです。

AIDS患者に脳室に沿って広がる先天性*toxoplasmo-*

sisに類似する像を示す報告例があり、注意しなければならぬと思いました。HIVですと非常に多彩な合併症がくるので、所見では1つの病変だけでなく、複合した病変が組み合わさっていることも、よく考えるべきだと思います。うちの病院でも、PML, toxoplasmosisは比較的多い組み合わせと感じています。

佐々木(女子医大) 画像からPMLを考えておりました。最近、PMLの診断、あるいは予後に関してMRSでとくにmyoinositolの変化がいられています。百島先生に何かご教示いただければ助かります。

百島 LactateピークはPMLの特徴の1つですが、他の疾患でも見られ、やはりフォローしないとわかりません。文献的には治療後の経過とlactateやcholineのピークはある程度相関があるといわれていますが、それほど症例が蓄積されてないと思います。

荒崎 これはホットなトピックです。San Francisco総合病院の私の元同僚が最近、PMLの例で意識障害があつて、それが病変は小さいのに出現するのは何故かと言っているんです。

そういう症例にproton MRSをかけると、T2強調MRIで白く写っているところでN-acetylaspartate creatine比が落ちているのはわかるのですが、MRI上

正常に見えるところでも落ちている例があつて、それは間違いないというんです。そうすると、画像上、MRIで異常のない場所に既にニューロンの細胞内の代謝で落ちているところがある。そんなことを聞くと、画像だけで意識障害を説明するのはちょっと無理じゃないかと先生が先ほど言われていましたが、画像で正常に見えても、実は悪くなっているから、PMLの初期から画像の大きさに比して意識障害が強くなるということは理解できる。残念ながら、これはまだペーパーにはなっていません。

高尾 病理コメントで私の言い方が悪かったと思いますが、白質病変が非常に強いところは、正常組織がほとんど認められません。反対側の、画像上は一見正常な部位も、顕微鏡で見るとすべてのoligodendrogliaがJC virusで占められているといってもよいくらいでした。すなわち顕微鏡レベルでは、一般の画像で異常を認める前から病変が始まっている。そういった病変をどうやって検出していくのが、今後の課題と思います。

司会 ありがとうございます。

(終了)

脳血管疾患

*1 慶應義塾大学医学部神経内科, *2 同法医学, *3 高尾昌樹^{*1,2}, 厚東篤生^{*1,3}
*3 よみうりランド慶友病院

1 ◆ はじめに

脳血管疾患は、今日、死因の第3位であり(平成16年人口動態統計月報年計(概数)の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai04/>), いったん罹患すると、その後の人生において重度の身体的障害を生じることも多く、寝たきりとなる最大原因である(平成13年 国民生活基礎調査の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa01/>).

現在までに、脳血管疾患とその危険因子に関し、多くの研究が発表されてきた。なかでも喫煙、血圧、食事、体重、糖尿病、心房細動などとの関連については、あまり異論がないであろう。

一方、身体活動に関しては、1996年に発表されたアメリカ保健福祉省長官報告(以下 Surgeon General's report と略す)によれば、膨大な報告書のなかで、「身体活動が脳血管疾患発症に与える影響に関しては明らかではなかった」と、たった一文だけが記載されているのみである(<http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/sgr.htm>)。同年の American Heart Association Task Force on Prevention and Rehabilitation of Stroke からは、身体活動と脳血管疾患リスクとの関連を明らかにするようとの勧告がなされた。2002年の American Heart Association (AHA) によるガイドラインでは、中程度の身体活動(physical activity)(最大身体活動量の40~60%)を1日30分以上、可能

な限り日々行うことは心疾患や脳血管疾患の一次予防につながるとしている¹⁾。しかし、身体活動そのものが、脳血管疾患の発症を予防するのか、それともなんらかの危険因子の改善を介して予防するのかは明らかではない。実際、身体活動は高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの改善につながるのだから、それらの因子を介して脳血管疾患の予防につながっている可能性もあるからである²⁾。

本号では、身体活動が脳血管疾患を予防するのにかつて、主に一次予防に関する過去の報告をまとめた。身体活動と心疾患の関連についての研究は多いが、脳血管疾患との関連となると、それほど多くの検討がなされていない。ここでは、本連載の基準に従って、上記の Surgeon General's report をベースラインの知識として(すなわち、身体活動が脳血管疾患発症に与える影響は明らかではない)、それ以降の報告を検索して解説する。検索用語として、physical activity, physical fitness, leisure time activity, stroke, cerebrovascular disease, exercise, prevention を用い、また総説、メタアナリシスの論文も参考とし、できるだけ多くの研究を含むことができるようにした。

ここでいう「身体活動」とは、骨格筋の収縮によって生じる身体の動作で、エネルギー消費を伴うものと定義されているが³⁾、それらを余暇に運動として行うものと(leisure time physical activity)と職業に伴うもの(occupational physical activity)とに分けて研究されているものが多い⁴⁾。また、身体活動量とは「身体活動の強さ」×「行った時間」によって定義されると考えるのが一般的

である⁵⁾。論文によっては、cerebrovascular diseaseのほかに、strokeという用語も用いられている。Strokeという用語は本来“発作”という意味であるが、一部の論文では虚血性脳血管疾患の意味に限定する場合や、脳出血も含め広く脳血管疾患全体を含む意味に使用している場合がある。日本語でも脳血管疾患、脳卒中、脳血管障害などの用語が混在しているが、ここでは厚生労働省の統計にも用いられている、「脳血管疾患」に統一した。

2◆ Surgeon General's report 以前の報告

この報告の出された1996年以前には、コホート研究として、少なくとも12の研究がある⁶⁻¹⁷⁾。研究によっては、身体活動と脳血管疾患リスクの軽減との関連を示唆する報告もあるが、関連がないとする報告も多かった。一方、ケースコントロールスタディは3つあったが、どれも身体活動が脳血管疾患のリスク軽減に参与すると結論であった¹⁸⁻²⁰⁾。Hermanらの報告では、身体活動を行った期間に着目し、15~25歳あるいは15~55歳の間に続けて強い身体活動を行った場合、期間が長いほど脳血管疾患の発症は低下するという、量-反応関係を認めた¹⁸⁾。同様にShintonらの検討では、より若いときから身体活動を始めると、成人になってからの脳血管疾患発症予防になるとしている¹⁹⁾。また、Youらの検討はラクナ梗塞に注目して、身体活動がその発症率の低下に関連するとした²⁰⁾。Surgeon General's reportはこれらの研究をベースにまとめられたものであるが(1996年のGillumの研究はこの報告には含まれていないので、表-1には含めた)と考えられる。少なくとも、身体活動と脳血管疾患発症との関連は明らかにされたとはいえない状況であった。

3◆ Surgeon General's report on physical activity and health 以降の報告

1 | コホート研究

1996年以降、検索しえた範囲でのコホート研究を表-1にまとめた^{17,21-32)}。いくつかの研究で、身体活動が脳血管疾患発症リスクの軽減に参与していることが示唆されている。それぞれの研究は、対象や方法がかなり異なるので、一概に比較することは困難であるが、興味深い研究をいくつか紹介する。

2005年のHuらの報告は、フィンランドにおいて52,058人を対象に行われた19年にわたっての検討結果である²²⁾。この研究では身体活動をさまざまな面から検討するために、

- 1) 余暇における身体活動を3段階(基本的には日常生活以外なにもしない、なんらかの活動(ウォーキング、サイクリング、庭仕事など)を週に4時間以上、積極的な運動を週3時間以上(ランニング、水泳、ジョギングなど)
- 2) 仕事における活動量を3段階(事務職、軽度の動きを伴う、肉体労働)
- 3) 通勤における活動量を3段階(自動車などを使い歩かない、歩行か自転車で1~29分、歩行か自転車で30分以上)に分類している

本研究では、余暇における高い身体活動は全脳血管疾患、および各病型(虚血性脳血管疾患、脳出血、くも膜下出血)のいずれに対しても、リスク軽減効果があった(図-1)。また、日常の通勤(30分以上の歩行か自転車)は、虚血性脳血管疾患に関してリスク軽減効果が示唆された。この研究では、交絡因子となりうる心血管疾患の主な危険因子を補正したあとでも、統計学的に有意な結論が得られているが、筆者らが自ら指摘しているように、身体活動量はあくまでもアンケートによる自己申告であり、またフォローアップ期間中の身体活動の変化を追跡できていないなどの問題がある。

同様に脳血管疾患の発症をアウトカムとした検

表-1 Surgeon General's report on physical activity and health 以降に発表された身体活動と脳血管疾患との関連を検討したコホート研究(グレーの欄は、身体活動と脳血管疾患予防との関連が明らかではなかったもの)

著者(文献) 年	対象	観察期間	アウトカム	身体活動による脳血管疾患の 予防効果	参考データ	
					身体活動の種類	RR (95% CI)
Noda et al. (21) 2005	日本 73,265人 40-79歳	平均9.7年	脳血管疾患による死亡 (923人)	歩行あるいはスポーツへの参加による身体活動は脳血管疾患による死亡率を低下させるかもしれない	歩行時間(時間/日) <0.5 0.5 0.6-0.9 1.0-	1.37(1.10-1.72) 1(ref.) 0.80(0.65-0.99) 0.88(0.74-1.05)
Hu et al. (22) 2005	フィンランド 52,058人 25-64歳	平均19年	脳血管疾患発症(2,863人)	高いレベルの余暇身体活動は全脳血管疾患のリスクを下げる。さらに、日々の通勤活動も虚血性脳血管障害のリスクを下げる	身体活動量 低 中 高	1.00(ref.) 0.86 0.74
Lee et al. (23) 2002	テキサス, グラス 16,878人 男 30-87歳 白人97%	10年	脳血管疾患による死亡 (35人)	中から高程度心肺フィットネスは脳血管疾患による死亡のリスクを下げる	心肺フィットネス 低 中 高	1(ref.) 0.35(0.16-0.83) 0.28(0.11-0.71)
Ellkjaer et al. (24) 2000	ノルウェー 14,101人 女 50歳以上 脳血管疾患既往なし	10年	脳血管疾患による死亡 (457人)	身体活動は脳血管疾患による死亡のリスクを下げる	身体活動量 低 中 高	1(ref.) 0.75(0.58-0.97) 0.54(0.39-0.75)
Hu et al. (25) 2000	アメリカ11州 女性看護師 72,488人 40-65歳	8年	脳血管疾患発症 (407人)	中程度の身体活動は、脳血管疾患の発症リスクを下げる	身体活動レベル (METs/週) 0-2 2.1-4.6 4.7-10.4 10.5-21.7 21.7<	1.00(referent) 0.98(0.75-1.29) 0.82(0.61-1.10) 0.74(0.54-1.01) 0.66(0.47-0.91)
Lee et al. (26) 1999	アメリカ 21,823人 医師 男 40-84歳	平均 11.1年	脳血管疾患発症 (533人)	身体活動レベルの頻度と、脳血管疾患発症数の低下は、直接的効果ではなく、体重、血圧、コレステロール、耐糖能の改善を介している	激しい運動(発汗する)(回/週) <1 1 2-4 5-	1.00(referent) 0.81(0.61-1.07) 0.88(0.70-1.10) 0.86(0.65-1.13)
Agnarsson et al. (27) 1999	アイスランド レイキャビック 4,484人 男 45-80歳	平均 10.6年	脳血管疾患発症 (249人)	40歳以上で身体活動を維持することが、脳血管疾患発症予防になる	40歳以降定期的に余暇時間に身体活動を行っている群と行っていない群と比較	Multivariate RR 全脳血管疾患 0.69(0.47-1.01) 虚血性脳血管疾患 0.62(0.40-0.97)
Evanson et al. (28) 1999	アメリカ4州 14,575人 男 女 45-64歳	平均7.2年	虚血性脳血管疾患(189人)	中高年における身体活動量は、高血圧、糖尿病、フィブリンゲン、BMIといったリスクファクターの改善を介して虚血性脳血管疾患の予防に参与する	スポーツ、余暇、仕事の身体活動量を5段階に分類 最大群を最小群と比較	スポーツ 0.83(0.52-1.32) 余暇 0.86(0.57-1.37) 仕事 0.74(0.47-1.00)
Bijnen et al. (29) 1998	オランダ 802人 退職した男 64-84歳	10年	脳血管疾患による死亡 (47人)	高齢者における身体活動量は脳血管疾患による死亡を抑制するかもしれない	余暇の身体活動量	強度が高い身体活動について 3分 lowest 1(ref.) middle 0.40(0.20-0.83) highest 0.35(0.15-0.79) 強度が弱い身体活動については関連を認めず
Lee et al. (30) 1998	アメリカ Harvard 大学 11,130人 卒業生 男 43-88歳	NA	脳血管疾患発症 (378人)	身体活動量は脳血管疾患の発症を予防するが、適度な活動が重要で、少なすぎても、多すぎても予防効果は低下する(U-shaped現象)。そのほかは直接効果ははっきりせず	身体活動量を1週間当たりのカロリー消費、種類、強度で検討	消費エネルギー <1,000 1(ref.) 1,000-1,999 0.76(0.59-0.98) 2,000-2,999 0.54(0.38-0.76) 3,000-3,999 0.78(0.53-1.15) 24,000kcal/wk 0.82(0.58-1.14)
Nakayama et al. (31) 1997	新発田, 新潟 2,302人 男女	平均 15.5年	脳血管疾患発症 (141人)	身体活動量と脳血管疾患発症の予防効果の関係は明らかではない		
Rosengren et al. (32) 1997	スウェーデン 7,142人 男 47-55歳	20年	脳血管疾患発症	身体活動と脳血管疾患との関連ははっきりせず	余暇と職業の身体活動量	
Gillum et al. (17) 1996	アメリカ 7,895人 白人と黒人, 男女 45-74歳	平均 11.6年	脳血管疾患発症 (623人)	白人女性65-74歳で、スポーツや身体活動以外の身体活動量が少ない者、脳血管疾患発症が高い	身体活動量(非レクレーション) 低 中 高	1(ref.) 1.42(1.01-2.00) 1.82(1.10-3.02)

* BMI : body mass index CI : confidence interval (信頼区間) RR : Relative risk (相対危険度)

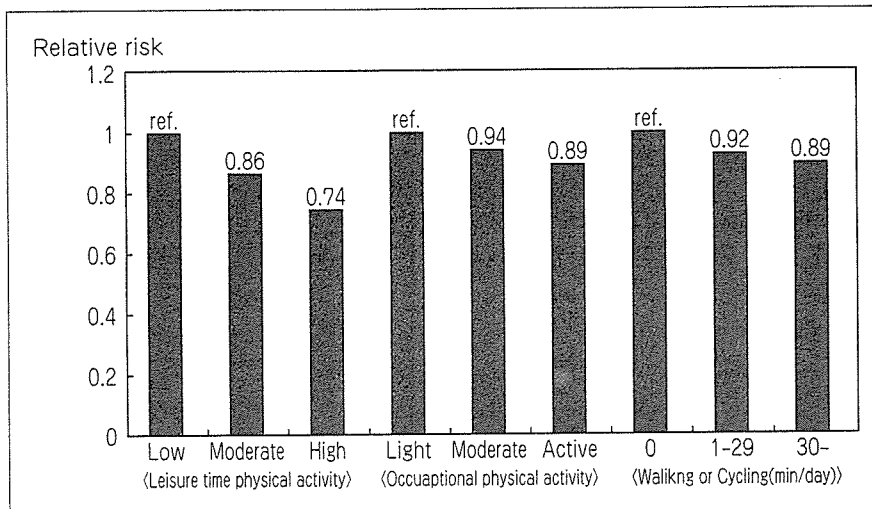


図-1 全脳血管疾患に関しては、余暇における高い身体活動はリスク軽減効果があった(文献22から、データをもとに作成)

討の中で、2000年のHuらの報告は、身体活動量を1週間におけるMETs (h/week)に換算し、5段階に分類して検討している²⁵⁾。結果は、中程度以上の身体活動は、全脳血管疾患リスクの減少に関係し、とくに虚血性脳血管疾患と関係があることがわかった(図-2)。本研究では、身体活動量と脳血管疾患リスク軽減に量-反応関係が認められたことが興味深い。

1998年に報告されたHarvard大学の卒業生(男性)を対象に行われた研究では、身体活動による1週間のエネルギー消費量を計算し5段階に分類して検討した³⁰⁾。さらに、身体活動を歩行、階段を昇ること、スポーツあるいはレクリエーションに分類した検討と運動強度による検討も加えた。その結果、脳血管疾患発症の相対危険度は2,000~2,999kcal/週が最も低く、消費カロリーがそれより少なくても、多くても脳血管疾患発症リスクが増加するU字型を示すことを報告した(図-3)。さらに1週間当たり20km以上の歩行、また中程度以上の強度のある身体活動が、脳血管疾患発症のリスクを軽減することを示した。

一方、身体活動と脳血管疾患とは関連がないとする報告もある。1999年に発表された、Evensonらの検討では、身体活動を、スポーツ、レジャー、仕事の3つのカテゴリーに分け、それぞれを5段階に分類して検討した²⁸⁾。その結果、

高血圧、糖尿病、フィブリノーゲン、BMIで補正すると、身体活動と虚血性脳血管疾患リスクとの関連はみられなかったとしている。同様に、1999年Leeらの報告でも、余暇の身体活動は脳血管疾患発症予防効果があるが、その効果は、体重、血圧、コレステロール、耐糖能改善を介した結果で、直接の効果ではないと結論している。

わが国からは1997年に新発田市での検討が発表されているが、身体活動と脳血管疾患の発症は明らかな関係が得られなかったとのことである³¹⁾。

2 | ケースコントロール研究

1998年に報告されたNorthern Manhattan Stroke Studyが有名である。虚血性脳血管疾患初回発症369症例と、ランダムに選ばれた2倍の678例を対照として検討された³³⁾。人種も白人、ヒスパニック、黒人を含んだものである。結果は、心疾患、末梢の血管疾患、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒、肥満、医学的理由による身体活動の制限、教育、登録された季節を補正し検討しても、身体活動は虚血性脳血管疾患の発症を下げると報告された(相対危険=0.37, 95%信頼区間: 0.25-0.55)。また、身体活動量をその強度あるいは1週間当たりの運動時間で検討すると脳血管疾患発症のオッズ比と弱いながらも逆相関(量-反

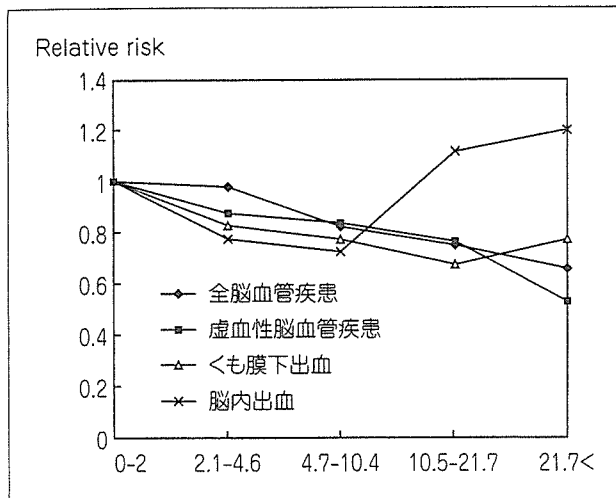


図-2 中程度以上の身体活動は、全脳血管疾患リスクの減少に関係し、とくに虚血性脳血管疾患と関係がある(文献25のデータより作成)

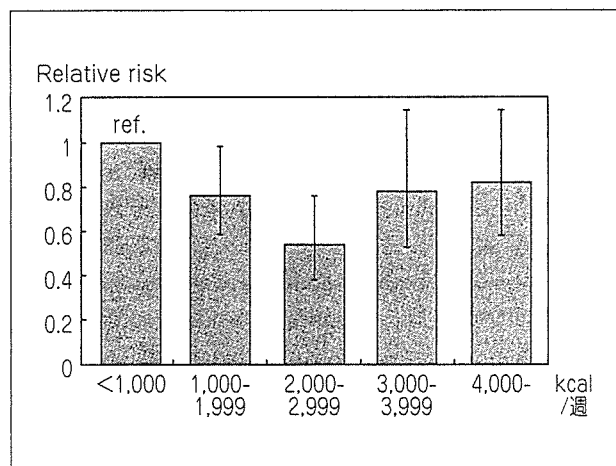


図-3 脳血管疾患発症のRRは2,000-2,999kcal/週が最も低く、消費カロリーがそれより少なくても、多くても脳血管疾患発症リスクが増加するU字型の関連がある(文献30のデータをもとに作成)

応関係)が認められた。

1997年にメルボルンで行われた検討でも、身体活動と脳血管疾患発症予防との関連が示唆された³⁴⁾

3 | 無作為化比較試験(RCT)

身体活動と脳血管疾患発症の関連を検討した、大規模な無作為化比較試験は見当たらない。過去の多くの研究において、身体活動の1つとしてよく選択される“歩行”に関して、Tullyらは自己のペースで行う30分歩行に関するRCT検討を行った。介入群では週5日、1日30分の歩行を行い、対照群では日常生活のみとして、12週間にわたり検討した。症例数はきわめて少ない研究であり、経過中どちらの群からも脳血管疾患の発症はないが、歩行そのものが脳血管疾患の危険因子の改善につながることを示されている³⁵⁾。

認めない。ただし、身体活動による効果は、脳血管疾患のよく知られた危険因子を改善することで得られる間接的効果である可能性も高い。日本人については、検討が少ない。

4◆ 身体活動は脳血管疾患の二次予防になりうるか

脳血管疾患患者における二次予防として、さまざまな危険因子の管理に加え、運動の重要性も挙げられてはいる³⁶⁾。そもそも多くの研究は、虚血性心疾患を中心としたものである。また脳血管疾患の二次予防は、内服治療からの検討が主体であった。実際、虚血性心疾患と脳血管疾患を発症した群を比較した際に、その後の生活スタイルに対する介入が、内服、食事、身体活動面において、虚血性心疾患症例群に対し、よりきめ細かに行われていたとする報告がある³⁷⁾。最近発表された総説でも、身体活動は虚血性心疾患を有する症例の、すべての死亡率を減少させるが、脳血管疾患の二次予防になるかは結論できなかったとされている³⁸⁾。AHAの勧告でも、脳血管疾患患者における、さまざまな身体活動の重要性が指摘されているが³⁹⁾、基本的には、リハビリテーションを中心とする、運動機能の改善や、日常生活動

エビデンス evidence

コホート研究およびケースコントロール研究の結果から、身体活動量は脳血管疾患発症予防に良い影響を与える可能性があり、量-反応関係を認める研究結果が多いが中等度の運動がよいとする研究もある。脳血管疾患と直接のアウトカムとしたRCTは

〈エビデンスカテゴリー(NIHレポートより引用)〉

エビデンスカテゴリー	エビデンスの根拠	定義
カテゴリーA	無作為化比較試験 (RCT)(大量のデータ)	エビデンスがよくデザインされたRCT (あるいはそれにごく近い介入試験)の結果得られており、勧告がなされるのと同様の集団で得られた所見が一致したパターンを示している場合。したがって、カテゴリーAになるには、多数の研究が必要で、被験者の数も多数となる。
カテゴリーB	無作為化比較試験 (RCT)(少量のデータ)	少数のRCTからなる介入試験、RCTのpost hoc解析やサブグループ解析、RCTのメタアナリシスなどの結果得られたエビデンス。一般にカテゴリーBは、少数のRCTに基づくデータがあり、症例数が少なく、その結果に不一致がみられるときに適用される。また、目標とする集団とは異なる集団で検討がなされた場合にも適用となる。
カテゴリーC	非無作為化試験、観察研究	エビデンスが、対照群のない介入試験や、介入群/対照群への割付が無作為化されていない対照試験、観察研究から得られた場合。
カテゴリーD	パネルの同意に基づく判断	論文の実験研究の結果や、パネルのメンバーの臨床経験や知識に基づく同意を総合したエビデンスをもとにした専門的判断。このカテゴリーは、なんらかの指針を示すことが有用と考えられるものの、説得力のある臨床データが不十分で、カテゴリーA～Cに相当しない場合にのみ用いられる。

作の改善に主眼がおかれている。脳血管疾患患者における身体活動が、血管障害の危険因子である、血圧、コレステロール、体重、糖尿病といったもののコントロールにつながることは疑いのないところであろう。しかし、身体活動そのものが脳血管疾患の再発予防に直接影響するのか、あるいはさまざまな危険因子を介してなんらかの影響を与えるのかは、今後の検討が待たれる。

エビデンス

身体活動の脳血管疾患二次予防効果については、RCTの数が少なく、結論が出ていない。 **カテゴリーB**

5◆ まとめ

身体活動は脳血管疾患の発症に対して、おそらく抑制的に作用すると思われる。身体活動そのものが、脳血管疾患の発症を低下させるのか、あるいは血管障害の危険因子の改善を介して影響するのかは明らかではない。既報告のコホート研究と

ケースコントロール研究を用いて、発表されたメタアナリシスによれば、中程度から強度の身体活動は脳血管疾患(虚血性、出血性)の発症を低下させるであろうと結論されている⁴⁰⁾。しかし、過去の研究において、身体活動の定義は同一ではないし、人種間の差、交絡因子の違いなどがあり、一概に論じることへの問題もある。また、二次予防に関しては、十分なデータがない。脳血管疾患患者は、なんらかの身体機能低下を伴うことが多いので、その後の身体活動を検討することが難しいことも、研究が進まない原因かもしれない。

わが国でも、21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)が展開され、疾病の一次予防が注目されている(<http://www.kenkounippon21.gr.jp/index.html>)。その各論、身体活動・運動欄の記載に、「身体活動量が多い者や、運動をよく行っている者は、総死亡、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、肥満、骨粗鬆症、結腸がんなどの罹患率や死亡率が低いこと、また、身体活動や運動が、メンタルヘルスや生活の質の改善に効果をもたらすことが認められている。」とあるが、脳血管疾患を予防するとは記載されていない。

今後、わが国において、身体活動と脳血管疾患との関連を検討していくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Pearson, T. A. et al. : AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke : 2002 Update : Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 106(3) : 388-391, 2002.
- 2) Shephard, R. J. et al. : Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 99(7) : 963-972, 1999.
- 3) 小熊祐子 : スポーツ医学エビデンス 連載にあたって. *臨床スポーツ医学* 23(1) : 51-57, 2006.
- 4) Chrysohoou, C. et al. : The role of physical activity in the prevention of stroke. *Cent. Eur. J. Public Health* 13(3) : 132-136, 2005.
- 5) Pate, R. R. et al. : Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 273(5) : 402-407, 1995.
- 6) Kannel, W. B. et al. : Some health benefits of physical activity. The Framingham Study. *Arch Intern. Med.* 139(8) : 857-861, 1979.
- 7) Paffenbarger, R. S. Jr. et al. : A natural history of athleticism and cardiovascular health. *JAMA* 252(4) : 491-495, 1984.
- 8) Harmsen, P. et al. : Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 21(2) : 223-229, 1990.
- 9) Lindsted, K. D. et al. : Self-report of physical activity and patterns of mortality in Seventh-Day Adventist men. *J. Clin. Epidemiol.* 44(4-5) : 355-364, 1991.
- 10) Wannamethee, G. et al. : Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ* 304(6827) : 597-601, 1992.
- 11) Abbott, R. D. et al. : Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke : the Honolulu Heart Program. *Am. J. Epidemiol.* 139(9) : 881-893, 1994.
- 12) Kiely, D. K. et al. : Physical activity and stroke risk : the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 140(7) : 608-620, 1994.
- 13) Menotti, A. et al. : Physical activity at work and job responsibility as risk factors for fatal coronary heart disease and other causes of death. *J. Epidemiol. Community Health* 39(4) : 325-329, 1985.
- 14) Folsom, A. R. et al. : Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 21(5) : 701-706, 1990.
- 15) Haheim, L. L. et al. : Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 24(10) : 1484-1489, 1993.
- 16) Simonsick, E. M. et al. : Risk due to inactivity in physically capable older adults. *Am. J. Public Health* 83(10) : 1443-1450, 1993.
- 17) Gillum, R. F. et al. : Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Epidemiol.* 143(9) : 860-869, 1996.
- 18) Herman, B. et al. : Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilburg, The Netherlands. *Am. J. Epidemiol.* 118(4) : 514-525, 1983.
- 19) Shinton, R. et al. : Lifelong exercise and stroke. *BMJ* 307(6898) : 231-234, 1993.
- 20) You, R. et al. : Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 45(8) : 1483-1487, 1995.
- 21) Noda, H. et al. : Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(9) : 1761-1767, 2005.
- 22) Hu, G. et al. : Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke* 36(9) : 1994-1999, 2005.
- 23) Lee, C. D. et al. : Cardiorespiratory fitness and smoking-related and total cancer mortality in men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34(5) : 735-739, 2002.
- 24) Ellekjaer, H. et al. : Physical activity and stroke mortality in women. Ten-year follow-up of the Nord-Trondelag health survey, 1984-1986. *Stroke* 31(1) : 14-18, 2000.
- 25) Hu, F. B. et al. : Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 283(22) : 2961-2967, 2000.

- 26) Lee, I. M. et al. : Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 30(1) : 1-6, 1999.
- 27) Agnarsson, U. et al. : Effects of leisure-time physical activity and ventilatory function on risk for stroke in men : the Reykjavik Study. *Ann. Intern. Med.* 130(12) : 987-990, 1999.
- 28) Evenson, K. R. et al. : Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 30(7) : 1333-1339, 1999.
- 29) Bijnen, F. C. et al. : Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes : The Zutphen Elderly Study. *Arch. Intern. Med.* 158(14) : 1499-1505, 1998.
- 30) Lee, I. M. et al. : Physical activity and stroke incidence : the Harvard Alumni Health Study. *Stroke* 29(10) : 2049-2054, 1998.
- 31) Nakayama, T. et al. : A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 28(1) : 45-52, 1997.
- 32) Rosengren, A. et al. : Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann. Epidemiol.* 7(1) : 69-75, 1997.
- 33) Sacco, R. L. et al. : Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk : the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 29(2) : 380-387, 1998.
- 34) You, R. X. et al. : Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am. J. Public. Health* 89(4) : 572-575, 1999.
- 35) Tully, M. A. et al. : Brisk walking, fitness, and cardiovascular risk : a randomized controlled trial in primary care. *Prev. Med.* 41(2) : 622-628, 2005.
- 36) Chalmers, J. et al. : Challenges for the prevention of primary and secondary stroke : the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. *Blood Press* 10(5-6) : 344-351, 2001.
- 37) Cheng, E. et al. : Comparison of Secondary Prevention Care after Myocardial Infarction and Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 21(4) : 235-241, 2006.
- 38) Karmisholt, K. et al. : Physical activity for secondary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan. Med. Bull.* 52(2) : 90-94, 2005.
- 39) Gordon, N. F. et al. : Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors : an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention ; the Council on Cardiovascular Nursing ; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism ; and the Stroke Council. *Circulation* 109(16) : 2031-2041, 2004.
- 40) Lee, C. D. et al. : Physical activity and stroke risk : a meta-analysis. *Stroke* 34(10) : 2475-2481, 2003.

ヒポクラテスの憂鬱

—Dr. 鈴木の辛口トーク—

著 鈴木 厚 川崎市立川崎病院

A5判184頁 定価2,310円(本体2,200円+税5%)

病気の患者も病んだ日本の社会も、一体どこに問題があるのか、なぜ人々は幸福になれないのか—目前の患者の病を治すこととあわせて、社会の健康を目指すこともまた医師の職務であるとする著者の、熱き思いが伝わってくる好随筆集。

文光堂



筋硬直, 筋痙攣と周辺疾患

こむら返り*

● 高尾昌樹**

Key Words : muscle cramps, calf cramps, charley horse, treatment, stretching

はじめに

「こむら返り」は健康な人でも誰もが経験することのある、きわめてよくみられる病態である¹⁾。とくに運動中に短時間の収縮が筋に加わった時に生じることが多い。さらに運動後、あるいは就寝中、ときに安静時で急に筋に負荷が加わった時(身体の向きを急にえたりしたとき)などにも生じる。そして、多くの場合が医学的に問題となることがなく、医療機関を受診する理由になりにくい。そのメカニズムなど不明な点も多いし、特殊な疾患に伴うこむら返り以外は研究対象にもあまりならないのであろう。ところで、「こむら返り(腓返り)」という用語は、すねのうしろの柔らかい部分(すなわち腓腹筋)の筋肉が痙攣を起こし、ひきつることを意味する³⁾。疫学的検討でも、安静時に限れば83%の症例で腓腹筋にみられた⁴⁾。すなわち、本来は腓腹筋に多いものであるが、他の筋肉にも生じる。英語圏では、こむら返りを表す語として“charley horse”という、元来野球で使用された俗語もある⁵⁾。しかし、医学的には有痛性筋痙攣(muscle cramp)という用語が正しく、「こむら返り」はその一部である。さらに「こむら返り」は俗称であり、医学書院医学大事典には「こむら返り」としての記載はされていない。し

たがって、以下ではクランプという用語を用いて記載した。クランプが生じている間は収縮した筋を顕著に触れ圧痛を伴う。通常は、数分程度持続すると思われるが、平均9分程度認めたとする報告もある⁴⁾。本章では、一般によくみられるクランプを中心に述べる。

定義

いくつかの似た用語の存在は、ときにその用法に混同を招く。よく使われる筋スパズム(攣縮)は不随意でかつ突然の筋収縮を指すが、広く一般的な名称である。クランプは常に痛みを伴うものに限られる。

診断

典型的なクランプの診断が難しいとは考えられない。もっともよい診断方法は、詳細な臨床経過と診察、神経学的診察である^{6)~8)}。しかし、なんらかの基礎疾患に伴うクランプや電解質異常などが隠れている場合もあり得る。クランプだけを主訴に医療機関を受診するケースはそれほど多くないと思われる。したがって、繰り返すクランプなどで医療機関を受診するほどの症例では、一度はなんらかの基礎疾患の存在を疑う必要もある。

頻度

おそらくは、誰もがクランプを経験したこと

* Muscle cramps.

** Masaki TAKAO, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan.

があり正確な罹患率を決定することは難しい。大学生の検討では95%がクランプを経験したとされている⁹⁾。安静時のクランプに関する検討では37%に認められ、年齢が高くなるほど頻度も上昇した。また、40%の人が1週間に3回以上のクランプを経験すると報告している⁴⁾。65歳以上の外来患者に対するアンケートでは50%で下肢にクランプを認めた¹⁰⁾。性別では、女性で56%、男性で40%であり、10年以上にわたる症例が20%あった¹⁰⁾。

メカニズム

クランプ(こむら返り)が生じるメカニズムに関しては明らかにされていない。心因性、血管障害性、筋原性、中枢神経性などが考えられてきたが、真のクランプに限っては末梢神経系説が有力である¹¹⁾¹²⁾。LayzerとRowlandは、おそらくは脊髄前核運動神経細胞の興奮による反射弓の刺激が原因と推察している¹¹⁾¹³⁾。実際、運動ニューロン疾患でみられるfasciculationも一緒に認められたとされている¹¹⁾¹³⁾。電気生理学的にも多数の脊髄前核細胞の高頻度(300/秒)自発性発火が認められる¹⁴⁾。クランプが生じた際に感じる痛みの原因として、なんらかの代謝産物の蓄積や部分的虚血の関与が考えられている。実際、クランプと末梢血管障害や関節炎とは強い相関があったとする報告や、狭心症、間欠性跛行との関連を指摘した報告もある⁴⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。一方、心不全、高血圧、糖尿病、脳血管疾患とは関係がないとする報告もある¹⁰⁾。やや俗な話になるが、現代人のライフスタイルを考えた場合、なにをするにも(トイレも)腰掛けることが多く、しゃがむことが少ない。すなわち筋や腱を十分に進展する機会がなく、結果として不十分な筋の伸展、さらには短縮を生じ、クランプのリスクが増加する可能性も指摘されている。

分類

クランプの分類もさまざまであり、それぞれの立場からまとめられている¹⁶⁾。おそらく、McGeeによる分類がしばしば引用され⁵⁾、それが基になって異なる分類が派生してきたと考えられる。それによれば、クランプを症候により分

類し、true cramp, contractures, tetany, dystoniaに分類している。True crampとは、いわゆるこむら返りを意味し、運動神経単位の過剰興奮により生じる。Contracturesは電気生理学的には活動がない状態で、代謝性ミオパチー、甲状腺疾患、McArdle's diseaseなどが含まれる。Tetanyは感覚神経、運動神経単位がともに興奮することで生じ、有名な原因は低カルシウム血症であるが、それ以外に呼吸性アルカローシス、低マグネシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症でも生じる。Dystoniaは拮抗筋が同時に収縮することで生じ、職業性に生じる、書痙などがよく知られている。これらの報告を参考にして、著者の考えでクランプを分類した(表1)。ただし、慣習的にクランプに含まれているもの、一部は定義からいえば真のクランプではないものも入っていることにご注意いただきたい。また、特殊な神経筋疾患に伴うクランプは本号の他の章を参照されたい。

1. 通常のクランプ: McGeeによれば、いわゆる普通の「こむら返り」に相当しもっとも多いものである⁵⁾⁹⁾。多くは、安静時やとくに夜間、一側に生じる。一定の姿勢をとることなどで、特定の筋肉が持続的に収縮している状態で生じると考えられている。厳密な定義では、電解質や水分バランスに異常のないものとされているが、どの程度の検査でもって異常がないとするのは難しい。とくに夜間に生じるものを夜間有痛性筋痙攣といい、成人に認められ頻度も多く、日常臨床の場でも多い訴えである。明らかな原因を特定できないことが多い反面、予後は良好である。稀に薬剤が原因となったり、尿毒症、糖尿病、甲状腺疾患、電解質異常などが基礎疾患として隠れていることもある。

2. 運動中、妊娠中に生じるクランプ: 運動中に生じる理由は、水電解質代謝の不均衡や同一筋の繰り返しの使用により神経終末の活動性が上昇するためと考えられる。急な運動時にわれわれも経験することがあるが、とくに運動選手に生じるクランプは科学的なアプローチにより予防されるべきものである¹⁷⁾。一方、妊娠後期には実に50%の人がこむら返りを経験するとされている。循環動態の変化、神経の圧迫、カルシ

表1 クランプをきたしうる疾患, 病態

1. 通常のクランプ(明らかな基礎疾患がみつからない)
夜間有痛性筋痙攣を含む
2. 運動誘発性クランプ
3. 妊娠中に生じるクランプ
4. 神経筋疾患に伴うクランプ
運動ニューロン疾患
職業性ジストニア
Parkinson病
多発性硬化症
神経根疾患
末梢神経障害
代謝性筋疾患
ミトコンドリア脳筋症
筋ジストロフィー
ミオトニア
炎症性筋疾患
5. 内科疾患に伴うクランプ
血液透析
肝硬変
循環器疾患
静脈性, 動脈性疾患
心疾患
高血圧
内分泌, 代謝性疾患
甲状腺機能亢進, 低下症
副甲状腺機能亢進, 低下症
副腎疾患
6. 高温下で生じるクランプ
7. 電解質異常などで生じるクランプ
高, 低ナトリウム血症
高, 低カルシウム血症
高, 低カリウム血症
低マグネシウム血症
脱水など
8. 薬剤で生じるクランプ
9. 中毒
殺虫剤, 毒グモ
10. 心因的なもの

ウムやマグネシウムの低下が関与する可能性がある。これらを通常のクランプと区別することに臨床的にははどれだけ意味があるのかは難しい。

3. 神経疾患(運動ニューロン疾患や末梢神経疾患)に伴うクランプ: クランプのメカニズムの一つとして考えられている, 運動ニューロンの過剰興奮や運動神経軸索の異常反復発射の増加などで生じると考えられている。月3回以上あるいは月に1回以上の体幹筋, 上肢筋に生じる「異常なクランプ」の頻度を検討したところ, 運動ニューロン疾患患者(筋萎縮性側索硬化症+脊髄性筋萎縮症)の60%, 末梢神経障害患者の20%

に認めたとされている¹⁸⁾。

4. 神経疾患以外の内科疾患に伴うクランプ: 血液透析を受けている患者にしばしばクランプを経験する。濾過速度が速いとき, 徐水が多いときなどに認め, 血液透析中に生じる。原因としては, 血漿濃度の増加, 低ナトリウム血症, 組織の低酸素, カルニチンの欠乏などが原因として指摘されている⁵⁾。肝硬変の患者もしばしばクランプを訴え治療に難渋することも多い。疫学的には40%から88%に認めたとする報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。利尿剤服用中患者にも多い。肝硬変でクランプを有する患者は肝硬変のステージ(child分類)が進行するほどその頻度も上昇する。原因として, 循環血液量の低下が関与するとする報告もある²¹⁾が, 一方, 血清クレアチニン, カルシウム, マグネシウム, ナトリウム, カリウム, 亜鉛, 糖, アラニン, AST/ALT, ビリルビン, アルブミン値とは関係がなかったともされている²⁰⁾。致死的症状ではなくても肝硬変患者の生活に大きい負担となっているとする報告がある²²⁾。

5. 熱痙攣(Heat cramps): 高温環境下で加重作業をしたときなどに, 大量の発汗を生じ, さらに発汗による喪失した水分を, 水で補給したときに生じやすいとされている²³⁾²⁴⁾。クランプは作業後かなり時間が経過してから生じるので, 帰宅後に発症することもある。

6. 電解質異常などで生じるクランプ: ナトリウム異常, カルシウム異常, カリウム異常, マグネシウム異常などで生じ得る。コレラによる下痢症でも生じる。

7. 薬剤などで生じるクランプ: スタチン, 利尿剤, ニフェジピン, β 刺激薬, β 阻害薬, ACE阻害薬, 鎮痛剤, カルシウムチャンネル阻害薬, 男性ホルモン, 女性ホルモン, ペニシラミン, ステロイド, モルヒネ, シメチジン, リチウム, ピンカアルカロイド, サイクロスポリンなどが報告されている⁵⁾⁶⁾²⁵⁾。注意すべきことは, これらの薬剤で必ずクランプを生じるわけではない。上記の薬剤とは関係がないとする報告もある。

8. 家族性(遺伝性)が示唆されるものや, 自己免疫異常の関与が示唆されている特殊な病態: 有名な疾患としては, ①里吉病(全身こむら返り病: 進行性の有痛性, 間歇性筋痙攣, 下痢, 吸

収不良症候群, 内分泌障害, 骨格異常, 脱毛などを認める. 原因は不明であるが自己免疫性疾患が考えられている), ②Issacs症候群(末梢神経運動線維の持続的な興奮により筋痙攣, ミオキミアなどを生じる. 一部電位依存性カリウムチャンネルに対する自己抗体が検出されている), ③Stiff-man 症候群(持続性全身性と有痛性筋痙攣を認める疾患で, 多くの症例でインスリン依存性糖尿病に認められる抗GAD抗体を認める)などがあるが, 本号の該当する章を参照されたい.

9. 職業性クランプ: 書痙(writer's cramp), ピアニスト痙攣, タイピストクランプ, 靴職人クランプなどが知られている. こういったクランプは, 特殊な職種の技能を習熟するために長年にわたり従事した人にみられる. これらの疾患にはクランプという名称が用いられるが, 病態としては電気生理学的には拮抗筋が同時に収縮していることもふまえ, ジストニアに分類されている.

治療総論

クランプが生じてしまった場合に, 多くの人が日常行うのは対処療法(応急処置的なもの)が主体である. さらに予防をするためになんらかの対策を立てる必要もある. 繰り返す症例に対して薬物療法を考えなければならないこともある. 明らかな基礎疾患, 原因となる薬剤があるときは基礎疾患の治療, 薬剤中止が優先される. 日常よくある症状なので, 患者サイドが医師に伝えないことも治療の妨げになるかもしれない. クランプ患者の40%が医療サイドに伝え, その約半分が治療を受け, さらに半分が治療による恩恵を受けたとする報告がある. それを基にすれば, クランプ患者の10%が治療による改善効果があることになる¹⁰⁾.

治療各論

1. 対処療法(応急処置的なもの)

たとえば, こむら返りが生じたら下腿三頭筋を他動的(受動的)に伸展させる. すなわち膝関節伸展位として足関節を背屈させる. こういったことは誰もが行ったことがあると思われる. すなわち, クランプを生じた筋の拮抗筋を収縮

させる手技である. これは筋内Golgi腱器官を刺激し, 脊髄の抑制性神経を介して最終的にクランプを生じた筋に分布する α 運動神経線維の活動を抑制しクランプを解消する¹⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾. 罹患筋のマッサージを, 擦るように末梢から中枢側に向かって行うことも効果的である. 過度の筋伸展を行ってはならないともされている.

2. 予 防

運動に伴うクランプの予防は, 十分な準備体操と普段からの十分な筋のストレッチである¹⁷⁾²⁸⁾. 運動中に生じる脱水, 電解質異常も原因となると考えられるので, 十分な水分摂取, ミネラル補給なども必要である. 下腿三頭筋ストレッチの一法として壁から90cmほど離れた位置に立ち, 壁に向かって両手を伸ばした姿勢で壁にもたれる. そのままゆっくりと壁によりかかるように肘を曲げていくと, 下腿三頭筋が伸展される. 痛みの出ないところまで伸展させ, 10秒ほど保持し, 5秒休む. それを1日に数回繰り返す. 有効な無作為化試験はないが, ストレッチはクランプを予防する可能性が高いとされている. 夜間有痛性筋痙攣に対して腓腹筋のストレッチングは予防効果がないとする報告もある²⁹⁾.

3. 薬物療法(一般論)

経験的に薬物治療がなされることも多いと思われる. マラリア治療薬であるキニーネは古くからある薬剤で, 運動神経終末の興奮性を低下させ不応期を延長させる. 副作用も過小評価されてきたため, クランプの治療に使用されてきた. その予防効果は比較的高い. 無作為二重盲検による検討ではキニーネの有効性を認めた報告や^{30)~32)}, 有効でないとする報告もある³³⁾. また, キニーネとテオフィリンの投与が夜間有痛性筋痙攣の予防に効果もあったとする報告がある³⁴⁾. 最近のメタアナリシスによれば, キニーネは夜間有痛性筋痙攣の頻度のある程度減少させるがそれほど大きな効果はなく, その副作用を考慮すれば, 非薬物治療が第一選択であるとしている³⁵⁾³⁶⁾. キニーネの副作用として, 軽いものでは一過性の視力・聴力低下, めまい, 発熱, 嘔気, 嘔吐, 下痢などであるが, 重篤なものとして血小板減少, 播種性血管内凝固症³⁷⁾³⁸⁾などがあり, 死亡症例の報告もある. したがって, food

and drug administration (FDA)はとくに夜間有痛性筋痙攣の予防投与にキニーネを使用することを禁止した (http://www.fda.gov/fdac/departs/695_updates.html). そこには、キニーネによる明らかなクランプの予防効果が確立していないこと、クランプは生命を脅かす疾患ではなく、キニーネの使用による副作用のほうがより重大であることが指摘されている。本邦では、保険適応の点からもキニーネをクランプに使用する機会は稀と思われるが、やむをえず使用する場合にも副作用のモニタリングを行い慎重に投与すべきである。また、キニーネを投与されている患者は同時にクランプを生じうる他の薬剤を処方されていることが多いとする報告もある³⁹⁾。投与する際は1日量として、キニーネ200~400mgが投与されたケースが多い。ただし、妊婦には禁忌である。

一般の診療では、ビタミン剤が投与されることが多いと思われる。夜間有痛性筋痙攣に対するビタミンBの合剤(B₁ 50mg, B₂ 5 mg, B₆ 30 mg, B₁₂ 250mg)による検討では、プラセボに比較して著明な効果があったとしている⁴⁰⁾。したがって、投与する価値はあると思われるが明らかなエビデンスが確立しているわけではない。同様にビタミンEが投与されることも多いと思われる。ビタミンEが有効であると信じられようになったのは、クランプの患者が偶然服用したビタミンEに効果があったことが発端らしい⁴¹⁾⁴²⁾。ビタミンEの効果はキニーネの効果とほぼ同等であるとする報告もある³⁴⁾、キニーネのほうが優れているとする報告もある⁴⁴⁾。

芍薬甘草湯の主成分であるpaeoniflorinは、神経筋シナプスの遮断作用を有することからクランプへの有効性が示唆されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。投与方法は、1日量として3包を3回に分けての内服であるが、量は適宜減量も可能であることはいうまでもない。低カリウム血症の副作用は有名であり、また、これ自体がクランプの原因となってしまうので注意が必要である。

4. よくみられる疾患に合併したクランプの治療

妊娠に関連したクランプに対して一般にカルシウム投与が有効とする考えもあるが、明らか

ではない⁴⁷⁾⁴⁸⁾。最近のコクランレビューでは⁴⁹⁾、その効果は弱いプラセボ効果に過ぎないとしている。塩化ナトリウム摂取は過去には有用な治療とされていたが、近年の生活スタイルの変化から恒常的に塩分摂取が上昇しており、投与する意義はなくなった。ミネラルサプリメントの混合されたマルチビタミンの意義もないとされている。現時点で、有効とされているのはクエン酸マグネシウム(マグコロール[®])である。投与量としては5~10mmol程度である⁵⁰⁾。ただし、保険適応はない。

血液透析中にもクランプが生じることは多く高張食塩水の静注が有効である場合がある。また、高ナトリウム透析液がクランプ予防に有効である。1日量として、ビタミンE (400mg)とビタミンC (250mg)の内服が透析に関連するクランプの軽減に有効であったとする報告がある⁵¹⁾。ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬の有効性を示唆した報告もあるが、それ自体がクランプの原因ともなりうることに注意が必要である⁵⁾。

肝硬変患者では、疾患の性質上、電解質異常が生じやすいので十分に注意する必要がある。治療としてビタミンEや芍薬甘草湯が有効とする報告がある。これらの薬剤は肝硬変に限らず試みる価値がある。

悪性腫瘍の患者にもクランプを認め、QOLの面からも適切な治療が必要となることもある⁵²⁾。

カルバマゼピン、フェニトインなどの抗てんかん剤、アミトリプチリンなどの抗うつ剤、ジアゼパムやクロナゼパムなどベンゾジアゼピン系の薬剤が有効であったとする報告もあるが基礎疾患のあるクランプ(多発性硬化症や末梢神経障害)が対象であり^{53)~55)}、通常の「こむら返り」に有効であるかは不明である。

おわりに

一般の「こむら返り」を中心に概説した。こむら返りは医学的には有痛性筋痙攣のことをいい、不随意で突然の筋収縮であり、痛みを伴う。多くは明らかな基礎疾患のない状態に生じるが、なんらかの基礎疾患や異常をもつものもある。一般のこむら返りは必ずしも生命にかかわるものではないので、医療機関の受診理由にならな

いことも多い。最近のsystematic reviewでも確実に有効性が示された治療方法はなく⁵⁶⁾、クランプを生じた筋のストレッチを行うことが有効である。また、普段からストレッチを心がけることは予防にもつながる。内服治療も一部には有効であるが、常に利点と欠点を考え背景に隠れている基礎疾患などを見逃さないようにすることが大切である。仮に内服治療をする場合でも、致命的疾患ではないので治療薬による副作用を避けることもきわめて重要である。

文 献

- 1) Simchak AC, Pascuzzi RM. Muscle cramps. *Semin Neurol* 1991 ; 11 : 281-7.
- 2) 松本博之. 有痛性筋痙攣を呈する疾患. *神経内科* 1992 ; 37 : 609-16.
- 3) 高尾昌樹. 内科医が診るしびれと痛み. 特殊な病態や疾患. こむら返り(有痛性筋痙攣). *Medicina* 2004 ; 41 : 1361-3.
- 4) Naylor JR, Young JB. A general population survey of rest cramps. *Age Ageing* 1994 ; 23 : 418-20.
- 5) McGee SR. Muscle cramps. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 511-8.
- 6) Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keeffe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002 ; 78 : 596-8.
- 7) Kanaan N, Sawaya R. Nocturnal leg cramps. Clinically mysterious and painful—but manageable. *Geriatrics* 2001 ; 56 : 34, 39-42.
- 8) Shaker HK, Mackler L, Huber TE. Clinical inquiries. What is the diagnostic approach to a patient with leg cramps? *J Fam Pract* 2005 ; 54 : 817-8.
- 9) Norris FH Jr, Gasteiger EL, Chatfield PO. An electromyographic study of induced and spontaneous muscle cramps. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1957 ; 9 : 139-47.
- 10) Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly : prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract* 1999 ; 53 : 494-6.
- 11) Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle Nerve* 1994 ; 17 : 1243-9.
- 12) Jansen PH, Joosten EM, Vingerhoets HM. Muscle cramp : main theories as to aetiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1990 ; 239 : 337-42.
- 13) Layzer RB, Rowland LP. Cramps. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 31-40.
- 14) Weiner IH, Weiner HL. Nocturnal leg muscle cramps. *JAMA* 1980 ; 244 : 2332-3.
- 15) Morl H, Dieterich HA. Nocturnal leg cramps—their causes and treatment. *Med Klin* 1980 ; 75 : 264-7.
- 16) Parisi L, Pierelli F, Amabile G, et al. Muscular cramps : proposals for a new classification. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 107 : 176-86.
- 17) Bentley S. Exercise-induced muscle cramp. Proposed mechanisms and management. *Sports Med* 1996 ; 21 : 409-20.
- 18) 桑原 聡, 服部孝道. 脳波・筋電図の臨床. 運動ニューロン疾患, ニューロパチーにおけるmuscle crampとpersistent Na⁺conductance. *臨床脳波* 2003 ; 45 : 303-7.
- 19) Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol* 1986 ; 8 : 669-72.
- 20) Baskol M, Ozbakir O, Coskun R, et al. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38 : 524-9.
- 21) Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps : evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996 ; 23 : 264-73.
- 22) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 170-8.
- 23) Noakes TD. Fluid and electrolyte disturbances in heat illness. *Int J Sports Med* 1998 ; 19 Suppl 2 : S146-9.
- 24) Knochel JP. Environmental heat illness. An eclectic review. *Arch Intern Med* 1974 ; 133 : 841-64.
- 25) Haskell SG, Fiebach NH. Clinical epidemiology of nocturnal leg cramps in male veterans. *Am J Med Sci* 1997 ; 313 : 210-4.
- 26) Fowler AW. Relief of cramp. *Lancet* 1973 ; 1 : 99.
- 27) Helin P. Physiotherapy and electromyography in muscle cramp. *Br J Sports Med* 1985 ; 19 : 230-1.
- 28) Daniell HW. Simple cure for nocturnal leg cramps. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 216.
- 29) Coppin RJ, Wicke DM, Little PS. Managing nocturnal leg cramps—calf-stretching exercises and cessation of quinine treatment : a factorial randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005 ; 55 : 186-91.
- 30) Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, et al. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps : a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002 ;

- 56 : 243-6.
- 31) Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, et al. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997 ; 349 : 528-32.
 - 32) Fung MC, Holbrook JH. Placebo-controlled trial of quinine therapy for nocturnal leg cramps. *West J Med* 1989 ; 151 : 42-4.
 - 33) Sidorov J. Quinine sulfate for leg cramps: does it work? *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 498-500.
 - 34) Gorlich HD, von Gablenz E, Steinberg HW. Treatment of nocturnal leg cramps. A multicenter, double blind, placebo controlled comparison between the combination of quinine and theophylline ethylene diamine with quinine. *Arzneimittelforschung* 1991 ; 41 : 167-75.
 - 35) Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ* 1995 ; 310 : 13-7.
 - 36) Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps : a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med* 1998 ; 13 : 600-6.
 - 37) Townsend BS, Sturm JW, Whyte S. Quinine associated blindness. *Aust Fam Physician* 2004 ; 33 : 627-8.
 - 38) Knowler MT, Bowton DL, Owen J, et al. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation : case report and review of the literature. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 1007-11.
 - 39) Mackie MA, Davidson J. Prescribing of quinine and cramp inducing drugs in general practice. *Br Med* 1995 ; 311 : 1541.
 - 40) Chan P, Huang TY, Chen YJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of vitamin B complex in the treatment of nocturnal leg cramps in elderly patients with hypertension. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 1151-4.
 - 41) Riley JD, Antony SJ. Leg cramps : differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 1995 ; 52 : 1794-8.
 - 42) Ayres S Jr, Mihan R. Leg cramps (systemma) and "restless legs" syndrome. Response to vitamin E (tocopherol). *Calif Med* 1969 ; 111 : 87-91.
 - 43) Roca AO, Jarjoura D, Blend D, et al. Dialysis leg cramps. Efficacy of quinine versus vitamin E. *Asaio J* 1992 ; 38 : M481-5.
 - 44) Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, et al. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs vitamin E. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 1877-80.
 - 45) 小黒浩明, 松井龍吉, 河野直人, ほか. 先生!ご存知ですか? 知って得する各科の"ノウハウ"—日常診療で役立つ, 各専門領域のコツや定石を集めました!. 神経—こむらがえりには芍薬甘草湯. 治療, 2005 ; 87(増刊号) : 1215-7.
 - 46) 日ノ下文彦, 横山啓太郎, 池口 宏. 血液透析患者の筋痙攣に対する芍薬甘草湯継続投与の効果. 腎と透析 1995 ; 39 : 259-61.
 - 47) Hammar M, Larsson L, Tegler L. Calcium treatment of leg cramps in pregnancy. Effect on clinical symptoms and total serum and ionized serum calcium concentrations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981 ; 60 : 345-7.
 - 48) Hammar M, Berg G, Solheim F, et al. Calcium and magnesium status in pregnant women. A comparison between treatment with calcium and vitamin C in pregnant women with leg cramps. *Int J Vitam Nutr Res* 1987 ; 57 : 179-83.
 - 49) Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD000121. (issue 1)
 - 50) Roffe C, Sills S, Crome P, et al. Randomised, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit* 2002 ; 8 : CR326-30.
 - 51) Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1448-51.
 - 52) Siegal T. Muscle cramps in the cancer patient : causes and treatment. *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 84-91.
 - 53) Minaker KL, Flier JS, Landsberg L, et al. Phenytoin-induced improvement in muscle cramping and insulin action in three patients with the syndrome of insulin resistance, acanthosis nigricans, and acral hypertrophy. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 981-5.
 - 54) Tahmoush AJ, Alonso RJ, Tahmoush GP, et al. Cramp-fasciculation syndrome : a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 1991 ; 41 : 1021-4.
 - 55) Obi T, Mizoguchi K, Matsuoka H, et al. Muscle cramp as the result of impaired GABA function—an electrophysiological and pharmacological observation. *Muscle Nerve* 1993 ; 16 : 1228-31.
 - 56) Young G. Leg cramps. *Clin Evid* 2005 ; 14 : 1-6.

もの忘れ：外来診療と鑑別診断の流れ

Forgetfulness : Practice in Memory Clinic and Differential Diagnosis

小山 恵子

Keiko KOYAMA

東京都老人医療センター精神科

Key Words

もの忘れ (forgetfulness), もの忘れ外来 (memory clinic), 認知症 (dementia), アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease), 軽度認知障害 (mild cognitive impairment)

はじめに

近年、認知症の早期発見・早期治療の重要性が強調されるようになり、新聞、TVなどのマスメディアを通じて周知されるに従って、「もの忘れ外来」、「メモリークリニック」などの名称で開設されている専門外来を訪れる患者は年々増加してきている。各地の専門外来の診療状況が報告されているが、共通していえることは、女性を受診者が60～70%と圧倒的に多いことである。当院のもの忘れ外来の年間初診患者数も、平成12年度の330人から平成17年度の780人へと飛躍的に増加しており、そのうちの3分の2は女性が占めている。また最近では、老年期の認知症に比べて実態把握やサポートシステム整備の面で取り組みが遅れている若年認知症についてマスコミで取り上げられることが多くなっており、以前に比べて40～50歳代の方の受診が多くなっている印象がある。すなわち、“女性”という視点から“もの忘れ”をみると、これは決して年を取ってからの問題ではなく、更年期から老年期に至るまでの幅広い年代に関わってくるものといえる。実際、大藏によれば更年期外来を受診する女性の7割以上が「もの忘れが多い」と訴えているとのことであり¹⁾、ありふれた症状の1つということにな

る。そこで、本稿ではもの忘れを主訴とする患者に接した際の診療の流れについて述べることにする。

1. 認知症とは

患者は「忘れっぽくなった」、「人の名前を思い出せない」、「ひょいと物を置いて忘れてしまう」など、さまざまな訴えをしてくる。このように“もの忘れ”を心配して来院する方が、すべて認知症に該当するというわけではない。認知症であるのかどうかを見極めるためには、認知症とはどういうものであるか理解しておく必要がある。表1に認知症の基本概念を示したが、これに関連して診療の際に留意すべきポイントをいくつか挙げることにしたい。

(1) 元々の水準からの低下

本人の元々の水準から低下しているということが、認知症の診断のポイントになる。したがって、本人の元々の知的レベルや、どのような生活を送っていたかということをもまず把握し、そこからどのような変化（能力の低下、生活上の障害）が生じているのかをきちんと捉える必要がある。最低限押さえておきたい基本情報としては、①教育歴、②職歴、③（家庭の主婦であれば）いつ

表1 認知症の基本概念

- いったんは正常に発達した知的機能が、後天的な原因によって慢性的に低下した状態。
- そのために日常生活に支障を来しており、本人の元々の機能水準から著しく低下している。
- 記憶障害を中心とし、その他失語、失行、失認、実行機能など多彩な認知機能障害がみられる。
- この認知機能障害は、せん妄の経過中にのみ、みられるものではない。
- うつ病などの精神疾患からは説明がつかない。
- 慢性、持続性の経過をとり、多くの場合進行性。
- かつては非可逆的な知能低下がみられる状態のみを認知症としていたが、原因疾患によっては早期に適切な治療を行えば改善する(治療可能な認知症)ことから、最近では可逆的なものも含めて認知症とするようになっている。

頃までどの程度家事をやっていたか、などが挙げられる。

(2) もの忘れ以外の認知障害や生活上の変化

認知症の症状は、もの忘れのみに止まるものではない。記憶障害を中心として、その他経過に見当識障害(日付や曜日が分からなくなる)や計算障害、失語(言語の理解や表出の障害)、失行(麻痺など運動機能の障害がみられないにも関わらず、一連の動作、行為をすることができない)、失認(視覚障害、聴覚障害などがないにも関わらず、対象を認識することができない)、実行機能障害(計画を立てたり、物事を順序立てて行ったりすることができなくなる)などが認められるようになる。実際の生活では、仕事上のミス、家事能力の低下(料理の献立が単調になる、手際が悪くなるなど)やそれまで行っていた日課や趣味を行わなくなるなど、家庭生活、社会生活における変化が認められる。

(3) 意識障害の有無

意識の障害があれば、当然周囲の状況の認知や判断能力は低下する。したがって、認知症と診断する場合には、意識が清明な状態で種々の認知障害を呈していることが前提となる。診察中、どことなくぼんやりしている、視線をキョロキョロさせて落ち着かない、こちらの質問に対して的外れな応答をしまつたか話が合わぬなど、意識障害を疑わせるような状態を示していないかどうかを注意する。

(4) 抑うつや不安

抑うつや不安などの精神症状があると、注意集中力の低下や思考制止などのために認知症と間違えるような状態を呈することがある。診察時に暗い表情をしている、悲観的な発言がみられる、睡眠障害や食思不振を伴っている、実際の生活上の障害程度に比して本人の訴えが強いなどといった場合は、認知症の診断は慎重に行わなければならない。

(5) その他

認知症の原因疾患には、アルツハイマー型認知症や血管性認知症のほかにもさまざまなものがある。その中で、全体の約1割程度と頻度は少ないが、早期に適切な治療を行えば、治癒あるいは改善する認知症(治療可能な認知症: treatable dementia)があることも忘れてはならない(表2)。発症が急激である、あるいは脳血管障害を起こしたわけでもないのに初期から失禁、歩行障害がみられ経過が非定型である、といった場合は要注意である。また、薬物が認知機能に影響を及ぼしていることもあるので、服用薬物を把握することも忘れてはならない。

2. 問診・診察の進め方

従来、認知症に関連した診察といえば、家族同伴の場合がほとんどであったし、本人の訴えを聞くよりも、家族から十分に話を聞くことが中心になっていた。しかし、認知症についての知識が広まり人々の関心が高まるにつれ、本人が単独で受診することも稀ならずみられる

表2 治療可能な認知症の原因疾患

<ul style="list-style-type: none"> • 脳外科的疾患：正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍など • 内分泌疾患：甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能低下症など • ビタミン欠乏症：ビタミンB₁₂欠乏、葉酸欠乏、ビタミンB₁欠乏など • 代謝性障害：肝性脳症、低酸素性脳症など • 感染性疾患：脳炎、髄膜炎、進行麻痺など • 薬物・毒物に伴う認知症：アルコール、一酸化炭素、向精神薬、抗腫瘍薬、抗コリン薬、ジギタリス製剤、ステロイド製剤など

ようになっている。そこで、来院状況に応じた診察の流れを示すことにする。

(1) 本人が単独で来院している場合

一般に本人自らが単独で受診した場合は、実際に病的な認知障害があるよりも、むしろ“もの忘れ”、“認知症”に対する不安や抑うつ傾向が背景にある確率が高い。認知症であるにしても軽度である。

- ①まずどのようなことが心配で受診したのか、その理由、経緯、既往歴、生活歴などについて尋ねる。
- ②具体的に日常生活でどのような問題が生じているのかを尋ねる。
- ③自分が心配しているだけでなく、周囲の人からも指摘されているかどうかを尋ねる。
- ④上記と並行して、“もの忘れ”に対する不安の背景に、家庭内での心配事や仕事上のストレスなどがなにかどうかを確かめる。
- ⑤スクリーニングテストとして改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）あるいはMini-Mental State（MMS）を施行する。両者とも30点満点で、HDS-Rの場合は19/20が、MMSの場合は23/24がカットオフポイントとされる。しかし、認知症の初期の段階では、いずれのテストにおいても25、6点以上の高得点を取ることがあるので、点数がカットオフポイント以上であるからといって認知症が否定されるわけではない。

認知症の代表的原因疾患であるアルツハイマー型認知症では、まず遅延再生（3つの言葉を覚えてもらった後、計算や逆唱など別の課題を行い、再度3

つの言葉を思い出して言ってもらう課題）の項目からできなくなってくる。総合的には高得点であっても、遅延再生が低下しているような場合には認知症のごく初期が疑われるため、さらに詳細な検査（ウェクスラーメモリスケール、リバーミード行動記憶検査など）を行う。自施設で施行できない場合は、認知症に関して総合的な評価のできる専門外来に紹介する。

- ⑥認知症が疑われ、日常生活の状況について本人以外の情報を必要とする場合には、本人に了解を得た上で身近な家族などに連絡を取り、話を聞くようにする。

(2) 家族同伴で来院した場合

本人自身の自覚はともかく、家族が心配して病院に連れてくる場合には、ほぼ100%病的な問題があると考えられる。家族は本人同席の場ではなかなか話しにくい事実や思いを胸のうちに秘めていることが多いし、本人は本人で家族が自分の「問題」を話すのを耳にして屈辱感や反感を抱いたりすることがある。そこで、本人とは別に家族から話を聞く場を設ける必要がある。ただし、初めての診察の際、本人の診察前に家族だけから話を聞くようにすると、本人は自分のことを何か悪く言われているのではないかと疑心暗鬼になってしまい、その後の治療関係や家族関係に悪影響を及ぼしてしまう可能性がある。そこで診察の際には、原則としてまず本人、家族一緒に診察室に入ってもらい受診理由や生活状況などを尋ねた後、本人の了解を得た上で家族から別に話を聞くようにする。認知障害が軽度で、本人も自覚していて受診