肺炎・敗血症の検査

東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部長
池　田　寿　昭
（聞き手　池脇克則）

肺炎・敗血症の検査についてご教示ください。

他院で糖尿病治療を受けている77歳の男性が、発熱（38.2℃）と咳・汗、関節痛、咽頭痛、胸が苦しいと来院。胸部聴診にて、左後下肺部にラ音を聴取し、胸部X線写真にて、急性肺炎としてかかりつけの病院にお願いしました。その後、経過のお返事をいただき、血液検査でプロカルシトニン強陽性とのことでした。私は、この検査のことがわかりません。肺炎・敗血症の検査のことですが、ご教示ください。

＜岡山県開業医＞

池脇　質問からすると、プロカルシトニンは感染症に関係しているもののようなのですけれども、私の理解ではカルシトニンというのは甲状腺のカルシウムの代謝にも関与しているもののように捉えています。

まずプロカルシトニンとは何なのか教えてください。

池田　プロカルシトニンというのは、116個のアミノ酸で構成されている蛋白質のことで、正常では甲状腺のC細胞というところから産生されるといわれています。

発生学的には神経堤（neural crest）に由来する細胞から産生されまして、カルシトニンに変換されたのちに甲状腺から分泌されるカルシウムの調整に関与するといわれています。正常な方ではプロカルシトニンは0.05ng/mℓ未満で、ほとんどが検出されません。

生物学的特徴としましては、反応時間はCRPが６時間に対して、プロカルシトニンは２～３時間。半減期は、CRPが４～６時間に対して、プロカルシトニンは20～24時間と、比較的プロカルシトニンを測定した場合にはディテクトしやすいマーカーではないかと思われます。

池脇　今先生がプロカルシトニンは正常では甲状腺のC細胞で産生されるとおっしゃいました。感染症の場合あるいは敗血症の場合にはそれがマーカーになるということは、甲状腺以外のところで分泌されるということなのでしょうか。

池田　そうです。確かにプロカルシトニンは甲状腺のC細胞からと言いましたが、実際は全身のいろいろな臓器からも発生するといわれていまして、例えば小腸から発生する、ともいわれております。

池脇　感染症とどのように結びついていくのでしょうか。

池田　一般には細菌感染では単球やマクロファージを刺激いたしまして、それらが刺激されますと、炎症性サイトカイン、いわゆるTNFα、あるいはIL-1とかIL-6といったものが放出されます。これらが実質細胞内にあるカルシトニンmRNAを刺激して、そこからプロカルシトニンが放出されるといわれています。

池脇　確認ですけれども、これは細菌感染の場合であって、ウイルスとか、あるいは真菌も含めて、カルシトニンとのかかわりというのは違うのでしょうか。

池田　このマーカーの特徴としましては、ウイルス感染の場合には一般的には上がってこないといわれております。

なぜかといいますと、ウイルス感染の場合、T細胞を刺激しまして、インターフェロンγが出てきます。これらは実はカルシトニンmRNAに対しては抑制的に働きますので、ゴルジ装置からのプロカルシトニンの放出というのは行われないのです。それゆえにプロカルシトニンは上がってこないといわれています。

池脇　そういう意味では、どういう感染かということの鑑別にもなるということですね。

池田　そのとおりだと思います。

池脇　プロカルシトニンは、いつぐらいから使われるようになったのでしょうか。

池田　1993年にアスコットという方が、たまたま敗血症の患者さんで、プロカルシトニンがすごく高い値を示したというのを報告して以来、注目されるようになりました。

池脇　今ではいろいろな治療のガイドラインでも使われているようですけれども、こういったものに関して先生方はどういうふうにしてお使いになるのでしょうか。

池田　一般的に敗血症が疑われる患者さんに使います。

今、敗血症というのは血液の中から菌が同定される必要は全くありませんで、感染に由来したSIRS（全身性炎症反応症候群）を呈したような状態が敗血症と定義されていますので、熱発し

たり、あるいは呼吸が速かったり、あるいは白血球が多かったり少なかったり、あるいは脈が速かったり、いわゆるSIRS症状があって、そこに感染症がかぶっているなということが疑われる患者さんであれば、まずプロカルシトニンを最初に測ってもいいのではないかと思います。

池脇　具体的にはどのように評価して、どのように治療に結びつけていけるのでしょうか。

池田　一般的にはプロカルシトニンが0.5ng/mℓ未満の場合には重篤な全身性感染症への進行の可能性は低いといわれています。

ところが、プロカルシトニンが0.5ng/mℓ以上２ng/mℓ未満の間ですと重篤な全身性感染症、いわゆる重症敗血症への進行の可能性が出てくるのです。ですから、この患者さんは注意深く観察されなくてはいけませんので、６～24時間以内に再度プロカルシトニンの測定が行われています。

また、プロカルシトニンが２ng/mℓ以上10ng/mℓ未満のような場合には、かなり重篤な敗血症への進行の可能性が高いとされます。この場合は要注意ですから、何回かチェックする必要があると思います。さらに数値が10ng/mℓ以上の場合には、そのほとんどが重症敗血症や敗血症性ショックに陥るといわれております。

池脇　全身性の感染症あるいは敗血症を疑ったときに、早期にプロカルシトニンを測ることによって、比較的軽症なのか、あるいは重篤なのか、予後も含めた判定に有用だということですね。

池田　そうですね。そう考えていいと思います。

池脇　質問では、数値ではなくて、プロカルシトニンが強陽性という表現でした。これは半定量もあるのでしょうか。

池田　実際はプロカルシトニンの測定には定量法と半定量法がありまして、大きな施設ですと定量法で使われることが多いかと思います。

けれども、実際の診療をされる先生ですと、半定量で早く結果を見たいという方もおられるようですので、そういった値も十分参考になるのではないかと思います。

池脇　もしこれが重篤な状況でしたら早々に治療を開始していくわけですけれども、そこでもプロカルシトニンを使いながら治療していくのでしょうか。

池田　はい。実はプロカルシトニンを指標とした治療戦略というものがあります。

初期診療において、急性の呼吸器感染症を持った患者さんへの抗菌薬の使用量に関しては、プロカルシトニンを指標とした治療でいきますと抗菌薬の投与量が減るという報告が欧米からた

くさんあげられていまして、最近ではそれらのデータがガイドラインの中でも評価されるようになってきているのです。

池脇　これは非常に変化も速いので、早期にそういった反応を見るということに関しては、いい指標なのですね。

池田　そうだと思います。もう一方では、先ほど申しましたように、プロカルシトニンを何回か測ることによって、イニシャルの値に対して90％以上低下した場合、あるいは正常範囲内にプロカルシトニン値が入った場合には、抗菌薬を中止するタイミングの判断材料になるのではないかと考えられています。

池脇　患者さんの発熱の状況ですとか、私はCRPで見てきた経験しかないのですけれども、今はむしろプロカルシトニンの変化で治療をどうするかということを決断するような、そういう状況になってきたということでしょうか。

池田　細菌感染による敗血症が疑われる症例に関しては、プロカルシトニンが現時点では一番有用なマーカーではないかといわれています。

池脇　今CRPと申し上げましたけれども、臨床実地の状況で、炎症というときには、血算でしたり、CRPまでで、なかなかプロカルシトニンまで迅速に測るということは難しいかもしれませんけれども、CRPとプロカルシトニンというのはどういうふうに違うのでしょうか。

池田　先ほど申しましたように、発現するまでの時間とか、あるいは半減期の時間も違います。

一般にCRPというのはもちろん炎症のときに数値が上がるわけですけれども、プロカルシトニンは炎症だけでは、いわゆるSIRSの状態だけではそんなに高く上がってきません。そこに細菌感染というものがかぶってくると、これが少しけたが違って上がってくるというふうに考えられますので、炎症状態なのか、細菌感染が入っているかどうかということも、プロカルシトニンの値から推測することができるのではないかと考えています。

池脇　false positiveはあるのでしょうか。

池田　すべてのバイオマーカーにいえると思いますけれども、false positive、false negativeはもちろんあります。プロカルシトニンも例外ではありませんで、10％か20％ぐらいは感染を合併していなくても、例えば熱中症の患者さんであったり、あるいは自己免疫疾患でも上がるともいわれております。また、透析患者さんなど腎不全を呈しているような患者さんに関しては、プロカルシトニンの値が少し高めに出るということも知られています。

池脇　先生のお話を聞くと、プロカルシトニンの半定量でもいいのですけ

れども、迅速キットがあればたいへん有用と思いますが、そういった動きはないのでしょうか。

池田　私たちの施設ですと定量を求めますけれども、実地の先生方からすれば、半定量でも出るということは、今後の治療を考えるうえでは十分参考になるものではないかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

アルドステロンブレイクスルー現象

東京慈恵会医科大学循環器内科助教
名　越　智　古
（聞き手　池脇克則）

アルドステロンブレイクスルー現象についてご教示ください。
＜兵庫県開業医＞

池脇　名越先生、アルドステロンというのは、血圧等に関連して、レニンと関連したものですが、まず基本的なところから教えてください。

名越　アルドステロンといいますのは、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAS）系というカスケードの最後のとりでというところに位置づけられています。

まず生物学的意義ということになりますと、アルドステロンというのは生物が海から陸上へと進出する進化の過程におきまして、海水と同じ組成の細胞外液を体内に保持して陸上での生存を可能にするために発達し獲得されてきたものと考えられております。

しかしながら、その過剰発現あるいは活性というのは、心臓や腎臓におきまして肥大や線維化、リモデリングの促進、あるいは酸化ストレス発生やアポトーシス誘導をもたらし、また血管におきましても平滑筋の収縮増速作用、線維化促進や内皮機能の低下、炎症反応の惹起作用をきたすわけです。つまり、進化の時間軸からすると、あまりに劇的に変化した現代の生活環境において、かつて生命の維持に不可欠であったアルドステロンは、その生理学的意義に反して、様々な心血管疾患の病態形成に寄与しているということが近年のアルドステロン研究の再燃により明らかになりつつあるといった現状があります。

池脇　RAS系という中でのアルドステロンが一番下流にある。RASについての先生の解説の確認ですが、海にいたものが陸に上がってくると、当然塩を保持しなければいけない。それによって生命を維持できたのだけれども、この現代社会の中においては悪い作用

のほうに傾いてしまったという理解でよろしいですか。

名越　はい、そのとおりだと思います。

池脇　ブレイクスルーというわけですから、血圧の薬をのんでいるときに起こる現象ということだろうと思うのですけれども、どういう薬の場合に起こるのですか。

名越　主にはACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬あるいはアンジオテンシンⅡレセプターのブロッカーであるARBというものを投与した際に起こるということで、最初に1981年に報告された現象といたしまして、このアルドステロンブレイクスルーというものがあるとされています。

池脇　日本の高血圧の治療に関しては、Ca拮抗薬が主流でしたけれども、このところ、RAS阻害薬、中でもACE阻害薬とARBといわれましたけれども、日本においてはARBがよく使われているように思うのですけれども。

名越　そうですね。臓器保護作用ということに関して申し上げますと、ACE阻害薬、ARBはいずれにいたしましてもpleiotropic effect、多面的な作用をもたらしまして、降圧効果のみならず、特に我々循環器内科医は血圧の低い患者さんでもこういった薬剤を第一選択で投与しなければいけないという現状がありますので、そういった意味で我々の認識としましては、降圧効果だけでなく、臓器保護作用、特に心臓の保護作用という面でこうしたACE阻害薬、ARBというのはいわば第一選択薬として日常の臨床で使っているのが現状です。

池脇　Ca拮抗薬にも降圧を超えた作用があるのかもしれませんけれども、何といっても降圧を超えたpleiotropicな効果というものはRAS阻害薬に特有のものであるということが汎用されている理由だということで、具体的にこういう薬を投与し始めて、いつぐらいに起こるとか、そういったことに関してはどうなのでしょうか。

名越　それがいわばアルドステロンのブレイクスルーと呼ばれることなのですが、だいたいACE阻害薬あるいはARBを投与して、その開始１カ月後ぐらいといわれておりますが、アンジオテンシンⅡを介したアルドステロンの合成あるいは分泌がブロックされることで血中アルドステロン濃度が一度低下するといわれています。しかしながら、半年後ぐらいに一度低下したアルドステロンの濃度が再上昇する現象が報告されておりまして、これがアルドステロンブレイクスルーというふうに定義されたという経緯があります。

池脇　これはまれな現象なのでしょうか。それとも、よく起こる現象なのでしょうか。

名越　頻度に関しましては、はっきりとした報告はないのですが、非常に

幅広い範囲で、だいたい10～50％ぐらいという発症率。50％というのは大したものだと思いますが、だいたいそれぐらいという報告があるにはあります。

池脇　どうして起こるのかということをお聞きする前に、単純に考えると、RAS系の違う段階でブロックすれば、一番下流にあるアルドステロンは上がりようがないような気がするのですけれども、それがいったんは下がって、その後上がってくる。代償的になのでしょうか。

名越　はい、そのとおりです。

池脇　どうしてというところをぜひ知りたいのですけれども。

名越　メカニズムはいろいろいわれているのですけれども、まず基本的にはアンジオテンシンⅡレセプターを介さないもので起こってくるということがいわれていまして、一つにはRAS系の一番トップに来ますレニン依存性ですけれども、ACE非依存性のpathwayというのが考えられています。

つまり、レニンあるいは最近話題になっていますプロレニン、これを介しまして、MAP Kinaseというカスケードがあるのですが、それを介してアルドステロンが分泌されるというシグナル。それから、ACEにかわるアンジオテンシンⅡの合成酵素のキマーゼ、これを介するカスケード。それから、グルコースなどもこのレニン依存性、ACE非依存性のpathwayを活性化するといわれております。

また一方で、ARBというのはAT１レセプターのブロッカーといわれていますが、このAT１レセプターのブロッカーをブロックいたしますと、先ほど先生がおっしゃられたように、血中のアンジオテンシンⅡが上昇するといわれています。そういたしますと、今度はAT２レセプターという別のサブタイプの受容体が活性化されて、同じ経路でアルドステロンが分泌される。それ以外には、カリウムあるいはエンドセリン、ACTHといった、様々な因子の関与が示唆されているわけですけれども、いずれも現時点では決定的ではありませんので、今後さらなる検討が必要ということがいわれています。

池脇　レニンからアンジオテンシンⅡ、そしてアルドステロンというところの流れ以外に、細かな代謝のpathwayがあって、どこかをブロックすると、ほかのpathwayが活性化されて、最終的にアルドステロンが上がることがある。そういう理解でよろしいですか。

名越　はい、そのとおりです。

池脇　ただ、なかなか「これだ」というものがないというわけですね。

名越　はい。

池脇　今先生がおっしゃったことに関しては、ヒトのレベルでもある程度観察されているのでしょうか。

名越　重要なご質問ですが、残念な

がらなかなか日常臨床の中でそれを発見するというのは難しいところがあります。実際に我々、常に血中のアルドステロン濃度を測ったりとか、そういうことではないので難しいのですが、この病態生理の意義、カスケードの意義というもの、どういうことかということを考えますと、当然ながらACE阻害薬あるいはARBというのは心臓、血管、腎臓などの臓器の保護効果の減弱がこれを投与することによって起こってくるわけです。具体的には本来であればACE阻害薬、ARBによって抑制されるはずのアルドステロンカスケードが結果的にブレイクスルーによって再び持続、過剰に活性化されることによって、心肥大や蛋白尿、そういった様々なアルドステロン本来が持っている悪影響が出てくるというふうに考えられています。

池脇　抑えていると思っているアルドステロンがブレイクスルーで上がってしまって、それがおそらく血圧等ではなくて、組織に直接的に障害を及ぼす可能性があるということになってくると、何か対策をということになるのでしょうけれども、どういう対策になるのでしょうか。

名越　非常に重要なポイントだと思います。付け加えますと、それに加えまして、さらに血中に上ってくるアルドステロンだけでなく、実は組織アルドステロンという概念も最近はいわれています。血中のアルドステロン濃度に反映されない、組織局所でアルドステロンが合成されたり、あるいはその合成されたアルドステロンが直接的に臓器に作用するということもいわれているわけで、そうした様々なところから様々な形式で出てくるアルドステロンが、短期的にはいい作用をするかもしれませんが、持続的に過剰になってくると悪い作用をするということが問題になるわけです。

先ほど先生がおっしゃられました対策というか、そういったバックグラウンドを考えますと、大規模臨床試験が循環器では非常に発達しておりまして、RALESとかEPHESUS、EMPHASIS、あるいは最新ではTOPCATという、すべて英文字なのですが、こういった様々な大規模臨床試験ですでに示されておりますように、心不全あるいはそれ以外の腎臓・血管疾患の治療薬として、アルドステロンの受容体であるミネラルコルチコイドレセプターの阻害薬の併用というものの有用性をアルドステロンブレイクスルーの現象というのはすごく強く裏付けすることになるわけです。

そうしたことに関しても、いずれにしても心血管病におけるアルドステロンの病態生理学的意義ということを考える際には、食塩環境というもののかかわりが非常に重要です。実験的にも食塩がなければアルドステロンの有害

性というものは示しがたい可能性が示唆されているわけです。したがいまして、いずれにしても塩分摂取制限の徹底が心血管治療の根幹であるということは忘れてはならないと、ぜひ強調したいと思います。

池脇　塩分に気をつけるということとともに、ブレイクスルーが起こっているかどうかというのを臨床の先生方が判断することは難しいかもしれませんけれども、心不全がある、あるいは心肥大がある、蛋白尿があるといった場合には、現在お使いのRAS阻害薬にミネラルコルチコイド阻害薬を追加投与することは、少なくともエビデンスのレベルでは有益であるということでよろしいですか。

名越　はい、そのとおりだと思います。

池脇　ありがとうございました。

急性胃アニサキス症

東京女子医科大学消化器内視鏡科教授
中　村　真　一
（聞き手　山内俊一）

急性胃アニサキス症の患者さんをときどき診療します。もちろん、緊急内視鏡を行ってはいませんが、前日の夕食にシメサバを食べて明け方に激しい胃痛といった典型的臨床症状での診断です。シメサバも幅５～７㎜程度に切られるのが普通で、先日はちらし寿司（あじを含む）食後の患者さんもいました。いったい、どのくらい細かく虫体を切断するとアニサキスは胃粘膜障害を起こさないのか、ご教示ください。

＜東京都開業医＞

山内　中村先生、まず、アニサキスというのはどういった虫なのかといったあたりからお話し願えますか。

中村　アニサキスは、内視鏡で見ますと、約1.5㎝ぐらいの糸状の白い寄生虫です。ヒトに感染するのは幼虫でクジラやイルカなどの終宿主に成虫がいます。ヒトは感染の生活史に入っておりませんので、偶然食べてしまったアニサキスの幼虫が胃に突き刺さることで発症する病気です。

山内　ずっと感染し続けるものなのでしょうか。

中村　だいたい３～４日ぐらいで弱ってしまって、長くても１週間ぐらいで死滅するといわれております。

山内　そうしますと、軽い例では自然に治ってしまうこともありうるということでしょうか。

中村　そうですね。ちょっとした腹痛ぐらいとか、場合によっては全く無症状で経過することも多数あると思います。アニサキスが全く体内に入ったことがないという方はまずいらっしゃらないと思いますので、発症する方のほうが実はパーセントとしては少ないのではないかと思っております。

山内　アニサキスというのも幾つか種類があるのでしょうか。

中村　学術的にはアニサキス・テラ

ノーバや、シュードテラノーバ・ディスピエンスといった珍しいアニサキスもおりますが、多くはアニサキス・ジンプレックスです。１型、２型など、多少亜型はあるようですが、アニサキス・ジンプレックスがほとんどです。特に、珍しいものは北海道が中心で、東京や大阪ではほとんど100％、ジンプレックスだという報告です。

山内　基本的に北海道のような寒いところに多いと見てよろしいのでしょうか。

中村　そうですね。寒い地方に多くて、冬季すなわち、寒い時期に多かったというのが我々の昔からの常識的な考えです。

山内　刺身、生魚を食べる日本人に多いとみてよろしいのでしょうね。

中村　そうだと思います。感染源として特にサバですとかアジ、イカが多いと思います。

山内　海外でも何か、マリネみたいなものでの報告はないわけではないのですか。

中村　ないわけではないと思います。

山内　よくいわれていますが、これは熱処理とかいったもので殺すことができるのでしょうか。

中村　熱処理と、あと冷凍で弱まる、もしくは死滅するという記載があります。

山内　この質問で、非常におもしろいのは、どのぐらいまで細かく切ったら大丈夫なのかということですが、このあたりはいかがですか。

中村　糸状の虫ですので、太さは１㎜ないぐらいですので、縦に切りますと、虫体は切れません。イカでは縦方向に虫体が感染しているので、横方向に切るという話をうかがったことがあります。これは専門のお鮨屋さんや漁師の方に聞かないとわからないと思うのですが、なかなかお鮨屋さんでも教えていただけないのが現状でして、どのくらいに切ったらいいかというのは正確にはちょっとわかりません。

また、ワサビとかも効果があるのではないかということも耳にしますが、実験では、あまり効果はなかったとうかがっております。

山内　どのぐらいに切ったらいいかというのははっきりしない。片一方では、あまり切り刻んでもおいしくなくなりますね。やはり限界があるのかもしれませんね。症例数はわりに多いものなのでしょうか。

中村　全国統計などがありませんので、ちょっとわからないのですが、私どもの病院ですと年間30例ぐらい経験があります。もう少し町の市中病院や、海が近い病院、北の地方ですともっと頻度は高いものと思います。

山内　最近増えているとか、そういったものはいかがなのでしょうか。

中村　我々の施設だけの統計ですが、やはり３割ぐらい増えている気がいた

します。

山内　先ほどの話ではないですが、寒い時期に多いと見てよろしいのでしょうか。

中村　20年ぐらい前に一度集計したときは、夏場はほとんどいなかったのですが、最近は冬も夏も、均等にみられ、ほぼ季節性がなくなっているような感じがあります。

山内　地球温暖化の現象とはちょっと逆な動きもあると。

中村　そうですね。

山内　流通の関係で何か変わってとか、そういったものも特定はされていないのでしょうか。

中村　一時は物流の発展、冷凍の輸送迅速化などで増えているのかなと思ったのですが、ちょっとそれだけでは理解できない理由もけっこうあります。

山内　なかなか複雑なところがあるということですね。実際には内視鏡で診断ができるのでしょうけれども、例えば遺伝子的なアプローチといったものも最近はあるのでしょうか。

中村　アニサキスの型を調べるのに、遺伝子的検索ができるようになっています。今までは形態だけを見ていたのですが、遺伝子の違いがありまして、北海道型とか福岡型などと分類している研究者もいらっしゃいます。

山内　それが具体的にどのぐらい違うかというのはまだこれからでしょうか。

中村　まだですね。それを調べられる施設はまだ数が少ないと思われます。

山内　具体的にアニサキス症の症状ですが、痛みで有名ではありますけれども、具体的にどんな感じなのでしょうか。

中村　食後３～４時間して急な腹痛、特にみぞおちの痛み、心窩部痛、嘔気や嘔吐で発症するというのがほとんどです。

山内　これは虫が胃の中に入って痛みが出てくると見てよろしいのでしょうか。

中村　虫体が胃壁に突き刺さる（刺入と申しますけれども）ことで症状が出る。物理的に刺さるだけではなくて、蚊に刺されたときに膨疹をつくるように、ちょっとアレルギーの関与もあるのではないかと思います。

山内　先ほども少し話が出ましたが、ほとんど症状がないようなケースもないわけではないと見てよろしいわけですね。

中村　そうですね。我々がアニサキスと診断した方の中でも、約10％ぐらいの方はスクリーニングの内視鏡検査で偶然見つかっていますので、先ほど申しましたけれども、症状がない方のほうが多いのではないかと思います。

山内　診断は、１つには病歴で推測ができるということで、決定打は内視鏡ということになるわけですね。

中村　はい。

山内　胃のどのあたりで特に多いとかはあるのでしょうか。

中村　内視鏡で観察いたしますと、胃体部、基本的には胃の入り口に近いほうですが、胃体部の大弯側に５～６割ぐらい寄生しているのが見られます。

山内　１隻だけで済むのかなというところもあるのですが、これはいかがでしょうか。

中村　我々の施設では約２割は２隻以上、複数寄生があります。最近、５隻寄生というのがありまして、国内の症例報告ですと、五十数隻、内視鏡で観察して除去したという報告があります。

山内　アニサキスは胃が有名ですが、胃から先に行くことはあまりないのでしょうか。

中村　もちろん、十二指腸、小腸、大腸のほうに進みますけれども、胃の壁に突き刺さるようなことはほとんどないようです。ごくまれに小腸に刺入し、むくみを生じて、小腸イレウス、腸閉塞の症状を起こすという報告もあります。

山内　治療ですが、内視鏡で除去するということになるのでしょうね。

中村　そうですね。内視鏡で虫体をきちっと観察して、見落とさずにそれを取れば、ほぼ終わって帰宅されるころには症状がなくなります。

山内　もし内視鏡が何かの理由で難しいケース、昔、内視鏡があまり発達していなかったような時代の話にもなるのかもしれませんが、こういったときの事例などでの治療法で知られていることは何かあるのでしょうか。

中村　先ほど申しましたけれども、一種のアレルギーの関与が疑われますので、抗ヒスタミン薬の点滴静注をいたしますと症状は緩和いたします。そのほかに、実験的なことも含めて、正露丸でアニサキスの動きが止まって症状が緩和されるということも、経験的ではありますが、報告があります。どうしても内視鏡ができない状況であれば、そのような方法もあるかと思います。

山内　胃壁などに入り込んだ虫が死んでしまったあとに何か出てくるということはいかがですか。

中村　これも非常に珍しいケースなのですけれども、死滅した虫体を核にしまして肉芽腫を形成して、腫瘤状、粘膜下腫瘍様になって、手術されたという症例も昔に報告があります。

山内　どうもありがとうございました。

ベーチェット病の最新治療

横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学教授
石ヶ坪　良　明
（聞き手　池田志斈）

ベーチェット病の最新の治療につきご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　まず、一般的なことになるのですけれども、ベーチェット病はいかなる疾患で、どのような症状があるかということについてうかがいたいと思います。

石ヶ坪　ベーチェット病は、皆さんよくご存じだと思いますが、1937年にトルコのイスタンブール大学皮膚科教授のベーチェットさんが最初に報告した疾患です。主な症状としては、まず再発性の口腔内アフタ、次に陰部潰瘍、そして血栓性静脈炎、結節性紅斑、アクネ様の皮膚炎などの皮膚症状、および目の前眼部と後眼部に分かれますが、眼病変の４つの症状が挙げられます。

池田　そういったことで診断をつけるのですけれども、それらの症状以外の特別な症状はありますか。

石ヶ坪　副症状で副睾丸炎と関節炎、そして特殊型としていわれていますが、いわゆる神経、血管、腸管に発症する病態もあります。

池田　そういったものも含めて、まず何科にかかることが多いのでしょうか。

石ヶ坪　その辺が非常に難しいのでしょうけれども、ベーチェット病の初発症状というのは、口内炎が一番多いので、おそらく皮膚科の先生が最初に診られることが多いと思いますが、もし目の症状が初発症状として起きた場合には眼科で診られると思います。本来はこういう症状を一遍に呈することは少ないのですが、比較的多くの症状が一遍に出る、もしくは特殊型の症状が出る場合には内科に来られる可能性があります。どの科に来られてもおかしくない病気なので、科を特定するのは難しい病気だと思います。

池田　そこで一定期間、経過する。

あるいは、どの症状が診断基準に合うかで診断がされるということですね。

石ヶ坪　そうですね。

池田　鑑別診断ですけれども、どのような疾患が考えられるのでしょうか。

石ヶ坪　結節性紅斑というような皮膚症状であれば、膠原病をはじめ、多様な疾患が考えられます。特殊型であれば、例えば腸管型のベーチェット病と鑑別しなければいけない炎症性腸疾患など多々あります。おのおのの症状によって、感染症も含めて、たくさん鑑別をしなければいけないと思います。

池田　診断基準に従って診断がつき、治療に移るのですけれども、その前に、最近、HLAがよく調べられていて、ある程度HLAと相関があるとうかがったことがあるのですけれども、原因としてはどういったことが推定されているのでしょうか。

石ヶ坪　今紹介していただいたように、HLAのB51もしくはA26がベーチェット病患者さんに多いということがいわれていますが、ベーチェット病の原因は、単なる遺伝的な要因だけではなくて、環境要因を含め、多因子疾患といわれています。

もう少し詳しく言うと、最近、全遺伝子を網羅的に解析し、どういう遺伝子がベーチェット病にかかわっているかという研究、いわゆるGWASがされていて、その中で今たくさんの疾患感受性遺伝子が見つかってきています。

池田　GWASは、私の理解ですと、ゲノム全長にわたる相関解析ということですね。

石ヶ坪　そういうことですね。

池田　HLAの主座よりも、ほかにも遺伝子座が見つかってきているということですね。

石ヶ坪　おっしゃるとおりです。

池田　多因子疾患であって、なかなか一筋縄ではいかないということでしょうか。

石ヶ坪　まさにおっしゃるとおりだと思います。

池田　最近、新しい治療が出たとうかがいましたけれども、どのような治療が今主流になっているのでしょうか。

石ヶ坪　ベーチェット病は多様な症状があります。新しい治療としては、リウマチとか、先生の皮膚科の分野ですと乾癬などにバイオ製剤が使われていますが、ベーチェット病にも2007年に難治性のぶどう膜炎に対してインフリキシマブが世界に先駆けて保険収載になっています。そして、2013年、ベーチェット病の腸管型にアダリムマブが保険収載になっています。

池田　アダリムマブが腸管ベーチェットに適応があるのですけれども、これはインフリキシマブの適応はないのでしょうか。

石ヶ坪　インフリキシマブは今ちょうど治験のトライアルの最中です。

池田　逆に言いますと、ぶどう膜炎

と腸管のベーチェットが併存している例が少ないということなのでしょうか。皮膚科領域ですと、よく皮膚症状と乾癬がまじっているので、治験を行うと両方の評価ができるということをしばしば経験するのですけれども。

石ヶ坪　そういうことよりは、最初にベーチェット病で一番QOLを規定するのは眼病変ですので、眼科の先生を中心として、眼病変のみを標的にして治験がなされ、まずインフリキシマブが保険収載になった。最近、いろいろな特殊型、腸管、神経、血管というような病態が重要視されて、特に腸管型については、クローン病とか潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の先生方を中心として治験がなされました。これには、ベーチェット病班もコラボレーションし、アダリムマブが保険収載になったということです。

池田　逆に、ぶどう膜炎に関してはアダリムマブは適応はないのでしょうか。

石ヶ坪　今は保険収載はされていません。ただ、これも今、治験中です。

池田　皮膚科領域では乾癬で最初にインフリキシマブの治験をやって、次にアダリムマブをやって、両方とも適応になっているのですけれども、患者さんにとってはインフリキシマブを点滴するというよりは、アダリムマブの皮下注を２週間に一遍とかやるほうが便利なものですから、どうしてもアダリムマブのほうにシフトしてしまう傾向があるようです。患者さんのQOLとかADLを考えると、皮下注射もいいのではないかなという印象が私はあるのですけれども。

石ヶ坪　今先生がおっしゃったように、乾癬には乾癬性の関節炎もありますが、メジャーは皮疹ですね。ベーチェット病の場合にはどの科に行くのかというときに、皮疹がメジャーな場合もありますし、内科で診なければいけない疾患もあるし、眼病変が重要な場合もあって、それらをすべて皮膚科、眼科、リウマチ・膠原病の医師が一人で診るわけにはいきませんので、治験もおのおのの科を中心にして行われて非常に複雑になっています。

池田　メインの臓器の症状が中心になって、そこの科で診ていくということになるわけですね。

石ヶ坪　そうですね。ただ、一番いいのは、ベーチェット病はいろいろ多様な病態がありますので、内科が中心となって、いろいろな科とコラボレーションしていくのが一番いいと思っています。実際に私どもの大学では、ぶどう膜炎でインフリキシマブを使う症例は眼科の先生方と一緒に診ていますが、実際にはインフリキシマブは内科で処方しています。副作用が出たときには内科でフォローしたほうがよろしいだろうということです。

池田　内科的な副作用チェックも含

めて、そうしたほうが患者さんにとってアドバンテージがあるということですね。

石ヶ坪　はい。

池田　その治療が2007年に適応になり、一般的な予後としては改善されてきたのでしょうか。

石ヶ坪　ベーチェット病の場合、ぶどう膜炎が起きますと、だんだん視力が落ちていくという症状が非常に重要なのですが、その際に、アタックが起きる。アタックというのは、出血などを意味しますが、そういうときはどんどん視力が落ちてくるといわれています。そのアタックの回数がインフリキシマブの使用により、非常に落ちてきた。それに伴って視力も改善してきたということです。私の専門は、リウマチ・膠原病なのですが、リウマチにバイオが導入されて、コペルニクス的な変化が起きたといわれますが、ベーチェット病もまさにそういう状況だと思います。

池田　アタックの回数が減れば眼症状も軽快していくということですね。

石ヶ坪　そうですね。実際に視力が改善された症例も非常に多く見られます。

池田　それは素晴らしいですね。ほかにも何かベーチェット病の治療を含めたトピックスはありますか。

石ヶ坪　外国ではIL-1をターゲットにした治療をされているものもあります。また、2013年のアメリカリウマチ学会の総会の最終日に、演題の中の優秀演題をまとめて話をするというセッションがありましたが、そこで、アプレミラスト（ホスホジルエステラーゼ4インヒビター：PDE-4の阻害薬）がベーチェット病のアフタ性口内炎に非常に奏功するということが取り上げられていました。ちなみに、PDE-5阻害薬は非常に有名ですね。

池田　これからバイオ以外にもどんどん新しいものが出てきて、患者さんの目と腸管以外にも効果のあるものが期待されるということでしょうか。

石ヶ坪　そういうふうに期待しています。

池田　ありがとうございました。

難治性頭痛の鑑別・治療

獨協医科大学神経内科教授
平　田　幸　一
（聞き手　池脇克則）

難治性頭痛の鑑別・治療につきご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　平田先生、頭痛は、common diseaseというか、訴えとしては非常に多いので、読者の先生方もそれに対してはよく対処されていると思うのですけれども、そもそも難治性というのがどういう基準なのか、そのあたりから教えてください。

平田　難治性頭痛となる原因としては、一次性頭痛、機能性の頭痛が根本にあることが多いのです。いわゆるクモ膜下出血に代表されるような二次性の頭痛というのは難治性頭痛にはほとんどならないと言って過言ではないと思います。では、基本となる一次性頭痛のどこに分類されるものが基本になっているかというと、やはり大きくは片頭痛、緊張型頭痛の２つに分けられると思います。

池脇　一般的には片頭痛と緊張型の頭痛というのは症状も違うというふうに私自身は理解しているのですけれども、難治性ということになってくると境界線がはっきりしなくなってくるのでしょうか。

平田　いわゆる緊張型で難治性のものを慢性緊張型頭痛として分類されている方が多いと思うのですが、純粋なかたちの慢性緊張型頭痛というのはある程度高齢者に多いのです。それは非常にわかりやすいといえばわかりやすいのです。一方、片頭痛は始まりは非常にきれいなかたちで、月に３～４回で、長くても３日で、寝込んでしまうのだけれども薬が効くというタイプの場合は非常に診断がしやすいです。

しかしながら、いろいろなストレスとか、あるいは仕事の関連、あるいは学生さんでしたら勉学ということがいろいろな誘因として、頭痛発作を繰り返し起こしたり、あるいは重畳させる

ような状況が起きるわけです。そうしますと難しいのは、片頭痛なのだけれども、片頭痛の特徴である悪心・嘔吐とか、あるいは動くと辛いとか、そういう典型的な症状が隠れてきて、緊張型としか分類できないような頭痛も混ざってきてしまうのです。そうなると、これは片頭痛なのか、緊張型頭痛なのか、非常にわかりづらくなって、治療法の選択が難しいという状況になってしまうわけです。

池脇　確認ですけれども、いわゆる典型的な片頭痛の方が難治性になると緊張型とあまり変わらないような症状になるというのは、そういうふうに片頭痛が変化していくのか、あるいは緊張型の要素がそこに加わってそうなるのか、考え方はどちらなのでしょうか。

平田　一般的には先生がおっしゃられた前者です。変容性片頭痛、英語で言ったほうがわかりやすいのですけれども、transformed migraineという考え方があって、診断の根拠の基本にそういう考え方があるとちゃんと記載されているのです。ですから、さっき言った典型的な片頭痛のかたちが変わってしまう。

さっきいろいろなかたちのストレスというお話をしましたけれども、非常に大きな問題なのは、薬物の使い過ぎということもあります。市販薬がすべて悪いというわけではありませんが、お仕事あるいは勉学がたいへんなために、薬をのめばその場はしのげるという感覚が患者さんにはあります。それが１週間に１回だった服用が３回になり、あるいは毎日ということになってしまって、薬が離せなくなるタイプ、これは将来言い方が変わるかもしれませんけれども、薬物乱用性頭痛といわれていて、これは慢性の片頭痛であっても、慢性の緊張型頭痛であっても、どちらも薬物乱用が基本にある場合は、並列の診断名として薬物乱用性頭痛というものも併記しなければいけないという規則になっていますので、それが病態生理の一因になっていることは明らかだと思います。

池脇　治療に関してうかがいたいのですけれども、おそらく薬物依存性、乱用性の場合には、その薬物に関しての介入ということになると思うのですけれども、いわゆる片頭痛での難治性という場合はどのようにして対処していくのでしょうか。

平田　非常に重要なご質問ですが、例えば１カ月に15日、片頭痛がある人で、片頭痛のトリプタン製剤などをのんで必ず効くという人は、それが例えば慢性片頭痛という区分けに入っていても、別にそれでいいではないかという考え方が、患者さんのみならず、専門医、頭痛を専門に診ている先生方の中にもあります。それ以上悪くならないし、薬が効くわけだからいいと。

ところが、問題なのは、そうはいっ

ても、１カ月に15日以上は使い過ぎではないかという考え方が根本的にあって、それはやはり８回ぐらい、あるいは10回ぐらいまでだろうという考え方があります。それはなぜかというと、慢性片頭痛で薬が効いているという状態がずっと続くという保証がなく、いずれやはり薬物の依存につながるということが一つの考え方だと思います。

そういう方に対しては、これは慢性緊張型頭痛もそうなのですが、薬の服用回数を減らす。どうやって減らすかといっても、患者さんはなかなか納得してくれないわけですが、それに対しては片頭痛の予防薬、最近いろいろなものが公知申請で認可されたのですけれども、そういうものを使って全体の回数、使用頻度を減らすという試みをしたほうがいいと考えられています。

池脇　そういった難治性の場合、何回もトリプタン製剤を使わなければいけない場合には、予防というところでうまくやって、できるだけそういう急性期の治療の回数を減らす。

平田　はい。

池脇　その予防薬ということに関しては、どういった薬が今使われているのでしょうか。

平田　バルプロ酸をはじめとして、いろいろな薬が保険収載されています。これは元来ほかの病名に関しては収載されていたのですが、バルプロ酸、β遮断薬が使用できます。それから三環系抗うつ薬、これは公知申請というかたちではないのですけれども、使ってもいいということになっています。世界ではあまりないのですけれども、日本では、Ca代謝拮抗薬が昔から予防薬として認められていますので、いろいろ使い分けはありますけれども、そういう薬を使うと、実際に頭痛頻度数あるいは支障度が減るということが確認されています。

池脇　これは先生方のような専門の方々がやられることなのでしょうけれども、どういう薬から始めるとか、あるいは症状によって薬の使い分けはあるのでしょうか。

平田　あります。例えば、慢性緊張型、要するに拍動性でなくて、悪心・嘔吐も伴わなくて、動いても平気、逆に運動したりするとよくなるというようなタイプの方には三環系抗うつ薬、なかでもトリプタノールなどを少量から、就寝前から始めるというのが一般的です。

池脇　就寝前ですか。

平田　はい。慢性片頭痛の場合、ちょっと難しくて、バルプロ酸がよく効くことは知られているのですが、催奇形性がありまして、若い女性には使えないということは考えなくてはいけないことだと思います。

そのほか、Ca代謝拮抗薬、β遮断薬はどんな人に使うかというのは、どういう人に使ったら効くのかというはっ

きりとしたエビデンスはなくて、さっきお話しした２つを使ってみて効かなければ使う。あるいは、Ca代謝拮抗薬の場合は発売されて10年以上の歴史があるので、安全性、その他も考えて使う。あるいは、β遮断薬の場合は違う意味の安全性、例えば妊娠しても使えるたった１つの薬であるということで、そういう意味で使い分けされるとよろしいのではないかと思います。

池脇　少し話を戻させていただいて、最近、トリプタン製剤が数多く出ていると思うのですけれども、先生方専門医ではそういったものの使い分けというのはあるのでしょうか。

平田　先生がおっしゃられたとおり、トリプタンも、いろいろな種類、あるいは剤形も違います。一番早く効かせなければいけないときには自己注射があります。その次には点鼻です。経口薬でも種類によって非常に早く効くものがあり、リザトリプタンは一番早く効きます。ただ、非常に効きが短い。その反対に、ナラトリプタンは立ち上がりが遅いですけれども非常に長く効いて、１日効いているというような特徴がありますので、患者さんの特徴を考えて使用したらいいと思います。

池脇　予防ということに力を入れると同時に、場合によっては急性期にどういう対処をするかによっても回数というのは多少増減するのでしょうか。

平田　ちゃんと治療されていれば回数も使用頻度も減っていくということが知られています。

池脇　ありがとうございました。

高齢者への抗凝固薬

東海大学神経内科教授
瀧　澤　俊　也
（聞き手　山内俊一）

80歳以上の高齢者への抗凝固薬、抗血小板薬の適応、注意点、治療期間などについてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　瀧澤先生、本日の話題は高齢社会になってきて、なかなか我々も悩むところの多い問題なのですが、通常、いろいろな臨床研究は80歳未満の方で行われることが多いと思います。80歳以上の方でのこういった薬剤を使ったエビデンスの報告はいかがなのでしょうか。

瀧澤　海外の論文を含めいろいろ調べましたが、80歳以上をターゲットにして80歳以下と比較した論文は２つぐらいでした。国内でも１つ２つありますけれども、基本的に論文数は限られており、さらに90歳以上でのエビデンスは見当たらず、現状から類推することになると思います。

山内　ちなみに、その数少ない論文は一般的には使っていっていいという結論のものだったのでしょうか。

瀧澤　１つは2007年のCirculationの論文であり、ワーファリン服用患者の年間100人当たりの大出血の率は80歳未満で4.7、80歳以上で13.1と、高齢者で出血の頻度を高く認めました。一方でワーファリンで脳虚血イベント抑制効果もあるので、患者さんの状態を見ながら用量を調節すべきであると考えます。

山内　やはりそのあたりに落ち着くのかもしれませんね。次に、具体的な内容について抗凝固薬のほうからお話し願えますか。

瀧澤　基本的に心原性脳塞栓症に関しては、高齢者でもワーファリンのほうが脳虚血イベントを抑えるというエビデンスがありますので、この観点からはワーファリンを使うべきだと思います。

一方で出血の副作用問題がありまして、これも先ほど申し上げたように、数が少ない論文ですが、脳出血を起こすとか、消化管出血を起こしやすいといわれています。特に、80歳未満と比較して、80歳以上のほうが100人当たり2.5％出血を増やすという報告があります。

ただ、虚血イベントを抑えるということを勘案すると、トータルベネフィットとしてはワーファリンを服用したほうがよいという考えが今の主流だと思います。

山内　ただ、出血、特に脳出血あたりですと、けっこう大きな副作用のほうに入りますので、それとの兼ね合いといったあたりについては、今後もう少し調べていく必要があるところでしょうね。

瀧澤　そうですね。特に外傷による脳出血や慢性硬膜下出血を高齢者の場合は起こしやすいですし、ましてや大腿骨骨折等をすると出血の管理もたいへんです。ご高齢の方は腎障害等を伴っていらっしゃる場合もあると思います。体重も軽いので、ワーファリン量が体重当たり過量となって、INRが高くなりすぎて、それが出血を助長してしまうということがあるので、そういった注意は必要だと考えます。

山内　INRに関しては少し緩めておいたほうがいいと考えてよろしいでしょうか。

瀧澤　そうですね。ガイドラインにもありますけれども、INRが高齢者に対しては1.6～2.6と、若年者の2.0～3.0よりは低くセッティングすることが必要です。

山内　もう少し安全性の高い抗凝固薬はないのでしょうか。

瀧澤　最近、選択的トロンビン阻害薬や第Ｘa因子阻害薬という薬が出てきています。ワーファリンですとビタミンK依存性の２番、７番、９番、10番の凝固因子を抑えます。第７因子は、実は頭蓋内に多く存在する組織因子と結合して止血に動くので、ちょっと小さな脳出血があると、それを察知して止血をするわけです。しかし、ワーファリンは第７因子を抑えてしまうために小出血を抑えられないので、症候性頭蓋内出血を起こしやすいという可能性があります。

ただ、最近出てきた新規抗凝固薬は第７因子を抑えませんので、そういう意味では脳出血の頻度が少ないと考えられ、Millerらのメタ解析でも同様の結果が述べられています。

山内　高齢者に関してはいかがでしょう。まだ臨床研究は進んでいないのでしょうか。

瀧澤　新規抗凝固薬は臨床治験段階で80歳以下がエントリー基準になっていますので、それ以上の年齢に関してデータが不足していると思いますが、用量を多少減らして使うということが

一つかもしれません。ただ、それは私見でありまして、逆に減量が脳梗塞を起こしてしまうかもしれませんので、なかなか結論的なことは言えません。

山内　次にアスピリンに代表される抗血小板薬ですが、こちらのほうはいかがでしょう。

瀧澤　抗血小板薬、アスピリン、クロピドグレル、さらにシロスタゾール等を実際に我々は使っています。その中でもアスピリンに関しては、胃潰瘍のみならず、最近は腸溶錠があるために小腸の潰瘍の副作用も知られています。可能であればクロピドグレルを50mgにしたり、シロスタゾールを100mgに減量するほうがご高齢の場合は安全かと思います。

山内　こちらのほうに関して、例えば80歳以上の高齢者はいかがなのでしょうか。

瀧澤　これは私が調べた限りでは、80歳以上と銘打って明確に調べた論文はあまり見当たりませんでした。ですから、類推の域は出ませんが、高齢者の場合は多剤を併用している場合があり、それによって思いもかけない出血や肝障害を起こす可能性もあります。特に、高齢者でいろいろな薬が重ねて処方されて、抗凝固薬と抗血小板薬の両剤をのんでいる場合は、どちらかを単剤とし、心原性であれば抗凝固薬の選択がいいと思いますし、アテローム血栓性であれば抗血小板薬を選ぶということになるかと思います。

山内　さて、そういったものをまとめて注意点をもう一度順番にご紹介願いたいのですが。

瀧澤　ご高齢の患者さんは消化管出血、胃潰瘍、小腸潰瘍、大腸ポリープなどの既往症をお持ちの場合もありますし、痔から出血を起こしているということもありますので、そうした既往をしっかり聞くことが重要だと思います。また、がんの既往の有無も重要なポイントだと思います。

可能であれば、２～３カ月の間隔でヘモグロビンや便潜血等を見て、低下がないかどうかを確認することも重要だと考えます。

山内　先ほどアスピリンには腸溶錠があるということで、小腸などでの出血の問題も出てくるということでしたね。

瀧澤　そういうことが最近いわれております。

山内　小腸は非常に検査が難しいうえに、高齢者になるとますます難しい、そうしますと一番簡単なヘモグロビンなどのモニターというのは必要になりますね。

瀧澤　私もそう考えます。

山内　貧血の進行といったものがあった場合は、さすがに少し中断することを考えてよろしいのでしょうか。

瀧澤　内視鏡等の検査が可能であればすべきですが、ご高齢の患者さんで

はその検査自体が負担となる場合がありますので、採血等で貧血の進行がないかどうかを確認する。そのうえでまた継続するか、場合によっては用量を減らすかどうか、そういった判断が求められると思います。

山内　我々にとって怖いのは脳出血なのですが、これに関してはいかがなのでしょう。

瀧澤　私どもは、脳梗塞ないし脳出血を起こした患者さんに、T2*WIという撮像法で脳の微小出血の有無を検査しております。これは症状が出ない５～10㎜以下の陳旧性の微小出血で、ヘモジデリンの沈着を見る方法です。こういったものが５個以上ある場合には脳出血を起こしやすいという報告があったり、特に場所が大脳基底核ではなくて大脳皮質に存在する場合には大出血の可能性が高いといわれているので注意が必要です。場合によってはワーファリンを避けて新規抗凝固薬を使うほうがよいという意見もあります。

山内　可能であればMRIは撮っておいたほうがいいということでしょうね。

瀧澤　そうですね。

山内　もう一つ、皮下に大きな出血が出てきたりして、ぎょっとするのですが、この場合はいかがなのでしょうか。

瀧澤　皮下出血だけであれば生命予後には関係しませんので、十分薬の必要性をご説明して、薬を継続していただく必要があるかと思います。

山内　最後の質問について、治療期間ですが、どちらかというと、ずっと前から続けて使っていくうちに、70歳になり、80歳になり、90歳になりと、歳を重ねていきます。このあたりはどうしたらいいものかという話ですが、いかがでしょうか。

瀧澤　高齢者にいつまで薬を使うかというのは文献的にもなかなかデータはありません。

私見にはなりますが、患者さんの状態を見ながら、先ほど申し上げたような幾つかの注意点をチェックして、少し危険ということであれば薬を減らす対応を行います。同じ抗血小板薬でも、例えばシロスタゾールという薬であれば、それほど出血の危険は多くないので、薬の変更も選択肢の一つかもしれませんし、場合によっては、ご家族ないしはご本人とご相談のうえ、薬をやめるということも一つの選択肢かもしれません。

山内　薬をやめるときのやり方ですけれども、例えばワーファリンですと、その日から急にストップしても、まず大丈夫だと考えてよろしいのでしょうか。

瀧澤　ワーファリンは体内からの排出に時間がかかり、少なくとも１週間近くは体に残っていますので、急にやめても、心配ないと思います。

山内　アスピリンなどはいかがでし

ょうか。

瀧澤　アスピリンも１週間ぐらい体に残っていますし、クロピドグレルであれば２週間ぐらい残っておりますので、そういう意味ではやめた途端に急に発症するということはないと思います。

山内　ありがとうございました。

横紋筋融解症

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座准教授
竹　本　　稔
（聞き手　池脇克則）

薬の副作用で横紋筋融解症というものがよくありますが、その作用機序等をご教示ください。また、その副作用が起こったときの対処法、さらに横紋筋に起きて平滑筋に起きないのはなぜかもご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池脇　まずは、横紋筋融解症とは何かというところから説明をお願いします。

竹本　筋肉は横紋筋と平滑筋に分かれます。横紋筋には、手足の骨格筋もしくは心筋が含まれます。平滑筋には、消化管や血管壁、内臓の筋肉など、いわゆる自分の意思ではコントロールできないような不随意筋が含まれます。そして、横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が壊死や融解に陥ることにより筋肉の痛み、脱力などを生じる病態です。それに伴いまして筋肉から大量の筋肉成分が流出し、流出したミオグロビンにより尿細管が傷害を受ける結果、急性腎不全を生じたり、時に呼吸筋が傷害され、呼吸困難になることもあります。さらには、多臓器不全を併発し、生命に危険を及ぼすこともあります。

池脇　発見が遅れると命にかかわる合併症だということですね。

竹本　はい。

池脇　筋肉が壊れるというのは具体的にはどういう症状として出てくるのでしょうか。

竹本　特に多いのが手足、肩、腰などの筋肉の痛み、または手足がしびれる、もしくは手足に力が入らないようなことも訴えられることがあります。こわばり、全身倦怠感。さらには、ミオグロビンが尿中に漏れることによって尿の色が赤褐色になるようなことも訴えられます。

池脇　これは医師が発見するというよりも、ご自身あるいは家族がそういったものを、おかしいと気づくことが

大事ということになりますね。

竹本　はい。患者さんの自覚症状が重要になってくると思います。

池脇　頻度に関して、あるかどうか、私もちょっと知らないのですけれども、どうなのでしょうか。

竹本　国立医薬品食品衛生研究所の報告によりますと、2011年ではわが国において約130名発生したという報告があります。その内訳にあるように、やはり何と申しましても脂質改善薬であるスタチンによるものが多く、次いで向精神薬や抗菌薬によるものが報告されています。

池脇　先生のお話を聞きますと、スタチンは怖い薬なのかなと思いがちなのですけれども、それだけ汎用されているからということなのですね。

竹本　そう思います。

池脇　原因、機序についてはいかがでしょうか。

竹本　原因として、今お話ししましたように、脂質改善薬のスタチンが主に原因として挙げられますが、そのほか、外傷性であったり、糖尿病性もしくはアルコール中毒、薬剤、そして脱水、熱中症ということによっても横紋筋融解症が生じることが報告されています。

池脇　そうすると、どういった背景かによって、どうして起こるのか、機序も多少違うと思うのですけれども、今現在どの程度わかっているのでしょうか。

竹本　特にスタチンによる骨格筋傷害ですが、大きく分けて３つの機序が考えられています。１つは、形質膜が、いわゆるコレステロールリッチですので、形質膜のコレステロール成分の減少による直接作用といったもの、もしくはコレステロールの合成の中間代謝産物、ゲラニルゲラノイド誘導体の減少に伴う蛋白質の修飾障害といったものがスタチンによって引き起こされて、それが骨格筋融解症を起こすということが報告されています。さらにはその下流にあります、いわゆるミトコンドリアの電子伝達系の機能に重要なコエンザイムQ10の減少によってもおそらくは横紋筋融解症が起こるというふうに報告されています。

池脇　スタチンの場合は、内因性のコレステロールの合成をブロックしますから、その結果として減少してくるもの、ゲラニルゲラノイド誘導体、あるいはコエンザイムQ10の減少が、ミトコンドリアの機能障害をきたしてというようなところなのですね。

竹本　はい。

池脇　スタチンとフィブラートを併用すると起こしやすいといわれていますけれども、そういった薬の相互作用でも頻度が上がってくるのでしょうか。

竹本　そのようなことがよく報告されていまして、スタチンとフィブラート、もしくは抗生剤のエリスロマイシ

ンですとか、免疫抑制剤のシクロスポリンといったものの併用で頻度が増えるといったことが報告されています。

池脇　ちょっと横道にそれるかもしれませんけれども、スタチンというのはいろいろなスタチンが、いわゆるスタンダード、ストロング、あるいは水溶性、脂溶性とありますが、発症頻度に違いはあるのでしょうか。

竹本　様々な報告がありますけれども、いわゆる物性の違い、水溶性か脂溶性、理論的にはおそらく水溶性のほうが少ないのではないかといったことも考えられます。しかし、これまでの報告をまとめてみますと、脂溶性と水溶性にはほぼ頻度には変わりがないといったことが報告されています。あとは投与量に関しては、横紋筋融解症はスタチンの量に依存するといったこともありますので、やはり増量したときにはこの合併症には十分注意する必要があるかと思います。

池脇　スタチン以外で薬剤による横紋筋融解症で機序がわかっているものはあるのでしょうか。

竹本　例えば、ニューキノロン系をはじめとした抗菌剤では薬剤が直接筋傷害を起こすといったことも報告されています。

池脇　どう対処したらいいのかということなのですけれども、対処するにはまず診断をするということになります。診断するためにはどういう検査が必要でしょうか。

竹本　最も重要なのは血液中のクレアチニンキナーゼ（CK）の上昇ですから、筋肉痛を伴った場合にはCKを測定していただくということ。そしてそれに伴いまして、LDH、AST、ALTといったものも上昇してきます。また、筋肉症状があった場合にはこのように測っていただきますけれども、もう一つ、腎障害もきちんと評価していただくことが重要かと思います。さらには、ミオグロビンといったものが尿中に出てきますけれども、ミオグロビン尿そのものを評価することは簡単ではありません。ですから、赤褐色の尿を見たときに、尿沈渣に赤血球を認めない場合にはミオグロビン尿といったものを疑っていただきたいと思います。

池脇　そこが大事なポイントですね。

竹本　はい。

池脇　先ほどもちょっと触れましたけれども、早期発見、早期治療が大事になってきますけれども、治療や予後も含めて、このあたりはどうでしょうか。

竹本　先生がおっしゃったように、何といっても重要なことは、本症を疑って早期に発見、そして早期に治療です。薬剤性のものですと、発見が早期であればあるほど予後がよいといわれています。そして治療ですけれども、薬剤が疑われた場合にはまずは原因薬剤を速やかに中止し、そして腎機能が

正常な場合には補液を積極的に行って、１時間尿量を100cc以上に保つことが重要です。さらに、急性腎不全を生じた場合には血液透析を行って回復を待つこと。もしくは、血漿交換を行って、原因医薬品やミオグロビンを除去するといったことも現在は考えられています。

池脇　これは一刻を争う合併症ですから、基本的には患者さん自身が筋肉の症状あるいはおしっこの変調を自覚したら、ご本人の判断で中止して来院する、あるいは連絡するという流れでよろしいのでしょうか。

竹本　早期発見、早期治療といったものが原則ですから、薬剤、特にスタチンを投与して何か変わったことがあった場合には、すぐに病院のほうに連絡をいただければと考えています。

池脇　例えば、季節あるいはこういう方で起こりやすい等々の背景というのはあるのでしょうか。

竹本　特に夏場など脱水に陥りやすいときには薬物の血中濃度が上がってきますので、注意を要します。そのほか、横紋筋融解症を起こしやすい患者さんの背景としては、高齢者、腎機能障害や肝機能障害をお持ちの方、または甲状腺機能低下症や多くの薬をのまれている、いわゆる多剤併用患者、また周術期など、いわゆるストレスがかかるような場合にも引き起こしやすいといったことが報告されています。

池脇　症状があって、ご自身で判断をするとなると、逆に肩凝り程度でも相談してという方もいらっしゃるのではないかと思います。鑑別診断はどうなるのでしょうか。

竹本　大きな範疇の中ではミオパチーという分類がありますけれども、基本的には筋肉に関連する病気全般を示す言葉です。そしてさらには、myalgia、いわゆる筋肉痛と申しますのは、CKの上昇を伴わない筋肉の痛み、そしてmyositisといったものはCKの上昇を伴った筋症状、そして本日の主題であります横紋筋融解症と申しますのは筋症状を伴って、そして著明なCKの上昇、著明なと申しますのは、典型的には正常上限の10倍以上のCKの上昇を指します。ただ、気をつけなければいけませんのは、例えば運動を行った場合にも筋肉痛とCKの上昇が正常範囲の５倍までは上がってまいりますので、そういったものも鑑別する必要があるかと思います。

池脇　スタチンを投与していてCKが上がったときに、前日、前々日に運動をしていないかどうか、これはきちっと確かめる必要がありますね。

竹本　はい。

池脇　スタチンの話になるのですけれども、先生が今おっしゃったミオパチーですが、これは頻度はどのくらいでしょうか。10人に１人程度はいるような気がするのですけれども、そのあ

たりはいかがでしょう。

竹本　実はスタチンといった薬を投与するときに、「このお薬をのむと筋肉痛が出現することがありますよ」というお話をします。そうしますと、そう聞いたからなのか、CKが上がっていなくても筋肉痛を訴えられる患者さんもいます。ただ、横紋筋融解症といった重篤な病気が隠れていることがありますので、筋肉痛を訴えられた方には、CKを測定したり、きちんと鑑別していくことが重要かと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

Apoptosis Inhibitor of Macrophage

東京大学疾患生命工学センター教授
宮　崎　　徹
（聞き手　池田志斈）

Apoptosis Inhibitor of Macrophage（AIM）についてご教示ください。
1．AIMとは何か。
2．肥満、脂肪肝との関係。
3．食事や運動によってAIMを増やすことは可能か。可能であれば具体的な内容とは。
4．創薬の可能性、市販化について。

＜鹿児島県開業医＞

池田　まず、AIMとは何でしょうかという質問ですけれども。

宮崎　AIMは、私がまだ日本に戻る前に、スイスのバーゼル免疫学研究所で研究室を持っておりましたときに発見したものです。1999年に発表しましたので、随分前ですね。AIMは、体の中で血液細胞の一種であるマクロファージだけが特異的に産生する分泌蛋白質で、マクロファージでつくられたあと、いったん血中に出ます。私たち自身、通常１㎖当たり５～10μgぐらいのAIMを血中に持っております。

AIMの機能について、最初にわかりましたものが、マクロファージ自身のアポトーシスを抑制して、細胞を長生きさせるというものでした。そのため、Apoptosis Inhibitor of Macrophage（AIM）と名前をつけて発表しました。この数年の研究によって、AIMはアポトーシスを抑制するだけではなく、肥満や肥満に伴ういろいろな病気の病態に非常に重要な役割を持っているということがわかってまいりました。

池田　血中に流れているということで、マクロファージ自体にも反応しますし、脂肪細胞にも働くということですね。

宮崎　そうですね。

池田　この分子と、２番目の質問、

肥満、脂肪肝との関係はいかがでしょうかということですけれども。

宮崎　先ほど申し上げましたように、マクロファージから血中分泌されますと、血流に乗っていろいろな組織に到達します。脂肪組織では、脂肪細胞の中に入り込んでしまう。逆にいいますと、脂肪細胞がAIMを取り込むのです。これは表面の受容体に結合してシグナルを送るというものではなくて、脂肪細胞の中に入り込み、細胞内で直接作用します。その結果、脂肪細胞の中にたまっている中性脂肪を分解します。その作用によって脂肪細胞のサイズを著しく小さくします。

すなわち、私たちの体の中のAIMはこうした脂肪分解の作用によって、肥満の抑制、肥満に対するブレーキの役割を果たしております。実は全く同じ作用が肝臓においても生じます。つまり、AIMが肝細胞にたまっている脂肪を溶かすことによって脂肪肝も抑制されます。

池田　何か動物モデルでAIMを過剰発現させるとか、そういった系はありますでしょうか。

宮崎　AIMを欠損させたマウス、すなわちノックアウトマウスをつくり、それに高カロリー食を食べさせますと著しく体重が増加していきます。脂肪肝も、通常のマウスに比べて増悪します。その状態で精製したAIM蛋白質を注射しますと、体重は減少し、それ以上太りにくくなります。また、脂肪肝も改善します。

池田　一方、先生のホームページを拝見しますと、マクロファージ自体にも作用して、動脈硬化は進むのではないかという記載もありましたけれども。

宮崎　血管内皮下層に蓄積したマクロファージが過剰にAIMを発現しますと、マクロファージ自身のアポトーシスが抑制され、マクロファージの蓄積が亢進し、動脈硬化巣をさらに肥厚させてしまいます。したがいまして、血中のAIM濃度が非常に高い状態では、肥満を抑制する半面、動脈硬化を悪化しうるということになります。ただし、動脈硬化を急速に悪化させてしまうほどの血中AIM濃度が上昇することは、特殊な状況で飼育した動物モデルでは起こり得ますが、これまで１万人以上のAIMを測定したかぎり、ヒトではまずありえません。

池田　臓器特異的な量の変化ということと、どういうふうにデリバリーしていくのかという２点に尽きるかと思いますが、３つ目の、そういった薬剤的なことではなくて、食事や運動によってAIMを増やしたり減らしたりすることは可能であるかという質問ですけれども。

宮崎　AIMの血中濃度を決める要因の一つは、遺伝的な背景であると考えられます。生まれつきAIMの高い方、低い方というのは確かにいらっしゃい

ます。今、数万人の方々を対象にAIM血中濃度のコホートスタディを進めておりますが、人間ドックを受診された方々のAIM値にも相当バリエーションが認められます。遺伝的な背景以外にも、おそらく食習慣の影響も大きいと考えられます。しかし、現段階では、どのような食事がAIMを上げたり下げたりするのか、詳細についてはまだ不明です。

運動がAIMの血中濃度に影響するかにつきましては、研究が今のところまだはっきりしたデータは出ておりません。

池田　食生活というお話がありましたけれども、例えばAIMを増やすもの、減らすものというのはわかっているのでしょうか。

宮崎　脂質成分が高いものや脂肪酸を多く含んでいるものを摂取することにより、肥満が進行しますと、AIM値は上昇します。またおもしろいところで、納豆が血中AIM値を適正に保つのによさそうだという予備データは出ています。

池田　このAIMというのはマクロファージ自体の、例えば脂肪を取り込んだり、異物を飲み込んだりとか、そういった機能をある程度コントロールしているものと考えてよろしいでしょうか。

宮崎　脂肪蓄積に関しましては、マクロファージよりも脂肪細胞や肝細胞で強く作用します。AIMが高い方は脂肪組織や肝臓で脂肪をためにくく、AIMが低い方は脂肪をためやすい傾向が明らかです。一方、マクロファージに対しては、脂肪蓄積よりも抗アポトーシス作用が顕著です。そのため二次的に、マクロファージによる異物除去の効果を高めることはあります。

池田　そういう意味では、AIMのコントロールも大切だと思うのですけれども、例えばほかの細胞、あるいは血中の物質、そういったものでマクロファージがAIMを産生する能力をコントロールするものはわかっているのでしょうか。

宮崎　マクロファージにおけるAIMの産生は、酸化されたコレステロール（酸化LDL）による誘導が最も強いことが知られています。血中AIM値は、マクロファージによる産生量だけで決定されているのではないことが最近明らかになりました。マクロファージから分泌されたあと、AIMは血液の中でIgMと結合しています。IgMは五量体を形成していますが、それにAIMが結合することによって、血中で非常に安定化します。そのため、マクロファージでのみしか産生されないにもかかわらず、AIMは高い血中濃度を維持できているわけです。したがいまして、血中のAIM値は、マクロファージでの産生量と血中での安定化の２つのメカニズムによって制御されていることにな

ります。

池田　そして局所に行って、例えば肝臓の中とか脂肪細胞のところでIgMから離れる。

宮崎　離れて取り込まれます。

池田　どういう取り込み方をされるのでしょうか。

宮崎　スカベンジャーレセプターによるエンドサイトーシスによって取り込まれることがわかっております。脂肪細胞では特にCD36というスカベンジャーレセプターが、AIMの取り込みに関与しています。おそらく肝細胞やマクロファージでもCD36は主なレセプターとして働いていると考えられます。エンドサイトーシスによってエンドゾームの中に取り込まれ、そこから細胞質に移行して、脂肪分解（脂肪細胞、肝細胞）やアポトーシス抑制（マクロファージ）に作用しています。

池田　通常のレセプターが細胞表面にあってというシグナルではないのですね。

宮崎　はい。シグナルはいっさい送りません。

池田　非常に珍しい感じがします。

宮崎　そうですね。分泌蛋白としては非常に珍しいものだと思います。

池田　最後に創薬の可能性、市販化についてという質問ですけれども、可能性はいかがでしょうか。

宮崎　まず血中濃度を測る診断キットですが、AIMは血中では、IgMと結合しているため、抗体で検出しにくいという性質があります。そのため、IgMと結合しているかたちのAIMを認識できる抗体が必要となり、私たちはたくさんの抗体をつくり、血液の中のAIMを正確に認識する抗体を選別して、それらを用いたエライザキットを使いました。そのキットは、トランスジェニック社から販売しております。これは正確に血中AIM値を測ることができます。

AIM値を測定することによって、現在どのような病気があるかということではなく、今後どのような病気になるリスクが高いかを予測することができると考えられます。

AIMの作用は、抗肥満効果もですが、脂肪肝やそれに伴う肝疾患、すなわちNASH、肝がんに対する効果も明らかになってきております。ほかにも、例えば腎臓病や神経疾患などの制御にもAIMが作用する可能性があると予想されます。こうしたいわゆる現代病といわれる疾患群をターゲットとした、AIMの蛋白質創薬の開発を強力に進めるつもりです。

池田　そういう意味では、イメージとしては、メタボリック症候群、いわゆる生活習慣病も全部含めた疾患がターゲットになるということですね。

宮崎　そうですね。

池田　将来的には、AIMが多い、少ないという方をスクリーニングして、

どんな状態にあるのか、AIMのアナログのようなものをつくってコントロールしていくという方向ですね。

宮崎　そのように考えております。

池田　将来が非常に楽しみです。

あとは、こういったものが日本の創薬として世界に打って出るようになると、国際社会にも本当に役に立つかと思いました。どうもありがとうございました。

消化管間質腫瘍（GIST）

東京医科歯科大学腫瘍外科助教
石　川　敏　昭
（聞き手　山内俊一）

消化管間質腫瘍についてご教示ください。

80歳男性、COPDにて加療中でした。７月30日には特に訴えなく、９月２日に来院、９月中旬より腹部膨満、ヘソの左に痛みを訴え、排便（－）、昼食は食べている。腹部エコーで十数㎝の腹部腫瘍を認めました。肛門診異常なし。紹介した病院から消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：GIST）とのお返事でした。GISTとはどのようなものか、治療法、予後等についてご教示ください。

＜岡山県開業医＞

山内　石川先生、まず、消化管間質腫瘍、これは略してGISTですが、これがどのようなものかといったあたりから教えてください。

石川　GISTというものを日本語に訳しますと、消化管間質腫瘍という言葉になります。消化管にできる間質細胞の腫瘍です。通常の胃がん、大腸がんといったものは上皮（粘膜）で起こりますが、その下にある間質というところにあるカハール細胞というものが起源になっている腫瘍といわれています。良性なのか、悪性なのかということに関して、いろいろな議論もあったのですが、基本的には転移して、この病気によって亡くなる方がいらっしゃるということから、悪性のポテンシャルを持った、いわゆる悪性腫瘍として治療しているというのが現状です。

山内　これの好発部位ですが、どのあたりなのでしょう。

石川　胃、小腸、大腸という順序の頻度といわれていまして、胃が50～60％、小腸が20～30％ぐらい、大腸に約５％といわれております。

山内　胃が圧倒的に多いと考えてよろしいわけでしょうか。

石川　はい。

山内　この疾患に特有の症状といったものはあるのでしょうか。

石川　おそらくは発生した部位、場所で決まるのだと思うのですが、大部分が胃であるということを考えますと、よほど大きくなって、触れるとか、出血ということがあると思うのですが、日本では胃がんの検診が非常に進んでいますから、胃カメラ、透視で検査をするというところで引っかかってくる方が多いので、多くは無症状なのではないかと思います。

小腸に関しては、閉塞症状ですとか、消化管出血はあって、上部消化管にも下部消化管にも原因が見つからないときは、小腸内視鏡で見つかることがあると思います。

山内　何かありそうだけれども、少し調べてみたぐらいではなかなかわからないというときにも、疑うといいということですね。

石川　はい。CTも有用です。

山内　頻度としてはあまり高い疾患ではないと見てよろしいでしょうか。

石川　いわゆる一般的な胃がん、大腸がんといったものに比べると頻度は少ないのですが、スクリーニングで胃カメラを行うと、粘膜下腫瘍というかたちで発見することはそんなにまれではありません。

山内　確かに健康診断などで粘膜下腫瘍というのは時々ありますね。そういったものでは要注意と。

石川　経過をきちんと見ることが大事だと思います。

山内　経過を見るということですが、その前に少し精密検査をやろうかという気にもなります。このあたりの兼ね合いはいかがなのでしょうか。

石川　そこが難しくて、ほかにもいわゆる筋腫ということで悪性度の低いものもありますし、GISTの中にも悪性度の高いものから低いものまであります。基本的にはGISTの悪性度というのは大きさ、増殖能というもので測ることになっていますから、一つの目安としては小さい、大きくならないというものは経過観察でいい。日本のガイドラインでは、２㎝以下であれば１～２年、カメラで経過を見て、増大傾向があるかどうかを見ましょう。２㎝以上５㎝未満であれば精密検査をしましょう。５㎝以上であれば手術をして取りましょうというガイドラインがあります。

山内　サイズで決めているということですね。

石川　その通りです。

山内　組織を取るとか、そういった話はいかがなのでしょうか。

石川　今、超音波内視鏡検査をしながら、針生検をするという方法がありますので、ガイドラインでも２㎝以上５㎝未満で悪性を疑う場合には針生検という記載がありますが、合併症の問題があります。出血や播種のリスクも

考えなければいけないので、専門の機関に依頼してやってもらうのがいいと思います。

山内　悪性度に関してはいかがですか。

石川　悪性度分類というのがありまして、大きさ、それから顕微鏡で見たときの分裂像、増殖能がどのくらいあるかということで、ローリスク、中間リスク、ハイリスクと分けられています。ハイリスクの場合には再発率も高くて、将来的には生命にかかわってくるという感じで考えております。

山内　ただ、進行はものすごく速いというわけではないのですね。

石川　そうですね。いわゆるがんの悪性度の高いものとは違うのですが、年単位での生存期間と考えます。

山内　はっきりしなければ、少し経過観察をすることもあるというお話でしたけれども、それらしいと思ったら、治療になりますが、まず手術と見てよろしいのでしょうね。

石川　薬で消すということはちょっと難しい病気と思われていますので、きれいに取りきるということが非常に大事です。そうしますと、見つけた段階で転移があるかどうかということを全身的に調べる、造影CTで見る。PETもいいのではないかという話もあります。まずはCTを撮ります。粘膜下腫瘍というかたちで発見されますが、予想外に壁外に広がっている場合もあるので、CTできちっと評価するのが安全だと思います。

山内　かなり難しい手術なのでしょうか。

石川　場所によると思います。基本的にはリンパ節転移は少ないといわれているので、転移がなければリンパ節郭清をしない、局所の切除が原則となります。ただ、一番大事なポイントは、被膜を破ってしまうと再発のハイリスクになるということがわかっていますので、腫瘍をさわらず、必ず被膜を破らないという術式の選択が必要になってくると思います。

山内　そうしますと、術野もなるべく大きくして、大きな手術をしたほうが本当はいいと考えてよろしいのですか。

石川　その通りです。ただ、取ってみて分裂像などを見たときに、ローリスクだった場合のものがありますから、やはり術中判断も含め、根治性と侵襲のバランスを考えてということが重要と思います。

山内　最近、消化器系では腹腔鏡下の手術も随分増えているようですが、この疾患に関する賛否はいかがなのでしょう。

石川　やるならば専門施設でというふうになっているようです。大きさが２㎝以下であればやってもいいのかという話はあるのですが、ある程度の大きさになった場合には、先ほどの被膜

の損傷の問題があるので、なるべくなら開腹で、やるとしても専門施設でよく判断してやる、適応は慎重にといわれております。

山内　術後に何らかの抗がん剤が加わるとか、あるいは進行したものに対する抗がん剤あるいは放射線治療、こういったものに関してはいかがなのでしょう。

石川　まずきれいに切除できた場合の術後の治療、補助化学療法と申しますが、それに関しては、ハイリスクの症例、大きくて分裂像がよく見られた患者さんには、イマチニブ（グリベック）という薬をのみましょうということになっております。そうしますと、再発率が５割ぐらいのところが１割ぐらいに抑えられるということです。

ただ、問題点は、それによって再発が永久になくなるというわけではなくて、どうも再発を抑えるだけの薬らしい。のみ続けているといいのだけれども、やめるとまた出てくることが多いことがわかっています。今いろいろな臨床試験が行われているのですが、少なくとも３年はのんでいたほうがいい。もしかするとそれ以上かもしれないというのが現状です。

そして、切除できないという方の場合には薬の治療になります。欧米では、原発だけではなくて、転移があった場合にはたとえ切除可能であっても、全身病と考えて手術切除よりも薬の適応にしましょうという考え方もあります。その場合には、今申し上げましたイマチニブという薬をひたすらのみ続ける。長くのんだほうがいいというかたちになっております。

山内　一生涯に近いような感じといいますか、そういったケースでも、のみ続けると、先ほどのお話ですと、比較的予後がいい、悪性度の少ないがんなのでしょうか。

石川　我々がよく扱う胃がん、大腸がんに比べると、無再発生存や無増悪生存は長いのですが、２年ぐらいすると効かなくなってくる。それは遺伝子変異が二次的に起こるといわれています。その場合には二次治療としてスニチニブという薬を使うことになります。これも、一般的には半年ぐらいするとだんだん効かなくなってきますが、その場合には、最近ではレゴラフェニブという薬が出てきましたので、三次治療としてこれを使用するというのが現状だと思います。

山内　ただ、消化器のがんは急速に進む例もけっこう多いのですが、その中では比較的いろいろな抗がん剤での対応があると見てよろしいわけですか。

石川　はい。ただ、問題は、また遺伝子の話になってしまうのですが、腫瘍においてある遺伝子に変異があると、薬が効かないという方々がいることが報告されています。私の経験でも、どの薬も効かなくて、すぐに亡くなって

しまった方がいらっしゃいます。

山内　そもそもイマチニブ自体が消化器系の抗がん薬というイメージからはほど遠いところもあるのですが、こういったものにも絡めて、原因は消化器的なものより遺伝的なものと考えてよろしいのでしょうか。

石川　遺伝性の方はごくまれです。後天性の疾患ですが、KITというタンパクをコードする*c-Kit*という遺伝子に変異がある方が85％といわれていまして、*c-Kit*遺伝子変異がGISTの原因として重要です。

山内　誘発因子についてはまだ十分わかっていないと見てよろしいのでしょうね。

石川　遺伝子変異とGISTの発生に関しては、日本の方がいろいろ調べて、重要な発表をされているのですが、誘発因子まではわかっていないというのが現状です。

山内　比較的日本人に多いのでしょうか。

石川　欧米人と日本人とで大きな差異はないとされています。

山内　ありがとうございました。

耳鳴り

慶應義塾大学耳鼻咽喉科教授
小　川　　郁
（聞き手　池脇克則）

耳鳴りの最新治療についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　小川先生、耳鳴りというと、なかなか原因もはっきりしないし、長い付き合いになる厄介な、これは病気というよりも症状というふうに考えてよろしいわけでしょうか。

小川　そうですね。症状ですね。難聴の裏腹の現象というように考えていただいてもけっこうだと思いますけれども、耳鳴りのほとんどの方は何らかの難聴を持っている。逆に難聴を持っている方で耳鳴りを持っている方というのは、だいたい難聴を持っている方の半分ぐらいなのです。ですので、どうして難聴があって耳鳴りがある方とない方があるか、そういったこともまだ全くわかっていないのです。

池脇　私も時々耳鳴りの訴えがあり、「いつぐらいからなんですか」とうかがうと、もう半年以上で、耳鼻科に行っても「うまく付き合いなさい」ということで、なかなか患者さんも晴れた気分になれないような、耳鳴りの程度にもよるのでしょうけれども、けっこう苦痛になる症状ということなのでしょうか。

小川　人口の20％程度が何らかの耳鳴りを経験したことがある、あるいは実際に持っているといわれていまして、なおかつその20％が非常に苦痛の強い耳鳴りを持っているといわれています。ですので、日本でもおそらく400万人ぐらいの方が耳鳴りのためにいわゆるドクターショッピングを繰り返しているといわれています。

池脇　けっこうな数ですね。

小川　そうですね。

池脇　加齢とともにそういう危険性というか、増えてくるということですね。

小川　もちろんそうです。ですので、

超高齢社会の中で耳鳴りはどんどん増えているといっていいと思うのです。ただ、逆に考えますと、80％の方は耳鳴りがあってもそれほど苦痛ではないということなのです。ですので、耳鳴りがなぜ苦痛に感じるか、ここが一つの治療のポイントになってくると思います。

池脇　先生に最新治療を紹介していただく前に、基本的な、耳鳴りの原因ですとか、いろいろな耳鳴りの音があると思うのですけれども、ちょっとそのあたりから教えてください。

小川　一般に耳鳴りといいますけれども、耳鳴りというのは体外に音源がないのに感覚的に音を感じる異常な聴覚現象と考えることができるわけです。大きく分けますと、自覚的な耳鳴りと他覚的な耳鳴りの２種類がありまして、体内に何かの音源がある場合もあるのです。例えば、血管の異常だとか、耳のなかの筋肉が痙攣するとか、こういったものは体の中に何らかの音源がありますので、その音源を探して、それに対する治療をすればよくなる可能性がありますが、大半の耳鳴りは自覚的な耳鳴りといいまして、体内にも音源はありません。先ほどお話ししましたように、ほとんどの方が何らかの難聴のために耳鳴りが発生しているということです。

では難聴にはどういうものがあるかということですが、難聴は大きく伝音難聴と感音難聴に分類されます。外耳あるいは中耳という音の伝達機構の障害によって起こるのが伝音難聴です。一方、内耳よりも中枢側、つまり音を感じる機構の障害で起こる難聴が感音難聴です。伝音難聴の場合には、音の伝わりをよくすれば難聴も回復します。ですので、伝音難聴によって起こる耳鳴りは、例えば手術をすることによって聴力がよくなると耳鳴りもよくなるということになります。一方で感音難聴は、手術的な治療を含めて特効的な治療がないのが現状です。

感音難聴をさらに２つに分類しますと、急性のものと慢性のものがある。急性の感音難聴としては、例えばよく知られている突発性難聴という難聴があります。ある日突然、片方の耳が聞こえなくなる。ほとんどの方は難聴とともに耳鳴りも感じるようになります。また、メニエール病の場合には難聴があって耳鳴りがして、そして回転性めまいが発作的に起こるという特徴があります。こういったものも急性の感音難聴に分類されますが、これら急性感音難聴は早く治療することによって、もし難聴がよくなれば耳鳴りもよくなるということになります。ですので、急性の感音難聴の場合には早期治療によって耳鳴りの慢性化を抑えることができるということになります。

池脇　救える耳鳴りもあるということですね。

小川　そうですね。

池脇　ただ、今回の本題は慢性的な、なかなか消すことができない耳鳴りです。けれども、これから先生が説明される新しい治療で患者さんの苦痛が軽減できるということで、いよいよそれをお聞きしたいのですけれども。

小川　慢性の感音難聴というと、例えば加齢によって起こる老人性難聴とか、あるいは長い間うるさい環境の中で仕事をすることで起こるいわゆる騒音性難聴も慢性の感音難聴に分類されます。このような難聴では内耳の有毛細胞という音を感じる細胞が壊れてしまっています。有毛細胞には再生能がありませんので、いかなる治療をしても回復することは期待できないわけです。そうすると、耳鳴りもよくならない。消えることはないということになります。

ただ、先ほどお話ししましたように、耳鳴りの方の80％はあっても気にならないで生活しているということは、治療としては、気になる、苦痛に感じる耳鳴りを、気にならない耳鳴りに変えていけばいいだろうということになります。耳鳴りを苦痛に感じるというのはどういうことかというと、脳の中で耳鳴りの苦痛に関連するネットワークが形成されます。このまま一生耳鳴りが続いて、だんだん聞こえなくなるのではないかといった不安が生じ、一層耳鳴りに対する気持ちの集中が起こってくる。このような不安から時にはうつのような状態になって、さらに耳鳴りが苦痛に感じる。あるいは、耳鳴りがあることによって夜眠れないとか、肩が張ったり、首が凝るとか、頭痛がするといった症状のため、さらに耳鳴りが苦痛なものになっていく。脳の中でこのような悪循環ができますが、この悪循環をいかにして解消するかというのが新しい治療法ということになります。

池脇　どうやってその悪循環をとるのでしょうか。

小川　新しい治療というのは、耳鳴りの再訓練療法と呼ばれています。英語の略語ではTRTと呼ばれる治療法ですが、これは指示的カウンセリングと音響療法からなります。つまり、カウンセリングをすることによって、漠然とした不安をなるべく解消させるとともに、これから行う治療法の内容をしっかり理解していただくことで、不安あるいはうつによって起こる悪循環をなるべく解消することが第１の目的です。もう一つが音響療法で、音を使って耳鳴りを制御しようとする治療法です。

どういう音を使うかというと、１つは単純な雑音が出るような器械を耳につけていただく。補聴器のようなものです。それだけではなくて、最近の考え方としては通常の補聴器を使う方法が広まっています。いずれにしても、

耳の中になるべく聞こえなくなった音を補って、難聴によって聞こえなくなった音の情報を脳に与える。そういう考え方です。

池脇　確認ですけれども、一番最初にカウンセリング、これは基本的には医師ではなくて、心理士の方がおやりになるところですか。

小川　それはどちらでもいいのですが、指示的カウンセリングですから、いわゆる臨床心理士がやるようなカウンセリングとは若干違っていまして、教育的なカウンセリングです。当科は耳鳴りの患者さんがたくさん受診しますので、皆さんに一人ずつカウンセリングはできません。治療の前に耳鳴りの原因やメカニズム、治療法についてのビデオを見ていただく。そういうことだけでも指示的カウンセリングになります。あるいは、そこで足りない部分を我々医師あるいは臨床心理士が補うということもあります。

池脇　そうすると、２つ目のステップの雑音というか、それを装着する手前の最初のところのカウンセリングで案外症状が軽くなる方もいらっしゃるのでしょうか。

小川　それはけっこういらっしゃいます。耳鳴りが急に起こりますと、頭の中で何か起こっているのではないかという不安が生じます。このため、MRIやCTによって、そういう心配な原因がないということをお話しするだけでもだいぶ苦痛が軽減します。

池脇　これは基本的には少し時間のかかる治療というふうに考えてよろしいですか。

小川　そうですね。音響療法によって、だいたい３カ月ぐらいで苦痛が取れてきて、半年ぐらいたつと80％ぐらいの方の苦痛が軽減するといわれています。

池脇　この治療は保険はきくのでしょうか。

小川　残念ながらききません。耳鳴りに対する治療法としての保険はききませんので、音響療法に用いる補聴器を含めた器械については、ご自分で負担していただくことになります。

池脇　まだまだこれは専門的な治療だと思うのですけれども、日本全国で普及する傾向にあるのでしょうか。

小川　最近はこのような治療法をやっていただける医療機関も増えてきました。インターネットでも紹介されていますので、そういうところを見てそのような医療機関にご紹介いただければいいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

加齢黄斑変性

駿河台日本大学病院長
湯　澤　美都子
（聞き手　池田志斈）

加齢黄斑変性の診断と治療についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　加齢黄斑変性、まず、どんな疾患なのか、分類等についてお話しいただきたいと思います。

湯澤　加齢黄斑変性は、カメラでいうとフィルムにあたるところの真ん中、黄斑と呼ばれるところに出る病気です。さらに黄斑の真ん中は中心窩と呼ばれ、光が集光して一番よい視力を得られる場所です。中心窩を中心にして直径6,000μmの範囲を黄斑といいます。

池田　６㎜程度ということですね。

湯澤　はい。黄斑に50歳以上を過ぎて老化に伴う異常所見が出たときに、総称して加齢黄斑変性といいます。この加齢黄斑変性は大きく２つに分けられます。１つ目は出血や滲出が起こって黄斑が盛り上がってしまう、いわゆる滲出型加齢黄斑変性と呼ばれるものです。もう一つは、黄斑の網膜とその下の脈絡膜の組織が傷む、いわゆる萎縮してしまう萎縮型の加齢黄斑変性です。

池田　２つのタイプがあるということですけれども、これは病態的にも全く違う機序で起こるのでしょうか。

湯澤　前段階は同じですけれども、滲出型の場合には脈絡膜から新生血管が発育してきて、新生血管から出血や滲出を起こします。萎縮型のほうは網膜の一番下側、網膜色素上皮とブルフ膜、脈絡膜の萎縮が進行して黄斑が傷んでしまいます。

池田　滲出型は血管の新生が伴っていて強いもの、萎縮型は血管の新生はない。滲出型にも網膜色素上皮の萎縮というのはあるのでしょうか。

湯澤　基本的には前段階として色素上皮が傷み、機能異常が起こります。色素上皮には軽い萎縮が起こったり、老化色素が色素上皮内に蓄積したりし

ます。色素上皮下に臨床的にはドルーゼンと呼ばれる老廃物が沈着します。それらが刺激となって脈絡膜から新生血管が生えるということになります。それらの色素上皮の変化は、出血や滲出のために目立たない場合もあります。

池田　色素沈着やドルーゼンを一つの異物とみなしているような感じの反応ですね。

湯澤　そうです。その異物に対して起こる慢性の持続性の炎症反応が新生血管を誘発すると考えられています。

池田　では、次に鑑別についてうかがいたいと思います。どのような疾患が鑑別として考えられるのでしょうか。

湯澤　今問題になっていますのは滲出型です。それは滲出型が出血、滲出を起こして黄斑の網膜が傷んでしまうので早期に診断し治療をする必要があるからです。鑑別すべき疾患は黄斑に出血や滲出を起こす病気ということになります。それらは脈絡膜新生血管による他の新生血管黄斑症ということになります。加齢黄斑変性以外にも脈絡膜新生血管ができるものがあります。代表的なのは強度近視と網膜色素線条症です。また、網膜血管疾患、例えば網膜細動脈瘤、あるいは網膜静脈分枝閉塞症では網膜血管から出血、滲出をきたします。

池田　そういった鑑別疾患も含めて、確定診断というのはどのようにされるのでしょうか。

湯澤　滲出型の場合は、脈絡膜新生血管が黄斑部に生えているということを確定するということになります。それを調べるには、通常、蛍光眼底造影を行います。滲出の状態、新生血管の有無、新生血管と中心窩との位置関係を調べるのには、最近、光干渉断層計（OCT）が非侵襲的に簡便に黄斑部の異常を見つけやすいというので普及してきています。

池田　開業の先生も含めて、眼科専門の先生であればこういった装置はお持ちなのでしょうか。

湯澤　血管造影の場合はまれにショックを起こしたりすることもありますので、どこででもできるというわけにはいきません。OCTは眼科の先生方でお持ちの方が増えています。

池田　OCTのほうは比較的全国で受けられるということですね。

湯澤　はい。

池田　続きまして、本題になりますけれども、治療法についてうかがいたいと思います。まず滲出型に関してはどのような治療が行われるのでしょうか。

湯澤　これは新生血管が中心窩にあるかどうかによって違います。中心窩からはずれている場合には従来どおりの熱レーザーによる光凝固を行います。新生血管を熱凝固でつぶしてしまう方法ですけれども、新生血管の周囲組織も傷害され、レーザーを行ったところ

は絶対暗点といって、どんなことをしても見えない部分になってしまいます。ですから、中心窩にある場合には行いません。

中心窩にある場合、第一選択になっているのは抗VEGF薬です。新生血管の発生・発育には血管内皮増殖因子（VEGF）がかかわっていますので、それをブロックする薬を眼の中、すなわち硝子体の中に注射します。つまり、VEGF阻害薬の硝子体内投与ということになります。

池田　注射器で注入するということですね。

湯澤　そうです。

池田　なかなか勇気がいると思います。治療のスケジュールはどうなっているのでしょうか。

湯澤　導入期として１カ月に１回、計３カ月で３回注射をして、それでどのように新生血管が変わったかを見ます。その後は状態によって注射をするかどうかを決めていくということになります。１年間で平均６回。

池田　２カ月に１回程度でやっていく。

湯澤　はい。１カ月に１回、２カ月に１回と定期的に注射する方法や定期的に検査をして悪ければ注射する、あるいは良い状態を保つように注射の間隔を延ばす方法もあります。また、加齢黄斑変性滲出型の中の特殊型であるポリープ状脈絡膜血管症については、抗VEGF薬のほか、光線力学療法といいまして、光感受性物質と、それに光化学反応を起こすために使う特殊な非熱レーザーを組み合わせた治療も行います。

池田　一方、萎縮型に関しては何か治療法はあるのでしょうか。

湯澤　今のところは全くありません。

池田　経過観察だけということですね。

湯澤　はい。滲出型に比べると進行がゆっくりなので、患者さんには徐々にしか進行しないということしかいえないのですけれども。

池田　あと、何か最近のトピックスはありますか。

湯澤　山中伸弥先生がノーベル賞を取られまして、「iPS細胞の臨床応用の最初の疾患が加齢黄斑変性です」とおっしゃって、ものすごく話題になりました。現在、神戸の理化学研究所で臨床治療研究が行われています。患者さん自身の皮膚の線維芽細胞からつくった網膜色素上皮のシートを使うものです。脈絡膜から出ている新生血管を抜去して、その後に新生血管と一緒に抜去された色素上皮欠損部内にシート状の網膜色素上皮を入れて静着させるものです。

池田　今おっしゃったように、血管が新生しているタイプに使うということですね。

湯澤　日本はそうですね。

池田　一方、萎縮型のほうはさっき治療法はないとおっしゃったので、そちらのほうが適応にならないかなと思って今うかがったのですけれども、可能性はいかがなのでしょうか。

湯澤　萎縮型もすごい可能性があると思います。日本では加齢黄斑変性の滲出型のほうがはるかに多く、抗VEGF薬を使った治療が主流と言いましたけれども、それらが無効で進行してしまうと萎縮になります。両方の場合ともフレッシュな生きのよい色素上皮で置き換えてあげたら、病気の進行が止まり、視機能が改善する可能性があります。

池田　ありがとうございました。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。
※第58巻７月号をお届けいたします。
※〔DOCTOR-SALON〕欄には、11篇を収録いたしました。
※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待」シリーズの第３回目として、４篇を収録いたしました。
※〔海外文献紹介〕欄には、糖尿病・動脈硬化の２篇を収録いたしました。
※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅲ）

睡眠時無呼吸症候群と高血圧

自治医科大学循環器内科主任教授
苅　尾　七　臣
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　睡眠時無呼吸症候群（以下、睡眠時無呼吸）と高血圧ということで、苅尾先生にうかがいます。

先生は睡眠時無呼吸とのかかわりはどんなところから始まったのですか。

苅尾　今から十何年前、ちょうど1998～2000年ぐらいのときに留学をさせていただいていて、そのときにアメリカでは睡眠時無呼吸、これからこれをきちっと征圧する必要があると。ちょうどそのころに、循環器疾患とのかかわりであるとか、また高血圧の発症にかかわるところ、そこが非常に大きい問題となっておりました。そこのところから私も第一線の研究に参加させていただくなかで、やはり血圧および日内変動、また夜間血圧、朝の血圧の変動、そういったものに非常に睡眠時無呼吸が大きく関係しているのだなというのを生データをちゃんと見て確信して、日本でもどれぐらい大事か、きちっと決めてみようということで、帰ってきてからデータベースもつくり始めたんです。そういう状況で、アメリカでは今より10年、20年前に睡眠時無呼吸というのは非常に注目されて、もうすでに研究が始まっていたわけです。

齊藤　睡眠時無呼吸は、交通事故などで一時話題になりましたけれども、循環器系の疾患のリスクになっているということですか。

苅尾　そうです。睡眠時無呼吸はイベントを、最終的な予後をどう左右するかということで、呼吸器の疾患で亡くなるわけではないのです。今先生がおっしゃったように、事故で亡くなるか、心血管イベントで亡くなるか。特に夜間の発症のイベントが多いというので注目されているのです。突然死、心筋梗塞、そして脳卒中においても、普通の人は朝が一番多いのですけれども、睡眠時無呼吸の人はそのリスクは夜にあるということになって、リスクとしては３～４倍ぐらい。しかも、肥満の人が多いので、メタボリックリスクは集積しているのですけれども、それを全部補正しても無呼吸自身のリスクというのは統計学的に３～４倍のリ

スクになるといわれています。

齊藤　日本の高血圧ガイドラインでは、2009年からですか、睡眠時無呼吸が入ってきたのですね。

苅尾　そうです。高血圧も生活習慣のリズムとしてとらえる。昼間の食事、運動に加えて、睡眠の量、時間、ちゃんと６～７時間以上寝ているかどうか。もう一つ、sleep quality、睡眠の質ということで、高齢者の不眠に加えて、無呼吸症候群というのは低酸素によって交感神経が亢進するということで注目を集めている状況です。

齊藤　高血圧患者さんでは相当な頻度でいるのでしょうか。

苅尾　睡眠時無呼吸で来院した人を除く高血圧の人、「睡眠時無呼吸を調べてくれ」というふうに自分から来院した人を除く高血圧の人を400名近く調べてみたのです。そうすると、apnea hypopnea indexという中等度以上の睡眠時無呼吸、１時間以内に15回以上止まっているということで定義した中等度以上の睡眠時無呼吸はだいたい10％ぐらいです。

齊藤　かなりの頻度ですね。

苅尾　そうなのです。

齊藤　治療抵抗性の方も多くなるのでしょうか。

苅尾　そこのところが非常に大事なところで、さらにその10％の頻度が、利尿薬を加えても下がらないような方です。また、３剤以上で治療中の人においての頻度はさらに多くなって、海外では６割ぐらいが睡眠時無呼吸だったという報告もあります。日本はそれほどの頻度はないと思うのですけれども、それでも30％ぐらいはあると推定はしているわけです。

齊藤　見つけ出すというところですけれども、これはどうやってやるのですか。

苅尾　自覚症状は、朝、頭が痛いとか、ちょっと調子が悪い、昼間眠たいとか、あと夜に３回以上、目が開くとか、そういう行動のパターンのときです。あとは循環器疾患としては、心不全を起こしていたりとか、また透析の人などもけっこう多いのです。そういう人たちはリスクとして高いだろうと考えられるのですけれども、もう一つ、血圧の点から見た特徴というのは、夜寝る前に比べて朝上がる。特に15㎜Hg以上上がるような人、morningとeveningの差が15㎜Hg以上あるような人で、普通の薬を投与してもなかなか朝の血圧がコントロールできない、治療抵抗性の早朝高血圧の人ですが、その中に無呼吸症候群がけっこういるということです。

齊藤　朝の家庭血圧が一つのポイントになるということですね。

苅尾　そうです。治療抵抗性ですね。

齊藤　診断を進める場合には、具体的にどうするのですか。

苅尾　疑いのある場合はパルスオキ

シメーターなどでスクリーニングすることができるのです。夜寝る前につけてもらい、次の日に持ってきてもらったら、１時間当たり何回ぐらい止まっているか、夜にどれだけ低酸素に陥っているか。これがわかるのです。

齊藤　最終的には確定するための検査もやることになりますか。

苅尾　確定診断は基本的にはポリソムノグラフィが必要なのですけれども、その前に、ちょっと疑いのあるような人では、確実な診断をつけなかったとしても、軽症なものでしたら、まずご自分の施設でも、パルスオキシメーターを使って生活習慣を改善すれば問題ないのです。

齊藤　さて、睡眠時無呼吸とともに血圧はどのように動いているのでしょうか。

苅尾　それは大事なところで、今お話ししましたように、寝る前に比べて朝上がる。夜間血圧が下がらずに、夜間の高血圧というのが睡眠時無呼吸の特徴なのです。夜下がらないので、non-dipperとか、逆に上昇してしまうようなriser、それのみならず、無呼吸の発作時に血圧がものすごく変動する夜間高血圧、それが朝になったらもっとぼんと上がってしまう、これが睡眠時無呼吸の特徴になります。

齊藤　睡眠時無呼吸の発作があると、その後で血圧が上がるのでしょうか。

苅尾　呼吸が止まっているときに交感神経がわーっと亢進してきて、呼吸が再開したときに血圧がぼんと上がってしまうという感じです。sleep surge。

齊藤　それはどうやってとらえているのでしょうか。

苅尾　これは持続的に酸素をパルスオキシメーターでモニターしながら、ある一定以上下がったという信号をトリガーにして血圧を測定し始めるというトリガー血圧計の開発を今進めているところです。これなら、寝る前は120㎜Hgだったけれども、夜には220㎜Hgまで上がっているとか、そういう方もとらえられるのです。そういう方はリスクがあったり、心肥大があったりとか、そういう状況が今我々の新しい研究では明らかになってきています。

齊藤　かなり夜中に血圧が動いていて、それが突然死などにかかわる可能性があるということですね。

苅尾　そうですね。夜間発症のイベントということです。

齊藤　夜間血圧全体も高いわけですか。

苅尾　そうです。

齊藤　それはどうやったら測れるのでしょうか。

苅尾　通常はABPMで24時間血圧を測るときの値を見るというのもそうですし、2014年４月から夜間血圧を家庭血圧で測るという血圧計が世に出てくる予定なのです。そこで２時、３時、４時と測ってもらって、そのレベルが

上がっているかどうかで測定することができるようになります。

齊藤　ある時間を指定して、そこで血圧計を起動することができるということですか。

苅尾　そうです。

齊藤　そうすると、夜間の血圧もABPMをしなくてもわかるということですね。

苅尾　そういうことです。

齊藤　患者さんにとっては負担が少ないということですか。

苅尾　そうですね。夜だけで済みますし、なおかつアルコールを飲んだり、非常に悪いコンディションのときにぱっと見ることができるのです。

齊藤　治療になりますけれども、血圧の治療と睡眠時無呼吸の治療と両方あると思いますけれども、どうでしょう。

苅尾　これは生活習慣病に非常に密接に関係していますので、減量して、減塩する、これが一つ基本です。それをやっても睡眠時無呼吸があった場合は、睡眠時無呼吸をちゃんと治療するということになるので、そういう生活習慣の改善で難しければ、重症の場合はCPAPという治療になると思います。CPAPもちゃんとやっていなかったら下がりませんけれども、きちんとやると血圧も下がり、特に夜間血圧が下がって、non-dipperがdipperに変わるというのはちょうど今年のJAMAに発表されています。

それでちゃんと下がればいいけれども、下がらなかった積み残しの分に関して降圧薬を処方するというところですね。

齊藤　どんなものが勧められているのでしょうか。

苅尾　夜間もきちっと下げるという長時間作用型がまず一つ大切で、それでもなかなか下がらなかったら、夜寝る前の処方とか、そういう処方で高い夜間血圧、そこの変動するところにきちっと焦点を合わせる、そういう治療法です。

薬剤に関しては、エビデンスは今のところないのですけれども、無呼吸症候群での上昇ということに関しては交感神経が活性しているので、その抑制薬、α遮断薬、β遮断薬を就寝前投与であるとか、あと就寝前のCa拮抗薬でちゃんと血管を広げておくとか、そういうことも大切になります。また、アルドステロンブロッカーなどもより効きやすいとか、そういうことが言われたりしています。

齊藤　血圧を下げていくことで睡眠時無呼吸患者さんの事故を予防するということですね。

苅尾　そうですね。イベント予防ということになると思います。

齊藤　ありがとうございました。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅲ）

女性や妊娠に伴う高血圧の管理

埼玉医科大学腎臓内科教授
鈴　木　洋　通
（聞き手　大西　真）

大西　鈴木先生、女性や妊娠に伴う高血圧の管理ということで、主に妊娠時の高血圧のことについておうかがいしたいと思います。まず血圧測定ということが非常に重要かと思いますけれども、そのあたりのポイントから教えていただけますか。

鈴木　まさに今先生がおっしゃられたとおりで、最近では、一般の高血圧もそうですけれども、通常のいわゆる診療所で測る血圧よりも、家庭血圧、これは特に最近、妊婦さんでも重要になってきたのは、ご存じだと思います。初産年齢が平均30歳、なんと35～40歳が４人に１人ということで、従来あまり高血圧ということが問題にならなかった妊婦さんの世界でもこれが問題になってきている。そういったようなことで、白衣現象、白衣高血圧というものと家庭血圧、これをきっちり分けないと、その後の予後あるいは見方というものがかなり変わってしまう。まず家庭血圧をきちんと測定するようにしていただきたいと考えております。

大西　それと降圧の目標も、いろいろ考え方があると思いますけれども、どのあたりが最適とお考えでしょうか。

鈴木　一般の降圧目標というのは、140/90㎜Hgというところが高血圧で、それ未満というのが降圧目標になっています。ただ、妊娠中においては160/110㎜Hgと少し高く設定されています。これはいろいろな理由があるのですけれども、一つは胎盤血流量を保つために血圧を上昇させている。ですから、その血圧の上昇をもし普通の高血圧のように、例えば極端な減塩、あるいは極端に大量の利尿薬を使うというようなことですと、むしろ胎児の予後、あるいはそれも含めて母体の予後というところに大きな影響を及ぼすので、160/110㎜Hgというふうに、妊婦の高血圧は一般とは違うのだという認識を持っていただきたいと考えております。

大西　そのあたりの目標は、例えば欧米の考え方と日本の考え方というのはほぼ一致していると考えてよいでしょうか。

鈴木　はい。

大西　妊娠時の血圧の管理について、かなり一般のときの管理とは違うというお話ですけれども、まず生活習慣や食生活など、そのあたりはどのように指導されますか。

鈴木　これはなかなか難しい問題がありまして、最近ですと、肥満傾向の女性、あるいは糖尿病の女性、あるいは高血圧の女性が多く入ってこられて、これをどうするかということは、はっきり申し上げて、実はまだ未解決です。というのは、例えば降圧薬を服用されていて、120/60㎜Hgであった。この方が妊娠を機に、例えばレニン・アンジオテンシン系阻害薬は禁忌なので使えないのですけれども、のんでいらっしゃる方がそれをやめてしまった。そのときに、例えば血圧が急に上昇するということも十分予想されるわけです。ですから、いったいそういう方々にどういうふうに対処していったらいいか。これは個々の対処というのが現状です。ですから、十分な配慮が必要となります。あるいは、妊娠可能な女性の場合にはレニン・アンジオテンシン系阻害薬をむやみに使っていただきたくないというのが現状です。

現在許容されている降圧薬というのは、実はαメチルドパであるとか、ヒドララジンであるとか、我々から見ると非常に古色蒼然といいますか、そういう薬がいまだ使われています。最近になって日本では、ラベタロールというものが使われるようになりました。それから、ニフェジピン、これはもちろん長時間作用型ですけれども、妊娠20週から使っていいということで、少し動きが緩和されてきています。しかし、多くの降圧薬が残念ながら、いわゆるDrug Information（DI）では禁忌となっております。

ですから、これをもしお使いになる、自分はこの薬のほうが慣れている、あるいは自分は前に経験でこうしたということがありましたときは、患者さんによく説明していただいて、こういう事情でこの薬が私は使いやすいし、患者さんにも合っていると思う。ただし、その後の例えば胎児の奇形、あるいは母体の血圧の変化、そういうものにはもちろん十分に注意は払われるでしょうけれども、何か起こったときにきちっとした対応ということで患者さんに納得をしていただくことが非常に重要で、このとき、皆さん産科の先生はやられているのですけれども、私は必ずご主人、あるいは最近ではパートナーという言葉もありますけれども、その方に必ず来ていただきます。

それは、「おれはそういうことを知らなかった」とかいう話に往々になりがちなので、必ず配偶者、夫あるいはパートナーの方にも、そのお話をさせていただくときは一緒に来ていただいて、そのとき、できたら看護師さんも

一緒に、こちらのほうは証人としてというとおかしいですけれども、聞いていていただくということが重要なのではないかと思っております。

大西　普段の食事、特に塩分などはいかがでしょうか。どのように指導されますか。

鈴木　これも難しいところがあるのですけれども、先ほど申しましたように、極端な減塩というのはあまり好ましくない。ただし、例えば15g取っている。この人はちょっと塩分過剰だなという方は、ゆっくりと、例えば15gを12gにし、８gとか７gでいいのではないか。６gでないと効果がないとおっしゃる先生もいらっしゃるのですけれども、これはいろいろな考え方があると思うのです。私自身の基本的な考え方は、生活習慣の是正は患者さんのモチベーションにある。それでもって血圧を完全に下げるのではなくて、そういう改善をしていこうという前向きな考え方を尊重するのが、医療の一つの手段であると考えております。

大西　例えば、非常に血圧が高くて、急いで赤ちゃんを出さなければいけない、あるいは不幸にして途中で中断しなければいけないなど、そういった事態になることもあるのでしょうか。

鈴木　もちろんあると思いますけれども、私自身は、おおよそですけれども、30週を一つの見当としております。どういうことかというと、だいたい普通に育っていれば、30週で1,500g。これは今の技術をもってすれば十分に通常の発育に持っていける。ですから、30週を過ぎた場合は「産科の先生に行ってください」と。一番難しいのが15、16週から30週まで、つまり20週を境とした±７～８週、この辺は内科医も積極的に産科医と相談しながら血圧を見ていくということが大切ではないかと考えております。

大西　あとは、生まれたのちも、あるいは生まれる前後の血圧管理も重要なわけですね。

鈴木　おっしゃるとおりです。どうしても赤ちゃんが生まれてしまいますと、これで終わりと。いわゆる妊娠高血圧もそれをもって終焉するというふうにいわれていますけれども、出産前後72時間ぐらいは非常に注意しなければいけない。出産後も高い人がおります。ガイドラインにもきちっと書かせていただいておりますけれども、授乳に留意した降圧治療というものも大切だろうと考えております。

大西　そのころ、例えば血圧が影響して脳血管障害みたいなリスクが起きることもあるのでしょうか。

鈴木　おっしゃるとおりです。先生はよくご存じだと思うのですけれども、数はそれほど多くありませんが、非常に重篤な合併症ですので、そこは今先生がおっしゃったように大きなポイントです。命を失うということにまで発

展してしまいますので、赤ちゃんは生まれたけれども、お母さんが亡くなってしまったというのは本当に悲惨なことで、これはどうしても私たちは防ぎたいと考えております。そういうときは、経口ではなくて、静脈注射により血圧をきちっと管理する。これはむしろ内科医のほうが慣れている場合もありますので、そこもきちっと加わっていただくことが大切ではないかと考えております。

大西　妊娠中のいろいろな病態、例えば蛋白尿とかいろいろありますけれども、そういうものが将来の予後とか、いろいろなことに影響するということもあるのでしょうか。

鈴木　その点、母子手帳の役割は素晴らしいですよ、先生。なぜかというと、私自身、よくいろいろなところでお話をさせていただくときに、母子手帳、これは世界に例がないのです。妊娠のときに例えば高血圧であった、蛋白尿があったという方が、更年期、閉経後に血圧が上がったり、腎臓病になったりということが外国で随分報告されてきて、日本からもそういうデータが出てきております。ですから、私は女性を診るときは、今お子さんがいらっしゃらない人も多いのですけれども、必ず母子手帳を見て、そういう方でもし蛋白尿が出ていたり、妊娠中に血圧が高かった方は、十分な降圧治療あるいは食事療法をきちっと考えていかなければいけないと思っております。

大西　冒頭でも触れましたが、高齢出産の方がかなり増えてきたということなのですが、いろいろなリスクも増えてきているということでしょうか。

鈴木　おっしゃるとおりだと思います。お年寄りだけが高齢ではなくて、今や出産も高齢になっている。社会自体が高齢化している。妊娠・出産も例外ではないと考えておりますので、そこに果たす内科医の力というのは大きいと考えております。

大西　産科医と内科医の連携が重要だということですね。

鈴木　おっしゃるとおりです。

大西　どうもありがとうございました。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅲ）

脳血管疾患合併高血圧の管理

埼玉医科大学国際医療センター副院長
棚　橋　紀　夫
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　脳血管疾患合併高血圧の管理ということで、棚橋先生におうかがいいたします。

脳血管疾患ですけれども、幾つかのステージに分けられるのですね。

棚橋　そうですね。脳血管障害を発症してから時期的に幾つかのフェーズに分けております。24時間以内が超急性期です。２週間までが急性期、３週目、４週目が亜急性期、そして１カ月以後が慢性期になります。発症後の時間によって血圧も変動しますし、血圧の管理目標も違ってきます。2014年のガイドラインでは亜急性期を加えたというのが特徴です。

齊藤　最初１カ月ぐらいまでは主に急性期等の病院で治療していくということですね。

棚橋　そうですね。早い方はもっと早く退院されますけれども、多くの方は３～４週間ぐらい入院しています。

齊藤　その後に主に実地医家等の方が診ていくような疾患になっていくということですね。

棚橋　はい。

齊藤　今回は慢性期について主におうかがいいたしますが、まず慢性期患者さんを診て、注意点はありますか。

棚橋　脳卒中、脳血管障害で急性期を過ぎますと、ある程度病態も安定して、患者さんは維持期、あるいは実地医家のところへお戻りになって血圧の管理をしていただくということです。

従来、高血圧の治療ガイドライン2009では脳卒中の慢性期は全体として140/90㎜Hg未満を目指す。ただしラクナ梗塞と脳出血はもうちょっと下げてもいいだろうと。ただ、どこまで下げるかという目標値までは示さなかったというのが現状です。

2014年のガイドラインでは、脳卒中の病型を脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分けました。くも膜下出血は前回のガイドラインではほとんど触れられておりませんでした。すべての病型で、慢性期はまず一次目標として140/90㎜Hg未満であるという方針は前回と変わらなかったわけです。

まず脳梗塞のほうからお話しいたしますと、脳梗塞の中で、前回も議論になりましたラクナ梗塞という比較的小さな脳梗塞の場合は、その後の経過を見ていきますと、脳出血も起こりやすいものですから、140/90㎜Hg未満をまず目標としますが、可能な症例は130/80㎜Hg未満を目指します。最近新しいエビデンスが出てまいりまして、SPS-３という報告ですが、ラクナ梗塞の患者さんに対して降圧治療をして、収縮期血圧を130㎜Hg以上と130㎜Hg未満で分けた場合、脳梗塞の再発は130㎜Hg未満にしても、130㎜Hg以上の方と変わらなかったのですが、脳出血が減りました。そのためラクナ梗塞の患者さんでは、一次目標は140/90㎜Hg未満ですけれど、可能な症例は130/80㎜Hg未満を目指したほうがいいということになりました。

もう１点は、脳梗塞患者さんの中で最近注目されておりますのは、多くの方が抗血栓薬を服用している点です。例えば、アスピリン、プラビックス、プレタールというような抗血小板薬、さらには心房細動などの患者さんではワーファリン、そして最近注目されております新規の経口抗凝固薬など。こういった抗血栓薬をお使いになっている患者さんに、実は脳出血が非常に多いわけです。脳梗塞であるにもかかわらず、脳出血が多いので、抗血栓薬を服用している患者さん、抗血小板薬を単剤でのまれる方、または抗血小板薬を２剤服用している方、抗凝固薬を服用している方、さらに抗血小板薬＋抗凝固薬を服用している方は、可能であれば130/80㎜Hg未満を目指すというのが今回の新しいガイドラインに加わっています。

もう１点は脳出血とくも膜下出血で、以前から一次目標は140/90㎜Hg未満であったわけです。さらに下げられる症例は130/80㎜Hg未満を目指すとなっています。

齊藤　可能ならば少し低めにということですね。そこでは個別の状況を見ていくということでしょうか。

棚橋　患者さんの背景を考えていただいて、決める必要があります。昔から脳血管障害、特に脳梗塞の方は下げ過ぎに注意するということがいわれていました。例えば、頸動脈の狭窄病変や頭蓋内血管に狭窄があるような脳梗塞では血圧を下げ過ぎますと狭窄部分より先に血液が行きにくくなりますので、下げ過ぎには注意する必要があります。頸動脈や脳主幹動脈の50％以上の狭窄があるような方は140/90㎜Hgぐらいのところでとどめることが推奨されます。

齊藤　少し下げたほうがよい方がいるだろうということで、検査について実地医家の先生としてはどの辺までやればいいのでしょうか。

棚橋　実地医家の先生が、例えば脳

血管の狭窄・閉塞などをお調べになることはまずないと思います。ただ、脳血管障害にかかられた患者さんは必ずどこかの専門病院にかかっておられますので、そのときに頸動脈超音波検査のデータとか、MRアンジオグラフィ、MRIなどの所見を参考にしてご判断いただくというのが大事だと思います。

もちろん、今では実地医家の先生方もご自分で頸部の超音波検査などをおやりになる方も随分増えておりますけれども、単なる脳梗塞があるとか、そういうことだけではなくて、その患者さんの背景となる血管病変のインフォメーションがありますと、安心して血圧を下げることができます。

もしそういう情報がなかった場合は、ゆっくり下げていただいて、下げ過ぎている場合はその証拠を得ていただく。これは何かといいますと、１番はふらつきです。ふらつくこと。そして、めまいがするということです。めまいとかふらつき、それから体が非常にだるくなる。あるいは、本当に下げ過ぎてしまいますと、詰まった血管の症状が出てまいります。例えば、失語が出るとか、一過性の片麻痺が出るとか、これはもちろん非常に危ないわけです。ですから、ゆっくり下げていただいて、下げ過ぎである兆候に十分注意していただければ、情報がなくても安心して血圧は下げられると思います。ただ、下げても130/80㎜Hgぐらいにとどめていただいたほうがよろしいのではないかと思います。

齊藤　こういう患者さんは高齢であることも多いですね。

棚橋　そうですね。一般に脳血管障害は高齢です。例えば脳梗塞の平均発症年齢は73歳ぐらいです。そして最近では心房細動の患者さんも非常に高齢で、80歳、90歳の方もいらっしゃいます。最近、ガイドラインでも高齢の方はあまり下げ過ぎないようにというのが出ております。

齊藤　症例によってですね。

棚橋　そういった脳血管障害の患者さんも、年齢という要素も加味していただきながら、下げ過ぎには注意していただくということですね。

齊藤　降圧薬については何かありますか。

棚橋　脳血管障害にとって推奨される降圧薬は、主要４剤といわれています。Ca拮抗薬（CCB）、ACE阻害薬、ARB、少量の利尿薬です。これらの薬剤は血圧がある程度下がっても脳血流を下げない。例えば、CCBでは少し血管が広がりますので血流が増えます。ACE阻害薬、ARBでも、少なくとも少し血流が増えるか、変わらない。利尿薬も脳血流を下げることはありません。

齊藤　そういったものを使って、なるべくゆっくり下げていくということがコツですね。

棚橋　そう思います。

齊藤　先生がおっしゃったような自覚症状も重要だということですね。

棚橋　やはり患者さんの訴えというのはよくお聞きいただいて、実際に下がり過ぎていないかどうかもチェックしていただくことが大事だと思います。

齊藤　家庭血圧測定はどうでしょうか。

棚橋　外来ではほとんど随時血圧よりも家庭血圧を重視して管理しております。

齊藤　患者さんの日ごろの状況がよく見えるということですね。

棚橋　そうですね。

齊藤　どうもありがとうございました。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅲ）

糖尿病合併高血圧の管理

埼玉医科大学病院　病院長
片　山　茂　裕
（聞き手　大西　真）

大西　片山先生、糖尿病を合併した高血圧の治療・管理ということでおうかがいしたいと思います。

まず初めに、糖尿病の患者さんというのはいろいろな意味でハイリスク群といわれるわけですね。

片山　糖尿病があるだけで心血管疾患が２～３倍起こるわけですが、そこに高血圧が重なりますと、もう２～３倍になります。ですから、非糖尿病正常血圧の方に比べると、糖尿病高血圧の方は、高い統計では６～７倍の死亡率になってまいります。

大西　かなりリスクが相乗して高まっていくということですね。

片山　そうですね。

大西　実際、どのようにコントロールの目標を置くかということがあるかと思いますけれども、やはり厳格にコントロールしていくのでしょうか。

片山　1998年にHOTスタディ、高血圧の至適治療研究という結果が報告されたのですが、高血圧の患者さんの拡張期血圧を90㎜Hg未満、85㎜Hg未満、80㎜Hg未満、の３群に分けて降圧治療をしたのです。全体で見ると３群間で差が出なかったのですが、事後解析で到達した血圧で見ますと、至適血圧は139/83㎜Hgぐらいになりました。従来140/90㎜Hg未満といわれていましたから、だいぶ低いところにある。

糖尿病の患者さんだけ抜き出しますと、全体の10％ぐらいなのですが、残りの90％の非糖尿病の方よりはるかに心血管疾患が高いのです。２～３倍。それで、90㎜Hg未満を目指した群と80㎜Hg未満を目指した群を比べると、80㎜Hg未満に下げた群で実に1/2に心血管疾患のイベント発生率が減ったわけです。そういうことから、糖尿病の患者さんの降圧目標は非糖尿病の方よりもっと低くていいのではないか、厳格でいいのではないかということが言われるようになりました。

大西　糖尿病の患者さんといいましても、いろいろあると思うのですけれども、比較的軽い方からけっこう重い方まであると思いますが、そのあたり

は何か対応が変わるのでしょうか。

片山　それはまたあとで出てまいりますが、この当時は心血管イベントの既往歴のないような比較的軽い糖尿病の方が対象にされています。

大西　それでは実際の治療、薬物の話をおうかがいしたいのですけれども、まず降圧薬の第一選択はどのようにしたらよろしいでしょうか。

片山　日本高血圧学会が治療のガイドラインをつくっているのですが、これは先ほど出ましたスタディをもとにして、まず目標血圧を130/80㎜Hg未満にしています。厳格にしてくださいですね。そのために、生活習慣の修正と同時に、直ちに降圧薬を投与する。しかし、収縮期血圧が130～139㎜Hg、拡張期血圧が80～89㎜Hgの間の方々は３カ月ぐらいは生活習慣の修正で見てもいいですよということになります。ただし、３カ月後に130/80㎜Hg未満に下がらない場合は、直ちに降圧薬の投与を始めてください。

第一選択薬はACE阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、この２つのどちらかを推奨しています。その理由は、この２つの降圧薬が①より臓器障害を改善する。②インスリン抵抗性を改善する。糖尿病の患者さんの糖脂質代謝を悪くしない、あるいは少しよくする。そういう２つの理由です。

ただ、糖尿病の患者さんは、単剤、１つの降圧薬で血圧が下がりにくい方がいらっしゃいます。そういう場合にACE阻害薬、ARBを最大量まで増やすか、あるいは２つ目の降圧薬としてCa拮抗薬、あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用してくださいというのが推奨になります。２剤を使ってももちろん130/80㎜Hg未満に達しない方々がいらっしゃいますので、そういう方々はACE阻害薬あるいはARBに、Ca拮抗薬と利尿薬、３つを併用してくださいというのが最終的な組み合わせになります。

大西　３つ目に利尿薬を加える。

片山　はい。Ca拮抗薬を２番目に使っていれば、３番目に利尿薬を加えてください。

大西　なかなかコントロールが難しい方も多いですものね。

片山　非常に治療抵抗性の方々が多いですね。

大西　最初の第一選択のARBやACE阻害薬は、特に使い分けはあまり考えなくてもよいでしょうか。こういう病態の場合はこうだ、というものはあまりないのでしょうか。

片山　それは皆様方のチョイスでけっこうなのですが、最近ではARBを使われる先生が多いですね。

大西　そうかもしれませんね。それはやはり臓器の保護作用などといった観点からでしょうか。

片山　はい。降圧効果がより確実だ

とか、あるいはACE阻害薬で見られるような空咳などの副作用が少ないということですね。

大西　厳格な血圧のコントロールが重要だというお話がありましたけれども、あまり下げ過ぎるとよくないという病態もあるかと思いますが、そのあたりはどのように考えたらよろしいでしょうか。

片山　実は2010年にACCORDスタディという血圧の試験の結果が発表されました。これは標準治療、140㎜Hg未満と厳格な血圧コントロールで120㎜Hg未満を比べたのです。後者では、120㎜Hg未満に到達したのですが、実は一次エンドポイント、心血管死、非致死的な心筋梗塞、あるいは非致死的な脳卒中が思ったほど減らなかったのです。ちょっと減ったのですが、統計的な有意差にならなかった。ただ、アメリカでの試験ですので脳卒中の数は少ないのですが、脳卒中は40％ぐらい減っているのです。そういうことから、糖尿病の患者さんの血圧をあまり下げ過ぎても、そこまで下げても意味がないのではないかという議論が起きてきました。

もう一つは、INVEST試験とかROAD-MAP試験で、血圧を下げ過ぎた群で少しイベントが増えた。特に、閉塞性の動脈硬化症があるとか、あるいは頸動脈の狭窄があるとか、あるいは冠動脈疾患の合併のある糖尿病高血圧の患者さんの血圧は、下げ過ぎるとかえってイベントが増えるという、あまり大きな規模ではないのですが、そういう成績が出ました。そういうことで、そんな反省から、130/80㎜Hg未満というのは少し厳格すぎるのではないかという議論が起こりました。

大西　ただ、下げ過ぎた場合の低いほうはどの辺がラインなのでしょうか。例えば、100㎜Hgとか110㎜Hgとか。

片山　先ほども出ましたように、収縮期でいいますと120㎜Hg以下とか、あるいは110㎜Hg以下、そのぐらいに下げ過ぎると、かえって悪くなる患者さんがいらっしゃる。ASO、冠動脈疾患、あるいは高齢者も入ると思います。それで、アメリカの糖尿病学会は、2013年になりまして降圧目標を140/80㎜Hg未満、7月に出ましたヨーロッパ高血圧学会は140/85㎜Hg未満を目標にしています。

大西　あまり普通の方の目標と変わらないように思いますが、どうなのでしょうか。

片山　普通は140/90㎜Hg未満といっていますから、それよりは少しだけ厳しいのですが、上は140㎜Hg以下にとりあえず下げてくださいと。

大西　そのあたりは日本もガイドラインが改訂され、どのような考え方が織り込まれたのでしょうか。

片山　糖尿病の患者さんで心疾患が脳血管障害より増えていることは確か

です。ただ、脳卒中と心筋梗塞という比べ方をしますと、久山町の成績、あるいはJDCSというコホートの研究もありますし、あるいは東北大学の家庭血圧を使ったHOMED-BP試験、こういう試験で比較的心血管疾患の既往のないような糖尿病高血圧の患者さん方でも、脳卒中が心筋梗塞の２～３倍起きているのです。そういう意味で、日本のそういう特殊事情を考えたときに、あくまで糖尿病の患者さんは脳卒中のハイリスクであるという点を重視して、従来どおり日本はしばらく130/80㎜Hg未満を目標にいこうと。

大西　少し厳しめにいこうということですね。

片山　ただし、今までの2009年版と少しスタンスが違いますのは、繰り返しになりますが、閉塞性動脈硬化症あるいは冠動脈疾患、あるいは高齢者、こういう状態を併せ持った糖尿病高血圧の方の降圧目標は、それぞれの患者さんに応じて臓器の血流低下、低血圧に伴うそういう障害を考慮しながら、個々の患者さんごとに少し降圧目標を緩めていいですよと。こういう方向で議論されました。

大西　それぞれの病態をよく考えて、それに合ったコントロール目標を定めるということですね。

片山　はい。降圧剤の使い方に関しましては、先ほど申しましたように2009年とだいたい同じです。

大西　大きな変化はないと。

片山　ACE阻害薬、ARBが第一選択薬で、血圧に応じてCa拮抗薬あるいは利尿薬を上手にお使いくださいというのが基本的なスタンスです。

大西　どうもありがとうございました。