感染性心内膜炎

聖マリアンナ医科大学循環器内科准教授
鈴　木　健　吾
（聞き手　池脇克則）

クリニックで感染性心内膜炎を見逃さないためのポイントをご教示ください。
＜新潟県開業医＞

池脇　感染性心内膜炎も、急性と亜急性がありますけれども、今回は亜急性の心内膜炎（IE）ということです。確かに命にかかわるような重篤な疾患でもあるIE、クリニックできちんと早期発見する、あるいは疑うのがとても大事だと思うのですけれども、まずIEに関して基本的なところから教えてください。

鈴木　IEは、多くの場合、何らかの基礎心疾患を有する患者さんが、何らかの原因で菌血症を起こした際に、弁膜や心内膜、血管内膜に細菌性の集簇を含む疣腫、これをvegetationと呼んでいますが、これを形成し、この菌の塊が飛んでいく塞栓症、弁膜の破壊等による心不全など、多彩な臨床症状を呈する疾患です。

池脇　そうすると、患者さんは弁膜症がある方が多いという理解でよいですか。

鈴木　基礎心疾患としては、弁膜症や先天性心疾患などが約80％に認められるという報告がありますので、残り20％が基礎心疾患のない患者さんに発症するといわれています。

池脇　そうすると、心疾患、弁膜症がないからといって、IEは否定はできないけれども、基本的には弁膜症等々の心疾患があるときに、より強く疑うのが一つのポイントになりますね。

鈴木　そのとおりです。

池脇　最近は高齢者も多いですし、弁膜症の手術をしている方も多いと思うのですけれども、そういった背景に何か特徴はあるのでしょうか。

鈴木　確かに人工弁が置換されている方は本症のハイリスク患者さんといえると思います。そのほかに本症の既往のある患者さんとか、最近は一般の

クリニックでも中心静脈ラインが留置されている患者さんもいらっしゃると思います。そのような方や血液透析患者さんたちも本症のハイリスク患者さんといえると思います。それから、最近ではアトピー性皮膚炎をお持ちの患者さんに本症を合併するという報告もありますので、アトピー性皮膚炎の患者さんに不明熱がみられた場合には本症を疑ってもよいと考えます。

池脇　原因ははっきりわかっていないのでしょうか。

鈴木　アトピー性皮膚炎の患者さんは、かなり掻痒感が強く出てきますので、ひっかき傷のようなかたちで細菌が皮膚から感染していくと考えられています。

池脇　それはひっかいて血液中に菌が入る、いわゆる菌血症を起こすことがIEの原因ということですね。

鈴木　そのとおりです。本症の誘因としては、菌血症の発症になります。菌血症をきたす原因の多くは、歯科治療を含めた小手術になります。そのほか、耳鼻科領域の扁桃摘出や婦人科的な手技、泌尿器処置などが菌血症の誘因になるといわれています。

池脇　確かに教科書的には歯科治療がまず頭に浮かぶのですけれども、最近はそれほど多い背景、誘因というわけではないのでしょうか。

鈴木　実臨床の場では、IEを発症する前に歯科治療を必ず行っているわけではありませんが、やはり歯科治療を行っている場合は本症を鑑別にあげる必要はあります。

池脇　疑いの患者さんがいらしたときに、そういった歯科治療あるいは扁桃の摘出、婦人科、泌尿器科領域の処置をしたかどうかを聞くべきだということで、それ以外には何かあるのでしょうか。

鈴木　そのほかには、やはり自覚症状から本症を疑っていくのがよいかと思います。IEの自覚症状としては、80％以上の方にまず発熱の症状が見られます。非特異的な症状ですが、先ほど述べたようなハイリスク患者さんに、歯科治療などによる菌血症の誘因があって、その後、２週間程度で発熱という症状が見られた場合はIEを疑ってもよいかと思います。

池脇　発熱の程度は高熱なのか、微熱なのか、そういった特徴はあるのでしょうか。

鈴木　本症の診断基準であるデュークの診断基準では、38度以上の発熱とされています。しかし、亜急性では微熱が長期にわたる場合があり、特に高齢者ではなかなか38度以上の発熱が見られない場合があります。また、注意すべきことは、すでに他の病院で経口抗菌薬が投与されている場合には臨床症状としての発熱がマスクされるので、診察時には他院で抗菌薬が投与されていないかを確認する必要があると思い

ます。

池脇　発熱もそうですし、それほど特異的な症状ではなくて、全身的に何か不調を訴える、体重が減るようなことも出てくるのですね。

鈴木　そうですね。先ほどの体重減少、食欲不振、それから咳嗽、呼吸困難、頭痛などの症状も、頻度はさほど多くありませんが、非特異的な症状として挙げられると思います。

池脇　すべてがそうではないにしても、いわゆる不明熱の鑑別診断として、このIEも入ってくるとすると、年代にもよりますけれども、いわゆる膠原病も不明熱の一つの候補ですし、そういったものとの鑑別はどうなのでしょうか。

鈴木　症状だけで膠原病なのか、IEなのかを鑑別するのはなかなか難しいと思います。そういう場合は、血液検査所見、心エコー所見を加えて、膠原病と本症を鑑別していくのが必要かと思います。

池脇　IEでは関節痛とか筋肉痛もけっこうあるようなので、オーバーラップしそうかと思いお聞きしたのですけれども。

鈴木　おっしゃるとおりで、本症の症状としては、関節痛、筋肉痛などが初発症状として出てくる場合があります。特に、化膿性脊椎炎ですとか腸腰筋膿瘍などの合併を認めることがあるので、初発の症状として関節痛、筋肉痛が出てくる場合があります。

池脇　最初におっしゃいましたけれども、vegetationがあって、菌が塊となることで塞栓する。そういったことがいろいろな症状あるいは所見としても出てくるのですね。

鈴木　そうですね。

池脇　クリニックのレベル、臨床実地のレベルで、留意すべき項目はあるでしょうか。

鈴木　まずは心雑音の重要性を強調したいと思います。本症の80～85％の症例で聴取されるものです。特に、今までにはなかった雑音が新たに出現したという場合は、IEを疑う所見として重要だと思います。そのため、日常の診療において心雑音に注目して聴いておく。聴診をおろそかにしない姿勢が非常に大事だと思います。

池脇　その方が初めて来られた方の場合には、もともとあったのかどうか。ちょっと難しいですけれども、日頃診ておられる患者さんの場合は、日頃から聴いておいたほうがいいですね。

鈴木　そのとおりです。

池脇　聴診は聴診器さえあればできますね。塞栓症状についてはどうでしょうか。

鈴木　そのほかに重要なのが末梢血管病変です。点状出血というものがありまして、眼瞼結膜、頬部粘膜、そのほか四肢に見られる微小血管塞栓により生じます。そのほかに有名なものと

しては、爪下線状出血、爪の下に見られる所見があげられます。

それからオスラー結節と呼ばれる、指先の有痛性皮下結節のようなものが見られます。またJaneway発疹、これは手のひら、もしくは足の裏に、オスラー結節ほどの痛みは出てきませんけれども、小豆色様に見える無痛性の赤色紅斑のようなものを認めます。もし眼科にも診療が可能な状況でしたら、眼底を見ていただいて、眼底の出血性梗塞で中心部が白色になるといわれるRoth斑のような所見も塞栓症状として非常に重要だと思います。

池脇　頻度は高くないにしても、もしあれば、IEを疑う非常に大きな所見と考えてよいですか。

鈴木　そのとおりだと思います。

池脇　ほかの所見、症状でもいいのですが、何かありますか。

鈴木　比較的まれな状態だと思いますが、vegetationは、例えば脾臓に飛んでしまった場合の脾梗塞のような場合には、左の季肋部痛、側腹部痛を認めることもありますし、このvegetationが腎臓に飛んでしまった場合、腎梗塞はかなり無症状の場合がありますが、中には側腹部痛が見られることもあります。その結果、肉眼的もしくは顕微鏡学的に血尿が見られることもあります。

池脇　そういった聴診、診察を含めて、怪しいと思ったら、まず心臓の超音波検査になると思うのですけれども、これが次のステップということでしょうか。

鈴木　そうですね。今まで述べたような症状ですとか身体所見、検査所見からIEを強く疑うような場合は、次のステップとしては心エコー検査が重要だと思います。ただし、心エコー検査もすべて100％わかるような検査ではありません。心エコー検査でなかなかvegetationが描出できない場合は、時間をおいて再度心エコー検査をフォローしたり、経食道心エコー検査という胃カメラのような要領で、より心臓から近いところで心臓を観察できる検査があります。そのような検査を何回か行うことで本症の診断にたどり着けるのではないかなと考えます。

池脇　ありがとうございました。

肝機能異常患者への生活習慣病治療薬の処方と注意点

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科准教授
中　山　伸　朗
（聞き手　池脇克則）

肝機能異常患者さんへの生活習慣病治療薬の処方と注意点についてご教示ください。

腎機能低下の患者さんに対しては、クレアチニン、クレアチニンクリアランス等で処方薬の禁忌、減量の目安が示されていますが、肝機能（AST、ALT、γ-GTP）が基準値よりやや高めの患者さんの生活習慣病の治療薬を選択するにあたり、そのような基準はありますか。降圧剤やどうしてもスタチン製剤の投与が必要な場合はどのような薬を第一選択薬にしたらよいでしょうか。また、経過を見るにあたり、注意点があればご教示ください。

＜山口県勤務医＞

池脇　最近患者さんが高齢化していて、複数の薬をのまれているという意味では、薬物の相互作用等々が副作用につながるのではないかと、腎機能あるいは肝機能に留意して治療しなさいとよく言われています。今回は肝障害、肝機能異常の患者さんで、どうでしょうかという質問です。

中山　肝機能異常患者さんへの投与上の注意ということでは、背景に慢性肝疾患がある場合、肝硬変にまで進行していない症例では通常、常用量の投与が可能になります。一方、肝硬変の場合は、用量減量のエビデンスが十分な薬物が少ないのが現状です。また、薬物性肝障害が疑われる場合、治療薬の中止や変更など適切に対処することが重要になります[1)]。

池脇　はっきりとは書かれてはいないのですけれども、質問では肝機能が基準値よりもやや高めの患者さんですが、生活習慣病の治療については、腎障害とは違って、それほど薬の投与に関して慎重になる必要はないというのが、第１点なのでしょうか。

中山　むしろ積極的な薬物療法が推

表１　肝抽出率E_Hの大小と全身クリアランスCL_{tot}、経口クリアランスCL_{or}との関係

E_H	CL_{tot}	CL_{or}
＜0.3	$\sim fu \times CL_{int,\ h}$	$fu \times CL_{int,\ h}$
$0.3 < E_H < 0.7$	$CL = Q_H \times \dfrac{fu \times CL_{int,\ h}}{Q_H + fu \times CL_{int,\ h}}$	$fu \times CL_{int,\ h}$
＞0.7	$\sim Q_H$	$fu \times CL_{int,\ h}$

$CL_{int,\ h}$；肝固有クリアランス、Q_H；肝血流、fu；血漿蛋白非結合形分率
経口投与では、E_Hの大小にかかわらず、Fa（腸管からの吸収率）により、$CL_{po} = fu \times CL_{int,\ h}/Fa$で表される。消化管上皮細胞の透過率が100％（Fa＝1.0）とすると**表１**のようになる。ワルファリン（ワーファリン）のような非結合形分率の低い薬物（fu＜0.2）では蛋白結合の変化の影響を受けやすく、低アルブミン血症では血漿中非結合形薬物濃度が上昇して、全身クリアランスCL_{tot}も顕著に増加する。またワルファリンは低分布容積の薬物であり、Vdは血漿量と細胞外液量にほぼ等しい。全身クリアランスの増加に比較すると、腹水、浮腫などに伴うVdの増加量は相対的に小さいために、半減期$t_{1/2} = 0.693Vd/CL_{tot}$が短縮する[3)]。一方でワルファリンの添付文書において、肝炎は出血傾向が増強される可能性があるため、慎重投与の対象とされている。　※参考文献2）より改変して掲載

奨される状況もあるかと思うのですが、まずは慢性肝疾患全般を対象にお話しさせていただきます。薬物代謝において重要な役割を果たしているチトクロムP-450、CYPの分子は、主として肝臓に存在しているので、肝硬変の進展とともに薬物代謝が障害され、薬物の血中濃度が上昇する。それに伴って副作用の発現の可能性が高まることも知られています。ということで、肝硬変の早期では比較的CYPは保たれているのですが、注意しておきたいのはCYP2C19によって代謝されるものです。これは肝硬変の比較的早期でも障害されてしまうことがあります。

池脇　具体的には、そこを介して代謝する薬物にはどういうものがあるのでしょう。

中山　ジアゼパムですとか、PPI各種がこれに該当します。

池脇　いずれもよく使われている薬ですね。それ以外に、いろいろなCYPがある中で、CYP2C19以外に関してはどうでしょう。

中山　CYP3A4は肝臓に最も豊富に存在していますけれども、これにより代謝されるニフェジピンなど、ほかのCaブロッカーなども肝硬変症例では低下するという複数の報告があるので、肝の予備能に応じて減量することが必要になります。

池脇　今、先生が言われたのはCYPを考慮した薬物の投与の調整でしたけれども、基本的にはCYPだけ見ていれ

表２　Child-Pugh分類

項目＼ポイント	１点	２点	３点
肝性脳症	なし	軽度（Ⅰ・Ⅱ）	昏睡（Ⅲ以上）
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清ビリルビン（mg/dL）	＜2.0	2.0～3.0	＞3.0
血清アルブミン（g/dL）	＞3.5	3.0～3.5	＜3.0
プロトロンビン活性値（％）	＞70	40～70	＜40

Grade A：５～６点、Garde B：７～９点、Garde C：10～15点

ばいいのでしょうか。

中山　CYPのみならず、各種クリアランスと分布容積も、パラメーターとして薬物動態の評価に重要とされています。門脈圧亢進により肝内に流入する門脈血流が低下して、側副血行路を通って体循環へと流れるという、遠肝性の血流が増加すると、肝代謝の薬物、肝クリアランスが肝血流律速のタイプでは血中濃度が上昇することが知られています。

池脇　初めて聞く話ですが、具体的にどういった薬物が影響を受けるのでしょう。

中山　このタイプの薬物ですと、プロプラノロールがあります。

池脇　そのほかの薬剤で考慮するようなものはあるのでしょうか。

中山　経口投与の場合、肝抽出率の大小にかかわらず、腸管からの吸収率によって規定されるわけですけれども、ワーファリンのような非結合形分率の低い薬剤では蛋白結合の変化の影響を受けやすく、低アルブミン血症の肝硬変の状況下では全身クリアランスが増加し半減期が低下することもあります（**表１**）。ただ、一方で肝代謝が低下して意外と効き過ぎてしまうこともあるので、一概に半減期が短縮するから安心だともいえないところがあります。

池脇　肝硬変での低アルブミン血症は当然出てきますけれども、高齢者の場合にアルブミンは低下する傾向がありますから、ワーファリンはちょっと気をつけたほうがいいのですね。

中山　そういうことになるかと思います。

池脇　あくまでも初期も含めた肝硬変のお話でしたけれども、具体的に減量するときに何を基準にしたらいいのでしょう。

中山　これも明確な基準がないのが現状ですが、肝予備能を評価する尺度としてChild-Pughスコアを目安にしていただくのがよいかと思います（**表２**）。Child-Pughスコアに応じて、実際にど

のくらいの減量が必要かという具体的なエビデンスは少ないので、あとは医師のさじ加減になってくるかと思います。

池脇　質問にもあるのですけれども、降圧剤はどのように選択したらよいのでしょう。

中山　まずは腎排泄性の薬物、アテノロール、カプトリルは肝障害を全く考慮しなくていいものになりますので、そういう点では推奨されるかと思います。一方、Caブロッカーは、先ほどのCYP3A4に依存しますので、肝硬変が進んだ状態では減量を検討すべきと思います。

池脇　降圧剤ですと、日本ではARBがよく使われていますけれども、どうでしょう。

中山　こちらも胆汁排泄性の薬剤が多いことから、肝硬変が進んだ状態では減量を考慮していただくことになりますけれども、質問にあるような患者さんの状況では、あまり減量は検討しなくてもいいかと思います。

池脇　ちょっと話は変わりますが、肝障害から肝硬変というと、一番多いのはB型、C型の行く末としての肝硬変が多いように思うのですけれども、原疾患によっても対処の仕方が変わっていくのでしょうか。

中山　肝硬変に至りますと、今まで述べてきたような減量になるかと思うのですが、今回質問にあるような患者さんの状況、NAFLDあるいはNASHという病態ですと、むしろ薬の治療を手控えるよりは、積極的に治療することで、肝機能検査値とか肝組織層の改善が期待できることになります。

池脇　むしろ積極的に治療しなさいということですね。

中山　はい。

池脇　肝障害の程度あるいは原因によって全くアプローチが異なるのですね。

中山　そういうことになるかと思います。

池脇　先ほど降圧剤に関してお聞きしましたけれども、高脂血症に対してのスタチンは何か使い方があるのでしょうか。

中山　スタチンに関しては、NASHで、脂質のみならず、肝機能検査値、それから組織学的にも改善が認められることから、スタチンはいずれもエビデンスがあります。草分けのプラバスタチンでも、アトルバスタチン、ピタバスタチンでもエビデンスがありますので、どれでも選択可能で、どれが第一選択ということはありません。治療効果が不十分な場合には増量や他剤への変更などを検討いただければよいのではないかと思います。

池脇　スタチンではないのですけれども、小腸のコレステロールトランスポーターを阻害するエゼチミブ、たしか肝生検で前後で比較して脂肪肝が改

善したという報告が幾つか出ているように思うのですけれども、どうでしょう。

中山　ご指摘のとおり、エゼチミブもNAFLDにおける組織的改善効果が報告されていますので、これらの薬も推奨されます。

池脇　質問には入っていませんけれども、生活習慣病というと、糖尿病の薬もよく使われていると思うのですが、これもむしろ積極的に治療することによって肝障害改善を見込めると考えてよろしいですか。

中山　おっしゃるとおりで、ピオグリタゾンはALT値と肝組織所見を改善させることがすでに報告されています。ただ問題としては、やめてしまうと元に戻ってしまうので、治療効果の維持のためには継続投与が必要ということです。

池脇　最後に、経過を見るにあたって、どのようにして見ていったらいいかという質問についてはどうでしょう。

中山　まずは肝臓専門医に一度コンサルテーションして、肝障害の原因が何かを明らかにしていただくのがよいかと思います。薬物療法を開始したあとは、治療効果判定とともに、薬物性肝障害が生じないかどうか。これは私の意見ですけれども、最初は１～２カ月で血液検査を実施していただき、その後は２～３カ月と、徐々に間隔を空けて経過観察していただくことが可能かと思います。

池脇　ありがとうございました。

参考文献

1) 中山伸朗：肝障害患者に対して注意すべき投薬。皮膚科の臨床　11月号臨時増刊号、55：1624-1649、2013
2) Verbeeck RK：Eur J Clin Pharmacol、64：1147-61、2008
3) 石井公道ほか：肝機能低下時の薬剤使用ガイドブック、じほう、矢後和夫ほか編、2004

TG高値患者の治療と合併症リスク

東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科助教
岡　﨑　啓　明
（聞き手　池脇克則）

外来にて、高トリグリセリド血症の方をみる機会は多くあります。TG値が1,000㎎/dL以上の場合、急性膵炎の発症リスクが高まるので留意が必要とのことで、当然治療薬等を処方しますが、TG値が正常範囲内に収まることは少ないです。TG値が改善しきらない方の急性膵炎以外の合併症発症リスクは、治療中のTG値と同程度の数値の未治療患者さんの自然史と同じなのでしょうか。それとも高いのでしょうか。

＜愛知県開業医＞

池脇　中性脂肪（TG）が高い方というのは、男性で、けっこうお酒を飲まれる方が多いように思うのですけれども、いかがでしょう。

岡﨑　私の外来でもお酒を飲む方の高TG血症がすごく多いです。人によって、お酒をスパッとやめて、治療薬がいらなくなるぐらい下がってしまう人も中にはいますけれども、なかなか難渋して、TGが3,000、4,000㎎/dLというケースもあります。

池脇　お酒による高TG血症は今回の質問とはずれるかもしれませんけれども、今はスタチンですとかエゼチミブ等々、コレステロールを下げることに関しては確実に下げられる時代になりました。しかし、TGはなかなか薬を出したら終わりとはならないところもあると思いますけれども。

岡﨑　薬が効かないケースは実際かなり多いです。3,000～4,000㎎/dLぐらいで外来に来て、何とか薬や生活指導で1,000㎎/dLを切ってくれればと管理しますけれども、1,000㎎/dLを超えてくると急性膵炎のリスクが増えてきますし、難しいことも多いです。

池脇　まさに今回の質問はTG、空腹時だと思います。1,000㎎/dLを超えるような著明な高TG血症といっていいのでしょうか、これに関してある意

味、特殊な状況だと思うのですけれども、具体的にはどういう疾患がそこにあるのでしょうか。

岡崎　TGが1,000mg/dLを超えると、定義的にはその中にカイロミクロンといわれるリポ蛋白が含まれている高カイロミクロン血症という状態になります。分類でいうと、国家試験に出てくるような１型、５型、そういうタイプの高脂血症になります（**表１**）。

鑑別としては、まず二次性の高カイロミクロン血症の除外が大切になりますけれども、内分泌疾患や薬剤性のものをまず除外していきます。除外されたとなると、そういった二次性ではない、例えば遺伝子異常によるような原発性の高カイロミクロン血症ということになります。

池脇　今はあまりやらなくなっていると思いますけれども、血清を静置しておいて、いわゆる上にクリームが浮かぶのが高カイロミクロン血症ですね。

岡崎　はい。カイロミクロンは小腸から出てくる、体内で一番サイズの大きいリポ蛋白なので、静置すると一番先に浮かび上がってきて、牛乳のようなクリーム状の白色になってきます。例えばTG 4,000mg/dLは４％ミルクに相当しますね。

池脇　これが急性膵炎のリスクになるとは、どういう機序なのでしょうか。

岡崎　まだそこまで機序がはっきりとわかっていないのですけれども、カイロミクロン中のTGが分解されて出てくる脂肪酸の毒性であるとか、それが膵臓の中の微小循環を阻害してしまうとかで、膵臓の炎症を起こしてしまいます。臨床的には、カイロミクロンが高くても、TGが30,000mg/dL近くでも、全然急性膵炎にならない人もいれば、逆にTGが1,000mg/dLを切っているけれども、治療をやめてしまうと、急性膵炎を繰り返してしまうケースもあるので、人によって、カイロミクロンが急性膵炎を起こす閾値にはかなり差異があります。

池脇　昔からいわれているけれども、案外よくわかっていないのですね。そういう状況で治療して、スパッと正常に戻ることはむしろ少なくて、例えばTG 1,000mg/dLが500mg/dLぐらいまで下がった。けれども、まだ高TG血症が残っているという状況で、そのリスク、これはたぶん、膵炎以外の動脈硬化も含めたという意味かもしれませんが、どうなのでしょう。

岡崎　そこはすごく大事なところだと思うのです。膵炎にはならないけれども、TGがまだ500mg/dL近く残っている場合に、それが動脈硬化を起こさないかどうか。これまでそういった原発性高脂血症の方を対象にした予後を調査する研究はあまり大きなかたちでは行われてこなかったので、これからはそういった方々を対象にした、膵炎や動脈硬化を含めた予後の調査が大事

になってくると思っています。

今、厚生労働省の原発性高脂血症研究班を母体にしたPROLIPID研究という疫学調査がスタートしたところです。TGが幾つぐらいの人が実際に膵炎になったり、動脈硬化になったり、特にどのような特徴の高TG血症の方がそうなるのかがわかってくると、たいへん参考になってくるかと思います。

池脇　先生が言われた１型は、TGが数千から数万という疾患ですけれども、主にはカイロミクロンが血中にうっ滞していて、カイロミクロンはサイズ的には血管内皮のすき間から血管壁には侵入できないので、明らかな動脈硬化との関連はいわれていないように思います。疾患によって動脈硬化とのかかわりは様々なのでしょうか。

岡崎　はい、例えば高カイロミクロン血症を起こす原因遺伝子という点からみても、動脈硬化を起こしやすいものとそうでないものがわかってきています。古典的によく知られているリポ蛋白リパーゼ（LPL）の場合、LPL欠損症は高カイロミクロン血症を起こしますが、動脈硬化になりやすいかどうかは議論のあるところです。一方で、最近脚光を浴びている遺伝子で、アポＡ５という遺伝子がありまして、アポＡ５の遺伝子異常の場合は、TGが上がるだけではなくて、同時に動脈硬化のリスクも増えてきます。

LPLとアポＡ５というのはともにTG分解を担いますけれども、異なる機能もありますので、そういった違いが動脈硬化を起こすかどうかの違いにつながると考えられています。大きなカイロミクロンやVLDL自体は血管壁に沈着しませんが、それらが代謝されたレムナントやsmall dense LDLは血管に溜まりますので、そのあたりに違いがあるのでしょう。

池脇　アポＡ５というのは臨床で普通には測れない検査のように思うのですけれども、どうですか。

岡崎　外注検査などでアポＡ５の蛋白としての濃度は測れますが、遺伝子変異となると研究室レベルとなります。

池脇　そういう意味では、著明な高TG血症の場合にはリポ蛋白リパーゼの蛋白量は測れますので、それが極端に低いようでしたら、先ほどのLPL欠損症を考えるということになり、そうでなければ、場合によってはアポＡ５の異常ということになってくると、多少動脈硬化との関与も疑われていることになりますね。

岡崎　そうですね。ちなみにアポＡ５の場合、その欠損は著しい高カイロミクロン血症に、その機能低下型の遺伝子変異はⅣ型程度でTGが1,000mg/dLいかないぐらいの表現型になります。どんな遺伝子異常や表現型の場合に、どんな病気になりやすいのか、そういった観点も大事になりますね（**表１**）。

池脇　著明な高TG血症を治療した

表１　脂質異常症の分類［WHO（Fredrickson分類）］

表現型	増加するリポ蛋白	コレステロール（mg/dL）	トリグリセライド（mg/dL）	代表的な原因遺伝子・病態	合併症
Ⅰ	カイロミクロン	＜260	＞1,000	LPL、アポC-Ⅱ、LMF1、GPIHBP1	急性膵炎
Ⅱa	LDL	＞300	＜150	LDLR、PCSK9、ARH、アポB、ABCG5/G8	動脈硬化
Ⅱb	LDL VLDL	＞300	150～300		
Ⅲ	レムナント	350～500	350～500	アポE	動脈硬化
Ⅳ	VLDL	＜260	200～1,000	糖尿病	動脈硬化
Ⅴ	カイロミクロン VLDL	＞300	＞1,000	アポA-V、糖尿病、アルコール多飲	急性膵炎

（注）「高脂血症、低脂血症」最新内科学大系９（中山書店）を改変

＊続発性高TG血症の原因となる疾患、薬剤リスト
【併存疾患】糖尿病、腎臓病（ネフローゼ症候群）、神経性食思不振症、リポジストロフィー、Weber-Christian病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、自己免疫機序による高TG血症をきたしうる疾患（ITP、Graves病など）、異常蛋白血症、多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、リンパ性白血病、サルコイドーシスなど
【薬剤性】エストロゲン、ステロイド、利尿剤、βブロッカー、レジン、抗精神病薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）〕、痙攣治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など
【生活・環境要因】飲酒、妊娠、肥満など

けれども、正常にならない。その人と同じぐらいの、おそらく治療していない高中性脂肪血症の人と比べて、リスクはどうなのでしょうか。

岡崎　けっこう難しい質問だと思います。TGを下げたけれども、まだリスクが残っているのかどうか。

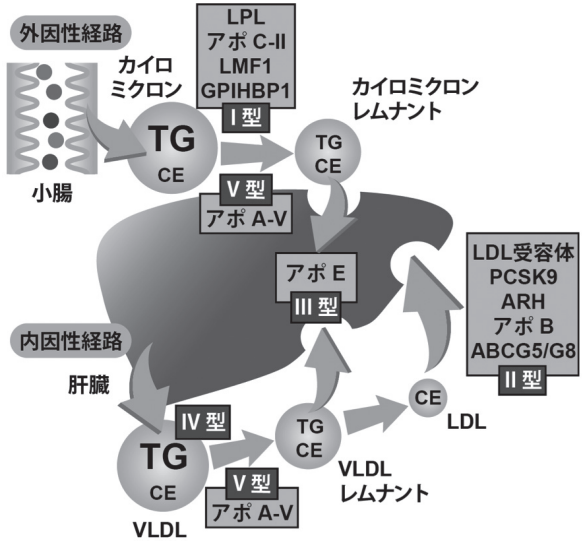
池脇　治療した段階でのリスクならば、先ほど先生に答えていただいた内容ですね。

岡崎　はい。

池脇　最後に、私がいつも悩むのは、そういったTGが高い方で、フィブラートを中心にして治療して、中性脂肪は下がるのですけれども、最初低かったLDLが上がってくることがあります。LDLは独立した動脈硬化の危険因子なので、これは放っておいていいのか。先生はどうお考えですか。

岡崎　そこもすごく難しい質問で、実際にそれを治療薬で抑えていくのも非常に難しいのですけれども、高TG血症に伴って上がってきたLDLというのは、例えばsmall dense的な動脈硬化になりやすいようなものという可能性もあります。例えば、糖尿病の方で

図1　リポ蛋白代謝経路



リポ蛋白はトリグリセリド（TG）-richリポ蛋白として合成・分泌され、TGが水解されることにより小型化していく〔比率としてコレステロールエステル（CE）が多くなる〕。TGの水解産物である遊離脂肪酸は、末梢組織に取り込まれてエネルギー源となる。リポ蛋白の代謝物であるレムナントとLDLは肝臓や末梢組織にコレステロール源として取り込まれる。

出るような大きいサイズのVLDLは、small denseの増加につながるといわれます。そういうことからすると、高TG血症の治療で上がってくるLDLが超悪玉なのか、電気泳動でリポ蛋白のサイズを見たり、LDLの移動度を見たりするのも参考になるかと思います（**図1**）。

池脇　私は腎機能を見て、もし併用が大丈夫そうであれば、フィブラートを始めた後、スタチンを併用することもあるのですけれども、なかなか日本だとやりにくい状況もありますね。

岡崎　そうですね。ただ海外の大規模な試験で、FIELD試験やACCORD LIPID試験とか、スタチンとの併用で安全性に差はなかったという報告もあるので、昔よりは使いやすいかなと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

高齢者の無自覚低血糖

東京都健康長寿医療センター内科総括部長
荒　木　　厚
（聞き手　山内俊一）

高齢者の無自覚低血糖についてご教示ください。

62歳のときに１型糖尿病を発症し、以後頻回インスリン治療をしている84歳女性です。現在は、トレシーバ８単位朝１回の注射とアピドラ注ソロスターを毎食直前４単位―２単位―４単位打っています。HbA1c 8.2%、GA 26.4%で昼食前の血糖が38㎎/dLでしたが、症状はまったくありませんでした。SMBGは、１日３回（毎食前または眠前）測定していますが、同時刻でも日差が300㎎/dL認められます。現在、当院へ通院中ですが、できればチーム医療体制の整った病院へ紹介したいのですが、プライマリーケア医としてやるべきことをアドバイスいただければ幸いです。

＜京都府開業医＞

山内　高齢社会の時代、１型は当然ですが、高齢者でもインスリンを使うケースは非常に増えているとみてよいのでしょうか。

荒木　高齢者でも一般的には約20%、多い施設では約30%、インスリンで治療している方がいるといわれています。

山内　高齢者では、慎重投与ないし禁忌の薬が糖尿病薬には多いものですから、インスリンにいくところもあるとみてよいでしょうか。

荒木　重度の腎機能障害があると、使用できる経口糖尿病薬が少なくなってくるという意味で、インスリンを使用せざるを得ないケースが出てくるのだと思います。

山内　この症例に関してだけで言いますと、62歳で発症して１型糖尿病ということですが、通常、１型糖尿病というと若年発症という印象が強いのですが、これはいかがでしょう。

荒木　高齢者であっても、１型糖尿病が起こることは決してまれではありません。特に緩徐進行１型糖尿病とい

うかたちで起こってくるケースが多いかと思います。

山内　それとは別にですが、日本の高齢者は非常にやせている方が多いですよね。実際、こういった例での発症もかなり多いのでしょうね。

荒木　加齢とともに筋肉量が減ってくる、いわゆるサルコペニアが増えてきます。それに加えて１型糖尿病のようにインスリンが欠乏してくると、さらにインスリン作用が不足することによって筋肉量が減ってくるのではないかと思います。

山内　高齢者でのインスリンが必要なケースということで、１型糖尿病以外にも、少し広い意味でこれから質問させていただきたいのですが、まず高齢者でのインスリンの使い方のコツと注意点といったあたりを少しご教示願えますか。

荒木　高齢者でインスリン適応になるのは、もちろん１型糖尿病以外に、経口薬でコントロールが不十分な場合に一時的に糖毒性をとるために強化インスリン療法などのインスリンが使われることがあります。それから、感染症あるいは急性の心血管疾患や脳卒中などの場合にはインスリンで治療することが多いかと思います。高齢者ではインスリン注射が困難、または負担になってくる場合がありますので、２型糖尿病患者では、経口薬に１日１回の持効型インスリンを併用するBOT（Basal supported oral therapy）が行われることが多くなっています。注意点としては、認知機能低下によるインスリン注射のアドヒアランス低下と低血糖があげられます。

山内　質問のケースは１型ということもあり、強化療法が採用されているようで、トレシーバ８単位、朝１回、あとアピドラを４単位、２単位、４単位という感じで打っているようです。高齢者でも強化療法ができる方はできると思うのですけれども、実際に強化療法ができる方はどのぐらいのパーセンテージなのでしょうか。

荒木　正確な統計はおそらくないと思いますけれども、少なくとも３人に１人ぐらいではないかと思っています。

山内　高齢者でのインスリン投与の問題点、注意点ですが、よくお年寄りなどは食事を忘れてしまったとか、打つのを忘れてしまったということも多い。ひとり暮らしというケースもあります。非常に悩みが多いところがありますが。

荒木　特に高齢者では食事の量が一定しなかったり、食事を抜いてしまったりすることがあります。こうした場合、超速効型インスリンを使用した強化インスリン療法ではインスリンを食後にして、炭水化物の量に応じて単位数を決めて打つことができます。そうしたインスリンの単位数をうまく自己調節することができないと、それが原

因で血糖が不安定になって、高血糖や低血糖になると思います。また、持効型インスリンを眠前にした場合、早く就寝して打ち忘れたために血糖が不安定になることもあります。

山内　この症例での一つの問題点は、血糖が非常に動揺している点なのですが、これはインスリンの打ち方自体が悪いというよりも、そういうバックグラウンド、摂食不良だったりとか、忘れてしまったとかが、入っている可能性がかなり高いとみてよいのでしょうか。

荒木　この方は１日４回、きちっと注射をしている前提だと思いますけれども、人によっては朝食の量をかなり少なくするとか、日によって炭水化物の量や活動量が異なるといった場合があります。また、インスリンの手技自体ができていないとか、忘れてしまうとアドヒアランスを確認する必要があると思います。もちろん長期にインスリン注射をしているので、インスリンボール*ができていることや、インスリン分泌枯渇による不安定糖尿病になっている可能性もあります。

山内　この質問自体の本題ですが、無自覚低血糖、これは低血糖が自覚できないということですが、高齢者で特に多いとかはあるのでしょうか。

荒木　高齢者では無自覚低血糖が起こりやすいといわれています。高齢者では低血糖のときに起こってくる症状のうち、自律神経症状と呼ばれる発汗、動悸、手の震えなどがなくなるといわれています。

山内　神経障害もあるでしょうけれども、高齢自体から来るものも入っているのですね。

荒木　神経障害の合併症がなくても、高齢者では低血糖の自律神経症状がなくなるといわれています。

山内　そうなりますと、低血糖が実際に起こる、場合によっては救急車で運ばれてくる方で、しかもこの症例のようにHbA1cが8.2％と、それほどいいとはいえないケースはどうしたらいいのでしょうか。

荒木　確かに低血糖の自律神経症状はなくなるのですけれども、その代わりに神経糖欠乏症状といわれる非特異的で微妙な低血糖の症状が、実は高齢者でも残っているといわれています。例えば体がふらふらする、頭がくらくらする、めまい、脱力、目がボーッとする、動作がぎこちない、ろれつが回らない、どことなく意欲が落ちてくるという低血糖の症状です。高齢者ではそうした非特異的な低血糖症状があることを患者さんだけでなくご家族（介護者）に教育して、低血糖をできるだけ早めに見いだしていくことが大切かと思います。

山内　その際のインスリンの打ち方ですけれども、これはケース・バイ・ケースになってしまうのでしょうか。

荒木　低血糖が過ぎたときのインスリンの調整法でしょうか。

山内　低血糖も来て、かつこのようにHbA1cもけっこう高い場合ですね。

荒木　１型糖尿病で低血糖が起きた場合には、ブドウ糖摂取で低血糖が回復した後に、次のインスリンは中止せずに注射する必要があります。低血糖が心配であれば、食後に食事量を見て、インスリン量を決めて注射します。また、同じ時間帯にいつも低血糖が起こることがわかっていれば、その時間の手前の責任インスリンを１単位あるいは２単位、少し減らしてみるような対策ができるかと思います。

山内　お年寄りでは特に１単位、２単位の差がけっこう大きいと考えてよいのでしょうか。

荒木　そうですね。高齢者はやせてきて筋肉量が少ない人が多いので、それを考えると、高齢者の１単位というのは若い人の２単位分に相当するようなケースもあると思っています。

山内　ありがとうございました。

＊インスリンボール：インスリンを同じ場所に打つことでできる、硬結した皮下腫瘤をいう。インスリン吸収が障害され、血糖コントロール不良の原因となる。

高齢者の下腿浮腫

東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センター准教授
金　子　英　司
（聞き手　池脇克則）

特別養護老人ホームの嘱託医をしています。80歳以上の高齢者で、日中はほとんど車いすで座位をとっている入居者で体位性と思われる下腿浮腫が見られます。心不全や甲状腺機能に問題ない場合、放置しておいても問題はないでしょうか。放置して、血栓性静脈炎を起こす可能性はありますでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

池脇　高齢者の浮腫、特に心臓とか甲状腺に異常がない、高齢者の方の浮腫はよく見る所見ですけれども、どうでしょう。

金子　実際、お年寄りを診ていますと、足がすごくむくんでいる。それも、少しではなくて極端にむくんでいる患者さんも数多くいらっしゃると思います。

池脇　確かに、心臓、腎臓、あるいは甲状腺から来ている浮腫はむしろ少ないぐらいで、そういう意味でははっきりした原因はないけれども、むくんでいて、それを患者さんも家族の方も気にしている。まずは一般的な浮腫に関して、どのように見ていくのか、鑑別していくのか。基本的なところからいただいて、その後、質問に答えていきたいと思います。

金子　足がむくんでいる患者さんの場合に、その原因が足にあるのか、それとも全身の病気なのかを考えることは非常に大切だと思います。例えば、心不全や腎不全といった病気、また肝臓の障害による静脈の灌流が悪い場合などが原因となっている浮腫もあります。また、ネフローゼ症候群のように低アルブミン血症が原因となっているような、全身性の浮腫が一つ重要なことだと思います。

そのほかに、足の部分だけに起こってくるものとしては、例えば深部静脈血栓症やCa拮抗薬などを使っている場合にそういうむくみが出る場合もあり

ます。

それから、押すとへこむようなむくみのほかに、non-pitting edema、例えば甲状腺機能低下に基づく粘液水腫のような場合には、押しても圧痕が残らないような浮腫が出てくる場合もあると思いますので、その辺のところを鑑別することが大切かと思います。

池脇　確かに、今先生が言われたのは、基本中の基本というのでしょうか、浮腫の広がりがどうか、そして浮腫の性状、pittingなのか、non-pittingなのか。全身性のものということになれば、浮腫は一つの症状、所見であって、心不全であればやはりそれなりにほかの症状があるわけですから、総合的に判断していけば、ある程度全身性のものか、局所性のものか、比較的鑑別はできそうな気がしますけれども、どうでしょう。

金子　そういった意味では鑑別はできると思います。ただ、お年寄りの場合にはあまり症状が出ない方もいらっしゃいます。意外と普通の顔をしていて、でも足だけすごくむくんでいる人だと思ってレントゲンを撮ってみると、胸水が非常にたまっているとか、びっくりするような症例もありますので、やはり一度疑ったときはレントゲンとか心電図を１回、きちんと調べてみる必要があるのかと思います。

池脇　確かに高齢者の場合には、教科書的な症状を呈する人は少なくて、非定型的なものを疑って、きちんとそういったものを除外していくことが必要になりますね。

また、Ca拮抗薬で足がむくむ方は日本人では多いのでしょうか。

金子　そういった感じはあります。ただ、Ca拮抗薬の種類によっても、むくみが多かったり、出にくいといったものもあるようですので、むくみが強い場合にちょっと薬を変えてみることも有効かもしれません。

池脇　質問には、80歳以上の高齢者で、日常の活動度が限られていて、ほとんど車いすで座位をとっている方とあります。ほぼ一日中足を下にしていることになりますが、これはむくみの要因になるのでしょうか。

金子　足を下ろしているとむくむという患者さんは多いと思います。あと、例えば夏場で塩と水をたくさん取るようにとテレビなどで放送していますと、一日中冷房のかかった家にいるにもかかわらず、一生懸命塩分を取って水を飲んでいるようなお年寄りもいます。そういった方では極端にむくむことがあって、それをやめていただくと、そのままよくなる患者さんもいらっしゃいます。

池脇　本当にひどい浮腫であれば、24時間ずっとむくんでいるのでしょうけれども、寝ているときにはそうでもなくて、日中に足を下にしていると、だんだんむくんでくる。こういう日内

変動はあるのでしょうか。

金子　そうですね。ですから患者さんに話をして、朝起きたときからむくんでいる患者さんの場合は、やはり注意したほうがいいと思いますが、朝はありませんよ、という方の場合はそれほど心配はないかもしれません。

池脇　心不全、甲状腺機能低下症、そういった全身的な浮腫の原因になるようなものがないけれども、このむくんだ足をどうしたらいいのかということなのですが、いかがでしょうか。

金子　いただいた質問の中でちょっとわからないのは、静脈瘤みたいなものがあるのかどうかです。静脈瘤が特に見られないのであれば、それほど静脈の血栓を心配する必要はないのかもしれませんが、実際に静脈瘤があるようであれば、それに対して積極的な治療をすることを考える場合もあると思います。

池脇　むくみを放置したために血栓性の静脈炎、これは深部静脈血栓症と置き換えてもいい気がするのですけれども、そのリスクが増えないでしょうか。

金子　ここは難しいところだと思います。バージャー病の患者さんの場合などは、いわゆる血栓性静脈炎とか、遊走性の静脈炎などがよく起こりますけれども、通常の人の場合に静脈炎が多いかというと、よくわかりません。問題は血栓症が起きるかどうかになると思いますけれども、この方の場合は座位をとっていることが多いということですが、例えば全く寝たきりの状態ではないので、ある程度体を動かしていることが大事なのかと思います。体を動かしている場合にはそれほど血栓症は起こさないのかもしれないと思います。

池脇　私も入院している患者さんで、うっ滞性の皮膚炎のような状況になって、それが誘因で深部静脈血栓症を起こした症例を何度か経験したのですけれども、ただむくんでいるだけではなくて、皮膚科的な見方になるかもしれませんが、うっ滞性の皮膚炎があるかどうかも確認しておいたほうがよいのでしょうか。

金子　そう思います。

池脇　ただ、寝たきりではないにしても、むくんでいることが原因になって、なかなか足を動かさないような方の場合には、リスクは多少は増えると考えておいたほうがよいでしょうか。

金子　そのように思います。

池脇　予防という疑問も出てくるのですけれども、具体的にこういった方にはどういうことが推奨されますか。

金子　心臓に問題がないとか、そういったところが非常に大事だと思います。例えば15㎝ぐらい足を高くしておくと、足の静脈の灌流がよくなって静脈血栓症が起こりにくいとか、あと体を動かす、歩いてもらうとかは非常に

有効だと思います。ご自身で歩ければもちろんいいですけれども、そうでない場合にも、周りの人が足の背屈とか底屈の運動をしてあげたりとか、ふくらはぎのマッサージも非常に効果があるといわれていますので、本人が気にするようであれば、そういったものをしてもらってもいいかと思います。

池脇　こういう場合に弾性ストッキングをはいていただくことがあるのですけれども、どうなのでしょうか。

金子　これもはっきりした決まりはないと思うのですけれども、本人が気にしていらっしゃるときには私も勧めるようにしています。あまり気にしていない場合に、わざわざしなさいとはあまり申し上げていません。

池脇　むくんでいるとなると、ついつい利尿剤を迷うことがあるのですけれども、利尿剤の使用に関してはどういうご意見でしょう。

金子　これも難しいところだと思います。少量試してみることもできるかもしれませんが、無理はしなくていいかと思います。

池脇　ありがとうございました。

エンテロウイルス感染症

国立感染症研究所ウイルス第二部第二室長
清　水　博　之
（聞き手　山内俊一）

エンテロウイルス感染症についてご教示ください。

＜茨城県勤務医＞

山内　まず、エンテロウイルスの一般的なことですが、最近、折に触れてよく名前を聞くようになってきていますが、これはウイルス群、総称と考えてよいのでしょうね。

清水　エンテロウイルスはピコルナウイルスというRNAウイルスの仲間に属しまして、今の分類ですと、大きく４つの遺伝子型に分類できるウイルスです。

山内　その中でも特に病原性があるもの、ないものはあるのでしょうか。

清水　エンテロウイルスは、細かく型に分けると、今100種類以上の型に分けられる、非常に種類の多いウイルスで、その中でいろいろな病原性、かなり重症化するポリオウイルスもエンテロウイルスの仲間ですし、一般的なウイルスとしては手足口病を起こすエンテロウイルス71、コクサッキーA16など、たくさんの種類のエンテロウイルスがいろいろ異なった疾患に関与することが知られています。

山内　名前からは何となく消化管の症状を引き起こすウイルスという印象があるのですが、実際には全身のいろいろな臓器に影響を及ぼすウイルスと考えてよいのですね。

清水　口から入って、腸管でよく増えて、ふん便に出てくる種類のウイルスですので、腸管ではよく増えますけれども、症状を起こす際には、例えばポリオの場合、１回血中に入ったウイルスが中枢神経に入ります。手足口病の場合は、血中に出たウイルスが全身に回って皮膚に発疹を起こすという、一過性に全身感染をして発症するウイルスになります。

山内　消化管主体に症状を出すウイルスもあるにはあるのですね。

清水　下痢等の患者さんからエンテロウイルスが検出されるという報告はありますけれども、エンテロウイルスが下痢等の腸管の疾患に強く関与する、例えばロタウイルス、ノロウイルスのような下痢症を起こすウイルスとして消化管の病気に関与する強い証拠はありません。

山内　逆に言うと、あまり病気を引き起こさない、常在ウイルスとまでは言わなくても、病原的には強くないウイルスもあると考えてよいのですか。

清水　エンテロウイルスはたくさん種類があって、小児のときに顕性、症状が出る場合、それから不顕性に感染する機会が非常に多い。たくさんのウイルスに顕性、不顕性にいつかは感染しているという常在ウイルスの一つだと考えられていますので、症状を起こさない場合も多いです。不顕性感染で推移することも、ウイルスの種類によっては頻繁に起きていると考えられています。

山内　また一方で、感染症ですから、いわゆる日和見感染といいますか、免疫が弱っている方で思わぬ強い症状を出すことも当然考えられるのですね。

清水　エンテロウイルスの中ではポリオウイルスが特徴的なウイルスです。ポリオウイルスの場合は免疫不全の患者さんにかかった場合、あるいは免疫不全の患者さんがポリオのワクチン株に感染した場合に、普通より長期間、持続感染して、発症によりつながりやすいことが知られています。

山内　ウイルス感染を起こして、いわゆるウイルス血症になった場合ですけれども、実際に臓器障害を引き起こす率ですが、頻度はけっこう高いのでしょうか。

清水　ウイルスの種類によりますけれども、重篤なエンテロウイルス感染症の場合は中枢神経にウイルスが入って、中枢神経組織に障害を与えた場合、ポリオ、あるいはエンテロウイルス71による脳炎のように、重篤な中枢神経合併症を呈することがあります。ただ、感染した人の中でそういう重篤な脳炎、ポリオのような症状を発症する人はそれほど高い割合ではありません。

山内　この質問の先生は小児科の先生ですが、やはりこれは子どもに多いウイルスと考えてよいのでしょうか。

清水　一般的にはエンテロウイルス感染症は小児、子どもに多い感染症です。例えば、エンテロウイルス71による手足口病、あるいはエンテロウイルス71による重篤な中枢神経合併症は、年齢の低い小児ほど重篤化しやすいと報告されています。

山内　大人でも起こることはありうると考えてよいのですね。

清水　そうですね。大人でも、無菌性髄膜炎のようなエンテロウイルス感染症が起きることはもちろんあります。

山内　あるけれども、頻度としては

そう高くないと。

清水　そうですね。子どもに比べると低いです。

山内　診断はどのようにするのでしょうか。

清水　診断は、臨床検体からウイルスの分離、あるいは遺伝子検出で行うことが通常です。例えば、通常のエンテロウイルス感染症の場合、ふん便にウイルスが出ますので、便からのウイルス検出、遺伝子検出等を行って、ウイルスの型を同定するのが普通です。

山内　ウイルスはわかっていないところも多いかと思われますが、今、エンテロウイルスの世界の中で特に注目されているウイルスはあるのでしょうか。

清水　エンテロウイルスは、先ほどお話ししたとおり、たくさん種類があって、いろいろな病気に関与しますが、2014年、米国でエンテロウイルスD68というウイルスの大きな流行があって、非常に大きな問題となりました。

山内　具体的にはどういったことが起こったのですか。

清水　エンテロウイルスD68というのは、今までさほど多く検出されていなかったウイルスですけれども、この米国の場合は、多くの場合は呼吸器感染症、その中に肺炎のような重篤な呼吸器感染症を呈する流行があって、2014年だけで1,000人以上の検出例、症例が報告されています。

山内　重篤例も当然多かったのでしょうね。

清水　呼吸器感染症の重篤例は、2014年も発生しています。それと、2014年の米国の流行の際に非常に問題になったのは、中枢神経合併症、例えばポリオに似た弛緩性麻痺、手足の麻痺を発症した症例からエンテロウイルスD68が検出される事例があって、それが患者の集積、クラスターとして報告されました。エンテロウイルスD68は今まで呼吸器疾患を起こすウイルスとして認識されていたのですが、そのような中枢神経合併症、麻痺の残るような重篤な疾患に関与する可能性があることで問題になりました。

山内　今までわかっていなかった可能性があるのですね。

清水　今まで中枢神経疾患への関与はエンテロウイルスD68では認識されていなかったので、そこは新しい知見だと思います。

山内　予後に関してはどうなのですか。

清水　2014年発生した米国の事例では、弛緩性麻痺を呈した症例については残存麻痺が残念ながら残ると報告されています。まだ症例数も多くないですし、2014年、新しくわかった中枢神経合併症ですので、今後、そういう疾患がまた発生するか、あるいはエンテロウイルスD68が本当に中枢神経合併症に関与するのか、きちんとサーベイ

ランスと診断によって、米国だけではなくて、世界中で調べる必要があると強調されています。

山内　日本ではどう捉えられているのでしょう。

清水　エンテロウイルスD68は、日本でもさほど珍しい型ではなくて、数年ごとに検出事例が増える、常在的に伝播しているウイルスです。呼吸器感染症を起こし、その中の一部は重症呼吸器感染症を起こすのは今まで知られていましたが、米国の例のように、中枢神経疾患、特に弛緩性麻痺に関与するかに関しては、日本では今まではほとんど報告はありませんでした。

山内　感染経路として考えられるものは何でしょう。

清水　エンテロウイルスD68は、エンテロウイルスの中では少し変わったタイプのウイルスで、ライノウイルスと同じように経口飛沫感染が主要な伝播経路だと考えられています。

山内　今後、いろいろ知見が集まってくると、大きな疾患群になる可能性があるとみてよいですね。

清水　そうですね。2015年の秋、ちょうどエンテロウイルスD68の流行が起きた、症例検出例が増えたと報告されていますので、そのあたりをより精密に、きちんとモニタリングする必要があると考えています。

山内　ありがとうございました。

肺機能の適切な検査方法

三楽病院臨床検査科部長
東　條　尚　子
（聞き手　山内俊一）

スパイロメーターの有効な使い方についてご教示ください。

最大強制換気を行う肺機能検査は、高齢者や呼吸器系の症状の強い人などの日常生活の呼吸機能を評価するには適していない場合があると思います。最大換気でなければならない理由はあるのでしょうか。また、普通呼吸での検査の仕方などはないのでしょうか。スパイロメーターはあるものの、一般内科ではその評価に疑問を抱くような結果しか出ないことがあります。

＜富山県開業医＞

山内　スパイロメーターというのは、専門の先生方でない限り、少し取っつきにくい検査法のような印象がありまして、この先生の質問もそれに多少則ったところがあるのですが、まず質問として、最大強制換気を行う肺機能検査は、高齢者や呼吸器系の症状の強い人などの日常生活の呼吸機能を評価する場合に適さないケースもあるのではないか。ちょっと施行するのが難しいケースがあるのではないか。そういった内容なのですが、例えばあの検査に慣れているとか、理解度があるかとか、そういった問題が出てきそうな感じがします。先生のお考えはどうでしょうか。

東條　スパイロメーターを使う呼吸機能検査は、装置を使って患者さんに対し、検査技師あるいは看護師が指示をしながら検査をします。患者さん自身が検査者の言っていることをちゃんと理解できれば、例えば「息を吸ってください」「吐いてください」という指示に従って呼吸ができれば、高齢の方でも、呼吸器の疾患を持っていらっしゃる方でも、検査をやったことがない方でも検査は可能です。高齢の方にはできないとか、呼吸器の症状の強い方はできないという検査では決してありません。

山内　高齢者でどうかという質問の

中身の一つには認知症の問題があると思うのですが、あまり認知症がひどければ無理としても、軽い程度で、「こうしてください」と言って、やっていただける分にはできると考えてよいのですね。

東條　はい、そのとおりです。

山内　高齢者のなかにはすでにだいぶ体力が弱ってきた感じがする方がいらっしゃるわけで、こういった方にとって大丈夫かという心配もあるのかもしれません。いかがでしょうか。

東條　検査をする必要性があれば、行うべきです。最近は、高齢者の方でも手術をする方はけっこう多いです。術前には必ず呼吸機能検査を実施します。

山内　むしろ必須という感じですね。

東條　全身麻酔をする手術であれば、呼吸機能検査は必須です。

山内　患者さんが意図的なかたちで検査の値を変えてしまうことが可能な気もするのですけれども、いかがなのですか。

東條　検査者が呼吸の状態をチェックしています。患者さんが意図的に、例えば本当はもっと吸えるのに吸っていないとか、もっと吐けるのに吐いていないというのは見てすぐわかります。その場合は患者さんに注意をして、もう一回やり直してもらいます。努力不足を見過ごすご心配はありません。

山内　もう一つの質問で最大換気でなければならない理由はあるのでしょうか。普通呼吸での検査ではだめなのでしょうかとありますが、いかがですか。

東條　スパイロメーターで最も一般的に行われるのは肺活量測定と努力肺活量測定です。どちらも最大の吸気、最大の呼気努力が必要な検査です。残念ながら安静換気で測定できて、これらを超える有用な呼吸機能の検査は現在ありません。

肺活量は息を一番吸った状態と息を一番吐き切った状態の差分です。思いきり吸っていない、思いきり吐いていない場合は肺活量が少なくなります。ですから、正しい評価をするためには最大限の努力をしてもらわなければなりません。

山内　基本的には手術の前などは特に必要だと、これはよくわかります。それ以外に、呼吸器の専門ではない一般医家にとって、呼吸器の訴えのある患者さん、例えば最近多い喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）など、いろいろと来るわけですけれども、どのあたりの患者さんまでこのような検査にかけていく適応があるのか、いかがでしょうか。

東條　COPDの患者さんは日本全国で500万人以上いるといわれています。しかし、実際に診断されている人、医療機関を受診している人は５％に満たないといわれています。喫煙者で40歳以上の方の中の８人に１人はCOPDの可能性があるといわれていますから、

該当する患者さんが受診したら、スパイロメーターで努力肺活量を測ってください。その結果、一秒率が低ければCOPDの疑いがあるので、呼吸器専門医に紹介していただきたいと思います。

山内　スパイロメーターは、COPDにとって本来は必須の検査と考えてもよいものなのですね。

東條　COPDの確定診断には努力肺活量測定は必須です。

山内　だから術前でも必要になるのですね。

東條　自分では呼吸器系の病気はないと思っていても、術前に検査してみると、実は肺の機能が悪いという高齢者の方が30％ぐらいいます。呼吸機能が低下している場合は、術前の注意が変わってきます。術式が変わる場合もあります。

山内　今お話に出ましたように、最近、COPDは非常に増えていますから、片っ端から検査に出していいのかという疑問も若干はあるのですが、特に喫煙歴がありますと、疑うことが多いわけなので、このあたりのよくあるケースでも、一度スパイロメーターにかけるのは非常に意味があるのですね。

東條　スクリーニングの検査としてたいへん役に立つ検査です。

山内　それ以外の呼吸器系の疾患ですと、いかがでしょう。例えば、喘息などはわりに多いですね。

東條　気管支喘息もできれば確定診断のために呼吸機能検査をきちんと行って、気管支拡張薬に反応があるかどうかを見ていただきたいと思います。

それ以外ですと、間質性肺炎、あるいは患者数は多くありませんが、呼吸筋障害を伴う神経筋疾患で呼吸機能が低下する場合があります。その確定診断や治療法の判定に呼吸機能検査が行われます。

山内　ちなみに、この検査ですが、実際の治療効果を推し測ることはできるのでしょうか。

東條　もちろんです。例えば、努力肺活量で測定される一秒量という指標があります。COPDは一秒量で重症度を分類しています。また、経時的に測定することで、呼吸機能が改善したか、悪化したかを数字で評価することができます。

山内　ということは、再現性はけっこういい検査とみてよいのですか。

東條　きちんと検査をすれば再現性はいい検査です。

山内　一方で、特にお子さんなどでは、なかなかできないという方もいるかもしれませんが、そういったケースで、代わりのものなどはあるのでしょうか。

東條　スパイロメーターによる呼吸機能検査は小学生以上はできますが、それより小さいお子さんはできません。気管支喘息患者さんを対象に、呼気の一酸化窒素濃度を測る装置が保険適用

になりました。この測定は完全な安静呼吸ではありませんが、肺活量などに比べれば比較的やさしいので、小さいお子さんでも測定できます。一酸化窒素の濃度によって喘息の状態や、治療効果を判定することができます。最近広く使われるようになってきました。

山内　まだスパイロメーターほどには普及していない。

東條　目的が違います。スパイロメーターに置き換わる検査ではありません。

山内　COPDは子どもの病気ではないというのもあるわけですね。こういった検査全体、コスト的なものも含めてですが、今後、もう少しやりやすいものになるということはありますか。

東條　患者さんも検査者も、安静の呼吸で呼吸機能評価ができる検査を望んでいます。

山内　これからの課題ということですね。ありがとうございました。

アンチエイジングとしてのエナルモンデポーの使い方

帝京大学泌尿科准教授
井　手　久　満
（聞き手　山内俊一）

アンチエイジングとしてのエナルモンデポーの使い方についてご教示ください。
血中遊離テストステロン値の減少に関して、現行国内ではエナルモンデポーくらいしかありませんが、加齢男性性腺機能低下症候群（LOH症候群）に対する投与の方法の具体的なプロトコールがあればご教示ください。実費診療でもLOH症候群の治療希望者がいます。

＜埼玉県開業医＞

山内　エナルモンデポーの使い方に関して、アンチエイジングもありますし、加齢男性性腺機能低下症候群（LOH症候群）に使うのもあると思います。この２つが混ざらないように、まず先に病気としてのLOH症候群、こちらにどういうかたちで使っているかというところからおうかがいして、それを参考にしていきたいと思います。まずLOH症候群ですが、これはどういった病気かといったあたりから説明願えますか。

井手　LOH症候群、日本名では加齢男性性腺機能低下症候群というものですけれども、これは加齢に伴う男性の臓器機能低下で、それをLOH症候群、late onset hypogonadism syndromeとして定義しています。ですので、加齢に伴っていろいろな不定愁訴が出る。例えば筋力の低下とか、発汗、やる気のなさ、性欲の低下、ED等々。非常に多岐にわたる症状が出てくるものを、一つの疾患群として定義して治療しよう。男性更年期といったものの一つのかたちとして、それが加齢に伴って起きてくるものをLOH症候群として定義しています。それに対してテストステロンの補充療法の場合はエナルモンデポー、注射剤なのですが、を使用しています。

山内　症候群ですから、いろいろなものが混ざっている、一緒くたにされているということですが、基軸として

は男性ホルモンの低下ということでよいのですね。

井手　おっしゃるとおりです。

山内　今ご紹介がありましたが、女性の更年期障害に近いようなものもたくさん出てきますが、そういった機能障害的なもの以外に、例えば体つきがおかしくなる、あるいは発病率が高いとかいった報告はあるのでしょうか。

井手　例えば、加齢に伴って筋力が低下してくる。そういったものにもテストステロンの低下が関係してきますし、テストステロンが低下してきている人ほどメタボリック症候群とか糖尿病になりやすいというデータもあります。それから、狭心症などの心血管障害もテストステロンの低い人のほうがイベントが起こりやすくて、早く亡くなってしまう。これは日本においても疫学的データがあります。

がんに関しては、例えば前立腺がんも、テストステロンをブロックするホルモン療法がよく効いて、患者さんの治療に使っているのですが、実は発がんに至る前の段階では、テストステロンの低い人ほど悪いがんができる。テストステロンが高い人のほうが、病理組織学的に良性といいますか、おとなしい性格のがんができることが、これまでの疫学的な調査でわかっています。一般的にテストステロンが高いほうが心疾患も少ないし、がんも少ない。寿命も長いことが示されています。

山内　一般的には生理的にも加齢に伴いだんだん下がってくるものとみてよいのですね。

井手　おっしゃるとおりです。思春期を経た20歳ぐらいをピークにゆっくりと下がってきます。

山内　だいたい50歳、60歳代あたりから顕在化してくるということでしょうか。

井手　テストステロンの血清の値も、例えばストレスの影響を受けたりとか、もちろん日内変動も、朝高くて夕方低いとか、そういったものもありますし、ストレスが非常に影響しているのではないかといわれています。先生がおっしゃった50代、60代というのは、家庭の問題とか、会社でも中間管理職になっているとか、お金の問題、教育の問題、いろいろなストレスがかかっている年代で、自殺も一番多い年代です。そういったところに加齢によるテストステロンの低下が重なって症状が顕在化してくるといったことがあると思います。

山内　よくうつ病も話題になりますが、こういった方の中にもこれが原因と思われる方がいらっしゃるのですか。

井手　うつ病と思って抗うつ剤で治療されていて、実はLOH症候群だったという方もいらっしゃいます。

山内　そうしますと、一部のうつ症状の方にエナルモンデポーを使うこともあるのですね。

井手　そうですね。抗うつ作用がありますので、うつ症状も楽になることもあります。

山内　実際に打ってみて、かなり効果があるのですか。

井手　テストステロンが下がってきてこういった症状が出てくる方で、テストステロンを補充すると、比較的早期に、注射剤に対しては打って１週間以内ぐらいに、元気になってくる。効果がすぐわかります。逆に、注射剤を打って、３カ月たっても症状が変わらない人は、LOH症候群ではないと判断できると思います。

山内　実際のエナルモンデポーの使い方ですが、どういうかたちになるのでしょうか。

井手　これはテストステロンの徐放剤になっていまして、だいたい125～250㎎を患者さんの症状に合わせて２～４週間に１度注射をする。最初、症状が強いときには２週間に１度打って、それをだんだん１カ月に１度とかに延ばしていくような使い方をします。その間に生活指導をして、例えば適度な運動をするとテストステロン値も上がってきますので、あとは脂質をあまり取り過ぎないとか、ストレスをためない。そういったマネジメントも行いながらホルモンの補充をする。一生打つわけにはいかないので、症状が取れてくると、そういった生活改善をして離脱していくかたちにしています。

山内　保険はきくものなのですか。

井手　エナルモンデポーの使用に関して、男性更年期障害の病名では保険適応はなく、適応症に関しては添付文書を参照ください。

山内　テストステロンの血中濃度は下がっている方が多いとみてよいのですね。

井手　そうですね。

山内　今のお話で、それがだんだん上がってくるというのは、マーカーには必ずしもならないのでしょうか。

井手　血清の値は非常に変動が激しい症候群ですので、症状を取ることをまず第一に考えて治療を行います。テストステロン値の改善は二次的な目的にするかたちで診療を行っています。

山内　いずれにしても、有効性がありそうなのですが、お値段もけっこう高いのでしょうね。

井手　実はすごく安くて、多分、数百円単位だと思います。

山内　日本ではまだそんなに使われている印象はありませんが、海外では使われているところもけっこう多いのでしょうね。

井手　アメリカではテストステロンのゲル製剤も使用できるのですけれども、この10年間に処方箋料が４倍増加、16億ドルにも及んでいることが2011年のデータで出ています。アメリカでは非常に処方が多い。治療対象になる患者さんも多いので、日本もゲル製剤の

ような治療の手段が増えると患者さんにも恩恵があるのかなと。日本で保険で使えるのは注射剤、エナルモンデポーしかないのです。

山内　ただ、行っている施設は限られているのでしょうね。

井手　先生のご指摘のとおり、泌尿器科の中でもLOH症候群を診られる病院は限られています。まだLOH症候群自体認知度が低いので、治療を行っている病院も少ないですが、今後徐々に増えていくと思います。

山内　元気になるのはいいことですね。LOH症候群は病気とみなしてもいいのでしょうが、もう一つの質問のアンチエイジングになってくると、もう少し微妙な問題が出てきます。例えばテストステロンはほぼ正常かもしれない。そこそこ元気なのだけれども、もっと元気になりたいとか、もっとポジティブになりたいとか、一歩治療からは踏み出したところかと思うのですが、使用経験とか現状はいかがなのでしょう。

井手　LOH症候群の診断がつかなくて、アンチエイジングの目的で保険診療をするのは、ちょっと難しいかなと思いますし、実際にテストステロンが高い方のほうが長生きというのはあるのですが、そこに先生が今おっしゃった、上乗せしてテストステロンを補充した場合に、本当に寿命が延びるとか、そういったデータは全くありません。ですので、そういった患者さんにテストステロンを補充するのは、アンチエイジング目的としてはなかなか使用していません。どちらかというと、生活指導を行って、スポーツを勧めたり、脂質を少し減らしたり、適度な運動をしていただく、そういったものを含めて生活指導することによって、元気で長生きしていただくほうに持っていこうとしています。

山内　先ほどの話ですと、アメリカあたりではいかにも使われていそうな気がするのですが。

井手　アメリカはゲル製剤という塗り薬があり、処方できます。日本にはそれはまだ入ってきていないのですが、注射剤と違い、ゲルだと比較的簡易に使用できる。アメリカの問題点は、先生がおっしゃったように、元気になるので、テストステロン値も測らずに、検査もせずに処方しているという実情があって、FDAが数カ月前に副作用について警鐘を鳴らすといったようなこともありました。

大量に使うと、テストステロンもアロマターゼの作用でエストロゲンに変わってしまいますので、そうなると心臓にも悪いですし、女性化乳房等の障害も出てくる可能性があります。テストステロンは適量を使うとともに、体調に合わせてうまいさじ加減で使うところにポイントがあると思います。

山内　ありがとうございました。

白内障手術患者のIFIS

井上眼科病院副院長
徳　田　芳　浩
（聞き手　池田志孝）

白内障手術患者の術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）についてご教示ください。

私自身（77歳）、前立腺肥大症でαブロッカー（以前はハルナール、今はユリーフ）を服用中で、つい先日、白内障の手術を受けました。従来の報告のように、やはり術中にIFISが発症したようですが、問題なく両眼の手術は終わりました。白内障も前立腺肥大症も高齢者に多いため、ぜひご教示ください。

＜大分県開業医＞

池田　徳田先生、術中虹彩緊張低下症候群、IFISというのでしょうか、まずどのような症候群で、いつごろから認知されてきているのでしょうか。

徳田　人間の眼は、光を取り入れる瞳孔というところがありますが、それは虹彩、茶目と呼ばれている部分の中心に開いた孔の部分にあたります。この瞳孔を白内障手術のときに大きく開いて、その後ろにある白内障を手術する必要があるのですが、この虹彩が開かない人や、あるいは、開いてはいても、手術中にそれが閉じてくるような人が出現してきました。それがだいたい10年ぐらい前から認知されてきました。

その原因として、前立腺肥大治療薬、αブロッカーを投与している人に発症することがわかってきました。以前は、前立腺肥大症の治療なので、男性だけに起こるといわれていましたが、緑内障の目薬で同じくαブロッカーを使うものが出てきましたので、女性でも起こることがわかってきています。

池田　αブロッカーで虹彩が開きにくい、これはどういう関係にあるのでしょうか。

徳田　前立腺の筋肉を抑制するためにαブロッカーを使いますが、もともと前立腺の筋肉は自分で動かすことができません。虹彩の筋肉も自分で動かすことができない、同じ種類の平滑筋

という名前の筋肉でつくられているのです。ですから、たまたま前立腺を抑制しようとして投与した薬が虹彩の動きも抑制してしまうことが原因になっています。

池田　逆に言いますと、αブロッカーで虹彩の筋肉が押さえつけられていると思うのですけれども、日常生活では問題ないのでしょうか。

徳田　おそらくαブロッカーが作用している筋肉は全身に幾つかあるはずですが、実際にそれが日常生活の害になることはありませんので、認知されていないのだと思います。IFISも、白内障の手術をするときだけは問題になりますが、日常生活で見えにくくなるとか、そういったことは一切起こりません。

池田　例えば、明るいところから暗いところに入る、あるいはその逆も、全く患者さんご自身は自覚はないのでしょうか。

徳田　手術のときに虹彩の真ん中にある瞳孔が開かないといっても、本来の瞳孔はそんなに大きくないのです。手術のときにはどうしても必要以上に大きくする必要がありますが、それがうまくいかないだけで、日常生活の中で瞳孔がそんなに大きく開く必要はありませんので、実質的な障害とは認知されていません。

池田　日常生活では問題ないけれども、手術のときに中に眼内レンズが入りにくい。

徳田　あるいは、白内障の手術がやりにくいということです。

池田　極めて人工的な状況下で問題になるという状態ですね。

徳田　そうです。

池田　虹彩の筋肉が萎縮してくるということですけれども、例えばαブロッカーを使っている年月といいますか、総量との相関はあるのでしょうか。

徳田　あると思うのですけれども、詳しく調べることが非常に難しいです。それと、虹彩の開きにくさというのも定量化することが難しいので、薬剤ですから当然相関はあると思うのですけれども、はっきりとした文献はまだ出ていません。

池田　なかなか難しい問題ですね。気になるところは、手術のときに、なかなか開かないとなりますと、どのような対処が行われるのでしょうか。

徳田　程度によって対処方法は変わってきます。この質問の方のように、手術のときにIFISが発症して、それでもうまくいきましたというぐらいの軽度の方がほとんどです。中等度の方もいらっしゃいますが、中等度までは術者の技量で補うことができます。

非常に重症な方、手術中に瞳孔が小さくなってしまって、全く対処のしようがないようなことは非常に珍しいです。私どもの施設で１年間に約8,000例の白内障を手術していますが、私もこ

の10年間ぐらい、一度もそういう方は見たことがありません。ですから、術者の技量にもよるのですが、そこまでひどいIFISは非常に数が少ないと一般的には考えられています。

ただ、そこまでなっても、一応特殊な器具を使って虹彩を開いて手術する方法が考案されていますので、その器具さえそこに準備されていれば、手術としては問題なく行うことができます。

池田　いろいろなホームページを拝見すると、αブロッカーをのんでいることを、泌尿器の先生だと思うのですけれども、眼科の先生に前もってお伝えするようにとか、何かカードをつくって、それを持ち歩くようにと書いていました。最悪の場合でも、その器具を準備していれば対処可能だという意味なのでしょうか。

徳田　そうですね。ただ、まだ普及していないものですから、すべての先生が器具を準備しているということは、なかなか難しいと思います。

池田　質問ですと、IFISが発症したようだと。αブロッカーをのんでいる方はたくさんいますので、場合によってはたいへんになるのではないかといったイメージなのですけれども、実際に器具を使うことはほとんどないと考え、あまり怖がる必要はないのでしょうか。

徳田　少なくとも患者さんの側で何か準備をするとか、例えば休薬したり、薬をやめたりしても、元に戻ることはないといわれています。ただ、手術の前に自分がαブロッカーを使っていることを伝えるのは重要だと思います。

池田　これは不可逆的変化ということなのでしょうか。

徳田　筋肉が萎縮すると考えられていますので、休薬しても元に戻ることはないです。

池田　ある本を読みますと、白内障の手術を受ける予定があるのだったら、αブロッカーをスタートするのをその後にするとか書いてあるのですけれども、そういう必要はあるのでしょうか。

徳田　期間によるのではないかと思います。例えば、１カ月ぐらい先んじて使ったとしても、それでIFISが起こるということはありませんので。

池田　ある程度の期間と総量がないと発症しないのですね。

徳田　そうですね。

池田　αブロッカーの機序についてはどう考えられるのでしょうか。αブロッカーというくらいですから、何かレセプターをブロックしているのでしょうか。

徳田　αブロッカーの中にα_{1a}というブロッカーがあり、そこを選択的に抑制する薬が前立腺肥大症でよく使われるハルナールとかユリーフとかいう商品名の薬です。これがたまたま虹彩を開く、虹彩の散大筋にも同じように作用することがわかっています。です

から、偶然なのですけれども、前立腺の活動を抑えるために使われている薬が虹彩にも効いてしまったという状況です。

池田　言葉を換えますと、ほかの臓器の筋肉でもα_{1a}を発現しているものは影響を受ける可能性はあるのでしょうか。

徳田　理論的には可能性があると思いますが、それが実生活に障害になるかというと、現時点ではそういう報告はありません。眼科の白内障手術のときに問題になることがわかっているだけです。

池田　非常に特殊な状態ですね。気づかないレベルでほかの臓器の、おそらく平滑筋とか、その影響を受けている可能性はあるのでしょうね。

徳田　そうですね。

池田　質問の先生は、両眼の手術を一遍に行われているのですけれども、例えば左右の白内障を順番に行うとき、左右の差もあるのでしょうか。

徳田　白内障のレベルには左右差はあり得ます。片方だけ全然見えない方もいらっしゃいますし、両方とも同じように進行している方もいらっしゃいます。ただIFISだけをみると、これは全身投与の薬ですので、IFISに左右差があることはほとんどないと思います。

池田　逆にいうと、片方の白内障手術をして、もしあまり開かない場合は次のときに、先ほどの器具を用意するとか、そういう準備をされるということですね。

徳田　そういうことになります。

池田　器具についてうかがってよいでしょうか。どのような器具でしょうか。

徳田　器具というよりは、小さなフックみたいなもので、本当に小さいです。３㎜ぐらいの大きさの引っかけるものだと思っていただければいいです。虹彩を引っかけて無理やり瞳孔を開くのです。ですから、３～４カ所、フックで大きく広げるとイメージしていただけるといいと思います。

池田　３～４カ所を引っかけて広げる。開創器のようなものでしょうか。

徳田　そうですね、具体的には傘の柄のようなかたちのものです。ああいうものを３～４カ所、虹彩のところに引っかけて、瞳孔を大きく広げることになります。

池田　瞳孔を開けて、水晶体を取って、眼内レンズを入れるのですね。

徳田　そうです。

池田　それを使うことによって虹彩が傷むとかは考えなくていいのですか。

徳田　ほとんど傷まないです。

池田　それを聞くと安心ですね。IFISが強い患者さんがいて、手術をするとき、それが必要になるというと、ちょっと心配な面もありますが、IFISがあった場合に、そういう器具を使うことを、最初に患者さんに説明される

のでしょうか。

徳田　IFISそのものが、最近よくいわれるようになったものなので、すべての白内障の先生がその重症例に当たっているとはちょっと考えにくいですね。先ほど言いましたように、フックをきちっと購入して用意されているかどうかといえば、されていない先生のほうが数は多いと思います。

そういう意味でも、前立腺薬を長くのんでいる方は、それをきちっと主治医の先生に伝えて、「IFISが心配なんですけど」と一言いえば、眼科の先生もさすがに白内障手術をやっていれば知っていますから、対処法を考えるでしょう。ただ、数はあまり多くありませんので、実際に重症のIFISに当たっていない先生の数のほうが多いのが現状です。

池田　そういう意味では、IFISがあるから、手術をするときにそういうフックを使うかもしれないという同意は、今のところは特に必要ないということですね。

徳田　そうですね。

池田　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

臨床試験の現状と将来

東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター長
景　山　　茂
（聞き手　中村治雄）

中村　景山先生、企画いただきました臨床試験のABC、極めて重要な意味を持ったシリーズですが、最近、幾つかの臨床試験の質が疑われるような事態も発生して、臨床家とはどのような姿勢であるべきかを、この際、専門の立場からおうかがいできればありがたいと思っています。

まず最初に、臨床試験といっても、いろいろあるかと思うのですが、その辺からお話をいただけると助かります。

景山　現在のような臨床試験の歴史は今から70年近く前、1948年にBMJ、British Medical Journalに掲載されたMRC、Medical Research Councilのストレプトマイシンに関する臨床試験、これがランダム化比較試験の嚆矢とされています。その後、多くの臨床試験はランダム化比較試験という手法を取り入れて行っているわけですけれども、臨床試験は、わが国ではどうしてもアカデミア発の、医師主導の臨床試験よりも、治験が先行していたと思います。そのためどうしても、わが国で臨床試験というと、特に臨床試験に従来詳しかった方というのは、ほとんど治験の世界の方が多かったと思います。

しかし、臨床試験は治験だけではなくて、我々が自主的に行う試験があるわけですが、実はこの２つは相当程度に性格が異なります。治験に代表される試験は、explanatory trialといいますが、日本語の定訳がないので、それを最近、「最適条件試験」と私は意訳をしているのですけれども、最適条件下において果たしてその薬が薬効を発揮することができるかどうかを見る試験です。したがって、被験者は限られた併発症のない、また併用薬の少ない、また年齢層も限られた、そういう方を対象にした試験です。

この最適条件試験、explanatory trialの代表格は治験ということがいえます。これらの試験はランダム化比較試験で、かつ二重盲検法を採用することが一般的です。その際のエンドポイントは、薬効があるかないかを見るわけです。例えば生活習慣病を例に取ると、降圧

薬であれば血圧が下がるか否か。高脂血症の治療薬であればコレステロールが下がるか否か、あるいは中性脂肪が下がるか否か。最近ですと、コレステロールはLDLコレステロールでしょうか。それから、糖尿病治療薬であれば、主要評価項目はほとんど判で押したようにHbA1cです。

こういった試験では、サンプルサイズはそれほど大きなものではないといえます。それと、スポンサーは通常、製薬企業になるわけです。10年ほど前から医師主導治験も制度上可能になり、現在、相当数行われていますけれども、やはり数の上では圧倒的に企業治験が多いわけです。

それに対して、臨床医が日常診療の中で持つ疑問、いわゆるclinical questionがある。それを解くためのresearch questionを立てて、それに答えを与える方策の一つとして臨床試験を行うという場合、これはいわゆるpragmatic trialというもので、実臨床における試験です。私はこれを最近、実臨床試験と訳していますけれども、この場合には先ほどの最適条件試験とは異なり、その薬が適用となる患者さんは、ほとんど制限なくその臨床試験に組み込まれます。ですから、様々な併発症、様々な年齢、様々な薬をのんでいる、そういった方々です。この場合の手法はやはりランダム化比較試験で、しばしばここでは非盲検試験が行われます。そのほうが実臨床、実際の診療の場に近いといえます。

そして、これは様々な目的で行われますけれども、代表的な例はtrue endpointの検証だろうと思います。例えば、降圧薬、あるいは高脂血症治療薬、あるいは糖尿病治療薬でも、死亡とか、あるいは心筋梗塞、脳卒中といった、いわゆるtrue endpointの検証を目的としているものが多く行われています。検出力を維持するために、サンプルサイズは相当大きなものが必要になることがしばしばです。

その場合にはスポンサーは、単に出資者という意味ではなくて、もちろん出資もするのですけれども、臨床試験を運営する主体をスポンサーと英語ではいっています。ですから、臨床試験の分野でいうところの英語のスポンサーという意味では、実臨床試験のスポンサーというのは学会であったり、大学であったり、医療機関であったりということになるのです。これらは、この20年ぐらいでしょうか、EBMが導入されて、エビデンスがたいへん重視されていますけれども、エビデンスレベルの高いエビデンスを構築するという意味では重要な役割を果たしていると思います。

中村　そうしますと、臨床試験はどうしても多少お金がかかるだろうということになるのですが、いずれにしてもその試験を実施する側、あるいはそ

れをプランニングするものを含めてお金を出したりするような場合、解析をする側、その辺のグループをどういう中立的な立場に置かなければいけないのか。その辺はいかがでしょうか。

景山　臨床試験というのは単に臨床医だけでできるというものではなくて、非常に多くの職種の人が関係して、関与して、参加して初めて適切に行うことができると思います。そういう意味では、中立性あるいは客観性、公正性を担保するという意味で、まず試験を始める前、プロトコールの作成段階から、もちろんclinical questionは臨床医が持っているわけですけれども、それをどのようなかたちでプロトコールに反映させるかという段階では、ぜひ生物統計家の意見を試験開始前に聞くことが必要だろうと思います。

それから、プロトコールからの逸脱あるいは違反をなくすためにも試験が実際に開始されてからは、試験の現場では、CRC（Clinical Research Coordinator）の助けも借りたほうがいいと思います。

実際にデータを扱う、ここはたいへん重要な部分だと思いますけれども、従来ですと、もちろん人手もありませんので、どうしても試験の責任医師、分担医師が自らせざるを得ないわけです。ですが、できましたら、特にEBMが重視されて、その臨床試験がエビデンスとして診療ガイドラインに採用されることを目的としているような試験では、ぜひ信頼性を担保する意味からも、データ・マネジメントをする人は、臨床試験そのものに関与している責任医師、分担医師ではなくて、同じ大学でも、同じ病院でもけっこうだと思いますけれども、関係ない人が扱ったほうがよいと思います。

中村　それはブラインドでやっていただくことになりますね。

景山　二重盲検試験の場合には、そうですね。

中村　どっちのグループかわかってしまってはまた問題でしょうし。その際、結果をまとめるときに問題になるかと思うのですが、最近それに関して透明性を高めようと、ファンディングをどうするのか、COI（利益相反）をどうするのか、いろいろ問題が将来に絡んで出てきていますけれども。

景山　COIの問題は、最近の臨床試験のいろいろな不祥事からしばしば議論されているところですけれども、COIとは、法律の専門家に聞くと、法概念としては信認関係、fiduciary relationshipという、例えば医師と患者の関係、あるいは弁護士とその依頼人の関係がある場合に生じうるということだそうです。医師の場合には本来、信認関係にある患者さんの利益を最優先しなければならないところで、自分の利益を優先する、ないしはあたかも自分の利益を優先しているかのように見える、

それをCOIというのだそうです。実際にはそういう法概念の厳密な意味だけではなくて、利害関係のあること全般をわが国ではCOIという言葉で呼ばれているように思います。

そういう意味では、ファンディングをどこがするか。製薬企業から研究費をもらうことは構わないわけですが、そういったことをきちんと透明性を持って開示することだと思います。

中村　自分の教室あるいは大学からファンドを受け取るのも公開する。

景山　そうですね。その研究の資金源がどこにあるのかをきちんと明記することは必要だろうと思います。

中村　学会によってCOIをどこまで発表するのか。

景山　この辺は学会によっていろいろ考え方が違うと思いますけれども、例えばWorld Association of Medical Editorsという、世界約1,000の雑誌が加盟している、たいへん大きな医学雑誌の編集者の団体があります。そこでは先ほど申し上げたような狭義のCOIだけではなくて、利害関係としては経済的なことだけでなく、学術的な立場、自らと同じ学説を持っている人、あるいはそうでない人、特に対立している学説を持っている人、それも利害関係としてとらえています。それから人間関係として非常に近い人、同じグループ、あるいは師弟関係も利害関係があるととらえていますので、そういった方々に対しては学会でも、例えば査読を行う場合には査読者から外すとか、そういった配慮が必要になります。

中村　将来、日本での臨床試験がよりよいものになっていくように願っています。どうもありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

臨床試験とEBM

東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座教授
山　口　直　人
（聞き手　大西　真）

大西　山口先生、初めに、そもそも臨床試験とはどういったものなのか教えていただけますか。

山口　臨床試験には大きく、治験と呼ばれるものと、研究者主導の臨床試験に分類されます。治験は新しい薬剤とか医療機器等の効果があるかどうかを有害事象も含めて評価するために行われます。また、研究者主導の臨床試験は、治療のプロトコールを評価するために研究者が自主的に行う試験です。

大西　それでは、まず治験に関しての具体的な流れについて、もう少し詳しく教えていただけますか。

山口　治験は、GCPという制度がありまして、その制度にのっとって、きちっとした手順に従って実施されることが決められています。第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験というようなかたちで手順を踏んで実施されまして、その結果、新しい薬剤や医療機器等の承認につながる、そういう臨床試験です。

大西　かなり盛んに行われているのですね。

山口　はい、そのとおりです。

大西　一方で、研究者主導の自主臨床試験は具体的にはどのように進めていくのでしょうか。

山口　基本的な考え方は治験の場合と共通していますが、研究者が大事だと思うような治療法とか、診断の方法も含めて、一定の手順に従ってその評価をすることです。特に最近は、ランダム化比較試験と呼ばれている、患者さんをランダム割り付けをして評価をする手法が取られることが多いです。

大西　これはコホート研究や観察研究などといったことを行うのでしょうか。

山口　ランダム化比較試験が重視されますが、いわゆる観察研究で評価をすることも重視されています。

大西　臨床試験や治験がうまく順調にいって、一定の成果が挙がると、その後は医療機器や薬はどのようになっていくのでしょうか。

山口　治験の場合には承認のプロセ

スで新しい薬剤とか医療機器等が市場に導入されることになりますし、研究者主導の臨床試験の場合は複数の治療の手法の優劣が判定されて、よりよい治療が実際に使われるようになるという効果があります。

大西　実際に使われるまでにけっこう時間がかかる場合もあるのですか。一般的には何年かかかるのでしょうか。

山口　治験の場合は、本当に基礎的な研究からスタートして、最終的な新しい治療法が市場に出るまでに10年、20年かかるといわれています。それに対して研究者主導の臨床試験のほうは、すでに実際に使われている治療法の評価ですので、数年間の研究でいろいろな効果の評価ができます。

大西　そうしますと、薬によっては、それで認められたら保険適用になったりしていくのでしょうか。

山口　治験の場合はもちろんそうですし、研究者主導の臨床試験の場合も、治験に準ずるテーマとして、適用外の使用についての評価も最近は盛んに行われるようになったと思います。

大西　適用外の場合、ちょっと難しい場合もあるかと思いますけれども、何かルールといいますか、一般的なものがあるのでしょうか。

山口　治験で評価がなされていなかったような新しい疾患に適用できるかどうかは、どうしても研究者主導でやらないといけないということだと思います。

大西　それでは次にEBMについてうかがいたいのですけれども、まずEBMとはどういう概念なのか、そのあたりから教えていただけますか。

山口　EBMはEvidence Based Medicineの頭文字を取ってEBMといいます。日本語では「根拠に基づく医療」と訳されています。今まで申し上げてきました臨床試験を中心にして、いろいろな研究成果がエビデンスとして出ていますが、それを臨床での実践になるべく効率よく結びつけていくための方法と考えてよいかと思います。

大西　これには幾つかのステップがあるのでしょうか。

山口　臨床試験が複数行われて、複数の結果が出ている場合が多いですので、そういう複数の研究を取りまとめて、エビデンスとしてどういうことがいえるかを評価する。そのために最近では、システマティックレビューと呼ばれる方法が盛んに使われるようになってきています。

大西　システマティックレビューというのは、治療効果だとか、有害事象だとか、そういったことを取り上げていくのでしょうか。

山口　先ほどのランダム化比較試験のような方法は、治療効果を評価するために実際に行われますが、同時に有害事象についても評価が行われると思います。また、観察研究のほうが観察

期間が長いですし、様々な患者さんの評価が行われますので、特に有害面については観察研究が重視されるようになってきていると思います。

大西　実際、臨床の現場では様々な診療ガイドラインができていて、皆さんのお役に立っていると思うのですけれども、これはこういうEBMに基づいてガイドラインがつくられているからでしょうか。

山口　そのとおりだと思います。先ほど申し上げましたシステマティックレビューでエビデンスの質が評価され、同時に治療効果という面のバランスをきちっと評価しまして、さらに患者さんの希望とか価値観の多様性等も考慮に入れて、いろいろ重要な問題に対して推奨を提案するのが診療ガイドラインの役割だと思います。最近はたくさんのガイドラインがつくられるようになってきていると思います。

大西　けっこう改訂も頻繁なように思うのですけれども、それはその都度新しいエビデンスを入れていっているということなのでしょうか。

山口　そのとおりだと思います。どんどん新しいエビデンスが出てきますので、数年に１回は改訂して、新しいガイドラインをつくっていくのが主流になっています。

大西　最近は患者さんと一緒にいろいろな取り組みがなされてきているとうかがっているのですけれども、具体的にはどのように行われているのでしょうか。

山口　診療ガイドラインは重要な意思決定を支援するのですが、その中で特に患者さんと医師、医療者が一緒になって意思決定をする場面が多くなってきていると思います。そういう場面での意思決定を支援するのが診療ガイドラインだということになりますと、患者さんに医療者、医師の提案を十分よく理解していただかなくてはいけないということで、診療ガイドラインももちろんわかりやすくなくてはいけませんし、患者さんにもそれなりの情報提供をすることが大事だと考えます。

大西　医療現場ではインフォームドコンセントが今すごく重要になっているかと思うのですけれども、そういう場でこういう診療ガイドラインなどを示しながらということになるのでしょうか。

山口　そのとおりだと思います。患者さんと医師の真ん中に診療ガイドラインがあって、それが患者さんと医師の理解や話し合いの手助けになるということが、これから求められていくと考えます。

大西　そういう意味では、そういうスタンダードな診療ガイドラインをある程度守らなければいけないという状況にもなるのでしょうか。そのあたりはいかがなのでしょうか。

山口　診療ガイドラインは平均的な

患者さんへの推奨ですので、100％守らなくてはいけないということではないと思います。患者さんの状況、いろいろな合併疾患を持っていたり、いろいろなことがあると思いますので、そういうことを考慮して、最後は患者さんと医療者が最適な方法を決めるということかと思います。

大西　最終的には患者さんが十分納得してということになりますね。

山口　そのとおりです。

大西　日本での臨床試験とEBMの考え方や、いろいろな実践に関しては、諸外国と違うような特徴もあるのでしょうか。あるいは、だいたいどこも共通しているのでしょうか。

山口　世界標準と申しますか、世界的に例えば臨床試験の方法も標準化されてきましたし、診療ガイドラインのつくり方や使い方もどんどん標準化されていますので、そういう意味では国際標準的な方法になりつつあると思います。

大西　場合によっては国際的なガイドラインができている分野もあるのでしょうか。

山口　そういう分野も出てきています。

大西　かなりグローバルにスタンダードなガイドラインができてきていると考えてよいでしょうか。

山口　はい。日本の保険医療制度によく合うような、そういうアレンジは必要ですけれども、方法としては同じような方法でつくられているということだと思います。

大西　この辺の分野は今後はどのように発展していきますか。

山口　診療ガイドラインがたくさんつくられるようになって、我々がやっていますMinds（マインズ）というデータベースに今150ぐらいのガイドラインが登録されています（minds.jcghc.or.jp/n/）。それをよりたくさんの先生方に使ってもらうためには、もっと知っていただくことも必要かなと考えています。

大西　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

臨床試験・治験と医薬品開発

ライフ・プランニング・クリニック
（聖路加国際病院サテライトクリニック）所長
久　代　登志男
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　医薬品関連のことでうかがいます。医薬品というのはどういうものなのでしょうか。

久代　通常、薬は病気や傷を治したり、心身の苦痛を癒やしたりするために使われるものです。そのうちの医薬品というのは、日本薬局方に記載されていることが条件になります。薬局方というのは、薬事法に則り医薬品の性状や品質の適正化を図るために厚生労働大臣が定めた医薬品の規格基準書です。社会において医薬品と認められるためには、品質、有効性と安全性の３つの要素を一定のレベルで満たして、社会に役立つであろうということが必要です。

齊藤　それを認めるために臨床試験と治験があるということでしょうか。

久代　はい。有効性、安全性、および有用性を客観的に評価するために、規制当局による承認審査が制度化されています。

齊藤　治験を進めるための体制はどうなっているのでしょうか。

久代　日本では独立行政法人医薬品・医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）、通常PMDAと呼ばれる組織が担当しています。2004年に設立されて、医薬品や医療機器の品質・有効性・安全性の評価、および医薬品の副作用救済が適切に行われるように、相談にのったり、承認をする組織です。日本ではPMDAに申請し、その審査結果は厚生労働省に報告され、最終的に厚生労働大臣から承認されることになります。

齊藤　そこには国際的な枠組みがあるということですか。

久代　承認申請のために実施される臨床試験のことを特に治験と呼びます。優れた医薬品は人類が共有すべき財産であるという理念があり、また治験が、どの国で実施されても被験者の人権保護と科学的信頼性を確保することが必要です。

そのために臨床試験の実施基準について日本、アメリカ、およびEUの規制当局と製薬団体によりICH（日米EU医

薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）が結成されています。ICHには、WHO、カナダ、およびEUに参加していないヨーロッパの諸国もオブザーバーとして参加しています。

それぞれの国が異なる承認基準で審査を行ってしまうと、新薬を開発する製薬企業は承認申請する国ごとに治験を実施して資料を作成しなければならなくなります。どこの国でもガイドラインに従って試験が実施されていれば、外国の臨床データを活用することができるので、認可の遅れ、いわゆるドラッグ・ラグを改善するのにも役立ちます。

齊藤　統一基準があるのでしょうか。

久代　はい。ICHは審査に関するガイドラインを示しています。

また、多くの地域で臨床試験が行われるので、質を担保するための基準も必要になります。これはGP（Good Practice）基準と呼ばれています。1969年にアメリカで提唱された概念で、最初はGood Manufacturing Practice（GMP）と呼ばれ基準が作成され、その後、承認申請資料作成や、試験の信頼性を確保するためのGP基準がいろいろな国で導入されています。日本ではGMPのほかに、例えば動物実験のGLP（Good Laboratory Practice）、GCP（Good Clinical Practice）など、Good ○○ Practiceと呼ばれているのが、６つほど法制化されています。

齊藤　さて、実際に医薬品の開発を進める場合、どういう順番になるのですか。

久代　まずは候補物質が上がった場合に、ヒトの投与に先立つ非臨床試験として動物実験が行われます。薬剤の基本的な薬理学的特徴を確認し、ヒトでも有用性が期待できるかが検討されます。

齊藤　まず臨床の前ということですね。

久代　はい。非臨床試験でヒトに役立つ可能性が高いと考えられると臨床試験が行われます。これにはそれぞれプロセスがあります。

その前に、ここで確認しておきたい幾つかの概念があります。薬物動態（Pharmacokinetics）は、生体における薬物の吸収、分布、代謝、排泄などについて扱い、薬力学（Pharmacodynamics）は、薬物の血中や組織濃度と薬効の関係を扱うもので、通常、両者の頭文字を取ってPK/PDと呼ばれます。

それから、有害事象でありますけれども、これは治験薬が投与された被験者に生じたすべての疾病またはその徴候で、薬剤との因果関係を問いません。

薬物有害反応（Adverse Drug Reaction）は、ADRと略されますけれど

も、有害事象のうち合理的理由によって因果関係を否定できないものは、すべてADRとされます。

少しわかりにくいのは、副作用には２つあり、薬事法での副作用は、薬物有害反応も含めています。ところが、薬理学では、主作用以外のものはすべて副作用（side effect）になります。例えば、高血圧の薬で血圧が過度に下がった場合、薬理学的には、血圧を下げるのは主作用なので、副作用にはならないのですけれども、臨床試験では副作用、あるいは薬物有害反応になります。

齊藤　実際、開発を進める場合に、どういったことになるのでしょう。

久代　時系列的に幾つかの相に分けられています。通常、臨床開発は４つの相、Ⅰ相からⅣ相に分けて行われています。しかし、Ⅰ相に該当する試験がⅢ相が行われている最中に行われたりするので、必ずしも時系列に沿っているわけではありません。各相の目的は何かということを知って、ⅠからⅣ相に分けて考えるのがいいかと思います。

齊藤　Ⅰ相はどんなことをやるのでしょうか。

久代　これは臨床薬理試験とも呼ばれ、動物実験で効果が想定される薬を初めてヒトに投与する試験になります。治療効果の評価というよりは、副作用が現れない最大投与量を決めたり、ヒトでのPK/PDを調べます。通常は成人男子ボランティアを対象にしますけれども、悪性腫瘍に対する薬などで、毒性が高い場合には、適応となる患者さんが対象となる場合もあります。

齊藤　どんなことを調べますか。

久代　安全性を見ながら投与量を徐々に増やし忍容性が検討されます。また、治験薬のクリアランス、未変化体や代謝物の蓄積の可能性、経口薬では吸収率に対する食事の影響なども検討されます。

また、この時期にちょっと特殊な試験なのですけれども、心電図のQT延長をもたらす薬剤が少なからずあります。QT延長は、突然死の原因となるので、確認することが重要になります。先ほどのICHでは、QT延長に関する臨床試験の実施法を規定しています。QT延長作用が認められる場合に、以後の開発を断念するかを決める必要があるので、通常この時期に実施されます。しかし、臨床用量がまだ明確でない時期に実施することにもなるので、後の相が実施されているときに並行して実施されることもあります。ICHでは、健常者を対象にして、治験薬、プラセボ、および既承認薬でQT延長作用が確認されている薬剤の３種類を用いて行うことを勧めています。既承認薬を加えるのは、試験が適切に行われたかどうかを確認するためで、既承認薬で予想される程度にQTが延長して

いなければ、試験の方法に問題があることになります。適切に実施されていると判断されれば、被験薬とプラセボの比較を行うことになります。

齊藤　次はどういうことになりますか。

久代　その次はⅡ相です。これは探索試験と呼ばれ、その後に実施される第Ⅲ相試験での用法や用量、および評価項目を探索します。通常、前期と後期に分かれていて、前期ではⅠ相で求められた量の範囲内で、少数の患者さんを対象にして、投与方法や投与量に関する予備検討を行い、後期では比較的多数の患者さんでプラセボとの比較試験が行われます。

齊藤　プラセボが用いられることが多いのですか。

久代　はい。通常、プラセボを用いますが、プラセボが投与される期間は、無治療になるので、患者さんが不利益を受けないということがヘルシンキ宣言で求められています。したがって、有用性が証明された治療が存在しない場合が原則になります。有用性が確認されている薬があるにもかかわらずプラセボを投与する場合には、プラセボ効果が予想され、被験薬の効果を確認するために、プラセボ群との比較が必要で、さらに、プラセボ投与期間中に患者さんに重篤な障害が起こらないということが前提になります。

齊藤　実薬を対照とすることもあるのですか。

久代　あります。悪性腫瘍に対する試験、あるいは有効性が証明されている既存薬がある場合には、実薬を陽性対照薬にした試験がここで行われることになります。

齊藤　日本の場合は日本人を対象にということになりますか。

久代　原則はそうです。ただ、先ほど述べたICHの基準に則って実施された試験結果を日本での申請資料に外挿したい場合があります。その際、体格、代謝酵素の人種差、あるいは生活習慣の違いがあるので、海外データを日本人に当てはめていいかどうかを検証することが必要になります。PK/PDなどが、海外データと日本人の間に臨床的に問題になるような違いがない場合には、海外で実施された第Ⅲ相試験を利用できます。海外データの外挿可能性を検討するので、ブリッジング試験と呼ばれます。

齊藤　次はどうなりますか。

久代　次は第Ⅲ相試験です。Ⅱ相で得られた予備的な治療上の利益を証明または確認します。通常、数百人規模の患者さんについて、Ⅱ相で決められた用法と用量について、プラセボ、あるいは同種同効の既存薬との無作為化二重盲検比較試験によって有効性と安全性の評価が行われます。

齊藤　そしてうまくいけば、そこで承認ということですか。

久代　そうなります。

齊藤　その次はどうなりますか。

久代　今度はⅣ相で、製造・販売後の臨床試験になります。医薬品の有用性は、ある程度確認されていますけれども、数百、多くても1,000例程度が対象になっているので、実臨床で数万の患者さんに使われた場合、どうなるかを調べる必要があります。また、治験の被験者は厳しい選択基準と除外基準が適用されます。そのため高齢者や合併症を有する例は含まれていないことが多いので、実臨床でそのような方々についてはどうなのかも調べることになります。

それから最も重要なのは、例えば高血圧や高コレステロール血症に対する有効性は確認されているけれども、本来の治療目的である心臓血管系疾患発症を抑制できるか、ある意味で真のエンドポイントに対する有効性はⅣ相で評価することになります。

齊藤　非常に重要な試験ということですけれども、それを誰がやるのでしょうか。

久代　製薬企業の支援で実施する場合と、医師主導で行う場合があります。今後、真のエンドポイントを減らすことができる優れた医薬品は、日本のみならず世界共通の財産であるという理念を国民全体が共有し、患者さんと医療者、そして国が協力して、医師主導による前向き無作為化比較試験が日本でも数多く実施され、優れた医薬品と医療のあり方を世界に発信できるようになれば素晴らしいと思います。

齊藤　これはこれからの課題ということになりますか。

久代　そうですね。

齊藤　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

ランダム化比較試験とは

自治医科大学企画経営部医療情報部准教授
興　梠　貴　英
（聞き手　大西　真）

大西　興梠先生、ランダム化比較試験についてお話をうかがいたいと思います。

まず、なぜランダム化するのか、そのあたりから教えていただけますか。

興梠　試験を行う目的とは、ある薬がどういった効果があるかを測定したいということだと思うのですけれども、実際の患者さんでは、薬に対する応答には非常に多くの因子が影響するわけです。理想的には、例えば遺伝的ですとか環境的に同一の患者さんのペアがいらっしゃって、例えば同じ環境で育った一卵性双生児などがそうだと思うのですけれども、それを各群に割り付けて行うことができれば、薬の効果のみ、ほかの因子は全部同じで、薬だけが違うことの測定が可能になるかと思います。

ただ、現実にそういうことをやるのはまず無理なので、次に考えられることは、例えば年齢とか性別、そのほか体重、身長といった項目をマッチングさせたようなペアを、集団から選び出して各群に割り付けるといった方法も考えられるかと思います。

ただ、薬物への反応というのは必ずしも簡単に測定できない因子に影響を受けることがたびたびありますので、これだけでは群間で均等に各因子を割り付けることができるとは限らないわけです。こういった場合に、割り付けをする者がいろいろ操作をする余地が大きくなりますので、様々なバイアスが入り込むリスクが大きくなることも考えられます。そのためにランダム化というものを行うわけです。それによって観測できる項目のみならず、観測できない項目についても群間で均等に分布させることが期待できるので行います。

ただ、注意すべきなのは、ランダム割り付けをした結果、すべての因子が群間で均等に割り付けできたということを必ず保証できるわけではないことです。そのために、あとでも述べますけれども、幾つかランダム化法があって、工夫をすることが現実にはなされ

ています。

大西　それでは、ランダム化は実際どのように行うのかについて教えていただけますか。

興梠　大きく分けて、単純ランダム化法、ブロック法、最小化法が挙げられます。

大西　それでは、単純ランダム法から、それぞれの利点や欠点などについて教えていただけますか。

興梠　単純ランダム化法というのは、例えば、硬貨を投げて、表が出れば実薬、裏が出ればプラセボといったかたちで割り付ける方法です。実際には、擬似乱数を発生させるコンピュータープログラムを用いますけれども、その場合でも、たまたま実薬群への割り付けが続いてしまうことが現実には起こるわけです。そうしますと、本来は２群間、同じ数を割り付けたいのですが、２群間の数に差が生じてしまうことのほうが実は多くなってしまいます。また、年齢とか性別とかが薬の効果に大きな影響を与えていることがあらかじめ予想される場合にも、分布が群間で異なってしまう可能性もなかなかコントロールできません。

この方法は恣意的な要素が入り込む余地は小さいわけです。サイコロを振るようなものですから、よほど特殊な仕掛けをしなければ、基本的には本当に確率に任せることになるわけですけれども、逆に規模が小さいような場合には、２群間でいろいろな因子に差が生じてしまう可能性が高くなるといった欠点もあるかと思われます。

大西　それでは次に、ブロック法というのはどのようなものなのでしょうか。

興梠　ブロック法は、口で説明するのはちょっと難しくて、本当は絵があると少し説明しやすいのですが、例えば実薬群２人、プラセボ群２人を合わせた４人を一つのブロックとします。そうしますと、このブロックは順列の組み合わせで全部で６種類ありますけれども、この６種類からランダムに選んで割り付けを行う方法になります。そのため、利点として、２群間の割り付け数の差異が最小限に抑えられる。必ずその中には半々、実薬群とプラセボ群が入っていますので、最悪４人の２人目で切れたとしても、最大２人ぐらいの差しか出てこないのです。また、幾つかの重要な因子について、層別化を行うことで、群間の因子差、数以外の因子差を少なくすることもできます。

欠点としては、ブロックサイズが、例えば４人であることがわかっていますと、３人目までの情報が出てきた時点で、次がどちらの群に割り付けられるかがわかってしまいます。

大西　それでは３つ目の最小化法の利点と欠点を教えていただけますか。

興梠　最小化法とは、コンピュータープログラムを用いて、それまでの割

り付け情報（数や重要な因子、性別や年齢のような）に基づいて、次の割り付けをどのように行うのか、なるべく均等に行うように動的に割り付ける方法です。それまでの情報に基づいて、確実に「次はこれです」と決めてしまうと、ブロック法と同じように次の割り付け群がわかってしまう場合もありますが、この割り付け方法もある確率で割り付けるように設定することができるので、ある程度次の予想を低めることができます。つまり不正を防ぐことができるのです。

大西　それでは、試験の実施方法にはどのようなものがあるのでしょうか。

興梠　実施時期の分類ですと、並行群間比較試験とクロスオーバー試験に分類できると思います。並行群間比較試験というものが最もよく行われる方法ですが、被験者をそれぞれの群に割り付けて、最後までその群の治療のみ行って結果を比較するといった方法です。

それに対してクロスオーバー試験というのは、各被験者は両方の治療を受けるのですが、どちらの治療を受けるのかの順番についてランダム化をする方法です。

この方法のメリットは、同一の被験者に対して治療を行うので、まさに最初に述べた環境的に同一の患者ペア―同一人物なわけですから―を比較をすることができます。ただ、治療効果が残ってしまうような疾患だとか薬物の場合は当然使えません。

また、ほかのメリットとしては、全体として同じ治療を受けることになるので、実薬もプラセボも両方のむ。ただ順番が違うだけですので、被験者の心理としては、どちらかというと平等感が強くて、もしかするとリクルートがしやすいといった利点があるかもしれません。

大西　そういう面はあるかもしれませんね。それでは、そのほかの点ですけれども、盲検化とはどのようなレベルまで行うのかについて教えていただけますか。

興梠　これまでお話し申し上げてきたランダム化とは、どちらの群に割り付けるかに対してなるべく公平に行うということですが、それである程度の公平性というか、結果の科学的妥当性は担保できると思いますけれども、実際にはどちらの薬をのんでいるのかといった情報が様々なバイアスを生じさせる。そのために盲検を行います。

全く盲検を行わないのがオープン化法です。患者さんも、投与する側も、どちらの薬をのんでいるかがわかっているやり方になります。

単盲検というのは、多くの場合、患者さんは知らないけれども、医療側は知っている方法です。

二重盲検は、のんでいる患者さんの側も、投与している医療側も、どちら

の薬をのんでいるかが全くわからない方法になります。

以上から総括すると、オープン化法というのは、基本的には何の工夫もしないと非常に大きなバイアス、私はプラセボをのんでいるからきっと状態が悪くなってしまうのだろうとか、逆にのんでいるから効くはずだといろいろ頑張ったり、頑張らなかったり、バイアスが入ってしまうことがあり、一般的にはあまりいい方法ではないといわれています。

ただオープン化法でも、プローブ法といって、エンドポイントが客観的で、なおかつ評価を第三者に任せることで公平性が期待できると行われている方法はあります。

単盲検というのは、例えば冠動脈に入れるステント、こういうときは、医療側はどちらを入れているかわからないという状態はまず不可能です。目隠しをしてやるわけにもいきませんので、必ず医療側は知っている。ただ、患者さんにどちらを入れたか隠しておけるので、こういった単盲検という方法で行うことが多いです。

最も科学的に正しいといわれるのが二重盲検法です。患者さんはどちらをのんでいるかもわからないし、医療側もわからない。このことで最も科学的には正しいといわれますけれども、逆にいうと、患者さんとしては自分がどんな治療を受けているのかわからないといった不安もありますし、事実、日本ではなかなかリクルートが難しいため、先ほど申し上げたオープンでエンドポイントを第三者が評価するといったプローブ法が使われることが、これまで比較的多かったように思います。

大西　日本の実情に合った方法ということですね。ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

二重盲検試験と非盲検試験とは

東京大学病院臨床研究支援センター・センター長
山　崎　　力
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　二重盲検試験と非盲検試験ということでうかがいます。

二重盲検試験はどういったものなのでしょうか。

山崎　盲検、見えていないということですけれども、それに「二重」という言葉がついています。二重というのは、患者さん、および医師を中心とした医療従事者、この意味で二重になります。見えていないというのは、臨床試験の中でA薬とB薬のうち（どちらが血圧をよく下げるでしょうか、あるいは心筋梗塞はどちらが少なくなるでしょうか、これを明らかにするのが臨床試験ですが）A薬をのむ群に当たっているのか、B薬をのむ群に当たっているのかを、患者さんと医師が知っているか、知らないか、知らなければ二重盲検資験、その対極にあるのが非盲検資験になります。

齊藤　二重盲検試験は直接診療する医師も患者さんも知らないということですけれども、患者さんだけが知らない方法もあるのですか。

山崎　はい。それは一重盲検という方法です。若干簡易的な方法になります。

齊藤　非盲検は、どちらも知っているのですね。

山崎　はい。

齊藤　非盲検は、現在どういった方法が行われているのですか。

山崎　すでに市販されているような薬を対象として、A薬、B薬、どちらも血圧を下げることはわかっているのだけれども、どっちがより心筋梗塞を減らすのか、どっちが不整脈を減らすことができるのか。臨床ですでに使われている薬をそのまま転用して行う臨床試験、これが非盲検で行われることが多いと思います。

齊藤　イベントを正確に見るのはそう簡単ではないということですか。

山崎　例えば、心筋梗塞はある程度定義がしっかりしているので、CKが幾ら上がるとか、心電図でSTが上昇するとか、ある程度客観的に見られる指標があるので、はっきりイベントの

ありなしを見ることができますけれども、一方でイベントの中では、例えば狭心症は実際に胸が痛いときの心電図が変化しているのをとらえないと、狭心症という診断はできないわけです。胸が痛いというだけでは狭心症かどうかわからない。イベントの中にはそういう判断が難しいものと判断の簡単なものがあるということです。

齊藤　はっきりデータとして出るものと、あるいは自覚症状のようなものだけがあるという違いですね。

山崎　はい。

齊藤　心臓疾患でいうと、最近、PCIでしょうか、冠動脈への介入を行うことが多くなってきていると思うのですけれども、そういった人たちをイベントと見るのか。医師の意思が入ってしまうところですね。

山崎　非常にあいまいなことになります。主治医によっては、同じ病態であっても、PCIをするという医師もいれば、PCIをしないと判断をする医師もいる。あるいは、患者さんの希望で、する、しないが決まることがありえます。そうすると、病気の重症度とPCIという処置が必ずしも一致しないこともありうる。そういう点では、あいまいなイベントになってしまいます。

齊藤　そういったイベントをどうやって決めていくかという問題も残っているということですけれども、二重盲検のメリット、デメリットはどういうところにありますか。

山崎　これは患者さんも医師も知らないということですけれども、もし逆に知っていたらどうなるか。A薬がいいか、B薬がいいかを比較しようという中で、もしAをのんでいるか、Bをのんでいるかを知っている場合に、もしかしたらA薬のほうがいいなと思っていたり、あるいはAがよくなってほしいと思っている、そういう患者さんや医師が臨床試験の中に参加していたとしたら、どうしてもAに対してひいき目に見てしまう可能性が残されてしまう。先ほどお話にあったあいまいなイベントなどに関しては、特にそういうことになります。Aのほうが優秀だと思っている医師にとっては、Aをのんでいる人にPCIをするのをためらうかもしれない。そういうことが起こりうるという点では非盲検は科学、エビデンスレベルとしては若干落ちてしまうことになります。

齊藤　それでは二重盲検だけをやればいいではないかということになるかもしれませんが、なかなかそういかないのですね。

山崎　何よりも、二重盲検にするためにはどちらの薬をどっちをのむかわからないようにしなければいけません。ということは、A薬、B薬を全くそっくりなものでつくりかえなければいけません。そういう手間がかかります。もちろん、お金もかかります。また、

そういったどっちが使われているかわからないようなものを、第三者だけがわかるようにして順番に送り出すような作業も必要になります。莫大な費用、手間がかかってしまいます。

齊藤　二重盲検が科学的ではあるのでしょうけれども、そういった意味で、難しい面もある。それから、臨床試験を行ううえで、患者さんの参加が必要なのですけれども、その辺はどうですか。

山崎　確かに、特に日本の患者さんですと、どっちをのんでいるかわからないような治療は少し抵抗があるのが現実的な話だと思います。実際にそういう臨床試験の現場にいても、どっちをのんでいるかわからないのだったら、ちょっと勘弁してという患者さんが多いように思います。

齊藤　そういった中で、二重盲検試験は歴史が長いのだと思うのですけれども、これはいつごろから始まっているのですか。

山崎　臨床試験そのものはそんなに昔からあるわけではなくて、戦後です。1948年と記憶していますけれども、米国で初めて結核の治療薬、ストレプトマイシンを使うか、プラセボを使うかという、ランダム割り付けの二重盲検試験が行われたのが最初です。

齊藤　生活習慣病領域ですと、血圧の試験でしょうか。

山崎　そうですね。これもかれこれ40年を超えるでしょうか。これも米国ですけれども、降圧薬、最初は利尿薬だったと思うのですが、利尿薬を使うか、プラセボを使うかの臨床試験が循環器領域で初めて行われた二重盲検の臨床試験です。

齊藤　それでやってみると、はっきりと降圧薬の有用性が出てきたのですね。

山崎　そのとおりです。

齊藤　それでまた二重盲検試験の価値が認められた。

山崎　科学的な立場が確立したということです。

齊藤　そういったことで、二重盲検試験がいいということだったのでしょうけれども、ある段階で非盲検試験を取り入れたほうがより情報の幅が広がるということになったのでしょうか。

山崎　二重盲検は、先ほど申し上げましたように、費用、手間が大きくかかります。それに比べて、非盲検はコストを下げることができます。それから、何より実際の臨床をみると、どっちの薬をのんでいるかわからないような医療というのは現場には起こり得ないわけです。患者さんも医師も、何という薬をのんでいるかがわかっていて治療をしているわけですから、ある意味では非盲検と二重盲検を比べると、非盲検のほうがより臨床の現場に即しているという言い方もできるかと思うのです。そういった点で二重盲検の限

界が少しわかってきたということになります。

齊藤　イベントの数が統計的なパワーのもとになるので、そうなると患者さんの数をたくさん集めなければいけないというプレッシャーもあるのですか。

山崎　そのとおりです。米国に比べて、同じ高血圧の患者さんでも、日本人ですと、心筋梗塞や脳卒中の発症率は少なくなるので、同じことを証明しようと思ったら、米国と日本では日本のほうが患者さんの数がたくさん必要になってきます。ということは、よりお金と手間がかかるということになります。

齊藤　日本での臨床試験が少ないということが盛んに言われていて、欧米に追いつくべく、いろいろな努力をしてきたのだと思うのですけれども、日本の臨床試験はどんな状況でしょうか。

山崎　実際にランダム割り付けの臨床試験が日本で広く行われるようになったのはこの10年から20年だと思います。特に、2000年を越えたあたりからでしょうか。ただ、皆様よくご存じのように、つい数年前に臨床試験をめぐる不祥事などが日本で報道されて、臨床試験の質の問題が大きくクローズアップされました。そういう時代を経て、徐々にですけれども、日本の臨床試験もより質を高めなければいけない時代になってきていると思っています。

齊藤　日本人以外のエビデンスが世界にあったとしても、日本人ではどうかと、疑問になりますね。

山崎　そのとおりです。何より日本の現場の医師も患者さんも、それでは納得しないのだろうと思うのです。やはり日本人による日本人のためのエビデンスが必要になってくると思います。

齊藤　日本の今後の臨床試験の方向性はどうでしょうか。

山崎　科学を追求するということであれば、今回のテーマの二重盲検のほうが非盲検に比べて質が高いことは間違いないわけですが、一方で非盲検が臨床の現場に即している利点もあるわけで、正しく行えば、非盲検も二重盲検に負けないほどの質を担保できることもわかってきました。そういう点では数多くの患者さんが参加しないとエビデンスをつくることができない日本の中で、これからは非盲検の臨床試験をより重視してきちっと行うことが大事だと思っています。

齊藤　どうもありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅰ）

優越性試験と非劣性試験とは

東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター特任教授
西　川　正　子
（聞き手　大西　真）

大西　西川先生、優越性試験と非劣性試験、まず、用語の説明からお願いしたいのですけれども、優越性試験というのはけっこうなじみもあるかもしれませんが、これはどういうことなのでしょうか。

西川　薬剤の比較試験を想定した言葉で説明させていただきますと、被験薬への反応が比較する薬剤、実薬であったり、プラセボであったりするかと思いますが、それが臨床的に優れることを示すことが主要な目的となっている試験、これを優越性試験と呼んでいます。

また、プラセボというのは、プラセボ単独を意味するだけではなくて、例えば被験薬を従来治療に併用したものを、対照として従来治療に被験薬のプラセボを併用したものと比較する場合、違いはといいますと、被験薬とプラセボの違いということになりますので、これも上の範疇に入るものになります。

大西　それでは、非劣性試験というのはどういうことなのでしょうか。

西川　非劣性試験は、被験薬への反応が比較する薬剤よりも臨床的にある許容限界以上に劣らないことを示すことが主要な目的の試験となります。非劣性試験の一つの例としては、有効性は比較する実対照薬とほぼ同じ程度でも別なメリットがある場合、例えば簡便化した新しい治療の効果が従来の負荷が大きい治療よりも臨床的にある許容限界以上に劣らないことを示す、そういうことを主要な目的とした試験などがあります。

大西　それでは次に、比較の形式の例についてご教示いただけますでしょうか。

西川　優越性試験に関しましては、プラセボを対照とした実薬の優越性を示す試験のほか、例えば併用の場合は以下のような例があります。非弁膜症性心房細動における症候性脳梗塞の従来治療とアスピリン併用による予防効果の優越性を、従来治療のみでアスピリンを併用しない群を対照として検証するという試験です。非劣性試験の例

としては、グループA連鎖球菌咽頭炎において、新しいフォーミュレーションとして１日１回投与の薬剤ができたとしますと、この効果を、従来の１日２回投与の標準薬を対照として非劣性を検証するという目的の試験などがあります。

大西　あと、同等性試験というのもあるのですか。

西川　同等性試験は、時代によって２つ意味があります。ICHガイドライン、ICH統計ガイドラインといったほうが正確なのですけれども、それが出る20世紀末頃までは「非劣性試験」という言葉がありませんでした。ガイドラインを通して初めて出現した言葉で、20世紀、1900年代にはそのような試験は臨床的同等性試験と呼ばれていました。ガイドラインができたあとは、これを「非劣性試験」と呼び、明確に意味がわかるような言葉が使われるようになりました。

実際、同等性試験というのは、今では、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティの比較において、AUCやC_{max}の同等性を検証する場合、AUCやC_{max}は対照のAUCやC_{max}よりも多くてもいけないし、少なくてもいけないので、そのような生物学的同等性試験の場合ぐらいになってきました。

大西　それでは、先ほど用語の説明をいただいた優越性試験をもう少し詳しく具体的に教えていただけますでしょうか。

西川　有効性を立証するには、一般的に次の３つのことがいわれています。１つ目がプラセボ対照試験で、プラセボに優ることを示すということです。２つ目は、実薬を対照として、それに優ることを示すというものです。３つ目が用量反応関係を示すということになります。

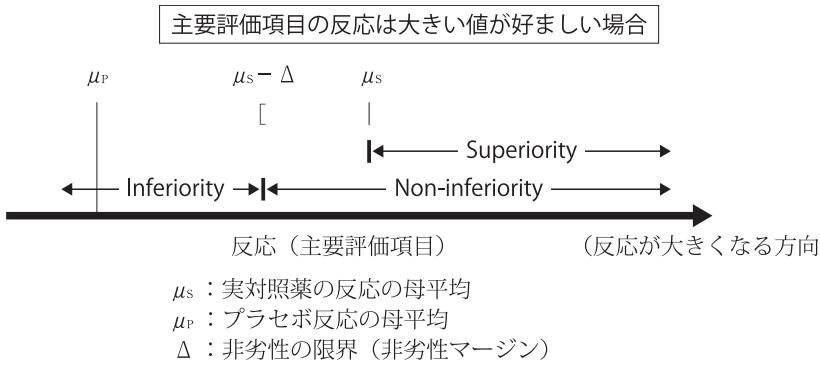
しかしながら、重篤な疾患に対して、すでに優越性試験がなされて、有効であることが示されているような治療法が存在する場合は、プラセボ対照試験は非倫理的と考えられることが多いかと思います。その場合、実薬を対照として、科学的に妥当な評価方法をするということがいわれ、非劣性試験の必要性にもつながってきます。

大西　それでは、非劣性試験をもう少し詳しく具体的に教えていただけますでしょうか。

西川　非劣性試験が必要になるのは主に次の２つの場合です。１つ目は、プラセボ対照試験は非倫理的と考えられる場合で、実対照薬との効果の差が小さくて、優越性試験によって有効であることを示すには非現実的なほど多くの被験者数が必要になる場合です。もう一つは、主要評価項目である有効性での効果は実対照薬と類似しているわけですけれども、それ以外の面でメリットがあるような場合になります。

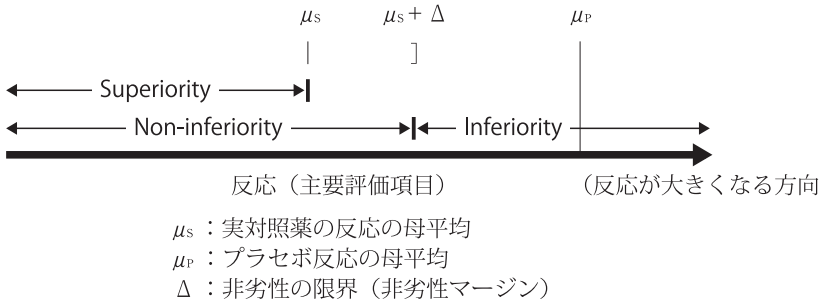
例えば、安全性が優れているとか、

図１　（a）被験薬の実対照薬に対する
優越性（Superiority）と非劣性（Non-inferiority）の関係



注：個々の臨床試験では、対照との平均の差（被験薬―対照）の信頼区間（下限）で判断する

（b）被験薬の実対照薬に対する
優越性（Superiority）と非劣性（Non-inferiority）の関係

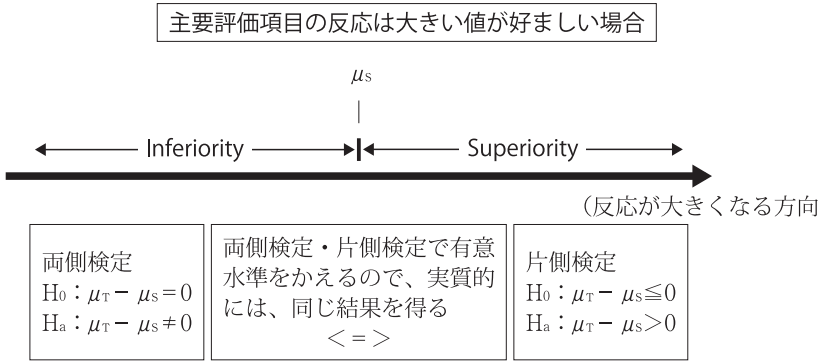


注：個々の臨床試験では、対照との平均の差（被験薬―対照）の信頼区間（上限）で判断する

１日２回服用が必要であったものが１日１回になるとコンプライアンスが上がるとか、入院でしか従来はできなかったものが外来でできるようになるといったような、主要な有効性の評価項目以外でメリットがある場合などです。

大西　それでは、非劣性試験の３群比較について教えていただけますでし

図２　優越性試験の解析方法：仮説検定



H_0：帰無仮説（否定したいこと）　μ_S：対照の反応の母平均
H_a：対立仮説（主張したいこと）　μ_T：被験薬の反応の母平均

検定の有意水準（第１種の過誤）；両側検定：５％、片側検定：2.5％

ょうか。

西川　非劣性試験は、実薬を対照として行う試験ですが、そのほかにプラセボを組み込んで３群比較とする場合が非劣性試験の３群比較といわれているものです。そのメリットは、試験計画の妥当性を確認できるということにあります。妥当性を確認ということの意味ですけれども、本薬や実対照薬のプラセボに対する優越性の立証ができるということです。実対照薬がプラセボよりも非劣性の限界、同等性の限界ともいわれますけれども、それ以上に優れていることの立証もできます。実対照薬と被験薬がどの程度類似しているかについても評価できるという特性があります。

大西　それでは、２群比較というのはどういうものなのでしょうか。

西川　２群比較は、プラセボを含まない被験薬と実対照薬の２群比較ということで、この場合は内部妥当性を示すことができないという、よく知られた問題があります。その具体的な意味は、実対照薬と本薬がプラセボよりも有効であるということをこの試験の中でデータで示すことができないということです。また、実対照薬がプラセボよりも非劣性の限界以上に優れていることもこの試験の中のデータで示すことができなくなります。そのため、過去の別の試験のデータといった外部情報による妥当性の確認が必要になってきます。

大西　それでは次に、非劣性の限界といいますか、問題点といいますか、

そのあたりを教えていただけますか。

西川　どのくらいの差が非劣性として、劣っていないとして許容できるかということになるわけですけれども、臨床的に許容できると判断しうる実対照薬から劣る方向への最大の差というふうに決めます。ただし、どれくらいが最大の差かということに関しては、実対照薬が過去に有効性を立証した優越性試験において観測されたプラセボとの差よりも小さいものであるべきという条件が入ってきます。当然のことですけれども、その設定根拠は十分な裏づけが必要になってきます。

大西　それでは、優越性試験に関して、解析方法とか、その他について何か指摘したいことはありますか。

西川　優越性試験の場合の解析方法は、統計的な仮説検定のかたちでは、通常は両側検定で、被験薬と実対照薬、もしくは被験薬とプラセボに差がないという帰無仮説を立てて、対立仮説としてはその２群の治療効果には差があると設定します。検定結果が有意か否かで優越性が立証できたか否かというのを判定します。第１種の過誤の大きさ、すなわち検定の有意水準は、通常は、両側検定の場合は５％で、片側検定の場合は2.5％とされています。実質的な判断は、どちらを取っても同じ結果になってきます。

同じことを、差（被験薬―対照）の信頼区間で見ることもできます。**図２**の両側検定は95％両側信頼区間に、片側検定は97.5％片側信頼区間に対応していて、それらが０を含むか否かが検定が有意か否かに対応しています。

大西　ありがとうございました。