# スタチン投与の調整

防衛医科大学校抗加齢血管内科教授
**池　脇　克　則**
（聞き手　山内俊一）

**ストロングスタチンを使用して高コレステロール血症の管理を行っていることが多いのですが、最少量（例えばアトルバスタチン（5㎎）、ピタバスタチン（1㎎）など）を使用するとLDL値がかなり低下する症例が多く、一般に下げ過ぎることでの弊害はないといわれていますが、さらにスタチンを減量したい場合、隔日投与や３日に１回程度の投与としています。採血上はこれでガイドライン通りのコントロールが可能な印象ですが、割線のない錠剤を1/2に割ったほうがよいのでしょうか。粉砕には抵抗を持つ方もいます。最近のエビデンスを含め、最も適切な投与方法をご教示ください。**

＜三重県開業医＞

**山内**　ストロングスタチンがよく効いて最少量になり、さらに減量する場合、隔日投与や３日に１回の投与にするか、割線がない錠剤をさらに小さく割っていいのか、そういった質問ですが。

**池脇**　実際の臨床の現場では、患者さんが下がり過ぎを心配して、もう少し減量できないかということは確かにあると思います。以前は下がり過ぎに対しての危惧、心配は大きかったのですが、今はそういう下がり過ぎの弊害はほとんどないです。ただ、海外ではスタチンで、主に筋肉に副作用の症状が出る方に関してこういう使い方をするのです。そうでなければ、原則毎日のんでいただくのが今の流れです。

**山内**　そうしますと、仮にLDLが60㎎/dL、50㎎/dLと、非常に下がってきた場合でも、そのまま続けていってもいいというのが、一つの原則と考えてよいのですね。

**池脇**　幾つかのエビデンスの観点からすると、治療しているわけではないのですけれども、例えば我々も生まれてすぐの臍帯血のLDLは50㎎/dLぐら

いだといわれていますし、アフリカ大陸の狩猟民族ですとか、アラスカなどのイヌイット、彼らも50～70㎎/dLぐらいなので、そのぐらいあれば十分です。また、最近の積極的な介入試験ではLDLが50㎎/dLという数字も出てきて、その安全性も示されていますので、50㎎/dLぐらいまでは大丈夫だろうと考えていただいていいと思います。

**山内**　あとはむしろ医療外での問題になってしまうのですね。

**池脇**　そうですね。そうはいっても、やはり患者さんが心配されるということであれば、その対処の方法として、質問のように、アトルバスタチン５㎎、ピタバスタチン１㎎ならば、それ以上小さい粒がないので、２日に１回、３日に１回というのは、現実的な方法だと思います。

**山内**　この場合、減らすやり方にはこういう隔日投与もあるだろうし、量自体を例えば半分に割ったり粉砕するとか、さらに少量にしていくという２通りあると思うのですが、先生のお考えでは少量にして毎日続けるほうがベターだということでしょうか。

**池脇**　錠剤を砕いて半分にするかどうかということですか。

**山内**　ないし、さらに減らしていって、場合によっては粉砕してでも、とにかく毎日一定量入れていったほうがいいという。

**池脇**　薬の効果、血行動態から考えると、やはり毎日のほうがいいと思います。アトルバスタチン、ピタバスタチンは半減期が10時間ぐらいですので、いわゆるスタンダードスタチンといわれるものは数時間ぐらいしかないのです。ですから、そういったものに対して２日に１回、３日に１回だと、２日あるいは３日のうちの一部しか効いていませんので、もし２日に１回、３日に１回でしたら、半減期がある程度長いものが必要だと思います。

**山内**　具体的に長いものとは、どのようなものなのでしょうか。

**池脇**　一番長いのは、ロスバスタチンで、だいたい20時間ぐらい。あと、スタチン以外ですと、エゼチミブは薬が腸管循環し、数日、体にとどまるので、２日に１回でもいいのではないかと思います。

**山内**　そういった薬剤に切り換えるのも一つの手であるわけですね。

**池脇**　そうですね。ロスバスタチンは一番効くスタチンですので、果たして下げ過ぎを気にされている患者さんに対して使っていいのかどうかは別にしても、薬物動態から考えると、そういったもののほうがLDLの変動も小さく抑えられるのではないかと思います。

**山内**　今のお話に出てきた変動ですが、これは血糖の世界では随分有名になりましたけれども、コレステロールも変動があるとまずいという話は出て

きているのでしょうか。

**池脇**　つい最近ですが、アトルバスタチンを使った介入試験のサブ解析で、それぞれの患者さんのLDL-Cの変動幅とイベントの関係を見ると、やはり変動幅が大きい方のほうがイベントが多かったというデータが出てきました。そういう意味では、血糖あるいは血圧と同じように考えたほうがいいのかもしれません。

**山内**　実際、かなり強い薬剤ですので、抑えるときは相当下げるけれども、抜くとリバウンドで上がることがありうるのでしょうね。

**池脇**　あると思います。どうしてLDL-Cの変動幅が大きいと心血管イベントが増えるのかという、その機序まではわかっていないのですけれども、現象としてはそういった結果が出てきました。

**山内**　最初に先生がおっしゃったように、欧米では横紋筋融解の関係で隔日とかが出てくるということですが、逆にいいますと、量を減らせば副作用は少なくなるものなのでしょうか。

**池脇**　やはり症状は、同じ薬剤であれば用量依存性、あるいはスタンダードスタチンよりもストロングスタチンのほうが出やすいという傾向はあります。

**山内**　少量をうまく使うというのもコツですね。

**池脇**　そうだと思います。

**山内**　あと、これはよく知られていますけれども、夕方から夜間にかけて投与する方法がありますが、こうしたシフトも、一つの技術になってくるのでしょうね。

**池脇**　それも半減期と関係がありまして、スタンダードスタチンで半減期が短い、初期のスタチンに関しては、夜間投与のほうが推奨されています。半減期が長いものに関しては原則どの時間帯でも変わりません。

**山内**　あとは実際に隔日投与とか、３日に１回といいますと、患者さんが忘れてしまったりすることもあるでしょうね。

**池脇**　副作用を避けるためにこういった隔日、３日に１回という方もいらっしゃいますけれども、やはりのみ忘れは多くなりますね。

**山内**　実際、コレステロールだけ高い方もいますけれども、大抵は高血圧や糖尿病を併用すると、ほかの薬剤が毎日きちっと入っていて、１剤だけ２日に１回、３日に１回というのは、かえってのみ忘れにつながるケースもありますね。

**池脇**　現実的にはそれが問題になるかもしれません。

**山内**　よくほかの薬剤ではレスポンダー、ノンレスポンダーという言い方があって、効果に個人差が随分あるのですが、この方面の薬剤にも個人差はあるのでしょうか。

**池脇**　あります。低下率というのは正規分布しないことが知られています。とてもよく効く方もいらっしゃれば、効かない方もいらっしゃるのは、スタチンに特徴的なのかどうかわかりませんけれども、以前からいわれています。

**山内**　民族差が随分あるような気もしますが、いかがでしょうか。

**池脇**　民族差に関しては、だいたいどこのデータを見てもそういう傾向があるのは事実ですので、あまりないと思います。

**山内**　アメリカなどでは随分高投与量が見られるような気がするのですが。

**池脇**　そうなのです。アトルバスタチンですと、欧米では80㎎ですから、とんでもなく大量にのむのですが、それでも下がらない方もいらっしゃるのも事実です。おそらくそういう方は、もともと細胞の中のコレステロール合成が低く抑えられている方、逆にいうとコレステロール吸収が亢進している方はあまりスタチンは効かないです。

**山内**　ちなみに、家族性のものと過食によるものは純然と分けられないケースもあるのですが、どちらのほうが効きやすいとかのデータはあるのでしょうか。

**池脇**　それはあまりないと思います。

**山内**　基本的には酵素系に関して同じような動きになってきてしまっている。

**池脇**　そうだと思います。

**山内**　そのあたりの個人差の問題がもう少し詰められていって、よりよく個々人にマッチした治療法が出てくると、本日の質問のあたりもより適切な答えが出てくるという感じですね。

**池脇**　そうですね。

**山内**　ありがとうございました。

# ノロウイルス

国立感染症研究所ウイルス第二部第一室長
**片　山　和　彦**
（聞き手　山内俊一）

**ノロウイルスについてご教示ください。**

＜千葉県勤務医＞

**山内**　ノロウイルスといいますと、イメージ的には非常に激しい嘔吐、下痢、だけども比較的すっきりといいますか、数日で急速な改善が得られる。これは一つの病態、病型としては間違いないでしょうか。

**片山**　ほぼ間違いないですね。あまり重篤になることはありません。

**山内**　この三大症状として、嘔吐と水溶性の下痢と熱があると思うのですが、このあたりは必ずそろうようなものなのでしょうか。

**片山**　いえ、違います。発熱だけで終わる方もいますし、胃腸炎症状を呈する方ももちろんいるのです。胃腸炎症状に対しても、嘔吐と下痢がセットになっているわけではなくて、下痢だけの方もいますし、嘔吐だけで済んでしまって、あとは軽い下痢みたいなかたちで、少しおなかが緩いかなぐらいで済んでしまう方もいるようです。

**山内**　極端にいうと、本当に１日ぐらいで治ってしまうケースもあるということでしょうか。

**片山**　あまり感じないケースもありますし、不顕性感染といい、症状が出ない場合もあります。感染された方がすべて発症するわけではないのです。

**山内**　例えば、午前中だけ下痢をしたとかいうケースもあるのでしょうか。

**片山**　わりと軽い感染の方はおそらくあると思います。

**山内**　むろん病院に来ないからわからないのですけれども、可能性としてはあるのですね。

**片山**　ありますね。

**山内**　ノロウイルスでよく知られているのが、症状が非常に激しいケースでも、今お話があったように、非常に短期間ですっとよくなってしまう。切

れがいいというのでしょうか、独特のものがあるのですが、これはやはりノロウイルスならではと考えてよいでしょうか。

**片山**　そうです。同じように胃腸炎を起こすウイルスはほかにもありまして、例えば有名なものでは乳幼児に激しい胃腸炎を起こすロタウイルスというのがありますけれども、これと比べますと非常に切れがいいです。だいたい２～３日で軽快する例が多いようです。ただ、小さなお子さんの場合は１週間、２週間と長引くことがあるようです。

**山内**　あっという間に治ってしまう。非常に奇異な感じもしますが、何か理由はあるのでしょうか。

**片山**　まだ推測の段階を出ないので、はっきりとは申し上げることはできませんが、私たちが予測しているところでは、ノロウイルス感受性の細胞がとても狭い範囲にしかなくて、つまり腸の表面の細胞だけといった感じです。よく分化した腸の表面の細胞にぱっと感染して、細胞が脱落してしまうと、感染する場所がなくなって、便とともに流れ出てしまうのではないかと考えています。

**山内**　非常に短期間だけ宿主にいて、それで外に出ていってしまうのですね。

**片山**　そうですね。ピークの時間はそれぞれですけれども、症状が軽快してからも、通常はだいたい２週間ぐらいはノロウイルスの排泄がありますので、体の中には少し残っているのです。

**山内**　体の中で増殖するのですね。

**片山**　少しです。ピークの時期は、例えば便１g中に１億個ぐらいの量が出るのですけれども、ピークを過ぎて症状が軽快すると、だいたい１g中に１万個以下ぐらいに急速に量が低下していきます。

**山内**　宿主に滞在する期間がそんなに短いということは、逆にいうと、このウイルスは外界でもけっこう強いウイルスと考えてよいでしょうか。

**片山**　私たちの疫学調査の結果から考えると、ヒトの体から排泄物になって一緒に出ていったものは、川に流れて、そして海に下って、二枚貝等で濃縮されることがあります。それがまたヒトの世界に戻ってきたりする。また、患者さんがいた自宅の中で、掃除機のごみの中からノロウイルスの遺伝子を検出したという調査報告があります。ノロウイルスはわりと乾燥した状態にも強いらしく、その結果、１カ月ぐらいは遺伝子が検出されるというのです。ですから、わりと長い間、外界で安定するのではないかと考えています。

**山内**　二枚貝とかそういったものの関係で口に入るので、食中毒という言い方もされますね。

**片山**　シーズンの終わりかけに二枚貝由来の食中毒が増えてくるのです。シーズンのピークは実はヒトからヒト

への感染です。ヒトの社会で患者さんが増えると、川に流れるウイルスの量が増え、そして海まで到達する量が増えて、二枚貝に乗って戻ってくるのです。

**山内**　逆にいいますと、ノロウイルスがはやっているときに貝は危ないかもしれないともいえるわけですね。

**片山**　はやった後に危ない感じですね。ピークを迎えた後に加熱せずに生食で食べると危ないことがあるかもしれないです。

**山内**　このウイルスは、先ほどのお話ですと、腸管の上皮にいるとのことでしたけれども、免疫に関してはどういうメカニズムが知られているのでしょうか。

**片山**　ノロウイルスはヒトの体にしか感染しませんので、ヒトの免疫のシステムを感染直後からずっと調べる必要があるのですが、実際にはそれは難しいことです。ですから、いまだにあまりよくわかっていないのです。

**山内**　免疫反応は存在しないと考えてよいのでしょうか。

**片山**　いやいや、免疫応答は確かに立ち上がっています。例えば血清中のIgGという抗体がありますね。実は、血液製剤の中にノロウイルスに反応するIgGが入っているのです。血液製剤の中には、いろいろな方からのIgGが濃縮されていると考えると、ヒトの体の中で免疫応答は起きていると考えられます。血液製剤を用いて、ノロウイルスを免疫沈降すると、ほとんどの遺伝子型のノロウイルスを沈降させることができます。つまり、皆さんは体の中に抗体を持っているということです。でも、血清中の抗体がウイルスのクリアランスに働いているのかどうかはわかりません。主に粘膜上に分泌されるIgAという分泌型のものがありますけれども、これが初期の感染を抑えるのに働いているのではないかと推測されています。

**山内**　免疫応答があるということは、例えばですがワクチンみたいなものも理論的にはありうるのでしょうか。

**片山**　もちろんです。今現在、実際に幾つかのメーカーが参入して、国のほうでワクチンをつくろうとしています。オリンピックイヤーぐらいの導入を念頭に置いて開発が進んでいます。

**山内**　そうしますと、かなり病態や疫学的なものが変わってくる可能性はありますね。

**片山**　そうですね。おそらく感染を完全に防ぐことはできないと思うのですけれども、症状を軽減できるようになるのではないかと思っています。

**山内**　抗体ができることから、いわゆる診断キットがありますが、これも成立していると考えてよいですね。

**片山**　そうですね。抗体ではなく、抗原を検出するキットですが。

**山内**　今、診断キットは普通に使用

できるものなのでしょうか。

**片山**　年齢に制限がありまして、3歳未満のお子さんと65歳以上の高齢者に対しては、保険適用範囲内で使用することが可能です。

**山内**　いわゆるハイリスク群と考えてよいですね。

**片山**　そうです。

**山内**　治療に関してですが、比較的短期間で治っていくということは、自然に治っていくと考えて、あまり特別な治療は要しないのですか。

**片山**　そうです。ただ、診断キットの対象に入っていらっしゃる3歳未満、65歳以上の年齢層に対しては、急速な脱水などに対するケアが必要になることがありますので、注意深く見ていただきたいと思います。

**山内**　これは外来で例えば点滴などをしてもいいという程度のものなのでしょうか。

**片山**　はい。それぐらいでよいかと思います。また、経口補水液のようなものをお勧めいただいて、取れる方は取っていただくとよいでしょう。

**山内**　最後に、新型ノロウイルスというものが出てきていますけれども、これに関して少しお話し願えますか。

**片山**　今年は、今まで人類が経験したことがない新しいかたちのものが出たのです。ウイルスの表面の蛋白質の性質がだいぶ変わっていまして、免疫応答がついていかなくなる可能性があることから、流行に対して非常に注意を呼びかけました。症状はあまり変わりません。

**山内**　比較的予後がいいということには変わりがない。

**片山**　今までと同じです。

**山内**　あまり怖がる必要はないと。

**片山**　そうです。ただ、1つだけ注意していただきたいことがありまして、今の診断キットがこの新型に対してあまり感度がよくないのです。ですから、見逃すことがあるので、臨床症状をきちんと診断していただいて、ノロウイルスが疑われる場合には、ノロウイルスに従ったアドバイスをしていただくといいかと思います。

**山内**　予防は手洗いに尽きると考えてよいでしょうか。

**片山**　そうですね。これはとても効果的です。便1g中に1億個ぐらいの量が排泄されます。いかに飛び散るかを考えていただくと、手につく量も半端な量ではないことがわかります。石けんをつけて、流水で手洗いしていただくとかなり落ちますので、それで対処していただくのがよいかと思います。

**山内**　ありがとうございました。

# 排便障害の診断と治療

慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター教授
**鈴　木　秀　和**
（聞き手　池脇克則）

**60歳女性、フラダンス講師の方が来院。１カ月前より１日10〜15回便意があって、少量ずつ排便があります。下痢、腹痛等は認めません。診断、鑑別、対処法などご教示ください。**

＜新潟県開業医＞

**池脇**　質問は60歳の女性で、１カ月前から１日10〜15回便意があり、その都度、少量の排便がある。下痢、腹痛は認めないということです。これはどう考えたらいいのでしょうか。

**鈴木**　この患者さんですが、１日10〜15回と非常に頻回に便意がある。トイレに行く回数もすごく多いので、一般的には便秘ではないと思ってしまうこともあるわけです。ところが、便秘なのだと思います。便秘の患者さんの訴えはそれぞれ様々なのですが、排便回数が少ないことを主訴にして来る患者さんはむしろ意外にも少ないのです。多くは腹部膨満感や不快感、腹痛などの腹部症状、それから便が硬くなり、踏ん張らないと出せなくなってしまう怒責、残便感、むしろ頻回の便意と、症状は様々です。

この患者さんの場合は下痢や腹痛はないと言っています。ただし、１日10〜15回という頻回便があり、毎回、便がすっきりと出きらない、つまり、残便感があるわけです。

**池脇**　正直びっくりしたのは、便秘というと何日間も便が全く出ない患者さんと理解していたのですけれども、こういうタイプの便秘もあるのですね。

**鈴木**　そうです。便秘の定義をするときに、ローマⅢ基準では残便感であったり、便回数が少ないとか多過ぎるとか、あるいは腹痛とか、幾つかの項目があり、単に回数だけでは定義しません。

**池脇**　全く出ない便秘よりも、１日に何回、何十回も便意を催してトイレ

に行かなければいけないタイプの便秘のほうがちょっと厄介ですよね。

**鈴木**　この方の場合はおそらく下痢ではない。だから、便の形はびちゃびちゃと水分が多いわけではないのです。むしろウサギの糞のようなころころした、小さい、硬い便ではないかと考えられます。もちろん、こういう病気を診るときには、一度は大腸内視鏡検査などを実施して器質的疾患（悪性腫瘍や炎症性腸疾患など）を除外することが重要です。そのうえで、機能性便秘（functional constipation）と考えるわけです。残便感が常にあるので、ついトイレに何回も行ってしまう。そういう癖がついてしまっていると思います。

**池脇**　便秘の中でも排便障害についてお聞きしたいと思うのですけれども、今先生が言われた、例えば炎症性腸疾患、あれも直腸に便はたまっていなくても便意を催すということで、似たような病態を取りうるのでしょうか。

**鈴木**　ただし、実際には便の形状が違います。炎症性腸疾患で特徴的なのは、どちらかというと下痢便、潰瘍性大腸炎などは粘血下痢便ですので、それによるしぶり腹、または大腸のしわ（ハウストラ）が消失していて、鉛管状になっているので、一気にザーッと出てしまう。どちらかというと、これは便秘というよりも、大腸炎のための水の吸収障害を伴う下痢になると思います。

**池脇**　ちょっと違いますね。さて機能性の排便障害とはどういうものなのでしょうか。

**鈴木**　診断の流れとして、一度は器質性の排便障害や便秘を起こすようなものを除外するために大腸内視鏡検査をするのが大事です。そのうえでの機能性ということになります。実は、機能性便秘というのが便秘のうちのほとんどなのです。全世界で高頻度で認められる便秘の多くはこれであり、その中に機能性便秘、あるいは、便秘型の過敏性腸症候群（IBS-C）が考えられます。さらに、先ほど申し上げました便排泄障害型便秘も分類されてきます。

**池脇**　これは頻度はどうなのでしょうか。けっこう多いのですか。

**鈴木**　便秘自体は、報告によってばらばらですけれども、だいたい人口の２～27%、1/4ぐらいではないかといわれています。ご存じのように、便秘というと若年世代では、ほとんど女性の病気です。日本では女性は男性の約２倍になります。特に50歳以下では女性が圧倒的に多く、だんだん歳を取ると男性でも多くなってきます。高齢になると性差がなくなってくるという状況です。

**池脇**　典型的な機能性便秘は特に若い女性というのがキーポイントということですね。

**鈴木**　そうですね。若い女性の便秘のほうがなかなか手強いことも多いで

すが、若い女性の便秘と高齢者の便秘はちょっと性質が異なるとも考えられます。

**池脇**　こういったことに関しては、国内外でいろいろな診断基準のようなものも制定されているのでしょうか。

**鈴木**　以前は機能性について「気のせい」などと言われていて、あまり定義されてこなかったのですが、ローマ委員会が結成され、ローマ基準で機能性消化管障害（Functional Gastrointestinal Disorders：FGIDs）について、口から肛門まで、そして小児から成人、そして高齢者まで定義されています。そのFGIDsの中に機能性腸障害があって、さらにその中に機能性便秘、または過敏性腸症候群が含まれます。

**池脇**　いわゆる機能性便秘とは、またさらに幾つかの病態に分けられるのでしょうか。

**鈴木**　機能性便秘は、大きく形態学的、あるいは機能的に説明されます。機能的なところからみますと、大腸通過時間と便の出方、排出障害の面が重要です。大腸通過時間が正常な型、normal transit typeと、結腸の通過時間が遅延している型、slow transit type、それから便排泄障害型といって、outlet obstruction type、この３つに分類されます。

**池脇**　診断には専門的な検査が必要ですか。

**鈴木**　専門的な検査といいますと、欧米では消化管シンチグラフィや放射線不透過マーカー（ジッツマーク）などを使って診ていくのですが、日本では便秘に対してこのような画像診断は一般的にはあまりされていません。結腸通過時間を必ずしも定量しないで診療が行われているのが現状です。

そうなると、実地診療の中で一番当てになるのは、便の形を患者さんに言ってもらうことが大事になります。便形状については、ブリストル便形状スケールがあり、このスケールを用いると、ある程度、患者さんとの意思疎通、下痢便なのか、硬便なのか、または、ちょうどよいバナナのようなソーセージ状の便なのかがわかるのです。

**池脇**　そういう意味では、この質問の患者さんはどういうタイプが当てはまるのでしょうか。

**鈴木**　少なくともslow transit typeではありません。結腸通過時間は遅延していないと思います。排便回数は１日に10～15回もあるのですから、normal transit typeの中で残便感を訴える、または便排泄困難感を訴えるタイプの人だと思います。この方は腹痛はないのですが、慢性機能性便秘の過半数はnormal transit typeで、その多くは今回の患者さんのように便排出障害型、outlet obstruction typeという、肛門に近い出口のところにきている便がうまく出せないという症状を合併していることが多いわけです。

**池脇**　便秘は便が硬いと思っていたのですが、必ずしもそうではない。

**鈴木**　必ずしも硬いだけではないのです。最後のところまできているのに、うまく出せないということがあって、直腸のコンプライアンスが増加したり、知覚閾値が高くなっていることが問題です。

この患者さんは、ダイエット目的で食事量を少々減らしてしまったり、低残渣の食事にしてしまって、便の塊の大きさを小さくしてしまっているのかもしれません。こういうのが便容積の減少による排便障害につながっていく可能性があるのではないかと思います。

**池脇**　こういう方に対してどう対処していくのか、教えてください。

**鈴木**　今回の患者さんはフラダンスの先生ということで、おそらく食事量や体形とかに関心が高い方だと思うのです。そうすると、ダイエット目的などで食事を減らしたり、低残渣食を積極的に摂っている可能性があります。こういうタイプの患者さんにはむしろ食物繊維、食物残渣の多いものを摂っていただいて、便をやわらかく、かつ大きさとしてはある程度大きい便にするという方針をとるべきだと思います。

**池脇**　食事に関しては、先生の言われた指導が大事だということはわかりました。便秘というとマグネシウム製剤と思っていましたけれども、今ちょっと問題が出てきたと聞いていますが。

**鈴木**　おっしゃるとおりで、マグネシウム製剤は腎機能が悪くなければ、これまで非常に多くの便秘患者さんに使われてきましたが、高齢者では、CKD（Chronic kidney disease）などにより腎機能も低下してきますし、高マグネシウム血症のリスクも最近報告されるようになってきて、ある意味、社会的問題になっていると思います。そうすると、これまで通りにはマグネシウム製剤を使いづらいということになります。

もう一つは、センナ・センノシドを中心とした刺激性下剤ですが、こういうタイプの方は刺激性下剤の乱用の癖をつけてしまうと、さらに直腸のコンプライアンスが増加してしまうのでよくない。知覚の閾値が上がってしまうので、さらに排便障害がひどくなる可能性があります。

**池脇**　そういう意味では、最近新薬が出たと聞いていますけれども。

**鈴木**　2012年からわが国の市場に出ているクロライドチャネルアクチベーター、ルビプロストンという薬があります。これはプロスタグランジンE１の誘導体である脂肪酸の一種ですが、腸管の上皮細胞表面の２型クロライドチャネル（CLC-２）へのアゴニスト作用により、腸管よりクロライドの豊富な分泌を促進し、便の膨化をもたらすとともにその便の輸送も促します。排便回数の改善は数日で、腹部症状は

１週間程度で改善するといわれており、主な副作用は嘔気と効き過ぎによる下痢、あるいは頭痛です。嘔気対策には、食後の服用を徹底することが重要です。

**池脇**　今回の症例以外のほかの一般的な便秘に関しても、こういった薬は効果があると期待してよいのでしょうか。

**鈴木**　そうですね。ただし、比較的若い女性の便秘の場合はあまり奏効しないこともあります。ダイエットを厳しくやっているような方の場合は、ある程度食事量を安定させてから、薬剤で調節していくことが大事です。その食事療法をしっかりとやっていないと、むしろルビプロストンでは、あまりにも空っぽの腸管をいきなり膨脹させてしまい、嘔気が起こってくるわけです。ある程度ボリュームとしてしっかり食べたあとにルビプロストンを服用していただくことが非常に重要です。

**池脇**　便秘の治療は、薬だけではなくて、食事を含めたライフスタイルの指導が重要だということですね。

**鈴木**　おっしゃるとおりです。

**池脇**　ありがとうございました。

# 大腸癌の集学的治療のup-date

明和病院副院長
**柳　　秀　憲**
（聞き手　池脇克則）

**大腸癌の集学的治療のup-dateについてご教示ください。**
＜千葉県勤務医＞

**池脇**　大腸癌の集学的治療のup-date、大腸癌に対する治療ということですけれども、大腸癌が増えて、今、大腸癌が癌の中では一番多いと記憶していますが、正しいですか。

**柳**　確かに非常な勢いで増えています。特に女性で増えています。

**池脇**　男性では大腸癌が一番多いのは本当なのですね。

**柳**　はい。

**池脇**　女性でもおそらく乳癌の次ぐらいですか。

**柳**　女性の場合は結腸癌が一番が多くなるというのは見えています。

**池脇**　そういう意味では、癌の中でも横ばいのものもあれば、大腸癌のように急速に増えているものもある。これは何か理由があるのでしょうか。

**柳**　やはり食事や環境が欧米化している中で、欧米と同様の傾向で、日本でも大腸癌が増えていくのは当然の成り行きかなと思います。

**池脇**　癌のリスクというと喫煙が一般的ですが、今言われた食生活、私は動脈硬化を専門にしているのですけれども、動脈硬化のリスクとかぶっているようなところがありますね。例えば肉を食べるとか、食物繊維が少ないとか、それがどうして大腸癌を誘発するのか。メカニズムはわかっているのですか。

**柳**　まだはっきりわかっているわけではないのですが、大腸粘膜に対して非常に有害な物質が生成されて、それが作用するのはまず間違いないと思います。

**池脇**　患者さんの数が増えているわけですが、健診での便潜血検査が普及して、そこで見つかる例も増えているのではないでしょうか。

**柳**　自分の身を守るためには毎年、便潜血検査を受けていただくことが大事です。

**池脇**　先生は外科医として大腸癌の治療にかかわっていますが、当然ほかの癌と同じようにステージがあると思うのですけれども、大腸癌の場合はどうなっているのでしょうか。

**柳**　ほかの癌も一緒ですけれども、大腸癌は１～４期まであります。普通の癌であれば、４期というと末期に当たるわけですけれども、大腸癌の場合には治療を工夫することによってかなり治癒まで持っていける症例を増やせることが最近わかってきまして、単に４期という概念です。ですから、通常であれば４期の癌というのは諦めがちになるのですけれども、我々は積極的な治療対象にしています。

**池脇**　そこが今回の集学的治療ということになると思うのですけれども、もう一度確認しますと、４期は、今先生が言われたように、遠隔の転移があるという症例ですね。３期も若干周辺に癌が広がっている状況ですか。

**柳**　そうですね。

**池脇**　１期と２期は、基本的にはそこにとどまっているということなので、場合によっては内視鏡的な手術で何とか完治まで持っていけるステージなのですね。

**柳**　そうですね。１期と２期に関しては、外科医の腕の見せどころといいますか、ほかの科の先生の手を煩わせずに、外科医のみで治療がされる。それから消化管の内視鏡医で治療される場合が多いです。

**池脇**　それがおそらく集学的治療という意味にも関連してくると思うのですけれども、改めて治療の前に、「集学的」を入れることが意味するものは何なのでしょう。

**柳**　外科医の立場からすると、過去100年近く、外科医の力だけではどうしようもなかった症例が、昨今、ほかの治療方法が非常に進みまして、それらの治療を利用することで飛躍的に患者さんの生命予後を延ばすことができるようになってきました。つまり、外科の手術プラスほかの治療法を加える、それを集学的治療というのですけれども、これを行うことによって助かる患者さんがたくさん出てきたのです。

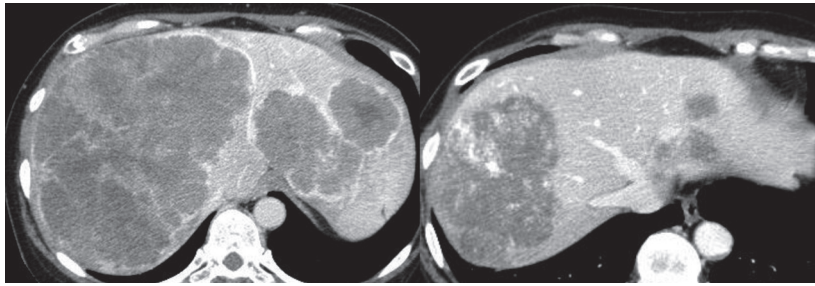
**池脇**　具体的には外科の手術プラス何が加わったのでしょうか。

**柳**　治療法の三種の神器といわれるものが、外科の手術に加えて、抗癌剤治療、すなわち化学療法、それと放射線治療、この３つが非常に重要なファクターとなります。

**池脇**　抗癌剤でも放射線でも、以前からあったのだと思うのです。今こうやって先生の言う集学的な治療によって、以前は手遅れのようなものも助かるようになった。おそらく先生方の手術のテクニック、腕がよくなったのも

**写真**

直腸癌切除不能同時性肝転移症例に対する細胞傷害性化学療法＋
分子標的治療薬による治療の著効例　（40歳代　女性）



初診時　　治療開始５カ月後

40歳代女性の直腸癌切除不能同時性肝転移症例に対して、FOLFOX６＋抗VEGF抗体、FOLFIRI＋抗EGFR抗体にて５カ月間治療を行い、切除可能となったため、このあと、計画的二期分割肝切除、直腸癌切除（腹腔鏡下超低位前方切除術）を行った。治療開始後６年４カ月非胆癌生存中である。

あるのだと思いますけれども、それ以外の要素は何なのでしょう。

**柳**　一番大きなファクターは抗癌剤の治療が進んだことです。非常に強力な治療。細胞傷害性の以前からある抗癌剤だけではなくて、分子標的治療薬といわれるものを併用することによって非常に効果が出るようになってきました。

**池脇**　大腸癌は手術がメインで、化学療法、抗癌剤というのは再発予防のためだと思っていましたが、先生の意味しているのはおそらく手術の前に抗癌剤、ということですか。

**柳**　大腸癌の診断時に全く手術できないものが、昨今の化学療法を行うことで外科医が関与できる、手術できるまでになる症例が非常に多くなっています。代表的な１例を供覧します（**写真**）。

**池脇**　そういう意味なのですね。それは以前からある抗癌剤ではなくて、新規の抗癌剤が登場したということなのでしょうか。

**柳**　そうですね。1990年以降、数々開発されたものです。

**池脇**　そういったものに関しては、いろいろなものの組み合わせの中で、例えばこういうものが先生が言われたような効果が発揮できるといった、エビデンスがだいぶ積み上げられてきたのでしょうか。

**柳**　この10年、15年でかなり積み上げられていますので、我々はそれを利用させていただく立場にあります。

**池脇**　もう一つ、抗癌剤の中でも最近は分子標的薬なるものもあって、大腸癌の領域でもそういったものが使われているのでしょうか。

**柳**　大腸癌では現在、主に２種類、抗VEGF抗体と抗EGFR抗体が使われています。

**池脇**　いわゆる抗癌剤の通常のものと、そういった分子標的薬の役割とは、ちょっと違うのでしょうか。

**柳**　通常ある抗癌剤の力を長引かせる、あるいはより強力にする。それと、非常に速いスピードで小さくすることができるようになったので、外科が関与できる立場になってきたことです。

**池脇**　先生自身は大腸外科医として手術を担当する。当然抗癌剤だとか、そちらは専門の方が入ってくるのですね。

**柳**　現在、どんどん分業化して、専門性が高まっているのですけれども、ここで気をつけなければいけないのは、それぞれの分野で独立していくと、今言っている集学的治療のタイミングを逸する可能性が出てくるので、常に外科医と腫瘍内科医の関係を密にしておくのが大事だと思います。

**池脇**　どちらがメインというよりも、対等な立場で、密接に連携しながら、患者さんの長期の治療計画を立てていく。外科も、例えば肝転移、肺転移があるとなると、肝臓や呼吸器外科の先生も入ってこないといけないですね。

**柳**　それぞれの外科の手技が非常に専門性が高いので、大腸専門医だけではとても解決できなくて、常にリアルタイムに呼吸器外科医なり肝臓外科医と連絡を取り合える関係が大事かと思います。

**池脇**　外科医がメスを振るえる状態にするために、抗癌剤で腫瘍を外科的に取れるような状況にするのが前提ということですね。

**柳**　そうですね。初めから取れるものはいいのですけれども、取れないもの、取りにくいものに関してそれをやっていただくのは非常に重要なことです。

**池脇**　以前でしたら、４期というと、先生も、家族も、本人も諦めてしまう。緩和的な治療になってしまう。それが今、そういう集学的治療で、具体的にはどの程度治療成績が変わっているのでしょうか。

**柳**　以前であれば５カ月しかもたなかった命が、今、通常に抗癌剤をやるだけでも30カ月を超えるまでになっているのですけれども、さらに外科医の手が加わって、「体の中から癌細胞がなくなりましたね、消えましたね」という言葉が出た瞬間に、40～50％の５年生存率が得られます。延命ではなくて、５年生存率が得られるようになっ

ています。

**池脇**　ぜひそういった集学的な治療が日本全国に広がってほしいのですけれども、現実的にはまだ途上というところでしょうか。

**柳**　今、それぞれの治療の専門性を高めている状態で、それぞれがどう密接に連絡していくかを模索している状態で、それがキャンサーボードといわれる状態なのでしょうけれども、これからもまだ模索の状態は続くかもしれません。

**池脇**　どうもありがとうございました。

# 抗核抗体

東京女子医科大学リウマチ科臨床教授
**川　口　鎮　司**
（聞き手　池田志孝）

**抗核抗体についてご教示ください。**

**健常者の10〜20%で、陽性（通常80倍以下）を示し、疾患標識自己抗体の検出はないといわれているようです。今般、膠原病等自己免疫疾患が示唆されない症例で640倍の上昇を認めました。**

**1．79歳女性で両下肢のしびれで神経内科での検査上特変なく、検血上、唯一抗核抗体640倍を指摘され、３年後当方での再検上も同値を得ました。疾患標識自己抗体は認めません。**

**2．76歳男性で抗菌薬やステロイド無効の肺炎で、培検上肺粘液産生性肺がんの病理診断を得ましたが、臨床検査では抗核抗体640倍を示していました。自己免疫疾患を疑うような所見は得られていません。**

＜大阪府開業医＞

**池田**　まず抗核抗体、これは有名な検査ですけれども、実際、技術的にはどういうことが行われるのでしょうか。

**川口**　以前ですと、ヒト以外の細胞を用いて、その細胞の核に結合するような抗体、IgGがヒトの体の血液中にあるかどうか、そういう検査だったのです。非常に感度が悪い検査が行われていました。

ただ、これは膠原病で非常に特異性の高い検査だということが50年以上前からわかってきました。その後、いろいろ改良されて、今では蛍光抗体法という方法が主流です。その方法ですと、HEp２細胞という非常に核が大きな細胞を用いて行われます。核が非常に大きいものですから、判定が容易になります。

しかも、核の中にはいろいろな蛋白質があります。それは核小体に集まりやすいもの、あるいはまんべんなく核の中にあるもの、あるいは非常に細か

く点状にぽつぽつとあるようなもの、どの蛋白に対しての抗体なのかが蛍光抗体法だとよくわかります。

ですから、抗核抗体、一般の内科の先生方が測定、オーダーすると、抗核抗体が何倍で陽性で、どういうパターンなのか。homogeneous型とかspeckled型とか、そういうパターンで返ってくることがあると思います。それが重要で、膠原病に出ている抗核抗体なのか、そうではないのかも推測できると思っています。

ただ、感度、特異度という問題が非常に重要なのですが、抗核抗体は、一般健常人であったとしても、おそらく５％ぐらいに陽性と判定されます。これは昔からいわれていることで、今、80倍、あるいは人によると160倍までは正常だという先生もいるのですが、だいたい80倍で切ると、健常人20人に１人は出ます。

**池田**　多いですね。

**川口**　けっこう多いのです。ですから、健康診断、人間ドックなどで抗核抗体という項目があると、陽性になって、心配されてうちの大学にみえる方は時々いらっしゃいます。

**池田**　技術的にはおそらくスライドグラスの上でHEp２細胞を培養する。

**川口**　そうですね。プレパラートの上に置いて。

**池田**　希釈した血清をかけて、どこで蛍光標識が消えるかですね。

**川口**　そういうことです。

**池田**　ということは、判定者によるタイターの差異はあるのでしょうか。

**川口**　そのとおりだと思います。違う病院で違う検査会社にオーダーして、例えば640倍です、抗核抗体陽性です、心配ですといって、うちに来られます。うちの提出する検査会社は非常に慣れていて毎日100検体ぐらい出しますので、熟練者がやってくれるようになっていますが、そうしたら全く陰性だった。そういうことは普通に起きうると思っています。逆のこともあります。ほかの病院で「陰性です」と言われた方が、うちで測ってみたら陽性だったということもあります。ですから、判定者によって少しデータが違ってくる、煩雑な検査ということはいえると思います。

10年ぐらい前にELISA法という方法で、一般的に誰でも測定できる方法が開発されたのですが、これが日常あまり使われていない理由は、非常に感度がよくなってしまって、陽性者がすごく増えてしまった。どこで切ればいいかが非常に難しいのですが、あまり高い値で切ってしまうと、今度は陽性の人が外れてしまう。ですから、感度、特異度の問題で、ELISA法はあまり使われていません。今後、誰がやってもきちんとしたデータが出てくる方法が開発されれば、一番いいかと思っています。

**池田**　ELISA法からまた蛍光抗体、間接に戻ってきたのですね。そして、技術的な面があって、なかなかタイタリングの解釈も難しいとのことですけれども、次に、先生のところに「抗核抗体陽性です」と紹介でこられて、ほかの標識抗体、抗DNA抗体等が陰性である場合は、そこで検査は追加されるのでしょうか。

**川口**　一般の先生のところでも最近、抗核抗体陽性ですと、いろいろな抗体を出していて、こういう抗体を測ったのだけれども、全部陰性だった。この人は本当に膠原病なのかという紹介は毎日必ず１人はいらっしゃいます。そういう方がいらっしゃった場合に、どういう方法で抗核抗体を測ったかによって、抗核抗体陽性の意味が変わってきます。

先ほどの蛍光抗体法で測れば、パターンがわかるのです。homogeneousというパターンであれば、対応抗原は二本鎖DNAやヒストンであって、全身性エリテマトーデスのときに出てくる抗体ですが、それ以外はまずあり得ない。speckledというパターンで出てきたら、今、先生がご指摘された有名なSm抗体も全身性エリテマトーデスでの抗体ですが、あとはRNP抗体や、強皮症で出てくるようなScl70抗体など、幾つかあるのです。それを全部測ろうとすると、10～15個になってしまって、これは保険の問題でも、同時に測るのは無理だと思います。

ですから、どういうパターンで、予測される抗体はどういう抗体なのかということまで頭に入っていれば検査しやすいのですが、それはなかなか難しいと思います。抗核抗体が陽性で、幾つか測ってみたのだけれども陰性だという場合、この人が本当に膠原病かどうかは、臨床症状も踏まえて、一度専門医に送っていただくことが一番いいのかと思います。

**池田**　抗核抗体のパターンで調べるべきで、やたらと測っても何の意味もないということですね。

**川口**　そう思っています。

**池田**　そこで決め手になるのは、何か症状がないかということですけれども、例えばレイノー症状など、何かの関節症状がある場合は、標識抗体がなくても、あとで連続して抗核抗体を調べたりすることになるのでしょうか。

**川口**　一番多い初発症状は関節炎、関節が痛い、関節リウマチと間違えるような所見があったり、今先生から指摘いただいたレイノー現象という、ちょっと寒いところに行くと手が真っ白になって感覚がなくなってしまい、10分、20分たつと、また戻る、血管の攣縮が起きるような所見だと思います。

以前は教科書に全身性エリテマトーデスでは顔が蝶形紅斑、チョウチョウが飛んでいるような形の紅斑になるとありましたが、今、ほとんど見ないで

す。というのは、昔より日本も紫外線を浴びない女性が増えてきたこともあるのかもしれませんが、蝶形紅斑は非常に珍しいです。蝶形紅斑があれば全身性エリテマトーデスで、診断は容易だと思いますが、そこまでの症状はないです。

ですから関節が痛かったり、手が冷たくなったり、ちょっと感覚が変であったり、血液検査をしたら肝臓が悪い、あるいは白血球が下がっている、血小板がすごく少ないというような所見があったうえに抗核抗体陽性でしたら、できれば我々膠原病内科医に紹介していただくのが重要なのかと思います。

**池田**　逆に、症状がなくて抗核抗体陽性の方はどのような頻度でフォローアップするのでしょうか。

**川口**　全体で言いますと、80倍のところで切りますと、先ほど言いましたとおり５％、20人に１人は日本人において陽性です。

ただ、年齢とともに陽性率は上がってきます。50歳以上ですと、約10人に１人は陽性になってきますので、高校生の女子が640倍が出ていることと、70歳の女性が640倍出ていることは全く意味が違います。高校生であれば５％どころではなく、１％とか、100人、200人測って、１人出るか出ないかです。その場合に陽性でしたら、若い女性ですので、しばらくの間は１年に１回ぐらい、症状がなくてもフォローアップしてもいいかと思います。

一方、50歳を超えた方で、たまたま測って640倍。しかも症状は全くないというような方の場合は、僕は「全く問題ありませんからご安心ください。何か症状が出てきましたら、また来てください」と、フォローアップすることは基本的にありません。

**池田**　質問ですと、79歳・女性、76歳・男性ですので、症状がなければ、そのままにしておいても大丈夫ということになるのですね。

**川口**　そうですね。もしもやっていただけるのであれば、特異抗体を幾つか測っていただいて、もしも陽性が出るようであれば、症状がなくても、膠原病内科に紹介していただければいいと思います。この質問ですと、特異的な自己抗体もやってみたけれども、出ていなかった。それであれば、あとはフォローアップでいいのではないかと思います。

**池田**　先ほどいったん抗核抗体が陽性になって、それが年齢とともに増えるということは、抗核抗体が陽性になった方は終生陽性のままなのでしょうか。

**川口**　そうだと思います。治療をしないで消えた方は、私も今まで１人も見ていません。免疫抑制剤のような治療をするとか、ほかのことで免疫抑制剤の治療をした、抗がん剤の治療をした。そういうことをすれば抗核抗体が

陰性になる方もいると思います。そうでなければ、基本的には消えることはまずないかと思います。

**池田**　今度全く逆の見方をしまして、いわゆる膠原病の患者さんで抗核抗体が陰性の方はけっこういらっしゃるのでしょうか。

**川口**　古典的な膠原病というのは、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、あるいは筋炎といった病気です。そういう病気においては抗核抗体は基本的には陽性。筋炎は抗細胞質抗体が出てくるので、抗核抗体陰性の方が多いといわれています。あと重要なのは血管炎症候群、有名なものでは高安病とか、結節性多発動脈炎とか、今ですとANCA関連血管炎というのもあります。これは一切抗核抗体は陰性です。もちろん出てもいいのですが、基本的には出ません。

今言いましたとおり、ANCA、抗好中球細胞質抗体という細胞質抗体が出てきますので、抗核抗体は陰性です。ですから、血管炎を疑うときには抗核抗体が陰性であったとしても、膠原病の可能性がある。そうすると、血管炎の症状は何か。皮疹がすごく華々しく出る。CRPという炎症反応が非常に高くなる。だけど、調べてみたけれども、感染症もなければ、ほかの病気も考えられない。熱が出て、体重はどんどん下がっていく。がんもないということになれば、やはり血管炎を疑って膠原病内科に紹介いただくのも非常に重要なことかと思っています。

**池田**　そういう意味では、症状があることが大切で、抗核抗体のあるなしでは一般的には言えないのですね。

**川口**　おっしゃるとおりだと思います。

**池田**　最近のいろいろな健診とか、いろいろな技術が進みますと、そういった治療の必要がない、あるいはさらなる検査も必要がない方も全部含まれてきますので、そういう方を先生のところに紹介する、ちょっと疑問があれば専門家に紹介する、というのは、もともと抗核抗体の検査法の技術自体が、判定者も含めてなかなか複雑なので、専門家にお願いしたほうがいいということですね。

**川口**　そうですね。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 水腎症

慶應義塾大学泌尿器科学教授
**大　家　基　嗣**
（聞き手　山内俊一）

**水腎症の予後と治療法についてご教示ください。**

＜千葉県勤務医＞

**山内**　水腎症といいますと、我々ですと、結石の重症化みたいなイメージが強いのですが、実際にはどんなものなのでしょうか。

**大家**　水腎症というのは病名ではなく、病態を表しています。腎臓というのは、お小水をつくる腎実質の部分と、それがたまる腎盂という部分に分かれます。そして、お小水は腎盂から尿管に移行して、膀胱にたまってきます。膀胱が収縮することによって尿道からお小水が出るのですけれども、腎盂が膨れ上がって風船のように見える病態を水腎症といいます。ですから、病名ではなくて病態を示しているのであって、水腎症が見られたときは、原因の病気が何かを探さなければなりません。

**山内**　原因疾患はたくさんあるのでしょうか。

**大家**　非常にたくさんあります。

**山内**　普通に理解されているよりもはるかに多くの疾患が絡んでくるのですね。

**大家**　そうです。頻度から言いますと、尿管結石とか、あとは怖い病気なのですけれども、腎盂や尿管にできるがんがありますし、場合によっては、がんが浸潤してきて尿管をふさいでしまい、水腎症になる場合もあります。これは子宮頸がんが多いです。

**山内**　そうしますと、泌尿器の専門家の先生が水腎症を見られた場合、どうやって鑑別していくかから始まるのですね。

**大家**　そうなのです。泌尿器科医の腕の見せどころでもあるのです。疾患がいっぱいありますので、まずどこに原因があるかを見つけていかなければなりません。

ポイントとしては、水腎症は尿路の

閉塞であると置き換える必要があります。尿は、お小水が腎臓でできて、腎盂にたまって、尿管を通って膀胱に注ぎ込んで、そして尿道から出ます。この全体を尿路というのですけれども、そのどこかに通過障害がある。その結果として水腎症が見られるのです。これをまず理解しなければなりません。原因は腎盂の場合も、尿管の場合も、膀胱の場合も、尿道の場合も、すべてに可能性があるのです。

**山内**　膀胱のような下部尿路が原因でもくるのですね。

**大家**　そうです。下部尿路と上部尿路はどこで分けるかというと、尿管口で分けます。尿管と膀胱の接続部を尿管口というのですけれども、ここよりも上部だと上部尿路、ここ以下、つまり膀胱、前立腺、尿道が下部尿路です。下部尿路に通過障害があると、水腎症は右の腎臓も左の腎臓もくるのです。

**山内**　確かにそうですね。

**大家**　考えてみると簡単です。ですから、両側の水腎症を見た場合は、我々は下部尿路障害がないかどうかを見るのです。下部尿路障害として一番多いのは神経因性膀胱という病態で、お小水が常に出きらない。これは前立腺肥大における尿閉の場合にも起こってくる病態なのです。常にお小水が膀胱にたまって、ぱんぱんになっていても、慢性的に起こったために、ご本人はそんなに苦しくなく経過している場合があります。両側に水腎症がきています。

**山内**　神経因性膀胱でもきてしまうのですね。

**大家**　きてしまいます。

**山内**　本当にいろいろな病気が混ざってくるのですね。

**大家**　はい。

**山内**　上部で多いのは、どんなものでしょうか。

**大家**　上部の場合は通常、片側です。我々はどう考えているかというと、内因性か外因性かを区別します。内因性では、そもそもお小水が流れてくる腎盂、尿管の中の部分が詰まっている場合、先ほどお話しした結石が一番多く、あと尿管にできたがんなどがあります。内因性では中が詰まるのです。

ところが、先ほどの子宮頸がんにおける閉塞とは、尿管自身は何も悪くはないのです。がんが尿管にまで浸潤して、尿管にお小水が通らない状態です。子宮頸がん、あるいは大腸がんで頻度が高いです。これは外因性です。

**山内**　やはり多いのは結石ですね。

**大家**　もともと結石とは腎臓でできるのですけれども、それが落ちてくるのです。そして、尿管はおしっこが通る細い管ですから、そこに詰まってしまう。そうすると、尿が通過障害を起こして腎臓が腫れる、これが水腎症の原因として多いものです。

**山内**　結石は比較的我々、おなじみではありますが、あまり痛みはないも

のなのでしょうか。

**大家**　患者さんによく話している内容のひとつに、石の大きさと痛みの関係があります。患者さんはつらいけれども、痛い石は動いている証拠で小さい石が多いのです。そのうち飲水によって出ていってしまう。ところが、痛くなくて自覚症状がなく、健康診断で見つかってくるような石は大きな石が多く、完全に閉塞している場合が多い。ずっと長い間、見つからずに経過しているので、腎臓の機能が悪くなっているのです。

**山内**　痛みがないのですか。

**大家**　痛みがない石は要注意です。痛みがない石のほうが、患者さんにとっては楽かもしれないけれども、見つかったときには腎臓の機能が悪くなっている方が多いです。

**山内**　石の大きさとか何かが絡むのでしょうか。

**大家**　そうです。石の大きさが、通常５㎜程度までですと出ることが多いのですけれども、それ以上のものが詰まって、症状がなく経過してしまうと、なかなか自然に排石、つまり体の外に出るのが難しいです。

**山内**　それにしても、腎盂のあたりはあまり痛覚が発達していないのでしょうね。

**大家**　いや、痛覚は発達しているのです。ところが、不思議と気がつかずに経過されている人がいます。

**山内**　今までのお話ですと、大人の病気という感じがするのですが、お子さんにはあまり多くないのでしょうか。

**大家**　現在では水腎症がお母さんのおなかの中にいるときに見つかることもあります。先ほどから話が出ている腎盂と尿管の移行する部分が生まれつき狭い方がいるのです。先天性の水腎症という病態です。経過を見て乳児のときに手術する場合もありますし、重症の場合は新生児で処置をする場合もあります。

**山内**　そうしますと、原因が様々で、例えば石もあるけれども、がんもあるということから、原因疾患によっても予後は大きく違うのですね。

**大家**　はい。ですから、予後がどうだということはいえないのです。

**山内**　頻度としては、最近は例えばいろいろな人間ドックなどで超音波が普及していますから、比較的増えてきているのでしょうか。

**大家**　健康診断で腹部超音波検査を受けていただくと、肝臓も膵臓も、そして腎臓もみていただけるので、非常に情報が多いのです。水腎症の診断は容易です。

**山内**　実際、比較的多いものなのでしょうか。

**大家**　多いです。人間ドックを受けられて我々の泌尿器科に患者さんが紹介される病態としては多いものの一つといえます。

**山内**　予後は原因疾患にもよるのでしょうけれども、一般的によく見られる、石からくるような水腎症の予後はいかがなものなのでしょうか。

**大家**　先ほども言いましたように、完全に詰まって時間が経っているものは予後が悪いです。

**山内**　通過障害を取ってもですか。

**大家**　腎臓はいったん悪くなった機能は元に戻りません。しかし、急性期ですと戻ります。一時的に詰まっていても、例えば石を砕く手術をすれば戻りますが、経過が長いと腎機能は戻らないといえます。

**山内**　結石の方だけに限っての話になるかもしれませんが、例えば結石を頻回に起こすような方というのは、ある程度は定期的なチェックが必要なのでしょうか。

**大家**　結石は、一生の間、1回だけで済む方のほうが少ないので、やはり定期的にみてもらうことが大事かと思います。

**山内**　年に1回ぐらいの超音波が勧められるということですね。

**大家**　泌尿器科にかかっていると、先生がしっかり1年に一度はみると思います。

**山内**　どうもありがとうございました。

# 乳幼児の便秘

順天堂大学病院管理学教授
**小　林　弘　幸**
（聞き手　山内俊一）

**乳幼児の便秘対策についてご教示ください。**
**1．浣腸は便通がつくまで毎日行ってもよいのでしょうか。**
**2．便秘４日目に下剤を投与して排便がない場合に、浣腸を行ってもよいのでしょうか。**
**3．乳児に対しては、おなかのマッサージ、綿棒の肛門刺激等は効果があるのでしょうか。効果がない場合は、冷たい牛乳は何カ月から行ってもよいのでしょうか。**

＜千葉県開業医＞

**山内**　まず、乳幼児の便秘というのはそもそも多いものなのでしょうか。

**小林**　多いですね。最近では、食生活というよりも、お母さんたちの生活環境が忙しくなったり、スキンシップの時間が短かったりとか、預けられて環境が変わったりとか、そういうこともあったりするので、外来などでは多く見られる疾患の一つです。

**山内**　ストレス的なものも絡む。

**小林**　ありますね。

**山内**　それ以外に、器質的といいますか、体の構造上の問題で出やすいものもあるのですね。

**小林**　乳幼児の慢性便秘を見たときに見落としてはいけない疾患が幾つかあります。一つはヒルシュスプルング病という病気です。これは先天性の、神経細胞が腸になくて、蠕動運動が全く起こらないもので、手術しか治す方法はないのです。もう一つは腹腔内に腫瘍があるときです。まれなのですが、腹腔内に腫瘍ができていて、それが腸を圧迫して便秘になるパターンがあります。この２つは見逃すと絶対にお子さんが苦労するパターンです。

あとは肛門の問題で、肛門がもともと狭いお子さんがいらっしゃるのです。

これは多いです。ものすごく肛門が狭いと、排便をしようと思っても、なかなか出ない。そのうちにだんだんと便が直腸に停留して、どんどん水分を吸収されて便が硬くなりますから、排便するときに痛みを感じるのです。肛門が切れて、切れ痔とか裂肛とかの状態になる。そうなってしまうと、恐怖で排便を一切しなくなってしまうのです。

ですから、肛門の締まりぐあいとかはチェックされておいたほうがよいです。簡単にはいきませんけれども、今の時代、麻酔も安全になっていますから、案外と肛門が狭いお子さんは全身麻酔をかけて肛門をちょっと広げてあげるのです。お子さんは痛みも感じませんし、広げてからは排便がスムーズになります。そうすると排便に対しての恐怖心がなくなるので、トイレにも行くようになるし、逆にいえば、おむつの中でも排便が自由にできる状況になります。

**山内**　ただ、肛門が狭いというのは、ある程度生理的範囲内を少し超えた程度で、比較的よく見られるわけですね。

**小林**　そうです。

**山内**　それに比べると、先ほどの２つの疾患群はけっこう大きなものなのですけれども、頻度としてはどうなのでしょうか。

**小林**　ヒルシュスプルング病だけは、かなり特殊な診断を要するものですから、専門の小児病院とか大学病院クラスでないと、なかなか診断がつかない。5,000～１万人に１人ぐらいの割合でいますが、なかなか診断が難しいのです。組織検査などになってきますので。ただ、おなかの中に腫瘍があるようなケースは、お子さんのおなかはやわらかいですから、上から触るとわかるときがあるのです。そういうものがおなかの中にあったりして圧迫しているケースは、我々、外科をやっていると、よく見るケースです。その２つだけは診断として除外しておくのが重要だと思います。

**山内**　おなかが張っていたり、異常に膨れていたりすることもあるとみてよいでしょうか。

**小林**　そうですね。浣腸だけでしか排便ができないと思います。一般の自排便ではなくて。ただ、ずっと見ていると、普通の慢性便秘のお子さんとは、ちょっとおなかの張りも違います。

**山内**　一般の慢性便秘の話にまた戻しますが、親御さんですと一番心配なのは腸閉塞に結びつくのではないかということです。これは医師でも心配かもしれませんが、いかがでしょうか。

**小林**　ほとんどないですね。25年、外科をやっていて、便秘でイレウスになってくるお子さんは１例あったかどうかぐらいで、まずそういう心配はいらないと思います。

**山内**　この質問の対策についてですが、若干順不同となりますが、おなか

のマッサージ、綿棒の肛門刺激等は効果があるのでしょうか。効果がない場合は、冷たい牛乳はどうなのでしょうかという質問です。いかがでしょうか。

**小林**　まず牛乳はほとんど効果がないです。それよりは、おなかのマッサージとか、綿棒の肛門刺激は効果があります。ただし、綿棒だとちょっと危ないです。肛門が小さいものですから、よくお母さんたちがつついたりして、直腸の中の粘膜を傷つけたりするときがあるのです。お子さんの腸は薄いので、中には、綿棒で突き破ることもあるので、僕たちもあまり綿棒は勧めていないです。

代わりにどうするかというと、スポイトを買ってきて、冷水を肛門のところにピュッとかけるのです。いわゆるウォシュレットと同じ感覚で、今、高齢の方もトイレをするときにウォシュレットで出すという方が多いのです。肛門反射が起きますので、すごく効果的です。

**山内**　そういったものを最初に試みるのも手ではあるのですね。

**小林**　かなり効果的だと思います。おなかのマッサージも、いたずらにするのではなくて、よく「の」の字というのですけれども、回盲部から上行結腸、横行結腸、下行結腸の順にマッサージをしてあげることです。小さいお子さんの便秘の場合は、ほとんど便が上から触れます。触れない便秘は大した便秘ではないです。ほとんどのお子さんについて、便塊として触れますから、そこを優しくなでるように、あまり力を入れると本人が不快になって、また、腸も薄かったりして危ないですから、優しくマッサージをしてあげるくらいならいいと思います。

**山内**　そのあたりの機械的刺激は少しコツがいるのかもしれませんが、医療サイドとして薬は使用する価値があるのでしょうか。

**小林**　あります。まず最初は整腸剤だけ出してあげるのがいいです。乳幼児は１歳だと、だいたい体重が10kgぐらいまでですから、多くてビオフェルミン１g、だいたい0.4～0.8gぐらいで、２回に分けてのませる。それを１カ月ぐらいやって、それでもあまり効果がないといったときには、酸化マグネシウムを0.4～0.8gぐらいのませる。積極的に軟らかくしたほうがいいと思います。まず恐怖心が出て排便できない子がほとんどですから、便が軟らかくなれば恐怖心がなくなりますので、そういう意味ではいいと思います。

**山内**　酸化マグネシウムは臨床現場でよく使われるのですが、整腸剤にも効果があるわけですか。

**小林**　ものすごく効果があります。やはり腸の蠕動運動は、腸内環境がすごく重要で、お子さんは普通、腸内環境はいいはずなのですけれども、今のストレス社会になると、感じ方も激し

くて、腸内環境が乱れるのです。これはお子さんでも高齢者でも一緒です。必ず整腸剤を一緒に投与するのが基本です。

**山内**　しかも多少多めぐらいの感じですね。

**小林**　多めです。大人だと９錠とか平気で出します。

**山内**　次にこの質問で浣腸になるのですけれども。

**小林**　ここで注意しないといけないのは、浣腸を毎日行うのは勧めていません。なぜかというと、浣腸を毎日やると、自分で排便する習慣を忘れてしまうからです。そうすると、一生便秘になる一つのきっかけにもなるので、排便感覚がないというお子さんが、例えば小学校ぐらいのときには、かなり多いのです。こういうお子さんたちは、幼少時にかなり浣腸をされているのです。

毎日便を出す必要はないのです。３日に１回でもいいからとお母さんには言っています。ですから、浣腸は多くても３日に１回、週２回です。それ以上はやらないように指導しています。

**山内**　なるべく浣腸に頼らない方向でということですね。

**小林**　そうですね。

**山内**　それから、連用はしないということでよいわけですね。

**小林**　はい。ただ、出ないと、どうしても本人も厳しいので、あまりためないのも一つのコツです。３日か４日ぐらいに１回は出しておけば、本人もそんなに苦痛ではないですし、便もそこまで硬くなりませんから、いいと思います。

**山内**　食事の条件はないのでしょうか。

**小林**　食事の条件までしてしまうと、お母さんたちが神経質になりすぎてしまって、お母さんたちの感覚が子どもにうつるのです。ちょっと科学的ではないのですが、お母さんたちには何を食べさせてもいいと言っています。そういうところに気を使うよりも、ちょっとした薬に頼って便を軟らかくしておいて、本人に苦痛を与えない、それが基本です。

**山内**　乳幼児ですので、非常に苦しいなどの訴えは、口では言わないと思うのですけれども。

**小林**　ただ、お子さんはおなかが張ったりすると、機嫌が悪くなったり、泣いたり、いろいろしますから、案外わかりやすいです。

**山内**　ありがとうございました。

# 学童の溶連菌感染症

東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科教授
**和　田　靖　之**
（聞き手　池田志孝）

**学童が溶連菌感染症に罹患して治療を開始後、感染症治癒証明書を発行するにあたり、何を基準にすべきかご教示ください。**

＜愛知県開業医＞

**池田**　感染症治癒証明書を発行するにあたり、何を基準にすべきかという質問です。どういった内容なのでしょうか。

**和田**　溶連菌感染症というのは比較的狭い空間、いわゆる学校などの場所で流行することが非常に多い疾患で、感染性がないかどうかを確認して登校しなくてはいけないことが義務づけられています。

ただ、本症に対しての抗菌薬は極めて効果的で、抗菌薬が適正に開始されれば、通常、24～48時間経過すれば解熱し、臨床症状も軽快するといわれています。この時期になると、患者が本菌を伝播しない、つまり他への感染力が消失するようになり、そのような状態で、全身状態が良好であれば医師の裁量のもとで治癒証明書を書けるようになる。つまり、登校可能といえます。

**池田**　感染症治癒証明書とは、一義的には他人へ感染する可能性が少ないことをまず証明しているのですね。

**和田**　はい。

**池田**　勘違いしやすいような名前の証明書ですけれども、24～48時間して、全身状態も含めて大丈夫なら、これを先生たちが書かれて、登園、登校できるようになる。これがいわゆる目安というか、基準なのですね。

**和田**　治癒証明という言葉で、先生もおっしゃったように、解釈がちょっと難しいかと思うのですけど、実際には他の児童に感染させないことを証明すると理解いただければよいと思います。

**池田**　一般的な治療では何日ぐらい抗菌薬を内服する必要があるのですか。

**和田**　感染されたお子さんに確実な除菌を行うには10日間の治療期間が必要といわれています。これは確実に除菌をするということで、症状の緩和とはあまり関係ないようです。ここのところをご家族によく理解していただくことも必要かと思われます。

**池田**　「もう登校していいよ」と言われても、薬をやめてはだめで、10日間は続けなければいけない。

**和田**　そういうことです。

**池田**　証明書という言葉がありますので、混乱する感じですが。

**和田**　全くそのとおりだと思います。

**池田**　抗菌薬を内服するわけですけれども、目的は何なのでしょうか。

**和田**　一般的にいわれているのは、昔からあるリウマチ熱という合併症の予防、それから化膿性合併症の予防、お子さんの臨床症状と徴候の改善、先ほどお話ししたような本菌の他への伝播の防止などがいわれています。

**池田**　リウマチ熱、あるいは急性糸球体腎炎などがありますけれども、これらは感染症になった後、どのくらいで通常起こることが多いでしょうか。

**和田**　いわゆる溶連菌の咽頭炎から続発症出現までの期間は、リウマチ熱の場合では平均18日、急性糸球体腎炎では平均10日間といわれています。

**池田**　内服すればだいたい大丈夫ということですね。

**和田**　そうだと思います。10日でリウマチ熱の場合は確実に予防ができることが明らかになっています。急性糸球体腎炎に関しては、抗菌薬を用いれば必ず予防できるというエビデンスは、今のところはっきりしていません。

**池田**　逆に言いますと、10日内服が終了しても、もう少し定期的に通院して、腎臓病の合併症の有無などを調べている。

**和田**　調べている病院もあります。

**池田**　３段階目ですね。最初は感染性を抑えて、次は抗菌薬を10日のんで、次は合併症の検索ですね。

**和田**　はい。

**池田**　親御さんにも理解していただいての３段階治療になるのでしょうか。どのような抗菌薬をお使いになるのでしょうか。

**和田**　第一選択剤はペニシリンです。その理由としては、リウマチ熱を予防できることが確立している点と、古くからペニシリンが使用されているにもかかわらず、感受性の低下がなく、耐性株が出現していない。安全に使用できる。抗菌スペクトルが狭い。安価であるなどです。安いということも含めて、わが国ではアモキシシリンが最も多く使われています。

**池田**　その他の薬剤はどのようなものが使われるのでしょうか。

**和田**　数年前から、欧米ではセフェム系の薬剤が臨床的な有効率、細菌学的な有効率が優れているのではないか

という報告が出ており、わが国でもセフジニル、セフカペンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフジトレンピボキセルの５日間療法も行われています。セフェム系は非常に味もいいので、服薬性とか投薬量、投与期間から考えた服薬コンプライアンスのうえでは優位であるとも考えられています。

**池田**　おいしくないものを10日間子どもさんにのんでもらうのは難しいと思います。個々の患者さんによっては、何か薬剤アレルギーのようなものがある場合がありますけれども、その場合は例えばペニシリン、セフェム系の代わりに何が使われるのでしょうか。

**和田**　昔からペニシリンアレルギーという言葉は使われていたと思いますが、この場合にはマクロライド系の抗菌薬が使用されていました。近年の溶連菌ではマクロライド系薬剤への耐性菌が増加傾向にあり、日本でも15～20％見られています。そこで、ペニシリンアレルギーの可能性のある患者さんの場合は、一般に溶連菌では培養のみ行いますが、あまり行われない薬剤感受性試験を行い、適切な抗菌薬を検索するほうがよいともいわれています。

**池田**　そういったことから、耐性も今後、増えつつあるかもしれないのですね。

**和田**　そういうことかと思います。

**池田**　次に、何か別のことで検査したら溶連菌が陽性になってしまったという、症状はない患児がいます。それはどう対処されるのでしょうか。

**和田**　小児の場合、５～20％ぐらいは溶連菌をのどに保菌している健常者がいます。無症状の保菌者の場合は伝播することがほとんどなく、リウマチ熱の発症も見られたことがないことから、治療の必要はないと考えられています。

**池田**　例えば、キャリアといいますか、ほかの状態、あるいは病気、薬を内服したということから溶連菌感染になってしまう危険性はないのでしょうか。

**和田**　保菌者への治療については一般にリウマチ熱や急性糸球体腎炎の罹患頻度が高い場合、リウマチ熱の家族歴の存在、劇症型のA群連鎖球菌感染症の既往などの場合に行われています。また、集団内でアウトブレイクがあるような場合には除菌したほうがいいのではということも検討されていると思います。

**池田**　そこはまだ結論が得られていないのですね。

**和田**　そうです。ケース・バイ・ケースで考えていかれたほうがよいかと思います。

**池田**　10日間の内服治療が終わり、その後、菌が消失したかどうかは検査されるのでしょうか。

**和田**　通常は10日間でほぼ確実に除菌されると考えられていますので、臨

床症状がなければ除菌の確認をする必要はないと考えられています。

**池田**　一応それで症状がおさまればよしということですね。

**和田**　そういうことだと思います。

**池田**　溶連菌感染の診断で、まずキットがあることと、従来の咽頭培養と２つあるのですけれども、どう使い分けをされているのでしょうか。

**和田**　本感染症に関しては、まずリウマチ熱を予防することが重要な点です。リウマチ熱は咽頭炎を発症してから９日目までに治療を開始すると予防できると一般にいわれているために、早期に抗生剤の投与を考えなければなりません。そのため、細菌培養ではちょっと日数を要してしまうことがあるので、迅速診断キットが行われています。通常の感度は70～90％、特異度は90～100％で、比較的優れているのですけれども、やはり咽頭培養のほうが検出感度は高いといわれています。

**池田**　スピードと特異性ということになりますが、逆に言いますと、強くリウマチ熱あるいは溶連菌感染が疑われた場合は両方行ってしまうのでしょうか。

**和田**　ただ、２つの検査を行うと保険が通らないことがあるので、どちらかを選択することになると思います。

**池田**　ちょっと悩ましいですね。例えば、１日目に来られて、どちらかやって、あと数日たってもう１回来られて、片方をやるとか。

**和田**　それもちょっと難しいと思います。また、迅速診断キットの適用にはもう一つ利点があります。それは抗菌薬投与がされている場合で、本症は抗菌薬に非常に感受性が高いものですから、抗菌薬の投与開始により、菌量が減ってしまう。このような場合には死菌でも検出される迅速診断キットを用いたほうがよく、迅速診断キットの適用になるともいわれています。

ただ、迅速診断キットがすべていいかというと、そういうわけでもなくて、溶連菌以外にA群の多糖体抗原を持っている菌もあり、例えばC群溶連菌、G群連鎖球菌、ナイセリア属の一部などにはA群の多糖体抗原を有している場合もあります。このような菌を咽頭に保有している場合には、迅速診断キットが陽性に出てしまうこともあります。そのために、やはりうまく使い分けることが臨床の場では重要かと思われます。

**池田**　同じ抗原を持ったほかの菌ということもありますし、どこか前医で処方された抗生物質によって、ある程度菌数が減ってしまうこともありますし、なかなか悩ましい問題ですね。

**和田**　そうですね。

**池田**　これは臨床家の勘も含めた臨床能力によるということですね。

**和田**　そうですね。

**池田**　ありがとうございました。

# 嗅覚障害者のステロイド点鼻治療

総合東京病院鼻副鼻腔・アレルギー疾患研究所所長
**洲　崎　春　海**
（聞き手　池田志孝）

**嗅覚障害の方にステロイドの点鼻（滴下）が有効ですが、長期使用すると副腎に影響が出るといわれます。手術を希望せず、内服、スプレーが効かない方はどうすべきでしょうか。**
**1．滴下が許容される期間と量**
**2．採血すべき間隔**
**3．目安とすべきACTHの値**
**などご教示ください。**

＜神奈川県開業医＞

**池田**　嗅覚障害の方に対するステロイドの点鼻療法について、いろいろな原因で嗅覚障害が起こるということですけれども、どのような障害が想定されているのでしょうか。

**洲崎**　においのセンサーとなる嗅粘膜は鼻腔の天井の奥まったところにあります。においの分子が鼻腔内の狭い通路を通って、においのセンサーである嗅粘膜に到達すると、嗅細胞や嗅神経を介してにおいの情報が大脳の中枢に伝わり、特定のにおいとして認知します。嗅覚障害は、このにおいの伝導路のどこかに障害があると生じます。

嗅覚障害はその障害部位から呼吸性嗅覚障害、末梢神経性嗅覚障害、混合性嗅覚障害、中枢性嗅覚障害に分類されます。呼吸性嗅覚障害は鼻内の気流が障害されて、におい分子が嗅粘膜に到達できないことで生じる障害で、鼻炎や鼻内の形態異常で生じます。末梢神経性嗅覚障害は、感冒や有毒ガスの吸入などで嗅粘膜・嗅系が障害されたもので、呼吸性の障害より高度で治りにくいです。混合性嗅覚障害は呼吸性と末梢神経性の合併したもので、慢性副鼻腔炎などで生じます。中枢性嗅覚障害は嗅球以降の中枢経路の障害で起

こり、頭部外傷や脳腫瘍などで生じますが、治療は困難で予後は不良です。

また、先天性、加齢変化によるもの、嗅神経芽細胞腫といって嗅神経組織に腫瘍ができることもあります。

いろいろな嗅覚障害がありますが、ステロイドの点鼻療法は、そのうち保存的治療の適応例で、においの通路やセンサーにかかわる嗅覚障害に有効な治療法です。

**池田**　ステロイドの点鼻といいますと、我々はアレルギー性鼻炎用のステロイドのスプレーが印象にあるのですけれども、実際にステロイドの点鼻はどのように行われるのでしょうか。

**洲崎**　ステロイドの点鼻治療を効果的に行うためには、薬液を、先ほど言いましたにおいのセンサー、すなわち嗅粘膜に到達させるために、正しい懸垂頭位を取って点鼻する必要があります。肩枕をして、仰向けになって、鼻の穴ができるだけ天井を向くようにして、左右の鼻に点鼻液を３滴ずつ垂らし、５分間、そのままの姿勢でいます。起きたときにのどに回ってきた薬は吐き出します。１日２回、朝と夜に点鼻します。

高齢者や首の太い人で、肩枕して行う懸垂頭位が取れない場合は、枕を使用しない側臥位の点鼻法があります。比較的平らなところに横向きに寝て、側頭部を床につけ、少し上を向く頭位を取って、上の鼻の内側に点鼻液を３滴垂らします。そのままの姿勢で５分間じっとしています。続いて、体の向きを反対にして、同じ手順で反対の穴にも点鼻液を垂らします。この点鼻の姿勢をきっちり取って点鼻できないと十分な効果が出ません。点鼻療法を行う際の重要なポイントになります。

**池田**　先ほどのターゲットの嗅粘膜の細胞、センサーのあるところにいかに届かせるかということなのでしょうけれども、あとで薬液をのまないことが、副作用の回避にもなるのでしょうか。

**洲崎**　そうです。

**池田**　５分というのはなかなか長いですね。

**洲崎**　長いのですけれども、点鼻した後、すぐ起き上がると、鼻腔の天井にある嗅粘膜のところまで十分に薬液が回らないので、必要な時間です。

**池田**　下手すると、やり直しということになるのでしょうか。

**洲崎**　そうですね。そうならないように、患者さんには点鼻治療を始める前に、点鼻の仕方を書いた説明書を渡してよく指導するようにします。

**池田**　これは自宅で患者さん自身がやられるのでしょうか。

**洲崎**　そうです。毎日、根気強くやっていただくことになっています。

**池田**　最初、実際に体験されて、それでやっていくしかないのですね。

**洲崎**　そうですね。再診時に適切に

点鼻できているかをチェックします。適切に点鼻できていない場合は問題点を指摘し、点鼻の仕方を指導します。

**池田**　そこで次の質問になるのですけれども、副作用について、まずは滴下が許容される期間と量についてはいかがでしょうか。

**洲崎**　ステロイドの点鼻薬は、目薬を差す要領で、左右の鼻腔におのおの３滴ずつ垂らしますが、押し方によって薬液の出る量が違います。強く押せば、１滴でも３滴分の量になることがあります。多量に滴下したからといって効果が上がるわけではなく、副作用の問題があります。逆に、点鼻液の量が少ないと十分な効果を発揮しません。したがって、ステロイド点鼻液１本５mL製剤を１週間で使用するように指導します。患者さんは初め試行錯誤しますが、徐々に点鼻液の量のペース配分がわかるようになります。特に、点鼻開始後の導入期は適切な点鼻が行われているかを定期的にチェックして指導する必要があります。

ステロイドの点鼻薬の副作用は、顔面腫脹感、顔面紅潮、体重増加、高血圧症や糖尿病の増悪、鼻内の刺激感などです。ステロイド点鼻液５mL製剤を１週間で１本使用すると、４カ月間の点鼻期間でこれらの副作用が約５％の頻度で見られます。適切な量を点鼻していれば、これらの副作用が出ても、点鼻中止１カ月後には症状が消失します。

また、点鼻期間が４カ月以上になると、副作用がより多く生ずることもわかっています。したがって、ステロイド点鼻液の治療期間は３カ月を１クールとするとよいと考えます。

**池田**　３カ月の間続けるということですけれども、その間の副作用チェックはどのような間隔で、どのような目安なのでしょうか。例えば、ACTHとかコルチゾールの値ですけれども。

**洲崎**　大事な問題だと思います。ステロイド点鼻液５mL製剤を１週間で１本のペースで点鼻すると、点鼻した例の60～70％は点鼻開始１～２カ月後に血清ACTH、またはコルチゾール値が低下します。大半の例ではこの時点で副作用症状は出ません。この場合のACTH、コルチゾール値の低下の目安となる基準値は、ACTHが７pg/mL以下、コルチゾールが４μg/mL以下です。低下したACTH、コルチゾールは、ステロイドの点鼻中止１カ月後には正常範囲に回復することがわかっています。

**池田**　ということは、３カ月間はやって、そういう値が異常を示すと、やめて様子を見るということでしょうか。

**洲崎**　そうともいえますけれども、質問の先生は採血すべき間隔をお聞きになっているので、もしかすると厳密にステロイドの点鼻治療期間中の副腎皮質機能を評価したいという意図もあるのかもしれません。その場合は、１～

２カ月に１回採血して、ACTHおよびコルチゾール値をチェックすればよいと考えます。ACTHおよびコルチゾールの低下が認められた時点で、患者さんに対してその結果の説明を行って、ステロイド点鼻を中止するか、継続するかを相談します。

実際には、実地臨床で頻回に採血検査をするのは難しいと思いますので、原則として副作用症状がなくても、ステロイド点鼻液の治療は３カ月で終了とすればいいと思います。２カ月間の休薬期間を設ければ、２クール目のステロイド点鼻治療が開始できますが、その前にACTHおよびコルチゾールをチェックして、問題がないことを確認すればいいと思います。

また、時に３カ月間を超えてのステロイド点鼻をする場合があるのですけれども、その際には、その前に必ずACTH、コルチゾール値をチェックする必要があります。これらの値に異常があれば、副作用がなくてもステロイドの点鼻を中止して休薬期間を設けたほうがよいでしょう。

**池田**　そういった目安があれば、本当に安心して治療ができますね。ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅱ）

# 生存時間分析とは

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、生存時間分析についてうかがいたいと思います。

初めに、生存時間データ分析とはどういうものなのか教えていただけますか。

**西川**　名前には「生存時間」という言葉が入っていますけれども、生物統計学においてはイベント発現までの時間という、すごく広い意味で「生存時間」解析とか、failure time analysisという言葉を使っています。イベントとしては、文字どおり死亡・生存のほかに、無増悪生存時間では、増悪か死亡か、いずれか早く起きるものをイベントと定義します。ある病気の治療開始から治癒までの時間では治癒をイベントと定義します。このイベントは起きたほうが好ましいというイベントになります。このようなデータの解析にも生存時間解析と呼ばれる方法が使われています。

**大西**　次に用語のことをうかがいたいのですけれども、関連する用語で、センサーとか生存率関数とか１年生存率、median生存時間、ハザードとか、いろいろあります。なかなか難しいものもあるのですけれども、一つずつ教えていただけますか。

**西川**　まず最初にセンサーという言葉です。研究を行っている中で、被験者の方を研究計画に従ってずっとフォローしていくわけですけれども、イベントが観測されずに観測期間が終了したり、観測の途中で意図的に、患者さんの状態が悪いから観察を打ち切るとか、患者さんが来院しなくて追跡不能になったというような、イベントが発現する前に観測が打ち切られてイベント発現を確認できないような場合をセンサーと呼んでいます。そのような被験者を、通常、観察打ち切り例とかセンサー例という言葉で呼ぶことが多いです。

**大西**　生存率関数というのはどうでしょうか。

**西川**　生存時間データには、観測打ち切りデータがあるということで、ほかの、例えば血圧とか有効率、有効・

**図1　データの整理**

1群の生データの例

1,2,4+,6,6,7+,
9,11,15+,16,17,
18+,24,24+,25+,
26,28,31+,32+,
36+

＋：その時点までで
センサー（censor）

解析用データ形式

| 被験者番号 | 時間（月） | failure/censorの区別 | 被験者番号 | 時間（月） | failure/censorの区別 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 | 11 | 17 | 1 |
| 2 | 2 | 1 | 12 | 18 | 0 |
| 3 | 4 | 0 | 13 | 24 | 1 |
| 4 | 6 | 1 | 14 | 24 | 0 |
| 5 | 6 | 1 | 15 | 25 | 0 |
| 6 | 7 | 0 | 16 | 26 | 1 |
| 7 | 9 | 1 | 17 | 28 | 1 |
| 8 | 11 | 1 | 18 | 31 | 0 |
| 9 | 15 | 0 | 19 | 32 | 0 |
| 10 | 16 | 1 | 20 | 36 | 0 |

Green et al. Clinical Trials in Oncology Second ed., Chapman&Hall/CRC. 2003. P30 imaginary trial dataを一部改変

無効とか、そういったようなデータとは違って、どのくらい長く生きていたかという時間を全員についてははっきりと観測できません。そのために、群ごとの生存率関数を用いて推測を行います。生存率関数は、グラフにするとわかりやすいので、横軸に時間Tを書いて、縦軸を生存率とします。生存率ですので、ゼロから１の間で、時間がたつほど生存率は下がってくる、そういう曲線になります（**図2**）。

そして、代表的な要約としては、血圧などと違って、平均ではなくて、ある時点の生存率、１年生存率とか３年生存率とか、もしくは半分の人が生存している時間、これをmedian survival time（メディアン生存時間）と呼んでいるのですけれども、そういう要約をすることが一般的です。

生存時間が全員については最後まで観測できないので、生存率関数を推測するにはどうすればいいかが問題になりますが、その場合に観測が可能なハザードというものを用います。ハザードは意味がちょっと難しくなってくるのですけれども、毎年もしくは毎月、イベントを発現したか、しなかったかを観測している状態を想定すると、例えば、月を単位とすれば１カ月目、２カ月目、３カ月目、４カ月目と観測を続けていきます。ここで、例えば４カ月目のハザードは３カ月目にイベントが発生していないという条件で、次の１カ月経過した４カ月目、そのときまでにイベントを発生する確率はどのくらいかを意味することになってきます。

**表１　Kaplan-Meier法（K-M法）による生存率関数の推定**

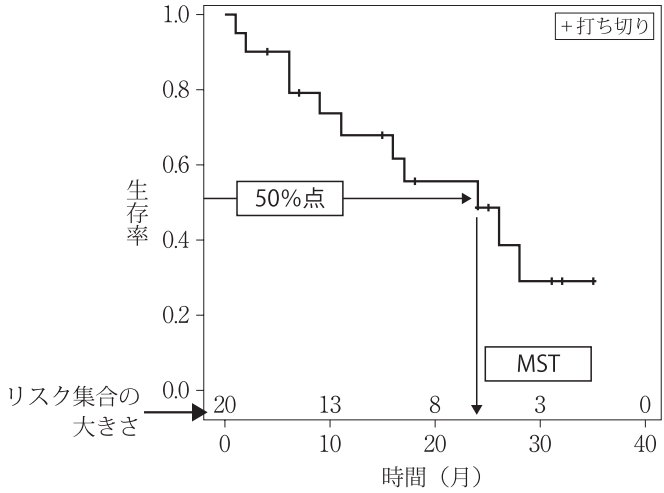
| 時間（月） | リスク集合の大きさ*1 | 死亡の数 | 観測打ち切りの数 | ハザード | その時点での条件付き生存率*2 | 累積生存率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 20 | 1 | 0 | 1/20 | 19/20＝.95 | .95 |
| 2 | 19 | 1 | 0 | 1/19 | 18/19 | .95×(18/19)＝.90 |
| 4 | 18 | 0 | 1 | 0 | 18/18 | .90×(18/18)＝.90 |
| 6 | 17 | 2 | 0 | 2/17 | 15/17 | .9×(15/17)＝.79 |
| 7 | 15 | 0 | 1 | 0 | 15/15 | .79×(15/15)＝.79 |
| 9 | 14 | 1 | 0 | 1/14 | 13/14 | .79×(13/14)＝.74 |
| 11 | 13 | 1 | 0 | 1/13 | 12/13 | .68*3 |
| 15 | 12 | 0 | 1 | 0 | 12/12 | .68 |
| 16 | 11 | 1 | 0 | 1/11 | 10/11 | .62 |
| 17 | 10 | 1 | 0 | 1/10 | 9/10 | .56 |
| 18 | 9 | 0 | 1 | 0 | 9/9 | .56 |
| 24 | 8 | 1 | 1 | 1/8 | 7/8*4 | .49 |
| 25 | 6 | 0 | 1 | 0 | 6/6 | .49 |
| 26 | 5 | 1 | 0 | 1/5 | 4/5 | .39 |
| 28 | 4 | 1 | 0 | 1/4 | 3/4 | .29 |
| 31 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3/3 | .29 |
| 32 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2/2 | .29 |
| 36 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1/1 | .29 |

＊図１のデータを使用
Green et al. Clinical Trials in Oncology Second ed.（2003）P31を一部改変・加筆
＊１　左端列の時間でイベントが発現する直前の時間までは観察が継続されている被験者数
＊２　現時点より１つ前の死亡（またはセンサー）が起こった時点での生存者集団に対して、生存割合を計算する
＊３　以下、計算式は省略
＊４　イベント発現時間とセンサーの時間が同じになる場合は、慣例としてイベントが先に起こったとして取り扱う

条件付きでの確率ということになります。

これはセンサーがある被験者がいても、その時点で、例えば100人の生存者がいたとして、次の１カ月後に３人が亡くなられて97人が生存中であるとすれば、ハザードは3/100。それが条件付きfailureの確率、イベントを起こす確率となります。条件付きのイベントを起こさない確率、すなわち、１カ月前に生きていたという条件のもとで、次の１カ月後もなお生きている確率は、

**図２　Kaplan-Meier法（K-M法）による図１データの生存率曲線**




１年生存率：68%、３年生存率：29%
メディアン（50%）生存時間（MST）：24カ月

１から１カ月後のハザードを引いたものと計算することができます。

**大西**　先ほどちょっと触れた生存率関数について、推定法ですが、少し詳しく教えていただけますか。

**西川**　生存時間解析の中で非常によく用いられている生存率関数の推定方法としては、カプランマイヤー法と呼ばれているものがあります。この方法を使うためには、生データとしてはイベント発現までの時間、もしくは観測が中途打ち切りになる（センサー）までの時間、およびその時間がイベントであるのか、センサーであるのかを見分けるコード相当のデータが必要になります。センサー例はセンサーの時点まではイベントを発現していないという情報をもっているので、解析から除外してはいけません。

このデータを用いて、先ほど説明したハザードを計算します。まず、イベント発現またはセンサーの時間を昇順にソートします。時点順に、前の時点まで生存していた人が次の時点で死亡といいますか、イベントを起こす条件付き確率（ハザード）を計算します。センサーの時点ではハザードは０になります。１からこの条件付き確率（ハザード）を引くことによって、条件付き生存率というものが各時点ごとに計

算されます。そして、経時的にはどのような生存率（累積生存率）であるか、それらの条件付き生存率を掛け算していくことになります。

その方法によって生存率曲線、先ほど申しました生存率関数の推定値のグラフ、データを用いて推定した生存率関数の図を書くことができます。縦軸が０と１の間ですので、ちょうど真ん中の50％になる時間を読むことによってメディアン生存時間を算出する方法が取られています。

**大西**　それでは次にログランク検定、マンテル・コックステストですか、これについてうかがいたいと思います。

**西川**　ログランク検定は、マンテルコックス検定とも呼ばれます。２群の生存率関数の比較に非常によく用いられている検定方法です。比較したいのは生存率関数ですけれども、ログランク検定で実際に見ているものはハザードになります。カプランマイヤー法の場合と同様に、データとしては観測された時間と、およびそれはイベント発現までの時間なのか、それともセンサーの時間なのかという２群のデータを用意します。次に、failureを起こした時間（イベントとセンサーを見分けるコードが「イベント」となっている時間）を群に関係なく昇順に並べて、それぞれの時点ごとに２×２表を作成します。２×２と申しますのは、縦横どちらでもよいのですけれども、その時点で死亡か生存かという区別が行で、列のほうが群１か、群２かの区別になります。その時点まで観測を継続している人数を、この２×２表の内訳に従って分類して集計します。その時点でfailureが起きたことは知られているので、もし２群に差がないとすれば、そのfailureの数は今その群で観測が続けられている被験者の数に比例するだろうと考えられるわけです。

そのような帰無仮説のもとで、各群で平均的に予測される死亡数はどのくらいであるかという量と、また、偶然だけで、ばらつきはどれぐらいあるかという量を時点ごとに計算していきます。そして、すべての時点で計算された先ほどの情報を全部足し合わせて、簡単な四則演算の範囲内で検定に必要な検定統計量というものを計算します。そして、もし帰無仮説が正しいとすれば、それは偶然だけで、どれくらいまれに起こるものかというP値を自由度１のカイ二乗分布を参照しながら求めることになります。

**大西**　それでは、最後になりますが、コックス比例ハザードモデルについて少しうかがえますでしょうか。

**西川**　コックス比例ハザードモデルは、生存時間解析の中で共変量の影響を検討する場合に一番頻繁に使われるモデルになっています。ハザードに比例性を仮定することが特徴ですが、これは時間によらないで、群１と群２の

治療法の違いによるハザードの比は一定であることを仮定するものです。ハザード比は相対危険度とも呼ばれています。ハザード比がわかりますと、累積ハザードと生存率関数が１対１に対応するという関係によって、群１（対照）の生存率をもとに群２の生存率がどのくらいになるか計算により求められます。

**大西**　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅱ）

# ITT解析とは

富山大学バイオ統計学・臨床疫学教授
**折　笠　秀　樹**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　ITT解析ということでうかがいます。

ITTという考え方はいつごろから出てきたものなのでしょうか。

**折笠**　ITTというのは、略語でして、Intention to treat、あるいはIntent to treatというものを略してITTといいます。最初に論文の中でITTという用語が出てきたのは1980年、「サーキュレーション」という循環器の専門雑誌に現れています。

その論文のもとになったのが、アンチュレンre-infarction trialといいまして、抗血小板薬で再梗塞を予防するという、抗血小板薬とプラセボの比較臨床試験です。その試験で適格条件を満たさない患者さんのデータを除外したのですけれども、除外されたデータの中には抗血小板薬で死亡された症例が多くありました。適格条件を満たさないことから死亡された症例を全部除外してしまった。それで結論がいい方向に向いたのですけれども、それはちょっとまずいだろうということで、ITT解析という考え方が出てきました。

その前にも、1976年の「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー」において、リチャード・ピートやピーター・アーミテージという統計学では有名な人が総説を書いています。その中で、途中で抜けたり、逸脱した症例を安易に除いてはいけないということを主張していましたので、50年くらいの歴史があるといえます。

**齊藤**　randomized control studyの歴史の中では、途中から出てきたということなのでしょうか。

**折笠**　そうですね。randomized controlled trial、RCTは1948年にストレプトマイシンが肺結核の臨床試験に使われたのが最初といわれます。このITTという概念はRCTに適用される解析方針のことです。RCTというのはランダムに振り分けることによって２つの比較群の背景がよく似てくる。よく似た状況で比較するのが一番ベストなので、こういうランダム割り付けを行ったのですけれども、適格条件に合わないか

らとか、プロトコールを逸脱したからと除いてしまうと、患者背景をせっかく均一にしたものが不均一になってしまう。それから、症例数がそれだけ除かれてしまうので、検出力が落ちてしまうとか、いろいろな弊害もあります。そこで、RCTではランダマイズされたデータすべてを解析対象にする。すべてを解析対象として、しかも割り付けられた群として解析する。たとえ割り付けられた群から途中でやめて無治療群になったとしても、当初割り付けられた群として解析するという方針をITTといっています。

**齊藤**　途中でやめてしまった、あるいはほかの薬に乗り換えても、最初の群のままにするというお話でしたけれども、そうなると薬の効果を見るのとは違うことにもなりますか。

**折笠**　そうなのです。薬の効果は、プロトコールどおりきちんとやられた症例が一番評価対象としては優れているわけで、それをPSS（パープロトコールセット、プロトコールを遵守した解析対象）と申していまして、それはそれで重要な解析対象集団です。薬のefficacy（有効性）を見るためには、このPPSがいいといわれています。一方、ITTというのは薬の効果そのもの、純粋な効果というよりは、薬の有用性（effectiveness）を見る。薬が割り当てられて、どういうことになるかは知らないけれども、その時点でその薬を投与したほうがよかったかどうかを見るためにはITTのほうが優れている。両面あると思っています。

**齊藤**　日本語で今、先生は使い分けていらっしゃいましたけれども、効果とか、effect、efficacyとeffectivenessがごっちゃになった言い方になっている気がするのですが、統計学的にはよくない言い方ですね。

**折笠**　紛らわしいといえば紛らわしくて、日本語で有効性というと、効果も、広い意味で有効性ととらえられているのですけれども、専門的にはefficacyというのは効果あるいは有効性、一方、effectivenessは有用性といいます。有用性というのは、薬にはいい面と悪い面、効果の面と副作用という面があります。副作用が途中で起こった症例はPPSでは除かれてしまうので、有用性のないデータが除かれます。

**齊藤**　中断とか、そういうことになるのですね。

**折笠**　PPSではきちんとその薬をずっと使った症例だけで解析しますので、有効性は見られますけれども、途中、副作用で脱落してしまい、効果が達するところまでいかなかった症例は全部除かれてしまいます。副作用が起こってしまった症例群は、PPSでは少し得をしたような解析になってしまう。実際には副作用を途中で起こすような薬は、有効かもしれないけれども、有用ではないということなので、それを除

かないのがITTという解析方針になります。

**齊藤**　そうなりますと、ガイドラインで出てくる格の高いメジャーな雑誌に載る研究の多くはITT解析ということなのでしょうか。

**折笠**　EBMは、特に薬剤の効果、薬の治療効果という面でいきますと、RCTというランダム化比較試験の結果が一応信憑性が高そうだということから、エビデンスレベルが高いといっていまして、ITTかどうかに関しては、そこまで強くはいっていません。けれども、基本的にRCTの解析をするときにはITT解析がデフォルトというか、一番基本であるといわれています。

それは先ほど申し上げたように、RCTで無作為に２つの群に割り付けて、その段階で均一にしているわけです。しかし途中でいろいろな理由で除いてしまうと、均一でなくなる。したがって、RCTではITT解析をするのは常識ということです。EBMではRCTが高レベルと書いてありますけれども、ITT解析についてまでは触れられていません。いわなくても、常識ということでしょうか。

**齊藤**　有名雑誌に載るような論文は基本的にはITTで行われているのですね。

**折笠**　はい。

**齊藤**　そうしますと、最初から割り付けられた薬をのまない方も中にはいらっしゃいますよね。そういう場合はどうなるのでしょうか。

**折笠**　そこは少しモディファイされていて、ITTは割り付けられた全症例を解析するのですけれども、最初から全然薬をのまないとか、すぐに同意撤回をしてしまったとかで、全くデータがないときは除いてもよかろう。ベースラインという初期値しかないような場合は解析しようもないこともあり、除いてもよかろうと、そういう方針に基づきmodified ITT、修正ITTというかたちで使われている臨床研究もたくさんあります。厳密にITTというのはなかなか難しいのです。大規模試験になってくるといろいろなことが起こりますので、modified ITTのほうが現実的なのかもしれません。

**齊藤**　最初からのまない人はともかくとして、後のほうで何らかの理由で脱落等の方は入れていこうと、ある意味、実地臨床により近い考えともいえるのですか。

**折笠**　そうですね。ITTは薬の薬効そのものを見るということではなくて、プラグマティック、実践的な解析手法ということで、薬の効果というよりも、薬が本当に有用であるかどうか。それをずっとのみ続けていけるという遵守性およびその効果が発揮できるという両方が必要なので、薬の効果だけだと、薬はすごく効果があるけれども、遵守してずっとのみ続けられなくても、効

果はありとなります。しかし、それだけではだめで、遵守してずっとのみ続けることができる点も重要なので、そういう観点からプラグマティックな立場だと当初からいわれています。

**齊藤**　論文を読むときにこういった点も参考にしてということになりますか。

**折笠**　そうですね。ITTはよく見かけると思いますので、そのときに思い浮かべていただければいいと思います。

**齊藤**　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅱ）

# メタ解析とは

富山大学バイオ統計学・臨床疫学教授
**折　笠　秀　樹**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　メタ解析ということでうかがいます。いつごろから出てきた言葉なのでしょうか。

**折笠**　メタ解析というのは、英語ではMeta-analysisと呼んでいますけれども、日本語ではメタ解析、あるいはメタ分析、あるいは統合解析、いろいろいわれています。このMeta-analysisという言葉は1976年に初めて登場しています。教育学の分野なのですけれども、Primary analysis（一次解析）、Secondary analysis（二次解析）、そしてMeta-analysis（統合解析）というような流れの中で登場したのです。

**齊藤**　最初は教育学ですか。

**折笠**　そうですね。教育法に関して多くのRCTが行われているのです。こういう教育の仕方をすると効果が出るかどうか。そういうRCTを統合して評価をするわけです。医学だけが統合解析をするのではなくて、教育学とか社会学とか、いろいろな分野でMeta-analysisは行われているという状況です。

**齊藤**　それが医学の領域に入ってきたのはいつごろなのですか。

**折笠**　医学に応用されたのは1985年が最初になります。これは急性心筋梗塞に対するβ遮断薬の統合評価を行ったもので、ここで統計学者として活躍したリチャード・ピート（オックスフォード大学の先生です）という人が統計担当として解析に当たりました。

**齊藤**　統合するということは、幾つかの研究を集めるということですね。

**折笠**　そうです。

**齊藤**　対象のサイズを大きくできないという点があるので統合するということになるのでしょうか。

**折笠**　各研究者が同じような研究を行っている現状があって、それらを全体として俯瞰してみたらどうなるかに興味があったと思いますけれども、それぞれの研究は小規模なものが多い。小規模ではなかなか効果とか差が見えてこない。統合すればどうなっているかという点と、幾つかの研究を同時に眺めてみると、みな同じような傾向を

示しているのか、あるいは一つ二つ違う傾向を示していれば、それはどういう理由なのかも調べられる利点があるとされています。

**齊藤**　幾つかの研究をまとめて、レビューとすることもありますね。

**折笠**　それはSystematic reviewといわれていますが、メタ解析、Meta-analysisとちょっとかぶります。Systematic reviewのほうがMeta-analysisよりは広い概念といわれています。どうしてかといいますと、Systematic reviewとは、そのテーマに関係する研究をシステマティック、系統だてて検索してきて、その結果をレビューして最終的な統合解析を行うことですので、すごく幅広い概念なのです。Meta-analysisは集められてきた研究データを統計学的に併合解析するので、どちらかというとMeta-analysisのほうが狭い概念ととらえている人が多いと思います。

**齊藤**　1985年に初めてMeta-analysisが医学系に出たということですけれども、それが我々の見ているような雑誌で増えてきたのはもう少しあとですか。

**折笠**　Meta-analysisがどうして増えてきたかといいますと、一つはコクラン・コラボレーションといいまして、コクラン共同計画がイギリスで1980年代につくられました。それは精選された医学情報を集めてきて、それらを統合して、最新の結果を患者さんたちに伝えるという壮大な計画だったのです。その中で精選された情報を集めてきて、統合解析するということで、まさにSystematic review、あるいはMeta-analysisになるのです。したがって、そういう計画の中でMeta-analysisがどんどん実施されていったというのが一つあります。

もう一つはEBM（Evidence based medicine）。これは1992年にデイビッド・サケット（2015年亡くなりました）という方が始めたとされています。Evidence based medicine、つまりエビデンス、科学的根拠に基づく医療ですけれども、その最頂点にあるものがMeta-analysis、メタ解析なのです。したがって、皆さん、高いエビデンスを出そうとMeta-analysisを盛んに行うようになったこともあるのではないかと思われます。

**齊藤**　先生がサケット先生の本を日本で翻訳されたのもそのころですね。

**折笠**　そうです。

**齊藤**　それと、いろいろな流れが同時期に起こってきて、一気に医学系の論文に増えてきたということですね。

**折笠**　そうですね。

**齊藤**　ただ、これはいろいろなものを集めているから、問題点もあるのですね。

**折笠**　問題点はあります。４つほど挙げたいと思いますけれども、１番目はPublication biasというものです。公

表バイアスとか出版バイアスといわれていますけれども、出版された論文だけを用いることで生じるバイアスです。出版されていないものにはネガティブデータが多いことがあり、いいものだけを統合していることによるバイアスです。

２番目は、個々の研究の質をあまり評価していない。いい研究もありますけれども、あまり質のよくない研究もあります。それらを全部、十把一からげで統合しているという点です。

３番目は、同様の目的で同じようなプロトコールの研究を併合したというのですけれども、全く同じプロトコールは現実あり得ないわけですし、かなり違っているプロトコール、研究計画のものも併合されていた。これは少し問題があるということです。

４番目は、その該当する研究論文を検索してくるのですけれども、論文を検索するプロセスに問題がある。抜けている論文があるとか、あるいは恣意的に抜かれているのではないかと疑われるものがあります。

この４つが最大の問題点といえるかと思います。

**齊藤**　そうなりますと、それらをうまく見つける工夫が必要ということでしょうか。

**折笠**　はい。そこでチェックリストができたのです。Meta-analysisのチェックリストとして有名なのが、当初QUOROM（クオロム）声明とMOOSE（ムース）声明がありました。RCTのMeta-analysisのチェックリストをQUOROM声明、疫学研究／観察研究のMeta-analysisのチェックリストをMOOSE声明といいます。

２つあったのですけれども、紛らわしいということで、最近、PRISMA（プリズマ）声明というものに統合されています。30個ぐらいのチェックリストからなっていますが、先ほどの４つの問題点も含んだチェックリストになっています。

**齊藤**　そういったことでMeta-analysisの質をしっかりしたものにしていこうということですね。

**折笠**　はい。

**齊藤**　Meta-analysisについても事前登録があるのですか。

**折笠**　そうです。Meta-analysisの事前登録が数年前から始まりまして、これもコクラン共同計画と同じグループで、イギリスのヨーク大学に事務局を置いたPROSPERO（プロスペロ）という事前登録のサイトがあります。日本人の研究者も事前登録されているようです。

日本にもUMINという登録サイトがあります。これはRCTあるいは観察研究、それからMeta-analysis、すべて登録できるようなデータベースですので、それもご活用いただければと思います。

**齊藤**　Meta-analysisの論文があって、

その後に同じような趣旨で、より大規模な研究が行われて、結果が異なることがありますが、これはどうなのでしょう。

**折笠**　これは従来からすごく論争になっていまして、一例を挙げますと、急性心筋梗塞後の硝酸薬の効果、これは最初にMeta-analysisが行われて、そこでは効果ありという結論だったのですけれども、その後にISIS-4というイギリスの大規模RCTが行われ、そこでは効果なし。どちらが正しいかと論争になったことがあります。ホルモン補充療法と心臓病予防の関係でもありました。女性ホルモンを補充すると、プロゲステロンの効果で心臓病を予防できるのではないかという仮説です。Meta-analysisでは予防効果が見られたけれども、その後行われたWHIという臨床試験では見られなかった。こういう食い違いが起こってきて、学会などでよくシンポジウムが組まれているようです。

**齊藤**　一般的にはどちらがよいとされていますか。

**折笠**　RCTの結果のほうが一般的にはよいとされます。バイアスが入りにくいデザインだからです。しかしながら、Meta-analysisでも素晴らしい研究はあります。甲乙つけがたいです。

**齊藤**　そう考えられる方が多いのですね。

**折笠**　そういうことですね。

**齊藤**　ありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅱ）

# CONSORT声明

金沢医科大学腫瘍内科学主任教授
**元　雄　良　治**
（聞き手　大西　真）

**大西**　CONSORT声明というテーマでうかがいたいと思います。

まず、CONSORT声明と聞いても、なかなか詳しくない先生方も多いかと思うので、CONSORT声明というのはどういうものなのかということからお話しいただけますか。

**元雄**　CONSORTというのは、Consolidated standard of reporting trialの略で、臨床試験を報告するときの統合基準と訳されていまして、EBMで非常に大事なランダム化比較試験を、特に論文として報告するときにどういう項目が最低必要なのかを明記したものです。

**大西**　非常にこれは重要な声明ということですね。

**元雄**　はい。

**大西**　その声明の狙いはどういうところにあるのでしょうか。

**元雄**　1990年代から2000年にかけてランダム化比較試験が次々と実施されましたけれども、報告の内容がばらばらで、それを評価しようと思っても、本当に大事なことが抜けていたりということがしばしばあって、やはり世界で統一した基準が必要だということになったわけです。

**大西**　その背景にはどういったことがあるのでしょうか。

**元雄**　ランダム化比較試験、以下RCTと略しますけれども、RCTの質を改善しようということです。CONSORT声明というのはRCTそのものではなくて、RCTを報告するときの質を改善しようというところがポイントだと思います。

**大西**　CONSORT声明には25項目ぐらいのチェックリストとフローチャートからなるとうかがっているのですけれども、少し具体的なところを教えていただけますか。

**元雄**　先生方が論文を書くとき、まずタイトルがあって、抄録があって、順番に、論文の構成要素があります。それに沿って例えばチェックリストの項目番号１aではタイトルにはランダム化比較試験ということを明記すると

か、当たり前のことかもしれませんけれども、実際タイトルにそういうことが記載されていない論文もかなりあります。さらに項目番号１bでは実際の試験のデザインとか方法、結果、結論からなる構造化抄録があること、以下順番に方法から結果、考察と、いろいろ細かく規定されています。

**大西**　それが25項目、チェックリストがあるということですね。

**元雄**　そうですね。

**大西**　非常に詳細に記載されているのですね。

**元雄**　はい。

**大西**　フローチャートというのは具体的にはどのようなものなのでしょうか。

**元雄**　これはRCTの、特に英語の論文を読むとわかりますが、ほとんどFigure１、図１にはCONSORTのフローチャートが載っていることが多いと思います。つまり、どのように臨床試験に組み入れたのか、どのようにランダム化したのか、どのように追跡したのか、そして最後にどのように解析したのか、この４つの段階をフローチャートにしているということです。

**大西**　RCTで何がなされて、何が発見されたかを少しクリアにするということでしょうか。

**元雄**　誰が見ても明らかに、かつ透明性があって、完全なかたちで報告しているというところだと思います。

**大西**　英語の論文とか医学ジャーナルなどに投稿する場合に、そのあたりの規定は厳しいのでしょうか。

**元雄**　今いろいろな雑誌で投稿規定に「CONSORT声明に従いましょう」と書かれていて、背景には医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）というものですが、これもCONSORT声明を推奨しています。ですから、世界の有名な医学ジャーナルはこのCONSORT声明を支持していて、投稿規定に入れましょうとなっています。

**大西**　CONSORT声明というのは、その後、いろいろな方向に発展したとうかがっているのですけれども、そのあたりも教えていただけますか。

**元雄**　1996年に開発されて、2001年に第１回目の改訂、現在は２回目の改訂版である2010年版を用いています。徐々に項目数が増えてきたわけですけれども、基本的には変わってはいないです。単にRCTだけではなくて、今では例えば観察研究とか、Systematic Reviewとか、介入の手段としても薬物以外のものなど、いろいろな介入も含まれています。また、プロトコールの書き方も、CONSORT声明が基本になってきています。

**大西**　2010年の改訂自体はそんなに大きな改訂ではなかったのですか。

**元雄**　EBMの発展に伴い項目が少し細かくなったり、より明快になったということです。例えば、2001年版は

複数の要素が一つの項目になっていたのですが、それは一個一個にしないと、チェックリストで漏れてくる場合が出てきますので改訂されています。

**大西**　プロトコールの書き方のチェックリストなどもできているのですか。

**元雄**　そうです。ですから、レポートがRCTはCONSORT、Systematic Review（SR）はPRISMAであり、プロトコールでRCTはSPIRIT、SRはPRISMA-Pなどと、細かくなっています。

**大西**　そうしますと、CONSORTというのは著者のみならず、編集者、読者にとって非常に重要ですね。

**元雄**　そうです。ですから、今は論文を書く研究者も、それを査読する人、編集者、そしてまた多くの読者もこれを知る必要がありますが、いったん慣れると、非常にわかりやすくなります。私は研修医や学生の抄読会でもCONSORTのことをなるべく伝えるようにしています。

**大西**　一昔前はあまりこういうことはいわれていなかったので、私たちの世代はちょっと詳しくないかもしれませんけれども、若手の教育が重要ということですね。

**元雄**　そうです。CONSORTの原文は「ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル」「ランセット」などの雑誌から無料ダウンロードできますし、私たちが訳した日本語訳も、インターネットで検索するとすぐ出てきますし、無料でダウンロードできます。

**大西**　ウェブサイトで検索して、ぜひ一読しておくことが重要ですね。

**元雄**　すべての医学分野に応用できます。

**大西**　医学以外にも似たようなことは応用されているのでしょうか。

**元雄**　そうですね。ただ、いわゆるランダム化試験、臨床試験が中心なので、やはり医学が中心だと思います。

**大西**　臨床研究が中心になるのですね。あとは、この声明の意義と限界といいますか、意義は今だいぶうかがいましたが、限界のようなものもあるのでしょうか。

**元雄**　さらに追加の項目がないかとか、いろいろ改正できる部分は残っていて、再評価されつつあります。将来的にはいろいろな意見や批判も取り入れて、また新しいエビデンスの集積を考慮して、改訂が予定されています。

**大西**　ますます厳しくなってくるのでしょうか。

**元雄**　もともとアメリカ、イギリス、カナダの研究者グループで構成しているCONSORTグループが絶え間なく改善に向けて頑張っています。

**大西**　ランダム化比較試験を論文として投稿することは非常に多いと思うのですけれども、それにあたっては、これを守るというか、これに準拠することが必須で、そうでないとおそらくアクセプトされないという感じになる

のですか。

**元雄**　そうだと思います。ですから、RCTに携わる方はすべてCONSORT声明を知るべきだと思います。

**大西**　世界中で一流の研究者はこれに準じていると考えてよいのでしょうか。

**元雄**　それでいいと思います。

**大西**　先ほど少しお話が出ましたけれども、学生教育とか研修医教育にはまだ積極的には入っていない気もするのですけれども、そのあたりはどうなのでしょうか。

**元雄**　RCTの論文を読むと必ず出てきて、CONSORTとは何だということになりますから、そういうときにこの論文（日本語訳）を見せて、それはこういうことだよと、必ず私はこの論文を手渡しています。

**大西**　これから若い方の教育が非常に重要になりますね。将来的にはどのように発展していくと考えますか。

**元雄**　これがまさに世界のスタンダードですから、さらに医学ジャーナルに投稿する場合の常識、common senseになるということです。

**大西**　どうもありがとうございました。

臨床試験のABC（Ⅱ）

# GCP

東京大学薬学系研究科准教授
**小　野　俊　介**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　GCPについてうかがいます。

時々GCPということを聞くのですけれども、これはどういうものなのでしょうか。

**小野**　GCPというのは、Good clinical practiceの略語です。日本語でいいますと、医薬品の臨床試験の実施に関する基準と正式には呼ばれています。これは法律の一つでして、臨床試験の中でも、治験と呼ばれるものを適正に行うためのルールです。

**齊藤**　治験という話が出てきましたけれども、これはどういうものか、ご説明をお願いします。

**小野**　治験というのは、臨床試験の中でも、製薬企業ですとか、あるいは最近ではベンチャー企業などもいるのですけれども、そういう企業が厚生労働省から薬を売るための認可を取るための、その目的の試験を治験と称しています。

**齊藤**　薬を商品化するためですね。

**小野**　そうですね。

**齊藤**　臨床試験は、治験と、またもう少し広い意味での研究がありますか。

**小野**　そうですね。臨床研究は必ずしも薬の商品化につなげる研究だけではなく、もっと広く、学術論文を書く目的での臨床研究もあります。そういう試験についてはGCPは適用されず、別のルール、ガイドラインが適用されます。

**齊藤**　例えば、これまでの高血圧薬と新しい高血圧薬を比較して、どちらが有効性が高いかというようなことは臨床研究の枠組みになりますか。

**小野**　一般的にはそうですね。先生方がその結果を使って例えば学会発表される、論文を書かれる、そういう目的で行われる研究については、治験ではなく、臨床研究になります。一方、もし仮に製薬企業と組んで薬の認可を取る、新しい効能を取る、そういう目的の試験になりますとGCPが適用される治験の枠組みに入ってきます。

**齊藤**　高血圧の薬が、例えば腎機能保護によいという適応を取るとか、あるいは心臓保護によいというのを取る

とか、そういった場合は治験に当たることになりますか。

**小野**　そうなりますね。

**齊藤**　ということは、新しい効能も商品をより高度にさせるという意味で商品化の一つになるわけですね。

**小野**　はい、そのとおりです。

**齊藤**　もう一つ、市販後に使ってどうかという調査、市販後調査というのでしょうか、これはどういう位置づけになりますか。

**小野**　市販後の調査そのものはGCPは適用されません。別のルールが適用されるのですけれども、市販後調査の中で新しい効能を取るべきだ、あるいは新しい使い方、例えば用法・用量を変えるべきだという目的とつながる臨床試験が計画されていれば、それは治験になりますので、GCPの範囲になります。

**齊藤**　具体的にはどういったことがGCP中でいわれているのでしょうか。

**小野**　GCPの中には非常にたくさんのことが書かれているのですけれども、例えば代表的なものを挙げると、治験審査委員会、倫理委員会で治験の審査を受けなければならないとか、インフォームドコンセント、説明と同意を被験者の方からきちんと取らなければいけないということがあります。それから安全性について、副作用が出たときにはそれをきちんとスポンサーである製薬企業、PMDAに報告しなければならないという義務が書かれています。

**齊藤**　まず倫理委員会ですけれども、ある治験のプロトコールについて、製薬会社は自分の会社の中の倫理委員会で行うのですね。

**小野**　倫理については製薬企業の中で十分に検討する必要があります。

**齊藤**　病院ないし医師会、あるいは臨床内科医会などに製薬会社から共同研究の依頼があるのですね。そこで、依頼されたほうも今の倫理委員会を行うことになりますか。

**小野**　はい。例えば開業医ですと、大学とか医師会に常時設置されている倫理委員会に審議をお願いして、試験を実施してよいという答えをいただいて、それに基づいて治験を始めるのが一般的ではないかと思います。

**齊藤**　それから、患者さんの同意のことがありましたけれども、この場合は口頭だけではいけないのですね。

**小野**　昔はそういう時代もありましたけれども、今はすべて文書で患者さんから同意を得るということになっています。

**齊藤**　説明した人のサインと、聞いて了解した人のサイン、両方が必要ということですね。

**小野**　はい。

**齊藤**　それから、薬をのんで、副作用あるいは有害事象が起こった場合に、これを報告するということですけれども、具体的にはどういうかたちになり

ますか。

**小野**　重大な有害事象は、治験依頼者と呼ばれる製薬企業に、直ちに報告することになっています。それから、PMDAへはスポンサー、製薬企業を介して報告が届くというかたちが多いと思います。

**齊藤**　PMDAが出てきましたけれども、これは厚生労働省そのものではなくて、独立した、この目的のための団体ということでよいですね。

**小野**　そうですね。

**齊藤**　治験を正確にきちんとやっていく、それを確保するための仕組みもありますか。

**小野**　十分な治験の質を確保するために、モニターと呼ばれる治験を常時見てチェックする役割の方、それから監査担当者と呼ばれる試験が終わったときに全体として問題がないかを最終確認する役割の人、こういう役割を負った人たちが治験を実施する医師のオフィスにやってくることになります。

**齊藤**　そういった人たちがカルテを見て、報告とカルテのデータとの違いがないか確認するのですね。

**小野**　そうです。

**齊藤**　それをきちんと行っていくことによって研究の質が保たれると。

**小野**　はい。

**齊藤**　そもそもGCPの目的はどういったことになるのでしょうか。

**小野**　何十年も前からの大きな流れがあるのですけれども、世界の臨床研究、臨床試験は、やはり共通の倫理、科学に基づいて統一されるべきではないか、ルールは世界共通であるべきではないかという大きな流れが1990年代後半からありまして、それが実を結んだのが、ICH-GCPといいます。世界共通のGCPができたのです。それを各国で、それぞれの事情も踏まえて、GCPというかたちで法律、法令のかたちにして現在に至っています。

**齊藤**　まずは患者さんを守るというか、被験者となる患者さんの権利をなるべく侵害しないようにしようというのが一つの目的ではあるわけですね。

**小野**　そうですね。GCPが現在のかたちに至った背景には、患者さんの保護を図る、人権の保護を図るという大きな目的があるのは確かです。

**齊藤**　世界共通というかアメリカもヨーロッパも日本も共通に近いのですね。

**小野**　はい。このルールで治験を実施することを合意した文書として世界共通のICH-GCPというものができているのです。

**齊藤**　日本でつくった薬をアメリカで承認してもらうときにも、これは有力な手段になりますか。

**小野**　はい。必ずこのICH-GCPのルールに従っていることを、例えばアメリカの審査官も確認しています。そのルールに従っていれば承認申請のデー

タとして受け入れることになっていますので、各国の政府としてもこれはぜひ協力をいただきたいというところだと思います。

**齊藤**　薬ができて、それがきちんと商品化されて、患者さんに使われて、患者さんがそれによって救われるという流れの中で、GCPが非常に重要な役割を果たしているということになりますか。

**小野**　そうですね。世界共通ルールですので、これに従って臨床試験を実施していただくのは、ある意味、人類にとっての義務のようなところもあるかと思います。

**齊藤**　日本での臨床研究あるいは治験の質がこれによって確保されていくということですね。

**小野**　はい。そのとおりだと思います。

**齊藤**　どうもありがとうございました。