咳失神

杏林大学呼吸器内科教授
滝　澤　　始
（聞き手　池脇克則）

咳失神は中年の肥満男性でヘビースモーカーや飲酒者に発症しやすいといわれますが、咳に伴う失神の発症メカニズムについてご教示ください。
＜兵庫県勤務医＞

池脇　時々失神の質問をいただきます。多くは神経調節性失神、そして循環器の先生には心臓原性の失神についての質問はいただくのですが、咳失神は初めてです。咳で失神を起こすのですか。

滝澤　実際、先生がおっしゃったとおりで、そんなに多い現象ではなくて、多くは激しい咳の後に数秒から、せいぜい10秒ぐらい、全く跡形なく、後遺症なく回復するような失神が起きる。それを咳失神といっています。今回質問いただいた先生のおっしゃるとおりで、中年の男性が圧倒的に多いことと、肥満だったり、がっしりした体格の方で、たばこもたいへんお吸いになるし、お酒も強い、そういう方が多いように思います。

胸腔内圧が咳とともに非常に高くなる。これはよくわかる現象で、その結果、脳脊髄圧が同時に非常に高くなることを観察した先生がいました。そういったことから類推するに、激しい咳をすると胸腔内圧が非常に上がる。その結果、脳脊髄圧が高くなって、脳の血管を圧迫したり、あるいはよく絞り出す効果があるといわれているのですが、それによって脳の虚血が起きて一過性の失神になるのではないかという説が一番有力とされています。

池脇　胸腔内圧が上がる。激しい咳で肋骨にひびが入ったり、骨折することもあるぐらいですから、一時的にせよ、非常に胸腔内圧が上がるとは思うのですが、失神に至るとなると、咳をある程度繰り返すのが一つの条件なのでしょうか。

滝澤　そうですね。激しい咳発作と

よくいわれています。私が経験した数例の方を見ていても、体格のいい男性が、それこそ肋骨骨折するのではないかと思うぐらい激しい咳発作を起こして、それによって胸腔内圧が非常に上がる。ある研究によると、240㎜Hgといいますから、血圧と比べてもすごい圧です。それが、ほかに逃げ場がないために胸腔内圧から脳脊髄圧に直結してしまう。これが大きな原因かと思われます。

池脇　胸腔内圧が上昇して、その後、脳脊髄圧が上昇、脳血管が圧迫されるとおっしゃいましたが、心臓への静脈灌流が減って、心臓からの血流のアウトプットが減り脳虚血になるというメカニズムは、今は否定的なのでしょうか。

滝澤　そういう考え方もよく文献にあります。実際に胸腔内圧が上がることで胸腔内への静脈系の灌流が落ちますので、二次的にcardiac outputが下がって脳の虚血も起こる。大動脈圧を測ってみると必ずしもあまり下がらないという報告もあったりして、脳脊髄圧が直接上がるというほうが、やや優勢なのかと思います。しかし、そういったメカニズムの研究は数十年前の文献がメインで、なかなか現代的な目で行った研究がありません。激しい咳による心電図異常なども報告されていますので、後者の場合は、先生がおっしゃるような関係があるのではないかと思います。

池脇　咳といえども、激しい咳を繰り返すというのは体に大きな影響を与えて、失神にもつながるということで、ばかにできないですね。

滝澤　そうですね。

池脇　中年の方で肥満傾向、そういった年齢層や性別の方などがリスクと言っていいのでしょうか、このあたり、どうなのでしょうか。

滝澤　まさにこの質問の方がおっしゃったとおりで、私が見てきた患者さんを振り返ると全例男性ですし、中年の方が多いです。そして、肥満ないしは筋肉質のしっかりした体格をした方が非常に激しく咳をする。女性に少なくて男性に多いというのは、激しく咳をして胸腔内圧が上がらなければ失神は起きませんので、やはり筋肉質あるいは肥満の中年の力のある男性に起こりやすい。それから、たばこを吸っているということは、喘息とかCOPDの悪化因子ですので、激しい咳を起こしやすいことにもつながると思います。

池脇　変な言い方かもしれませんけれども、激しい咳ができるのは女性よりも男性だということですね。

滝澤　そうですね。

池脇　もう一つ、飲酒はどうして関係するのでしょう。

滝澤　飲酒をすると咳が出るかは難しいところですが、実は私が経験した人の多くは喘息とかCOPDといった基

礎疾患がありました。飲酒は特に喘息の増悪因子として知られています。たばこもそうですけれども、お酒を飲むと必ず咳がひどくなるという喘息の方はけっこういるのです。だいたい半分ぐらいはお酒を飲むと悪くなりますので、全部が全部説明はできませんけれども、やはり増悪因子であろうと思います。

池脇　激しい咳発作の後、意識を失って、心配されて病院に来られる。激しい咳の後、気を失ったという問診だけで、診断していいのでしょうか。

滝澤　非常に典型的なケースであれば、今おっしゃったとおり、激しい咳と失神が続いていて、しかも非常に速やかに回復していれば、まず診断して間違いないと思います。しかし、疑問がある場合、例えばてんかんとか、あるいは一過性脳虚血、それから鑑別で先生も最初におっしゃった、いわゆる循環器系、不整脈とか徐脈、こういう疑いのある方はそれぞれの鑑別診断が重要かと思います。特に最近、咳発作がきっかけでsick sinus syndromeになって、洞性徐脈になって失神したというケースレポートがありますから、やはり基礎疾患の鑑別は大事ではないでしょうか。

池脇　心臓由来の失神とも何か関係するとなると、ちょっと複雑な症例もあるのですね。

滝澤　そう思います。

池脇　指導ですが、呼吸器疾患を基盤としてということになれば、いろいろなことを管理しないといけないのでしょうか。

滝澤　咳失神を起こした場合、最初は非常に不安が強いので、しばらくはそういう時の運転などは控えていただきながら、この病気のメカニズムについてよくお話をする。後遺症なく戻ることをお話しする。そして、基礎疾患をこまめに管理、指導して治療していく。例えば、喘息やCOPDであれば、その治療を優先しますし、先ほどのお話にあるように、体重制限や、あるいは禁煙、お酒も控えていただきながら、だんだんと自信をつけていただきます。

実際には、私が経験した方もみんな、たばこをやめて、喘息治療をして、よくなられて、普通にマイカーで出勤されていますし、全然再発もないです。

池脇　例えば、喘息がベースにあるとはいっても、たくさんの喘息患者さんがいて、コントロールの悪い方もいらっしゃると思います。そういう方が失神になるわけではないので、本当に激しい咳をされているとすれば、それをうまく管理するためにどのような指導をされているのでしょうか。

滝澤　一つには、どうしてごく一部の人が失神するのか、まだわかっていないのですが、我々が付き合っている咳失神の方はだいたい共通して非常にまじめで、しっかりとした咳をされて

しまうのです。これは乾性咳嗽に入りますから、あまり無理してむきになって咳をするなと。「咳をいなしなさい」と私はよく冗談半分でいうのですけれども、そういう説明とかサポートをすることで随分楽になって、それだけで解決した人もいます。ですから、疾患と生活指導と両輪でいくといいかと思っています。

池脇　まじめに咳をされている方がいらっしゃるので、もう少し力を抜いてという指導で楽になる方がいらっしゃるのですね。

滝澤　そうですね。

池脇　どうもありがとうございました。

ワルファリンによる血栓治療

東邦大学医療センター佐倉病院循環器内科講師
清　水　一　寛
（聞き手　池脇克則）

肺塞栓や深部静脈血栓症でワルファリンを服用することがありますが、ワルファリンを使用することで血栓は消失するのでしょうか。どのような効果をもたらすのかご教示ください。また、末梢にある血栓が治療により縮小することで動きやすくなって中枢側に移動して新たな塞栓を生じることはないのでしょうか。

＜大阪府開業医＞

池脇　肺塞栓や深部静脈血栓症（DVT）に対する抗凝固治療、特にワルファリンという言葉が出ていますけれども、最近は新規抗凝固薬、いわゆるNOACも登場しました。質問は、ワルファリンということでいただいていますが、治療に際してワルファリンか、NOACかで治療方針が変わることはないと考えてよいですか。

清水　ワルファリンは非常に歴史のある薬で、50年以上の歴史のなかで、豊富なエビデンスを有しています。ワルファリンの特徴としては、治療域の抗血栓療法のレベルを維持しさえすれば、非常に効果が期待できることです。しかし、薬、食べ物といった影響を受けやすく、そのコントロールがなかなか困難なため、これまで敬遠されてきました。専門医が適切にコントロールしたワルファリンの治療成績はよく、新しく出てきた新規の抗凝固薬のすべてがそうなのですけれども、ワルファリンの効果に負けないところが大規模試験の目的となっています。

池脇　ワルファリンはいい薬だけれども、きちんと治療域まで調整していくのがなかなか一般の先生方には大変というなかで、NOACの登場によって抗凝固薬の治療背景が変わりつつあるということですね。今回はワルファリンで質問をいただいていますが、ワルファリンを適正に使って治療すれば、

血栓の消失は期待できるのでしょうか。

清水　これは非常に効果的で、急に溶けていくことはないのですけれども、約３カ月の経過を見ると非常にきれいに消えていきます。これは人間の体の持つ線溶系といって、血栓を溶かす働きと相まって消えていくと思われます。

池脇　ただ、DVTでちょっと古い血栓の場合は、きちんとワルファリンを使ったとしてもなかなか消えない経験を持っているのですが、やはりできるだけ早期に診断をして適正な治療をするのが条件といってよいですか。

清水　DVTの治療の目的というのは、第１が肺血栓塞栓症を起こさないこと、そして第２が再発を起こさせないことで、必ずしもすべての血栓を溶かすことが目的ではないのです。

溶けていく過程で、血管の壁にへばりついている器質化血栓というものができてくるのですが、それは過度に恐れる必要はないと考えています。初期に適切な抗血栓療法を治療域で行うことによって、多少壁在血栓というかたちで残ったものはあるにしても、全体としての血栓量は非常に少なくなっていることが、臨床の結果からよくわかっています。

池脇　確かにフォローアップの血管エコーで血栓がなくなれば、患者さんも、治療しているドクターも安心なのですが、ちょっと残っている。しかもそれは超音波では輝度が高い、どうも固そうなもので、どこまで治療を続けるのかという場合に、先生はどうされているのでしょう。

清水　どこまで治療すればいいかは非常に長いこと議論のあるところで、最近では軽症で３カ月、重症例では１年で、６カ月を超えたときには、治療による恩恵と治療に伴う抗血栓療法の副作用のデメリットとのバランスを考えていく、ということになっています。治療を継続していけば、もちろん再発はほぼ抑えられるのですけれども、出血などの副作用が出てくる可能性があるので、ケース・バイ・ケースですが、最近の場合では最低３カ月でいったん考える。最近の大規模臨床試験での治療の中央値は約６カ月ということが多いので、そういったところで治療されているのが世界標準的なものではないかと考えています。

池脇　質問の内容に戻りますが、血栓が消失するかどうかに対する先生のお答えは、早期にきちんとした治療をすれば十分消失は期待できますということですね。さてワルファリン治療がどのような効果をもたらすのか。これは例えば肺塞栓症であれば、呼吸困難ですとか息切れとか、そういったものを軽減、あるいは消失できるということでよいのでしょうか。

清水　肺血栓塞栓症の場合ですと、ワルファリンは効くまでに５日ぐらい時間を要しますので、急性期治療のパ

ートナーとしてはヘパリンなどの注射薬があります。そういったほかの薬の力を借りながら治療域の抗血栓療法を行うことで、血の塊、血栓は非常に早く溶けていきます。急性肺血栓塞栓症の方の場合、多くは１週間ぐらいの入院で帰られることが多いと思うのですが、退院の前にCT検査をしますと、血栓が非常に小さくなっていることがよくわかるかと思います。

池脇　おそらく血栓のサイズが小さくなることによって、患者さんのいろいろな臨床症状も改善する、そういう意味での効果と理解していいかと思います。

最後の質問ですが、血栓が治療によって小さくなっていく過程で、そこから剝がれて取れて、中枢側に肺塞栓を起こすのではないかという心配、これはどうなのでしょうか。

清水　血栓が飛んでも、それを処理できるのは、人間の体が編み出した非常に優れたシステムでして、頭に直接行かずに、肺のほうでそれを処理するという役割になっています。肺の血管は非常に豊かで、その血管の30％以上のダメージが出なければ症状は出ないといわれています。ですから、大きな血の塊が突然、肺のほうに来ますと、いわゆる肺高血圧という状態で非常に強い息切れが出るのですが、それが処理できるほどの細かいものになって砕けて流れていくのであれば、それは人間の体が持つ処理のメカニズムであって、むしろ好ましい状態になります。ですから、抗血栓療法とは、人間の体が持つ本来の処理のメカニズムを助けることが一つの役割であるかと思われます。

池脇　私もどちらかというと心配だと思っていたのですが、先生は治療に反応して血栓が小さくなっていくようなものであれば、たとえ少々飛んでもという言い方は乱暴かもしれませんけれども、肺で処理されるから、気にしなくていいということですね。

清水　そうですね。

池脇　実際にサイズが変わっていく中で、血管壁とのアタッチメントが不安定になって飛びやすくなるというのも事実なのでしょうか。

清水　ふらふらしたものであれば、そのまま剝がれて飛んでいくこともありますし、血管壁にくっついているものであれば、そのまま自然に小さくなっていって処理されてしまうこともあります。氷なども水を上から流すとだんだん小さくなっていきますが、おそらくそういうことと同じようなことが体の中で起きているのではないかと考えています。

池脇　それ以外に治療中に注意しないといけないことがありましたら、幾つか挙げていただきたいのですが。

清水　まず足にできてしまって症状が出るDVTですが、人間の体の造り上、

左足のほうができやすいのです。それは、血管が圧迫を受けやすい構造になっているからです。太った方とか妊婦さんとか、あとは手術後の方は、左にできやすい傾向があります。そして、血栓の量が多くて足がパンパンに腫れ上がってしまった場合には、足を休めてあげることが最も大事になります。弾性ストッキングをはいたり、また長時間の立ち仕事は避けたり、夜寝るときに腫れ上がった足を少し上げたり、歩いていて足が重だるくなったら少し休む。そういった配慮で急性期の症状は随分よくなると思います。

池脇　手術で入院された高齢者の方で、術後、ADLが低下してDVTを発症することがありますが、術後過度の安静は必要ないように思うのですが、どうでしょう。

清水　最近では安静は不要となっていて、抗凝固療法を行えばよいということになっています。

池脇　どうもありがとうございました。

スタチンの副作用

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科循環器病態内科学准教授
川　尻　剛　照
（聞き手　池脇克則）

スタチン服用による筋肉痛、全身倦怠感といった副作用を軽減するために、何かよい方法があればご教示ください。また、副作用が出にくいスタチンがあればご教示ください。

＜大阪府開業医＞

免疫性壊死性ミオパチーについてご教示ください。
最近、抗高脂血症薬アトルバスタチンカルシウム錠に対して、上記の重大な副作用が追加されました。

＜大阪府開業医＞

池脇　スタチン服用で筋肉痛、全身倦怠感を訴える患者さんに、どのように対処したらいいのか。確かに、私もスタチンはよく使いますが、何らかの不調、筋肉痛関係の不調を訴える方が多いという印象はありますが、先生の印象はどうでしょうか。

川尻　おっしゃるとおりで、スタチンの副作用の中で骨格筋障害は忘れてはならない非常に重要なものです。しかしながら、筋肉痛などの骨格筋症状は誰しも覚えるものですので、我々医師の側が「筋肉痛などの症状が出ませんか」とあまり執拗に問いかけると、患者さんの側が少しナーバスになることもあるかもしれません。実際、スタチンの副作用に関するプラセボとのダブルブラインドの試験では、プラセボをのんだ方でもなんと二十数%の方が筋肉痛を訴えたということです。そのことからもスタチンの内服いかんにかかわらず、筋肉痛は起こり得るものだということです。

池脇　確かに患者さんは薬局でもらった薬の副作用の一覧の中で一つでも当てはまると、副作用だと思い込んで

しまいますし、医師もそのまま受け取ってしまって、中止ということになると、本来は使えるものが使えなくなってしまいます。症状があるからといって、必ずしもスタチンに起因しているかどうかについては、よく見る必要があるのですね。

川尻　そのとおりです。スタチンの副作用としての筋肉痛の特徴は、当たり前ですけれども、大概は両側性に出るものですし、臀部とか大腿、ふくらはぎ、あるいは上腕といった大きな筋肉に起きることが多いです。また、その副作用が発現する時期は、スタチンを開始してから最初の４週間が一番多く、12週までにほとんどのものは出尽くしてしまうといわれています。

また、スタチンを中止して２週間ほどで、すっきりと消えるのも特徴で、再チャレンジすれば、また筋肉痛が出る。ここまで出れば間違いなくスタチンの副作用ということになります。しかし、必ずしもそうでない場合も多々あります。そのときには患者さんとよくお話をして、これはもしかしたらスタチンの副作用ではないと理解していただける場合もあると思います。

池脇　そのあたりは患者さんも心配で言っているので、「それは副作用じゃないよ」と言うと、なかなか患者さんまで届かないこともあります。ある程度の患者さんとの信頼関係が必要なのでしょうね。

川尻　そうですね。いずれにしても、非常に長期にわたって内服する薬剤ですので、患者さんとよく話をして信頼関係を構築することはとても重要だと思います。

池脇　スタチンをのんで、定期的に採血している患者さんではCKを測っているのですが、CKはこういう症状が起こったときに、何らかの判断材料にはなるのでしょうか。

川尻　必ずしもパラレルではないことが多いです。しかしながら、よく論文などでも推奨されているのは、CKが正常上限の３倍を超えたあたり、値でいうと600を超えたあたりから中止を考えてもいいだろう。さすがに1,000を超えると多くの医師はやめると思いますが、600～1,000の間というのはグレーゾーンで、もし患者さんに症状がないのであれば、私であれば続けている場合が多いです。

池脇　前日、前々日ぐらいでしたら、激しい運動をすると、それだけでもCKは上がってきますよね。

川尻　そうですね。

池脇　そういった運動の既往がないか。あるいは、例えば感冒だとか、そういったこともきっかけになりますか。

川尻　そうですね。それこそ、尻もちをついたりとか、たまたま風邪などで別の薬をのんで、そのせいでいっときだけスタチンの血中濃度が上がることもあるかもしれません。

池脇　質問では、それでやめるというのではなくて、何とか副作用を軽減したい。スタチンがある程度、因果関係を持って筋肉痛、全身倦怠感に関係しているという前提になるかもしれません。なかなか難しいとは思うのですが、先生はどのように対処されているのでしょう。

川尻　先ほども申しましたが、よくお話を聞いて、患者さん側が不安であったり、あるいはスタチンの副作用が強く疑われる場合には、いったん中止して様子をみています。そして、２週間ないしはその前後で症状が速やかに消退するのであれば、この段階で副作用を疑ってもいいですし、再チャレンジするかどうかはその時々です。また別のスタチンを使うなり、コレステロールの吸収阻害剤を併用したり、様々な方法を取っています。

池脇　確かに比較的初期のスタチンであっても、コレステロール吸収阻害薬と併用することによって、強いスタチンと同等ぐらいの効果が得られますよね。

川尻　おっしゃるとおりです。

池脇　スタチンの副作用で日常生活が不自由になっている場合、他に使う薬はあるのでしょうか。

川尻　対症療法的ではありますけれども、漢方の芍薬甘草湯というものがあります。芍薬と甘草は、カルシウムやカリウム、そういったイオンの筋肉細胞への出入りを調整してくれます。即効性もあるので、患者さんが筋肉痛を覚えられたら、そのときにのんでいただいてもけっこうです。症状が強い場合には連用していただくこともありますが、偽アルドステロン症など、副作用には注意する必要があると思います。

池脇　確かに、効果・効用を見ると、こむらがえりと書いてありますから、筋肉症状に対しては即効性があるのですね。

川尻　そうですね。比較的患者さんは喜んで使われますけれども、先ほどのような副作用には注意が必要です。

また、メバロン酸経路において、HMG-CoAの下流にコエンザイムQ10があります。ミトコンドリアの電子伝達系の補酵素であり、これが欠乏すると、やはり筋力低下、脱力といったことが起き得ます。これは理論上はそうなのですけれども、なかなか臨床試験では証明されていません。

ただ、個人的な経験ですけれども、コエンザイムQ10を内服していただきますと、半数弱ぐらいの方が本当にこむらがえりを起こさなくなった。明らかに臨床徴候が減っていますので、一度は試されてもよいかと思います。

池脇　私もコエンザイムQ10はよく使うのですけれども、全く先生と同じで、だいたい２人に１人ぐらいの方は少なくとも症状が軽くなる印象があり

ます。きちんとしたエビデンスはないにしても、実臨床では試す価値はありそうだということでしょうか。

川尻　そうですね。骨格筋症状そのものが何か単一のメカニズムではなくて、おそらく幾つかのメカニズムが重なって生じるのだろうと思います。そのせいでコエンザイムQ10が全員に効くわけではない、そういうものではないでしょうか。

池脇　病名に関してもきちんとつけたうえで使われる。薬価的にはそう高い薬でもないですし、それが２つ目ということですね。先生としてはこの２つを試されるのですね。

川尻　そうですね。

池脇　最近、免疫性壊死性ミオパチーという、これは副作用だと思うのですけれども、たしか2016年の秋ぐらいに厚生労働省が重篤な副作用として追加したらしいのですが、どんなミオパチーなのでしょう。

川尻　私も経験したことがないのですが、論文によりますと、スタチンを内服している患者さんで、近位筋の脱力が生じるということです。特にCKが6,000とか１万とか、非常に高くなる症例もあるのだそうです。通常のスタチンの骨格筋症状と違い、スタチンを中止してもその脱力が遷延するのが特徴です。生検をすると、筋組織の壊死とか、マクロファージの集積とか、MRIでは筋肉の壊死を示唆する所見が特徴だそうです。

池脇　何か免疫が絡んでいるということは、スタチンをのむことによって、コレステロール合成系のところの途中をストップさせる。それによって増えることが契機になって、それに対する自己抗体ができる、という大まかな理解でよいのでしょうか。

川尻　これは一部、私の想像も含まれていますが、スタチンの標的であるHMG-CoA還元酵素、これに対する自己抗体が発現することが臨床的な特徴だそうです。スタチンを投与しますと、HMG-CoA還元酵素、これそのものは阻害するのですが、実はこの酵素を誘導して血中では濃度が高くなると想定されます。また、免疫性壊死性ミオパチーは、ある特殊な方といいますか、HLAの型を持った方に多いということで、増えたHMG-CoA還元酵素に対して免疫を持ってしまう。私自身はそういうことがメカニズムと考えています。

池脇　私も経験はないのですけれども、神経内科の先生がそういった検査をよく行うようで、HMG-CoAに対する自己抗体を測るELISAがある。診断はそういったことでつけるのでしょうか。

川尻　そうですね。その抗体の測定と、できれば生検まで行うともっと確実だろうと思います。

池脇　免疫が絡んでくると、治療はちょっと厄介なのでしょうか。いわゆ

るステロイドを中心とするのか、あるいはほかの免疫抑制剤を使うのでしょうか。

川尻　1 mg/kgのステロイドが推奨されていますし、その他のメトトレキセートなどの免疫抑制剤を併用することもあるそうです。

池脇　頻度は少ないにしても、一応頭の片隅に入れておいたほうがいい副作用ということですね。

川尻　そうですね。今後、この疾患を念頭に置いておくことは重要だと思います。

池脇　ありがとうございました。

ALS治療の最新の知見

東邦大学医療センター大森病院神経内科教授
岩　崎　泰　雄
（聞き手　池田志孝）

ALS治療の最新の知見についてご教示ください。
＜群馬県開業医＞

池田　岩崎先生、まず最初に、ALSはどのように分類されているのでしょうか。

岩崎　まず孤発性と遺伝性と大きく分けて、孤発性が90％で遺伝性が10％です。孤発性には、飲み込みが悪いとか、しゃべりが悪いとか、要するに延髄がやられたときに出てくる球症状と手足の筋肉に力がなくなってくる四肢症状があります。これはだいたい３対７で四肢症状が多いです。球症状は、すぐむせたりして、進行がすごく速いです。

池田　大まかに２つに分けられるのですね。逆にいうと、遺伝性のものは少ないのですね。

岩崎　10％ほどです。

池田　遺伝性の中でも原因がわかっているものはあるのでしょうか。

岩崎　一番有名なものがSOD１という遺伝子です。遺伝性の中でもSOD１の欠損が原因の一つということが最近わかってきました。

池田　これは遺伝性のある方、10％の方ですが、その中で何％ぐらいなのでしょうか。

岩崎　20～30％です。診断に引っかからないものもあるのです。

池田　全体から見ると、SOD１の変異がわかっているのは２％とか１％とか。

岩崎　そうですね。

池田　大半はわかっていないということですね。

岩崎　そうです。

池田　薬の治験を行うときは、メインはどうしても残りの孤発例とか不明例ということになりますね。

岩崎　そうです。一般的に孤発例ケースは四肢から始まるかたちと、要す

るに延髄の症状である球症状、２つに分かれて、球症状は非常に進行が速いのです。遺伝性のものは、すべての遺伝子を調べるわけにはいきませんので、なかなか難しいところもあります。

池田　遺伝性のものの進行は速いのでしょうか、遅いのでしょうか。

岩崎　すごくゆっくりなものもあります。

池田　遺伝が関係しているからといって速いわけでもないのですね。

岩崎　こういう遺伝子が見つかったら一般的にこの病気はゆっくりだというのもありますが、ただ、10％ですからね。

池田　ただでさえ希少疾患ですから、それをまた10％の人たちで治験を行うというのはなかなか難しいですね。

岩崎　そうですね。

池田　ALSは機序もあまりわかっていませんが、ほかの神経変性疾患では意外と薬をたくさん使っていますね。ALSの治療の開発は、そういった薬を逆に導入してくるということなのでしょうか。

岩崎　基本としては、欧米で治験を行っているものを取り入れる、というパターンが多いです。

池田　欧米で使われているものですね。

岩崎　唯一、今行われているのはリルゾールだけです。

池田　リルゾールというのはどのような薬なのでしょうか。

岩崎　リルゾールというのは、いわゆるグルタミン酸毒性を抑えるのです。要するに、運動ニューロンだけではなくて、グルタミン酸が過剰になってしまうと神経細胞がなくなってしまう。そのグルタミン酸を抑えるのがリルゾールで、研究が行われているのです。

池田　グルタミン酸自体が細胞の中に増えるので細胞が死んでしまうという考えですね。

岩崎　はい。そういうものはグルタミン酸毒性というのです。ですから、三大変性疾患があって、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS。アルツハイマー病は大脳皮質、パーキンソン病は中脳、ALSは運動ニューロン。グルタミン酸が過剰になって細胞が死んでしまうのではないかという考えです。原因は本当にすべてそれなのかということになると、まだわからないのです。

池田　神経の種類による、あるいは部位別の変性が起こっているので、グルタミン酸毒性というアイデアが出てきて、それで治療を行っているのですね。

岩崎　はい。

池田　これは実際、治験が行われたと思うのですけれども、予想されたような効果は出ているのでしょうか。

岩崎　何とも言えないですね。ただ、治験をやって有意差が出たから認証されたわけです。

池田　もちろん、そうだと思うのですが、一つの希望として使わなければいけないと思うのですけれども、実際に先生が臨床で使われて、症状を遅らせるとか、延命効果とか、こういうものは感じていらっしゃるのでしょうか。

岩崎　何とも言えないですね。

池田　なかなか自然経過が複雑なので、わかりづらいと思うのですけれども。

岩崎　本当にリルゾールが効いているのかなというよりも、この人は進行が速いからこうなってしまう、この人は進行がゆっくりだから薬が効いたようにみえる、というのが私の印象です。

池田　自然経過かどうかわからないのですね。

岩崎　はい。

池田　ほかにも一時、ビタミンB_{12}の大量点滴などもあったと思うのですけれども。

岩崎　メチコバールですね。

池田　こういったものは治験段階で効果が確認されなかったのでしょうか。

岩崎　あれも、メチコバールとか、あとTRHですね。いろいろあったのですけれども、有意差が出なかったのではないかと思います。

池田　最近、治験をしている薬があるとうかがったのですが、どのような薬なのでしょうか。

岩崎　内輪でやっているのは、先ほど言いましたように、ALSとパーキンソン病とアルツハイマー病が三大変性疾患です。細胞死を考えた場合には、その３つの病気は非常に似ているのです。ですから、ALSの場合はパーキンソン病かアルツハイマー病で使われていた薬が治験に入ってくるのではないかと思っていたのです。しかし実際にはパーキンソン病の治療薬パーロデル。それの一部だけなのです。

池田　一部というのは、一部の機関だけで行われているということですか。

岩崎　はい。

池田　何施設ぐらいで行われているのですか。

岩崎　３施設です。

池田　症例が少ないのですけれども、何例ぐらい試されるのでしょうか。

岩崎　１施設20例ぐらいでしょうか。

池田　20例も。

岩崎　リクエストとしてはですが。

池田　なかなか20例はたいへんですね。10万人に４名ぐらいの患者さんですと。いつごろまでにそれをされるのでしょうか。

岩崎　長いですよ。症例数が集まってこないのです。あと有意差が出てないから、ずっと行っているのではないかと思うのです。

池田　先ほどの話から、自然経過なのか、薬による救済があるのかどうか、わかりづらい面も多いと思いますけれども、治験も含めて、バイオマーカーなどがあるといいのですが。

岩崎　いつもそこなのです。バイオマーカーがないのです。だから、今みんな必死にALSのバイオマーカー、治験に対してこういうものがあればいいと言っているのですけれども、結局何もないのです。

池田　それを見つけるだけでもたいへんですね。

岩崎　結局そうなのです。

池田　今、治験をやられていて、それがうまくいけばいいのですが、もしあまりうまくいかないと、次は何かターゲットを考えているのでしょうか。

岩崎　さっき言いましたように、ALSとアルツハイマー病とパーキンソン病というのが三大変性疾患で、どの薬が効くのか全然わからない。ALSの場合は何も薬がないから、パーキンソン病、あるいは先ほど言いましたパーロデルで治験を行っているので、今度はたぶんアルツハイマー病で使われている薬で治験に入るかと思っています。

池田　何かやって、とにかく見つけたいという気持ちですね。

岩崎　はい。

池田　先ほどのバイオマーカーもそうなのですけれども、評価者間で、個々の症例の自然経過もわからない中で評価するのは難しいのですよね。

岩崎　人によって差があると思います。

池田　ありがとうございました。

高尿酸血症・痛風の栄養指導

帝京大学薬学部医薬化学講座臨床分析学研究室教授
金　子　希代子
（聞き手　山内俊一）

高尿酸血症・痛風の栄養指導についてご教示ください。
アルコール制限と運動性プリン体制限が主体だと思いますが、アルコールでもビール・蒸留酒よりもワインは害が少ない、魚やチェリーの摂取がよいとされる理由はなんでしょう。また、果糖制限は第一には強調されないようですが、尿酸生成に大きくかかわると聞きました。現代食生活での果糖制限の重要性もご教示ください。

＜栃木県勤務医＞

山内　金子先生、これはいろいろなものが知られており、大枠はあるのですが、どちらかというとこの質問は各論というところなので、それぞれの食品に関して細かいことをお聞きしたいと思います。まずアルコールに対しては、ビール、蒸留酒、ワインとありますけれども、ワインが一番害が少ないのではないか。これはどういう理由によるものなのでしょうか。

金子　お酒の種類はいろいろありますが、同じアルコール量で比べたときに、ビールと蒸留酒とワインでは、尿酸値の上がり方が、ビールが一番高くて、その次が蒸留酒、そしてワインが一番低い、そういう報告があります。

山内　ビールが上がりやすいのは、ビール酵母が含まれているから、と考えてよいでしょうか。

金子　ビール酵母と麦芽が材料の中に含まれているので、食品ほど多くはありませんが、ビールの中にプリン体が含まれていることにより、これが尿酸値を上げる役割をしています。

山内　一般的にはアルコール自体に尿酸値を上げる作用があると考えてよいのでしょうね。

金子　そのとおりです。

山内　その中でビールはそういったものが含有されているので上げやすい。

逆にワインだと、それほどでもないのでしょうか。

金子　少ない量でしたら、ワインはそれほど尿酸値を上げないといわれていますが、少ない量というのは１日に１グラスぐらいです。それ以上でしたら、どのお酒でもアルコールの影響で尿酸値が上がってくるといわれています。

山内　ワインで上がりにくい理由とは何なのでしょうか。

金子　ワインに含まれている、特に赤ワインに含まれているポリフェノールが、尿酸の排泄を増やして、そのためにそれほど尿酸値が上がらないといわれています。

山内　そうしますと、同じ１合レベルを飲むとすると、ワインのほうがいいかな、というところでしょうか。

金子　そうですね。でも、飲み過ぎたら、結局みんな尿酸値が上がるようです。

山内　次が有名なプリン体制限ということですが、プリン体に関して真っ先に出てくるのが魚関係、肉関係かと思います。魚卵などは有名ですが、質問にある魚とかチェリーの摂取がいいということに関して、これはどのような理由なのでしょうか。まず魚はいかがでしょう。

金子　プリン体制限といったときに、一番いわれるのが内臓類、レバーなどです。もっと多いのは実は白子です。白子は遺伝子なので一番多くて、魚は身を見ると、肉と同じように尿酸値を上げる働きがあります。

山内　むろん魚卵の小さいものも当然上げるのでしょうね。

金子　魚卵は実は一般的にいわれているよりはプリン体が少ないのです。というのは、プリン体は１つの細胞に含まれている遺伝子がプリン体のもとになっており、100g当たりの細胞の数が少ないほどプリン体が少ないのです。例えば鶏卵は１個50gなので、100gで２個になると、ほとんどプリン体は含まれていない。魚卵は粒が大きいイクラのほうが100g当たりの細胞の数が少なくて、カズノコになると細胞の数が多くなるから少し多くなって、タラコになるともっとプリン体は多くなる。そんな逆相関みたいなものがあります。

山内　それは非常にわかりやすいたとえですね。魚の身はわりによいと考えてよいのでしょうか。

金子　魚の身は、食べ過ぎると尿酸値が上がるという報告が出ています。

山内　そうしますと、この質問で魚の摂取がよいというのは、どういうことなのでしょうか。

金子　おそらくこの質問をされた方は魚がよい、と聞いていたのだと思います。魚の中でも光る魚、アジとかイワシとかサンマ、あの光っている皮の部分はグアニンというプリン体の一種の結晶が並んでいるのです。その結晶

が並んで、きれいなキラキラした色を出しているのですけれども、このグアニンは水に溶けにくい物質で、プリン体ではあるのだけれども、食べてもほとんど尿酸値は上がらないといわれています。

山内　皮は違うわけですね。

金子　皮はどちらかというと、焦げたりするので、食べ残すという感じでしょうか。

山内　そちらのほうもありますね。元来、イワシなどは尿酸値を上げやすいという報告があったのですけれども、内臓成分とか、そういったところを丸ごと食べてしまうこともあるのでしょうね。

金子　そうですね。内臓は尿酸値を上げると思います。

山内　次にチェリーですが、これが少し不思議な感じもしますが、何なのでしょう。

金子　アメリカの報告ですけれども、女性が１パックぐらいのチェリーを食べたら尿酸値が下がった、という報告が出ています。その際、チェリーに含まれているポリフェノールが尿酸の排泄を増やしたのだろうと書かれていました。

山内　ポリフェノールは果物の中でも皮の部分にわりに多いのですが、チェリーは皮ごと食べますから、そういったものがたくさん入ってくる可能性は大きいと思いますね。

金子　はい。

山内　この質問の後半ですが、片一方では、果物に代表されるフルクトース、果糖の大量摂取が尿酸値を上げるのに、あまりこのことが強調されていないという質問です。これはいかがですか。

金子　最近は果糖の摂取が尿酸値を上げるから注意するように、といわれています。

山内　ガイドラインに載っているようなレベルなのでしょうか。

金子　ガイドラインにも、プリン体の過剰摂取、果糖の過剰摂取を避け、制限するようにと書かれています。

山内　そうしますと、実際問題としては、果糖、例えば砂糖なども、制限の対象になると考えてよいですね。

金子　甘いものも食べ過ぎないようにしましょうと、普通の診療で医師が指導していると聞いています。

山内　代謝とか合成の過程で、フルクトースは特に尿酸をつくりやすいことは知られていますが、最近は果物自体というよりも、果汁飲料などで手軽に果汁を摂取するパターンがあると思うのですが、ジュースになってしまった場合、どうなのでしょうか。

金子　先生がおっしゃるとおりで、ジュースのほうが尿酸値を上げやすいといわれています。果物自体の摂取は、例えば痛風のリスクは上げないけれども、果物でできているジュースが尿酸

値を上げたり、痛風のリスクを上げるという報告が出てきています。

山内　先生の話の中でも幾つか出てきているのですが、この質問の高尿酸血症、痛風について、実際、厳密にいうと、尿酸値を上げることと、痛風は関節炎発作なので発作を起こしやすいかどうかについては厳密には違うと思うのですが、このあたり少しわかってきたことはあるのでしょうか。

金子　痛風と高尿酸血症は違うものですが、背景として尿酸値が高いことが共通しています。一方、無症候性の高尿酸血症というのがあります。尿酸値が８とか９であっても痛風を起こさない方がいて、それがなぜかはまだわかっていません。痛風発作に関しても、尿酸値が少し上がっただけでも痛風発作が出たり、尿酸値を下げたときに発作が出たりします。それは関節に張りついている尿酸が剝がれ落ちることが引き金になって痛風発作が起こるといわれていますが、まだわかっていません。

山内　なかなかわかりにくいのですね。もう一つ、この質問にある運動性プリン体ですが、この位置づけはどうなのでしょうか。

金子　高尿酸血症や痛風の生活指導として、適度な運動が勧められています。ただし、過激な運動、あと無酸素運動はATPを消費する。ATPはプリン体のひとつですので、ATPを消費すると、プリン体の分解が起こり尿酸値が上がる。先ほどの果糖を摂ったときと同じような、ATP分解により尿酸値が上がる。そういう反応が起こるので、過激な運動、無酸素運動は避けるようにといわれています。しかし適度な運動はしましょうと勧められています。

山内　ありがとうございました。

モンドール病

埼玉医科大学総合医療センターブレストケア科教授
矢　形　　寛
（聞き手　山内俊一）

モンドール病について、原因、治療、注意点などをご教示ください。
＜大阪府開業医＞

山内　矢形先生、モンドール病というのは、あまり耳慣れない病気ですが、先生方にとってはよく見る病気なのでしょうか。

矢形　乳腺科では、乳がんの手術後に、わきの下から上腕内側にかけて１本のスジが出てきて、痛みを訴える患者さんがいらっしゃり、頻繁にみます。

山内　わきの下の障害なのでしょうか。

矢形　本来、モンドール病はフランスの外科医のモンドール先生が最初に記述したものです。通常は胸部から上腹部にかけて表在の静脈に血栓が出てきて、それがスジ状に見えてきたものをモンドール病と表現しているのがオリジナルということになります。

山内　モンドール病もどき（ライク）のようなものがけっこう出てくると見てよろしいわけですね。

矢形　通常、モンドール病自体はまれなものなのですが、乳がんの術後は手術の影響によって頻繁に出てきます。モンドール病ライクのものとして、正式名としてaxillary web syndromeという英語表記名があります。これは日本語訳をされていないので、腋窩網状症候群のような仮の訳をして、一応呼んではいます。

山内　モンドール病自体も乳がんの手術後に多いのでしょうか。

矢形　いわゆるモンドール病ライクのものは頻繁に出てきます。

山内　そうしますと、モンドール病自体は必ずしも乳がん手術後とは関係ないと見てよいのでしょうか。

矢形　そうですね。モンドール病自体は必ずしも乳がんとは関係なく、頻度としては女性のほうが多いといわれていますが、時に男性にも出てくるこ

とがあります。

山内　まず症状ですが、今、スジのようなものがというお話ですが、もう少し詳しく教えていただけますか。

矢形　通常は皮下のところですが、表面にへこんだようなスジが直線状に出てきます。長さが、短いときで５～10㎝で、長いときは30㎝以上、場合によっては腋窩から上腕内側、前腕を通って、手首まで延びることがあります。通常は１本のへこんだような筋です。

山内　へこみですか。盛り上がるほうではなくて。

矢形　そうですね。

山内　痛いのでしょうか。

矢形　多くの場合、じっとしているとあまり痛くないのですが、それが突っ張るので、伸ばすと痛みがある。針金のように固い感じがあるので、押さえると痛いことが多いです。

山内　本体は血栓性の静脈炎という理解でよろしいのでしょうか。

矢形　一般的にモンドール病は血栓性の静脈炎といわれていて、表在の静脈に血栓をつくるというのが病態らしいです。ただ、実際にそれを顕微鏡で調べてみると、多くの場合はそうでも、中にはリンパ管の塞栓が観察されたという例もあるようです。

山内　いろいろな種類があるかもしれないのですね。

矢形　そうですね。

山内　普通、血栓性静脈炎というと、そこそこの痛みとともに、赤く腫れ上がったりするイメージがあるのですが、激しい症状はあまりない、おとなしいものなのでしょうか。

矢形　静脈炎という表現もされているのですけれども、本体はあまり強い炎症というのはなくて、いわゆる血栓が形成されることによって起こる病態と考えたほうがいいかもしれません。強い炎症を起こすことはほとんどないです。赤みを帯びたりとか、そういうこともほとんどないです。

山内　そうしますと、診断ですが、今お話にありました特徴的な所見がむしろカギになるのでしょうか。

矢形　そのとおりです。この診断はほとんど臨床的に確定がついてしまいます。なので、画像診断、例えば超音波検査とかCTとかMRIをやっても、ほとんどわからないです。逆に臨床的にそういうへこんだ筋を見れば、まず間違いないので、それでほぼ確定診断がつくと思われます。

山内　特に血栓ができやすい人、例えば足に血栓ができている人などによく見られるというしろものでもないのですね。

矢形　起こりやすい人の特徴というのはあまりいわれていないのですが、あえていうと、例えば乳がんの術後に起こる人などでは、傾向としてどちらかというと若い人に多い。もう一つは、どちらかというとやせた人に多いとい

われています。確かに思い返してみると、何となくそういう人に多いような気がします。

山内　血栓といえば、発生部位がよく問題になりますが、この場合はどこがオリジンになるのでしょうか。

矢形　静脈の塞栓がメインだとはいわれているのですけれども、乳がんの術後の場合は必ずしもそうではないようで、表在の静脈の血栓のこともあれば、リンパ管の塞栓のこともあるということが論文上は報告されています。ただ、たくさんのデータがなく、さらにこれは自然に治ってしまいますので、例えば手術で取るとか、そういうことはほとんど行われません。

山内　自然に治ってしまうのですか。

矢形　そうです。ほとんどの場合は約１カ月で治ってしまいますので、少し様子を見ておくだけで通常はいいということになります。

山内　何年もというのはないという感じですか。

矢形　そうですね。教科書的には３カ月以内とされています。私が経験した例では半年以上続いた人が１名いましたけれども、その方も半年過ぎて徐々に改善してきたので、１年、２年、３年と続くような人は今まで私は見たことがないです。

山内　逆にいうと、非常に長く続く場合には別の病気を考えたほうがいいということになりますか。

矢形　そうですね。ただ、非常に典型的なので、これで何か鑑別を要するようなものはないのではないかと思います。

それからもう一つ、ちょっと語弊があったらいけないのですが、先ほどへこみができるという話をしたのですが、わきの下から手のほうに延びていくときに、わきの下のところはちょっと膨らみというか、１本のスジが突っ張るように出てきます。それからちょっと腕のほうがへこむような感じで出てくるのですが、わきの下だけはふくらみが飛び出してくるようです。

山内　痛みはそんなに強くないので、治療に難渋することはないのかもしれませんが、普通、血栓だの何だのといいますと、よくヘパリンなどで溶解しようというのが出てきますけれども、これは治療はあまりなされないのでしょうか。

矢形　非常に強い痛みというのはほとんどの場合はなく、じっとしているとあまり痛くなくて、伸ばしたときの突っ張り感と痛み、あと押したときの痛みが少しあるぐらいです。それがどうしても気になる方は抗炎症剤を出すぐらいで、ほとんど問題ないかと思われます。

山内　過去、ヘパリンなどを流されたということはあるのでしょうか。

矢形　ないですね。報告上はそういうのを試みたというのはあるようです

けれども、ただ、それがよりよい改善に結びついたというデータは特にありません。いわゆる深部血栓ではないので、例えば血栓が肺に飛んで危ないとか、そういう懸念もないと思われます。

山内　確かにそういうことが言えますね。まとめますと、これは治療というよりも、むしろ診断できるかどうかということが極めて重要な印象を持ちますが、特に患者さんからしたら、かなり心配して来られるわけですね。

矢形　そうですね。例えば、手術も何もしていないのに、乳房から胸部、腹部にかけてスジが出てきて、それがスジだと気づかないで、乳房が痛いと言って来られる方がいらっしゃいます。痛みがあると、患者さんはけっこう心配されるのですが、超音波検査をしても何も出てこないのです。ただ、そこにスジがあるとわかると、すぐにモンドール病ということがわかるので、その判断さえつけば全然怖くない。自然に治って、次また出ることはほとんどないので、知っておくことが一番大事だと思います。

山内　乳がんの手術後ですと、乳がんに関連した何かではないかとか、手術に関連した何かではないかとか、そういった心配も出てくるわけですね。

矢形　かなりあります。患者さんは、そこに再発したのではないかとか、あるいはリンパ浮腫というものが出てきたのではないかということで、心配されてすぐ病院を訪れる方が多いのですけれども、実際、見てモンドール病ということがわかると、それとは基本的には関係ないので、はっきりとそのことをお話しすると安心されます。

山内　最後に、こういう珍しいものを一般の医師が見た場合、一体これはどこの科に相談したらいいのかわからないというケースがけっこう多いのではないかと思われます。よく経験している科はどこになりますか。

矢形　体表とか、手の動きが悪くなったりする場合には、例えば整形外科であるとか、あとは表面なので皮膚科を訪れるケースがおそらく多いのではないかと思います。ただ、乳房に関連してくると乳腺科を訪れることがあるので、その辺の科で、ある程度ベテランの先生であればわかる方が多いのではないかと思います。

山内　ありがとうございました。

認知症への抗精神病薬投与

順天堂東京江東高齢者医療センター副院長
一　宮　洋　介
（聞き手　山内俊一）

認知症の行動・心理症状に対し、介護負担も考慮してやむを得ず抗精神病薬を投与せざるを得ない機会があるかと思います。その際の注意点、投与量や投与期間についてご教示ください。

＜千葉県開業医＞

山内　一宮先生、現実問題として、かなり深刻というか、せっぱ詰まった問題でもあります。大きな意味での是非をコンセンサス的に得ようというのは非常に難しいかもしれませんが、まず現状での指針といったものから教えていただけますか。

一宮　その前に、この質問にある行動・心理症状がどういう流れで起こってくるのかを整理しておかないといけないと思います。この先生も「やむを得ず使う場合」と質問されているのですが、行動・心理症状の治療として、まず抗精神病薬を第一選択にするのは、順番が逆だということを確認したいと思います。認知症は脳の神経細胞が変性・脱落してなくなることによって、記憶障害、見当識障害、理解・判断の障害、あるいは実行機能障害のような、いわゆる中核症状を起こすわけですけれども、そのほかに行動・心理症状が出現する場合と出現しない場合があるのです。

どうしてそういうことが起こるのかというと、中核症状を基礎に置いて、その人の性格や素質、そして置かれている環境や心理状態によって行動・心理症状が出てくると考えられていますので、この辺のサポートをするのが治療の大事なポイントになると思うのです。

山内　具体的に言いますと、サポートというのは受容とかそういったかたちですか。

一宮　そうですね。置かれている環境、心理状態のサポートということで

すから、個別のケアとかリハビリテーションとか、大事なのは介護している方のサポートをすることです。そういう意味も含めて、地域連携、医療だけではなくて、介護や行政も含めてサポートすることが、行動・心理症状の治療の第一ポイントだと思うのです。これを十分行っても症状がある場合に出てくるのが、２番手の治療として抗精神病薬等の薬物療法になるのです。

山内　実際問題として、暴力行為等々で困っているケースも多いかと思われるのですが、こういったケースなどでも、先生方のような専門医のところを受診し、入所をされたり、病院に入られて、行動療法などによってかなり事態は改善することが多いとみてよいでしょうか。

一宮　環境の整備とか、あるいは心理的なサポートをすることでかなり変わる患者さんが多いです。施設におられて暴力行為がひどいという方を、認知症病棟にお預かりすると、環境が変わっただけでかなり穏やかになられることもしばしば経験するので、やはり治療の第一歩は環境と心理状態のサポートということは間違いないと思います。

山内　そういったものが一応完了したとして、次のステップで薬剤ということですが、その前に確認すべきことが幾つかあるのでしょうね。

一宮　参考になるのは、厚生労働省のホームページを検索していただきますと、かかりつけ医のためのBPSD、行動・心理症状に対する向精神薬使用ガイドラインというものが載っています。このガイドラインは最初、平成24年に発表されていますけれども、平成27年に第２版になっていまして、ホームページを検索すると簡単に見ることができます。その中でBPSDの治療アルゴリズムというものが出ていますが、やはり第一に挙げられているのが非薬物療法を最優先するということで、これは先ほど申し上げたことです。その次に薬物を使う場合に確認しなければいけないことが４つリストアップされています。

第１は身体的な原因がないことを確認する。肺炎とか脱水とか。我々の病院では、最近は悪性腫瘍の終末期の方を預かることもあります。介護拒否がひどい女性の患者さんが入ってきたのですけれども、よくよく調べてみたら婦人科系の悪性腫瘍があって、それが転移し痛みがあるのではないかと、オピオイドのパッチを使ったところ、非常に穏やかになったということもあります。そういう身体的な原因をきちんと検索して、除外しなければいけないと思います。

それから、高齢の方はたくさんの薬をあちこちからもらってのんでいることもしばしばあるので、ほかの薬物の作用や相互作用は確認していただかな

いといけないと思います。

次に実際に薬物をのむときには服薬管理をきちんとしていただかないといけないです。加えて副作用のチェックも、認知症の方ですから、周りの人がしてあげないと、本人はなかなか気づきにくいこともあると思うので、そこをきちんとする必要があります。

最後に４番目として、向精神薬は認知症のBPSDに適応はないので、適応外使用であることをきちんと説明し、同意をいただくことが大事、とリストアップされているので、これを確認するということです。

山内　本人の同意が得られない場合もあるのですね。

一宮　BPSDがあって薬を使わなければいけないような状況では、なかなか本人の同意を得るのは難しいと思います。ですから、少なくとも家族の方に説明して同意を得ておくことが大事だと思います。

山内　先ほどの中では、我々がよく見かけるのは脱水ではないかという気がします。高齢者の方は脱水になりやすい状況にあったうえに、実際に水を飲まないとか、そういったものがかなり多いと思いますが、また、確かに感染も多いですね。できるものは検査をして、身体的な異常を除外するのが大事ということですね。

一宮　おっしゃるとおりだと思います。認知症病棟に身体合併症の治療目的で入ってくる方のトップ３は１番が肺炎で、２番が骨折で、３番が今先生がおっしゃった脱水です。隠れている脱水を見逃さないのは大事なことだと思います。

山内　さて、実際に薬を使う段階ですが、大枠としてはどういったものが定められているのでしょうか。

一宮　今回の質問は抗精神病薬という質問なので、抗精神病薬に絞ってお話ししたいと思いますが、先ほどのガイドラインではポイントを３つ掲げています。１つは単剤使用とし、多剤併用はしないようにする。次に、副作用が出ていないようであれば、２週間ぐらいをめどにして薬効の評価をする。それから治療目標、例えば妄想を完全に消すとなるとなかなか難しいことになってくるので、症状の完全消退を目指さないで、ある程度治療目標を低めにする。妄想的なことはおっしゃりながらも、夜はきちんと寝ていただけるとか、そういう目標設定も大事だと思います。

山内　ほどほどにといいますか、そういうところなのでしょうね。最初にあがった単剤に絡みますが、確かに高齢者は多剤、特に睡眠薬あるいは抗不安薬などが一緒に入っているケースが非常に多いようです。このあたりで気をつけなければならないことは何でしょうか。

一宮　特に高齢の方は不安であると

か眠れないとか、あるいは痛みに伴う不安感などを訴えるので、どうしてもかかりつけの先生方から抗不安薬とか睡眠薬が処方されます。これも短期に使われるのはいいと思うのですが、長期に漫然と使われると、筋弛緩作用が起こったり、止めるときに離脱せん妄が起こったりするので、必要最小限に使わなくてはいけないかと思います。

山内　実際に使われる薬剤ですが、我々としては、リスペリドン、リスパダールを非常に目にするのですが、いかがでしょう。

一宮　抗精神病薬には従来、昔からあるハロペリドールとかクロルプロマジンという定型抗精神病薬というものがあるのですけれども、これらは副作用も非常に大きい。あるいは、統合失調症に使うと陰性症状に効果がないことから、今挙げられたリスペリドンのような非定型抗精神病薬というものが使われるようになっていて、認知症の方に使う場合も非定型抗精神病薬が使われることが多いのです。

ただ、この薬もいろいろ副作用があるので注意しなければいけないのですが、ポイントは３つあります。急性の錐体外路症状と抗コリン作用、鎮静作用の３つについて、注意しなくてはいけないのです。急性の錐体外路症状が出ると、歩行障害を起こして骨折したり、嚥下障害を起こして誤嚥したり、肺炎を起こしたりするので、なるべく急性の錐体外路症状が出にくいものを使いたい。抗コリン作用が強いと、せん妄を起こしたり、あるいは認知機能障害を起こしたりすることがあるので、やはりこれも少ないほうがいい。そうすると、アリピプラゾールやリスペリドン、クエチアピンが使いやすいということになります。

山内　使用期間に関してはどうなのでしょうか。

一宮　使用期間は、なるべく短期間で、先ほど申し上げたように、２週間ぐらいをめどに、効いているか効いていないかを評価していただく。効果があるようでしたら、その量を継続し、だんだんに減量していって、可能であれば中止するというか、終了する。長期間の漫然投与はしないことが大事なポイントであると考えます。

山内　いずれの薬剤も頓服みたいな使い方はしないのでしょうか。

一宮　いや、頓服的な使い方もするので、その場合には鎮静作用があったり、剤形が内用液であったり、使い勝手のよさを考えると、リスペリドンなどは比較的使いやすいのと、非定型の中では古い薬で、皆さんの使用経験が多いという意味でも、使いやすいのかなと思います。

山内　どうもありがとうございました。

眼瞼黄色腫

しらゆり皮膚科クリニック院長
竹　田　　潮
（聞き手　池脇克則）

眼瞼黄色腫の治療法についてご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池脇　私が診ている患者さんに、主に高脂血症の、眼瞼黄色腫を合併されている患者さんがいるのですが、眼瞼黄色腫というのは必ずしも高脂血症を合併しなくてもできるということですが。数多くの患者さんを治療されている先生の立場から、どうでしょうか。

竹田　高脂血症が合併しているのは約1/3で、2/3の方は正常な、高コレステロール血症ではない患者さんです。その場合に治療は内服では効果がありませんので、形成外科的な手術、ないしはレーザー治療ということになります。

池脇　治療に関して、先生は皮膚科の立場なので、外科的な治療ですが、私は内科で、過去にプロブコールが黄色腫退縮作用があるといわれていました。患者さんとしては、特に女性の方であれば、ちょっと気にされる方は多いでしょうね。

竹田　そうですね。

池脇　先生を訪れる眼瞼黄色腫の方は、女性の方が多いのでしょうか。

竹田　女性のほうが若干多いですけれども、けっこう中高年の男性の方が多いです。

池脇　やはり気にされてということでしょうか。

竹田　そうですね。

池脇　上眼瞼の内側に、色調としては皮膚よりもちょっと明るい感じで、皮膚の直下に、コレステロールを貪食したマクロファージがたまっているのでしょうか。

竹田　そうですね。皮膚の直下、真皮の上層から、深いものだと下の眼輪筋の直上まで及ぶものもあります。

池脇　高脂血症を持っている方も、持っていない方も、局所の変化は基本

的には同じということでしょうか。

竹田　同じです。

池脇　高脂血症を伴わなくても、局所的にマクロファージが貪食するのはなぜなのでしょうか。

竹田　その原因に関してはまだわかっていないですね。

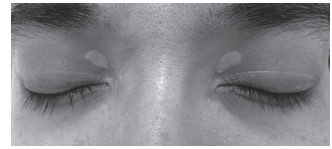
池脇　治療法ということで、先ほど簡単に触れましたが、もう一度お願いします。

竹田　まず手術の治療に関しては、まぶたの皮膚に余裕があれば切除方式、要は切って縫い合わせる手術で除去することは可能です。ただし、切除範囲が大きくなったり、あとは部位的に二重の線が変わるとか、内眼角のそばに行けば行くほどひきつれを起こしやすくなるので、そういう部位を手術するのは、かなり大がかりになってしまいます。あと眼瞼黄色腫は、手術で治療したとしても、約半数ぐらいは再発するといわれています。そうすると、1回取っても、もう一回手術になると、本当に皮膚に余裕がありませんので、そういう意味でも治療の主流はレーザー治療になっていくと思います。

池脇　レーザー治療はいつぐらいから登場したのでしょうか。

竹田　レーザー治療自体は、今ある炭酸ガスレーザーはかなり歴史が古く、いろいろな治療、例えばイボとかホクロとかを焼くという意味では、何十年も前から使われてきた歴史があります。

図



眼瞼黄色腫　治療前

治療後２カ月

エルビウム・ヤグレーザー（ACTION Ⅱ）

それを眼瞼黄色腫に使っている病院、クリニックは多数ありますが、どうしても傷跡の問題があります。そもそも整容的な問題で眼瞼黄色腫を取りたいといらしていますので、なるべく傷跡を残さないレーザーが求められています。最近ではエルビウム・ヤグレーザーという新しいレーザーがあります。

どういうレーザーか、簡単に申しますと、生体の水分に非常によく吸収される波長を持ったレーザーです。2,940

ナノメートルという波長を持つレーザーなのですが、炭酸ガスレーザーの約10倍、水分への吸収がよいといわれています。水分への吸収がよいということは、何がいいかというと、周囲の組織への熱損傷が非常に少ない。実際、レーザーを行うとわかるのですけれども、炭酸ガスレーザーの場合、焼いた、蒸散した後の周囲の部分に焦げが残る、いわゆる凝固層が残ります。そうすると、そこは熱損傷しているので、傷の治りが悪かったり、瘢痕や色素沈着のリスクが高くなってしまいます。

池脇　レーザーといえども、黄色腫に対してより選択的に作用して、そこを蒸散させる能力は、従来の炭酸ガスレーザーよりもエルビウム・ヤグレーザーのほうがいいので、傷の程度が軽い。これは大きな長所の一つですね。

竹田　そうですね。

池脇　そうすると、従来は炭酸ガスレーザーだったのが、今はエルビウム・ヤグレーザーが主流と考えてよいですか。

竹田　エルビウム・ヤグレーザーを導入している施設は少なく、基本的には従来からある炭酸ガスレーザーで治療を行っている施設が多いのが現状です。

池脇　皮膚科、形成外科の先生方は眼瞼黄色腫だけ治療しているわけではありません。いろいろなものに炭酸ガスレーザーは広く使われているので、なかなかエルビウム・ヤグレーザーに変えるのが難しいのでしょうか。

竹田　もちろんそれもあると思いますが、機械のコストがかなり違ってきます。エルビウム・ヤグレーザーはかなり精密な機械ですので、機械本体の値段が５～10倍ぐらい、炭酸ガスレーザーと違ってしまうのです。そうすると、眼瞼黄色腫とかホクロとかを専門的にやっているところであれば、この機械を購入できるけれども、そうではない場合は従来の炭酸ガスレーザーしかないので、それで行っているのが現状だと思います。

池脇　患者さんにとっては、どういうレーザーを使っても費用は変わらないわけですから、エルビウム・ヤグレーザーを使っているところのほうが、本人にとってもいいのでしょうか。

竹田　傷跡のリスクが少なくなるので、炭酸ガスレーザーで行うよりはエルビウム・ヤグレーザーで治療したほうがもちろんいいと思います。

池脇　これは一気に治療するのですね。何回かに分けてではなくて。

竹田　そうですね。基本的には１回で治療します。

池脇　どのくらい時間がかかるのでしょう。

竹田　片側で約10分です。

池脇　特に患者さんはそのときに痛みを感じたりはしないのですか。

竹田　必ず局所麻酔の注射を使いま

すので、痛みはありません。

池脇　大概の患者さんは１回の治療でほぼ傷がないような状況で治療が可能と考えてよいですか。

竹田　傷跡に関しては、多少残るケースもあります。範囲が広い場合は特にそうです。小さい場合はほとんど目立たない程度に治りますが、かなり広がってしまっている場合だと、さすがにエルビウム・ヤグレーザーといえども傷跡が多少残ることはあります。

池脇　レーザーを使った治療で、顔面では眼瞼黄色腫がありますけれども、それ以外の顔面の皮疹というか、良性の腫瘤について、治療される疾患はあるのでしょうか。

竹田　相談の多いものとしては、稗粒腫という、白いブツブツのようなものが顔に数個できる。これも眼瞼周囲に多いものです。そのほか、汗管腫、汗の管が詰まったような、できものという意味です。あと高齢者に多いものとして皮脂腺増殖症、皮脂腺が増殖して、少し黄色い扁平な小腫瘤ができますけれども、こちらも多いです。

池脇　眼瞼黄色腫は１個の皮疹なのに対して、ほかのものは、比較的細かなものが集まった感じでしょうか。

竹田　そうです。粒が小さいのが特徴だと思います。

池脇　いずれもレーザーを使った治療でしょうか。

竹田　そうですね。以前は液体窒素での冷凍治療も行っていましたが、どうしても色素沈着のリスクが高いので、最近ではレーザー治療で行っています。

池脇　どうもありがとうございました。

小児の肥満

那須赤十字病院統括顧問
有　阪　　治
（聞き手　池田志孝）

小児の肥満についてご教示ください。
1．疫学
2．生活指導の具体的な方法
3．積極的な治療の適応とその方法

＜埼玉県開業医＞

池田　小児の肥満について、先生は以前からコホートスタディのようなものをされているとうかがったのですが、現在、どのようになっているのでしょうか。

有阪　小児肥満がどのように始まり、生活習慣病につながっていくかという追跡調査をするためのコホートを、平成２年に千葉県内でスタートさせまして、その後、私の大学のある栃木県内にも２つのコホートを設定し、乳幼児期から中学生年齢までの肥満の経過とか、コレステロールなどの脂質、血圧の経過を追跡してきました。

池田　それは何人ぐらいのコホートなのでしょうか。

有阪　３つ合わせると3,000人くらいになります。

池田　とても大きなナンバーですね。それですと、コホートといいながら、日本の小児の全体の動きもある程度わかるということですね。

有阪　そのように考えています。

池田　残念ながら中学で途切れるとのことですが、その後の、例えば成人になった方の追跡は、どのように行われるのでしょうか。

有阪　今は高校生まで追跡するようにしていますが、中学生で途切れてしまっても、追跡の対象者だった中学生たちが毎年地域の成人式に戻ってくるので、20歳の時点で体格や健康がどういう状態かを把握することができました。

池田　具体的には、例えば成人式の会場に向かったり、あるいは成人式に参加するという話が市町村にあると、そこに行かれるのでしょうか。

有阪　コホート自体が教育委員会や行政の許可を得て行っているものですから、そちらに依頼して、成人式でアンケートを配布し、自己申告でデータを収集しました。

池田　アンケートだけれども、そこで取って、幼児期からの成長と一応比較ができるのですね。

有阪　はい。

池田　逆にいうと、幼小児期から成人ぐらいまでは何とか把握はできているのですね。実際、海外ではどうなっているのでしょうか。

有阪　アメリカではこのような調査が、1970年代から始まっています。ヨーロッパでも、小児期から追跡して、実際に心筋梗塞を発症する50歳代の年齢まで調査したという論文が出ており、また、思春期年齢の肥満はその後に解消しても、心筋梗塞のリスクが依然として高いことも報告されています。

池田　素晴らしいですね。おそらく登録制でずっと追求していくパターンになるのだと思うのですが、その結果はどのように解釈されているのでしょうか。

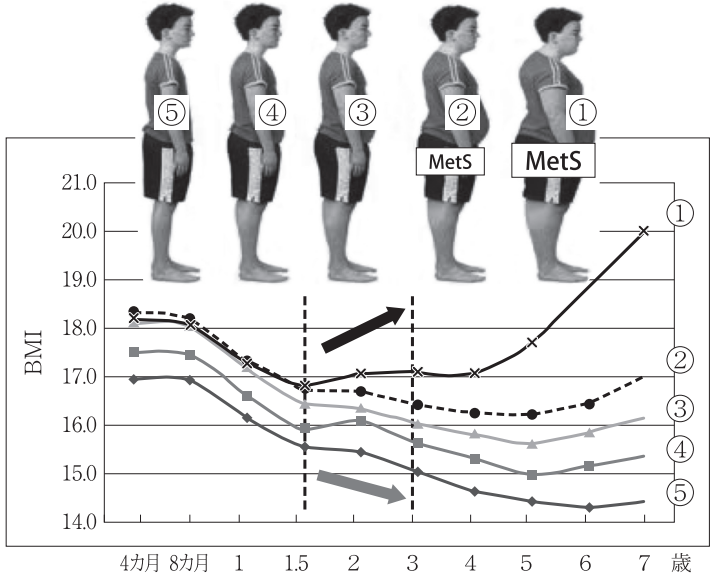
有阪　私たちのコホートのデータ、海外も合わせまして、将来の肥満につながる体脂肪の蓄積は幼児期から、だいたい３～４歳ごろに始まるということが明らかになっています。私どもが行った成人式の調査では、中学３年生で肥満だと、成人式の時点でもその半数から70％が肥満であることがわかりました。逆に、中学生のときに肥満ではない子どもたちが成人式のときに肥満になっている比率は約５％でした。いかに思春期年齢の肥満を防ぐということが、将来の肥満予防にとって重要であるかがわかります。私どもの調査から、３歳健診時に１歳６カ月健診時よりBMI（体重を身長の２乗で除したもの）が上昇している場合、普通はこの時期は体脂肪が減ってBMIは減少しますが、12歳時に肥満やメタボリックシンドロームになるリスクが高くなることがわかりました（**図１**、**表１**）。

池田　やはり大切なことですね。小さいころから状態をよくしておくことで、成人におけるいろいろな疾患の罹患率も変わってくるのですね。

もう一つ質問ですが、肥満というのはどのように定義するのでしょうか。お子さんは身長も体重もどんどん成長していきますので、何をもってこの子は肥満なのかということになると思いますが。

有阪　現在、わが国の学童の肥満の頻度は７～８％、肥満の多い地域ではその２倍とされています。米国は約20％です。日本では肥満度という指標がよく用いられます。男女別で、年齢ご

図１　３歳前のBMI（body mass index）の増加は12歳時の肥満、心血管代謝リスクを上げる



（Arisaka O, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2017）

表１　３歳健診での肥満リスクの予測

1.5歳と３歳のBMI	BMIの増加度（ΔBMI）	３歳時のBMI	12歳で肥満度が＋20％以上になるオッズ比
1.5歳＜３歳	—	—	2.7（95％ CI：1.28～5.51）
1.5歳＜３歳	0.5以上	—	3.5（1.50～8.17）
1.5歳＜３歳	0.5以上	17以上	16.0（4.92～57.60）

３歳健診のBMIが1.5歳健診のBMIより0.5以上増加し、かつ３歳健診時のBMIが17以上（太り気味）の場合には、12歳で肥満になるリスクは16倍高い（栃木県小児コホート1,244人での解析）。

とにこの身長であればこの体重が理想体重であるという基準がありますから、それに比較して何％体重がオーバーしているかの過体重度を求めます。オーバーしている分が余剰な脂肪と考えるわけです。肥満度が20％以上を肥満と

定義し、幼児では15％以上を肥満としますが、学童以上で50％以上の場合は高度肥満と判定します。高度肥満では内臓脂肪の蓄積があり、メタボリックシンドロームなどの医学的異常を合併している可能性が高くなります。

一方、海外では大人も子どももBMIが用いられ、大人のBMIの基準は22で、30以上は肥満と判定されますが、小児は幼児期以降は年齢とともにBMIが上がっていく。肥満の評価をする場合は年齢によって判断基準が違うので、BMI値をそのまま使わず、通常、BMIの標準偏差、SDスコアで表したり、あるいはBMIのパーセンタイル値で表して、肥満かどうかの判定をします。

池田　少し小児特有の難しさがあるのですね。

有阪　はい。

池田　先生がずっとコホートをご覧になっていて、肥満になるお子さんというのはどのような生活をされているのでしょうか。

有阪　肥満になるということは食べるエネルギー量に比べて運動などによって消費するエネルギーが少ない場合、そのバランスによるわけです。生活習慣病の調査で、朝食の欠食、夜型生活で睡眠時間が短い、座って長時間テレビやゲームをする生活習慣が、幼児期からの肥満の形成に関係することがわかってきまして、そのメカニズムも明らかになっています。

池田　そういうことから何か脂肪細胞が出すようなものが変わってくるのでしょうか。

有阪　そうです。先生がおっしゃるとおり、脂肪細胞が出すレプチンとか、あるいは胃から分泌されるグレリンというホルモンが関係し、朝食を食べない、夜型生活で睡眠時間が短い場合は、食欲を抑えるレプチンの分泌が少なくなり、逆に食欲を増進させるグレリンというホルモンが多くなることがわかりました。つまり、生活習慣と食欲やエネルギー代謝を調整するホルモンとの間に関係があるわけです。最近の研究で、運動することはエネルギーの消費を高めたり、筋肉のインスリン抵抗性を改善するだけでなく、肥満関連遺伝子の発現を抑制するらしいということもわかっています。

池田　素晴らしいですね。生活習慣の環境を見ながら、それが分子レベルで裏打ちされたかたちですけれども、気になるのは、例えば朝食を摂るようにとか、睡眠は何時間以上に、と指導されると思うのですが、肥満が強いお子さんに対してはどのような指導をされているのでしょうか。

有阪　肥満治療は肥満度を改善することですが、身長が伸びている小児では体重を減らす必要はなく、現状維持あるいは体重の増加度を小さくするだけで、時間はかかりますが肥満度の改善が期待できます。しかし、高度肥満

の場合、腹囲も小学生で身長の1/2以上と大きく、メタボリックシンドロームなどの医学的異常を合併しているような場合は、肥満症としての治療が必要になります。特に糖尿病（２型）の家族歴がある場合は治療を急ぎます。しかし、このような場合でも体重減少は１カ月で１kg程度にとどめます。摂取エネルギーを標準の80％に落とせば体重は減り始めますが、体重を３％程度減らすだけでメタボリックシンドロームの原因であるインスリン抵抗性は改善します。

池田　なかなか医師だけでは難しいと思うのですが、食事の内容とか、家庭の環境というものを考えて、医師以外にも特殊な職種の方たちが参加されるようなことはあるのでしょうか。

有阪　小児科医がまず対応しますが、栄養士や臨床心理士など、他職種の人が関与する場合もあります。ちょっと前後しますが、高度肥満の治療の目標は、体重を減らすというよりは内臓脂肪をいかに減らすかということになります。最近の報告では、小児の肥満で肝機能検査のALT（GPT）が基準値以内であっても22U/L以上の場合には、脂肪肝である非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が高率に合併しているとされます。NAFLDはメタボリックシンドロームと密接な関係があり、悪化させる要因であることから、肝臓の脂肪化を防ぐために、食事の面から、低脂肪食、青魚などのn-３系多価不飽和脂肪酸を多く含む食品、食後の血糖値の上昇が小さい糖質が少なく線維質を多く含む食品を摂取するように心がける必要があります。栄養士さんにそのような指導をお願いすることもあります。

小児の肥満の治療として、２型糖尿病を合併した場合以外には薬物療法は行いません。ただし、NAFLDに対しては成人も小児も、抗酸化作用のあるビタミンEの内服は有効とされています。

どうしても親子関係で、家庭でお母さんとの関係がうまくいかないとか、子どもにちょっと問題があるような場合は臨床心理士の方に関与をお願いする場合もありますが、それは本当にまれなケースです。

池田　お子さんのやる気を増すような方法で、幾つかのポイントを紙に書いて、○をつけてもらうようなことがあるとうかがったのですが、具体的にはどのようなものでしょうか。

有阪　認知行動療法といわれていまして、具体的には守らなければいけない生活習慣を、10個も挙げると厳しいですけれども、数個、朝食を食べたとか、学校以外で運動を30分、汗をかいたとか、清涼飲料水というのは砂糖や果糖が多く入っており、NAFLDの原因になりますから、清涼飲料水を飲まなかった、そういう幾つかの生活習慣

上で守るべきことを表にしておいて、毎日それを守れたか、守れなかったか、○、×をつけて、それとともに体重がどのように変化するか、体重を毎日測定させます。そして生活習慣を守れた場合、体重がどうなったかを本人が認識しながら生活すると、効果が上がることがいわれていて、そういうものを試みることもあります。

池田　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅱ）

がんの転移・浸潤の克服

北里大学生化学教授
堺　　隆　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　最近いろいろわかってきた転移と浸潤の問題についてうかがいます。

まず最初に定義はどうでしょうか。

堺　まず転移についてですが、がんが元の臓器を離れて、例えば血流などに乗って遠くの臓器に行って増殖を始める、それが転移と呼ばれる、がんに特有の現象です。浸潤というのは、がんが周りの組織を壊して広がり、時には近くにある臓器を破壊することで臓器に傷害を与えたりする。そういう周りに影響を与えながら増える性質を浸潤といいます。こちらもがんに特有な性質で、どちらも非常に治療において困難をきたす性質だといわれています。

齊藤　転移の種類にはどういったものがあるのでしょうか。

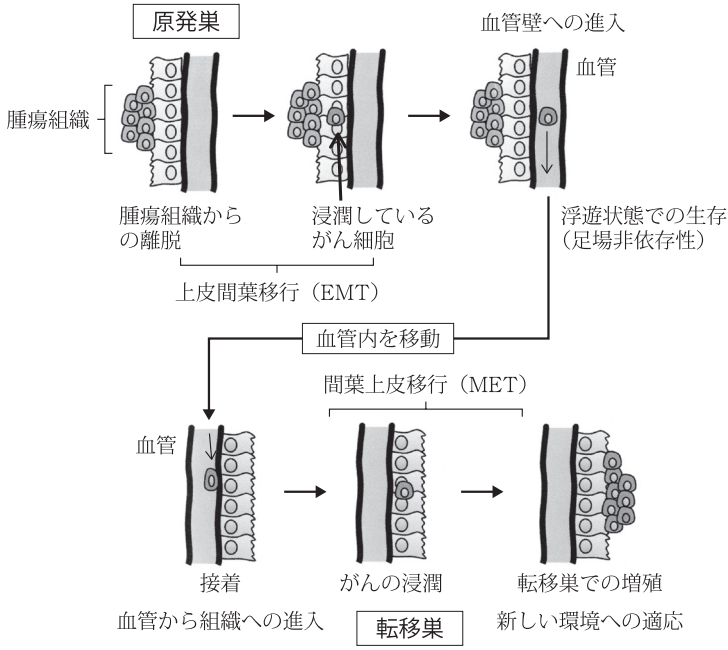
堺　転移は、今お話ししたような血管に入って血流に乗って遠くの臓器に行って増える血行性転移のほかに、リンパ管に入ってリンパ節で増えるリンパ行性転移、それから臓器の外側に腹膜がある胃のような臓器では、腹膜に入り込んで、そこから腹腔内にこぼれ落ち、種をまくように広がる播種性転移が知られています。

齊藤　この転移は、がんの原発のところから一部、細胞が分かれて出ていくのでしょうが、これにはがん特有の性質が関係するということでしょうか。

堺　そうですね。周りには細胞外マトリックスというものがあって、そこは通常、細胞が通り抜けにくいのですが、がん細胞はこの細胞外マトリックスを壊しながら進む性質があります。また血管に入った後は浮いた状態で遠くの臓器まで運ばれるのですが、正常の細胞ならば浮いた状態では生存を続けることができないのに対し、がん細胞はそういう状態でも生きながらえるという、足場非依存性という性質を持っているのが特徴です。そういう性質は転移性のがんに特有な性質だと思います。

齊藤　足場非依存性という言葉が出ましたけれども、このようながんに特有の性質については何かわかってきているのでしょうか。

図　がんの転移の過程とそれに関わる性質



堺　上皮性の細胞からなるがんの場合には、最初は細胞と細胞の間に強い結合があるのですが、がんの性質が変わって、一つひとつの細胞がばらばらになって、しかも周りを壊しながら進むことが知られています。その性質の変化を上皮間葉移行、EMTと最近は呼びますが、そうした性質の変化が、転移の最初の段階にかかわっていると考えられています。

齊藤　EMTという言葉が出ましたけれども、これが重要なキーワードになっているのですね。

堺　はい。転移にかかわる性質としては非常に重要なものとして研究が進んでいます。

齊藤　原発巣から分かれたものが、今度はどこかにくっつくわけですが、これはどうなのでしょうか。

堺　一度ばらばらになったものが、最終的にまた塊になって転移巣で増えるためには、今の性質の変化とは逆に、また細胞間の接着が強くなって増殖するという、上皮系の性質を獲得する、これは先ほどとは逆で間葉上皮移行、METと呼ばれる性質です。両方を兼

ね備えているところが、転移するがんの非常に複雑なところだと思います。

齊藤　例えば、大腸がんが肝臓に行きやすいとか、血流でも説明できるのでしょうけれども、何か特有な関係が出てくるのですか。

堺　転移先については、今おっしゃった血流のことと、それぞれの組織に、がんの種類によって増えやすい臓器があるような、接着や定着の好みがあることも知られています。

齊藤　がんの細胞が変化し、いろいろあるということなのでしょうか。

堺　最近の研究で、がんの組織の中のがん細胞は、一つの細胞、同じ性質を持った細胞が増えるというよりは、不均一性というのですけれども、例えば治療に感受性の高い細胞と治療に抵抗性の細胞が混ざっていて、悪性度でも、かなり不均一であることがわかっています。

齊藤　治療に抵抗性ということは、増殖のスピードが遅いということですか。

堺　そうですね。そういう細胞は実は非常に増殖が遅くて、ほかの増殖の早い細胞を生み出している、親分に当たるような細胞だという考えがあって、がん幹細胞という言葉が使われています。そういうものが血液系の腫瘍では非常に早くから研究されていて、証明されているのですが、固形腫瘍でも最近それぞれの腫瘍において、がん幹細胞があるのではないかと研究が進んでいます。

齊藤　がん幹細胞が転移と深くかかわっているのですか。

堺　悪性度が高いということで、治療抵抗性だけではなく、転移などの性質にもかかわっていると考えています。

齊藤　がんの不均一性について、進化論からの説明があるのですか。

堺　ごく最近の研究で、その不均一性というのは、必ずしも元から悪性度の高いものがいることだけに由来するわけでないと考えられはじめています。がん細胞は遺伝的に非常に不安定な性質があり、分裂している間に多くの新たな変異が加わります。そういう中で、環境に適応するような、ある意味悪性度の高いものが生み出されてくるという考え方でして、クローン進化説という名前で呼ばれています。最近、腫瘍の組織を細かく分けて解析することで、そういうことが明らかになっています。

齊藤　適しているものがより生き延びていってしまうということですね。

堺　そういうものが新たに転移をきたしたり、治療後に生き残ったりすることになります。

齊藤　がん細胞がどこかにくっつく場合、なかなか簡単ではないのですね。

堺　新たなところに行って定着する、colonizationといいますが、そのときには、そこには血管がない状態で、低酸素、低栄養の状態で増殖を始める必要

があります。がん細胞はもともと酸素を使わずにエネルギーを生み出す、ワーブルグ効果といいますけれども、解糖系を使って糖からエネルギーを生み出す性質があります。それも有利なことの一つですし、がん細胞は新たな血管をつくるような増殖因子も産生していますから、そういう性質もがん細胞にとって、新しいところでの増殖につながっていると思います。

齊藤　悪い環境に行って、栄養が少なくても、がん細胞は何とか生き延びてしまうということでしょうか。

堺　幾つかのメカニズムがいわれていますが、最近よくがんが生き延びる手段として重要だと思われているのが、がん細胞が悪い環境で自分の一部を分解することでエネルギーを得て、一時的に生き延びるということが考えられています。それは最近ノーベル賞で話題になったオートファジーという機構になりますが、がんがオートファジーという機構をうまく使って生き延びているのではないかということが示されてきています。

齊藤　転移先でしっかり生き延びて全身状態を悪くするのですね。そういうことがかなりわかってきたということですけれども、治療への応用も進みつつあるのですか。

堺　がんの転移を起こす性質の一部は、正常細胞にとっても重要なものもあるので簡単ではないのですが、その中で例えば先ほど言いました足場がなくても生存する性質のようなものは、上皮系ではがん細胞に特有のものですから、そういうものにかかわる蛋白質を標的とした治療法の開発も研究していますし、転移という性質は全体としても普通の上皮系の細胞にない性質ですから、そこにかかわる幾つかの分子は治療標的になるのではないかと、現在、研究が進められています。

齊藤　転移を阻害する治療になるのですか。

堺　転移だけではなくて、そのような性質はがんが広がること自体を抑えることにつながりますので、外科手術やほかの化学療法と併用することによって、がんを扱いやすくする治療につながると考えています。

齊藤　転移が起こるとなかなか治療が難しいということですが、そういったことも今後、一つの可能性としてあるということですか。

堺　そう考えて研究も進めています。多くの研究者がそれに取り組んでいるところです。

齊藤　がんの転移・浸潤の研究も、非常に進歩して、先ほどのEMT、MET、そういった言葉が出てきましたし、目が離せない領域ということですね。

堺　非常に重要な領域だと思います。

齊藤　ありがとうございました。

がんの多様性

慶應義塾大学医学部病理学教室教授
金　井　弥　栄
（聞き手　大西　真）

大西　金井先生、がんの多様性についてうかがいたいと思います。

初めに、一口にがんといっても様々で、がんの多様性とはどういう意味なのでしょうか。そのあたりから教えていただけますでしょうか。

金井　一口にがん、あるいは肺がん、胃がん、肝がんなどといいましても、みな同じ性格ではなくて、各症例ごとに、患者さんごとに性質が違っているということを、がんに多様性がある、heterogeneityがある、あるいはがんに個性があるといういい方をします。

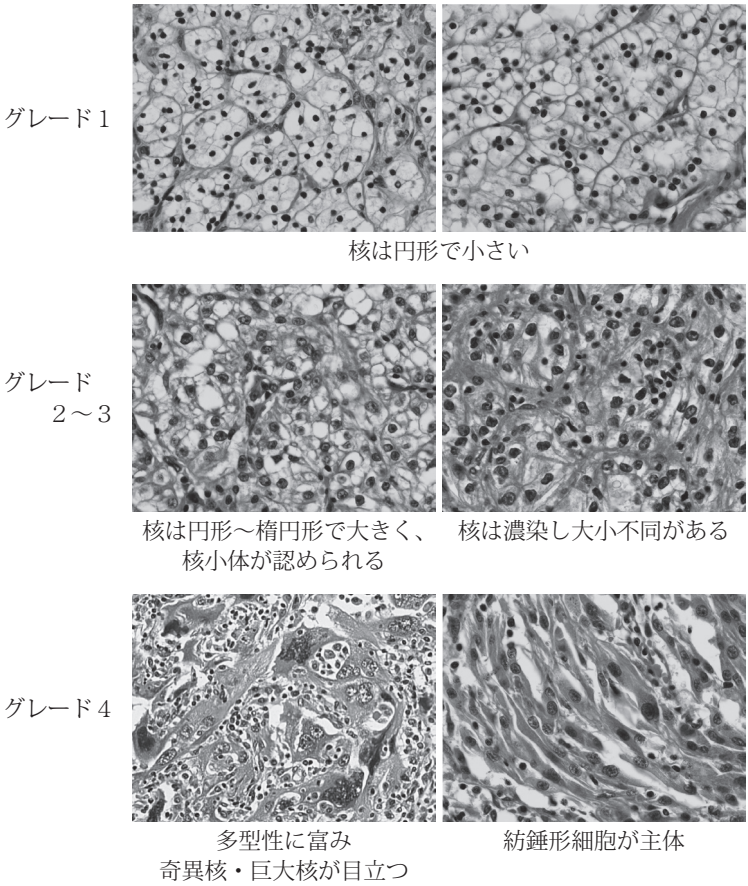
もう一つ別の視点から見ますと、１人の患者さんの１つのがんの中にも、がん細胞ごとに、あるいはがん細胞の集団ごとに性質の違いがあって、それも多様性があるといういい方をします。

症例ごとの多様性にしても、あるいはがん細胞ごとの多様性にしても、みんな、がんの顔つきといいますか、肉眼像や顕微鏡像に表れると思っています。私は病理医ですが、病理診断というのは最終診断を確定するだけではなくて、がんの多様性を評価する性質も持っていると思っています。

大西　病理診断のもとになる顕微鏡像には、その多様性というのは具体的にどのように表れてくるのでしょうか。

金井　いわゆる腺がんや、扁平上皮がん、小細胞がんといった組織型の相違も多様性なのですが、さらに細かく見ると、がん細胞の最も大きな特徴である細胞異型について、例えばファーマン分類というような核異型の分類があります（**図１**）。ファーマン分類が最初に提唱された腎細胞がんを例にすると、腎細胞がんは近位尿細管の上皮から起こるので、近位尿細管の上皮に似ている、小さくて円形の核を持っているがん細胞の核異型度をグレード１といいます。グレード２、グレード３と核異型度が上がるに従って、核腫大が起こり、核小体が明らかになってくる。グレード４になると、奇異核・巨大核・多核の細胞が出現します。この順に異型度が亢進していくと理解されますが、これもがんの多様性の表れ方

図1　がんの多様性の例：核異型の多様性

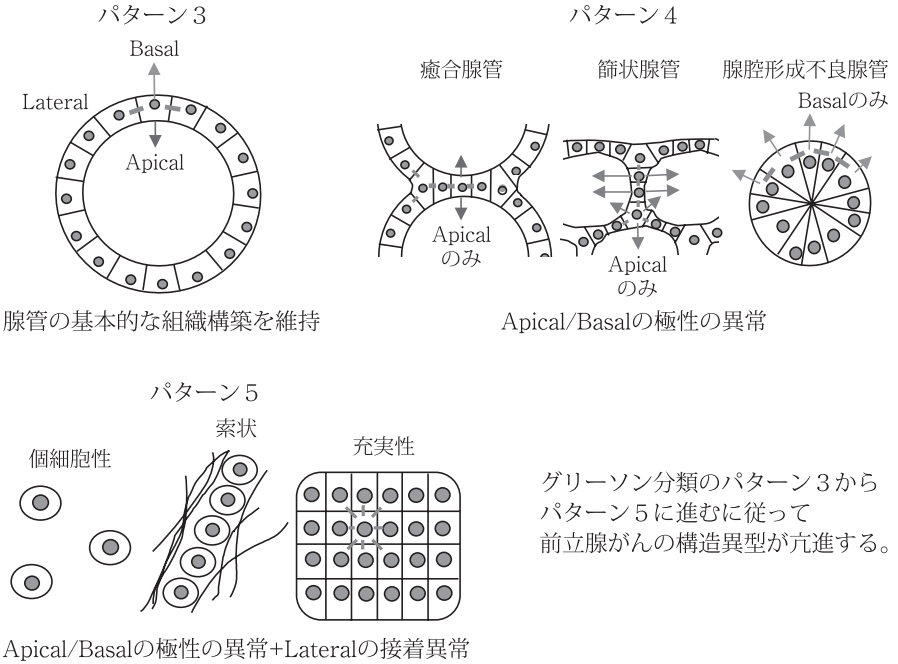


ファーマン分類グレード1からグレード4に進むに従って腎細胞がんの核異型が亢進する。

のひとつです。

細胞異型に加えて、もう一つのがんの特徴は構造異型です。構造異型の多様性の評価・分類の典型例として、前立腺がんのグリーソンパターンがあります（**図2**）。よく知られた分類で、みなさんご承知と思いますけれども、初めて発表されてから40年以上、改訂されながらも、よく臨床の指針として使われてきているものです。

図２　がんの多様性の例：構造異型の多様性



グリーソン分類のパターン３から
パターン５に進むに従って
前立腺がんの構造異型が亢進する。

グリーソン分類のパターン３までが、がんなのに正常の腺管によく似た構造を保っていて、腺腔の内側、apicalと、それから基底膜に面しているbasalという細胞の極性がよく保たれています。また、隣接する細胞１つずつと接着するという秩序立った接着性を示します。

しかし、パターン４に進んでいくと、篩状の腺管・癒合腺管などが出現しますが、篩状腺管・癒合腺管においては１個のがん細胞が２つあるいは３つ以上の腺管に属するので、２方向あるいは３方向がapicalとなり、そのがん細胞は、basalという極性を失います。あるいは腺腔形成がよくできていない腺腔形成不良腺管も出現しますが、そうするとapicalという極性を失い、basalだけからなるがん細胞が出てきます。すなわちパターン４の段階で、apical、basalという細胞極性にまず異常が起こります。

パターン５まで進むと、ばらばらの細胞が浸潤したり、充実性胞巣ができたりするので、apical、lateralという

細胞極性だけではなく、さらにほかのがん細胞と全く接着しないとか、極めてたくさんの細胞と接着するといった、接着の異常も加わってきて異型度が亢進していきます。

大西　がんの多様性にはどのような意味づけがあるとお考えでしょうか。

金井　顕微鏡で見ただけで全部わかるわけではないのですけれども、個々のがんにはいろいろな発がん要因がありますが、発がん要因ごとの、あるいはそれに応じた発がんの分子経路ごとの多様性が顕微鏡像に表れることがあります。ですから、病理所見を見ると、治療指針になるような情報が得られることにもなります。

それから、がんの悪性度とか生物学的な特徴が形態にも表れるので、顕微鏡所見から浸潤、転移のしやすさや、症例の予後なども予測できることがあります。

大西　形態学的多様性から悪性度や予後の予測ができるのですね。そうしますと、古典的な病理形態像だけで、がんの多様性をどれぐらい調べられるものなのでしょうか。

金井　確かに古典的な病理形態像だけでは評価し尽くせないことがしばしばあります。先ほど核異型のことをお話ししましたけれども、最もありふれた、特別核異型が強いわけでもないグレード１の核を持っているような腎細胞がん、とてもありふれている胞巣型淡明細胞がんの中にも、突然遠隔転移をきたす予後不良例が出たりするので、形態だけでは予測しきれません。

そこで、最近ではがんの多様性を評価する新しい研究手法としてオミックス解析というものが出てきています。オミックスというのは、集団とか塊という意味のオームという接尾辞がついた解析、すなわち細胞の中の異常の網羅的な解析の総称です。例えば遺伝子geneにオームがつくとgenome（ゲノム）になるといった具合です。ですから、オミックス解析にはゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析などがあって、ゲノム解析はDNAの塩基配列の異常、エピゲノム解析はDNAの塩基の修飾の異常、トランスクリプトーム解析はRNAの発現の異常、プロテオーム解析は蛋白の発現の異常を、一網打尽にするように網羅的に調べる研究手法です。

大西　がんの多様性や個性を明らかにする研究は、今どの程度進んできているのでしょうか。

金井　実例として、私の専門といいますか、得意分野でお話しさせていただきます。エピゲノム解析というのは先ほど塩基の修飾の異常だといいました。特にゲノムの中のCpGという配列にメチル基がつく、DNAメチル化というのが主要なエピゲノム機構です。これは発がん要因を含むような環境要

因でどんどん変化していくので、その患者さんが生涯にわたってどういう環境、発がん要因に暴露されてきたかがわかるような、発がんの全過程の記憶・記録といった意味があります。

ですから、私たちはこれを詳細に知りたいと思って、病理組織検体でとても効率よく、全ゲノム上の86万カ所ものCpG部位のメチル化率を調べられるインフィニウム解析を行っています。

それで、先ほど腎細胞がんの予後予測は顕微鏡像だけを基にしては行いにくいといいましたけれども、そのような腎細胞がんをまず解析の対象としました。腎細胞がんを持っていない方の全く正常な腎組織と、腎細胞がん症例の非がん部（顕微鏡で見ても全く異常はないが、もうすでに発がん要因の影響を受けている前がん段階にある組織）、それからがん組織そのものをインフィニウム解析に供したら、CpGアイランドというところにDNAメチル化異常がたまっているような、CpGアイランドメチル化形質、CIMP陽性という腎細胞がんがあるのを見つけることができました。このCIMP陽性の一群は、もちろん顕微鏡ではわからないのですが、とても臨床病理学的に悪性度が高くて、予後が不良だということがわかりました。

大西　がんが層別化できたことで臨床のブレークスルーになるとお考えでしょうか。

金井　オミックス解析では多くの情報が得られるとはいえ、ヘテロな集団を一緒にして測っていると、意味のある分子が見えてこない可能性があります。これに対し、きれいに症例を層別化してからオミックス情報を全部統合して解析していくと、治療の標的にするべき分子がわかる場合があります。

私たちは、先ほど悪性度が高いといったCIMP陽性の腎細胞がんについて、スピンドルチェックポイントという細胞周期にかかわる分子経路が治療の標的だということを見つけました。例えば、オーロラキナーゼなどはその主要なキナーゼですので、その阻害剤などをたちの悪い腎細胞がんに使っていくような個別化医療、もちろんそのための前臨床試験はこれからしなければいけないのですが、そういうスキームもありうるかと思っています。

大西　そうしますと、今後の臨床応用の展開や実用化の見通しはいかがでしょうか。

金井　臨床現場で実際に、DNAメチル化を測定することでがんの個性を診断するとなると、研究のために使っている機器だけでは不十分だと思います。各病院の検査部にも導入できるような、小型で操作性も定量性もよい、高速液体クロマトグラフィを基盤とするようなDNAメチル化診断機器の開発なども企業と一緒に行っています。

こういう機器は、いろいろな臓器の

がんに応用できる。各臓器の発がんリスクの診断や、がん自体の早期診断、あるいは病態診断、予後予測、コンパニオン診断にも適用可能と考えていて、そうやって臨床現場に持っていけるのではないかと期待しています。

大西　かなり期待できますね。今のお話を簡単にまとめていただくと、どういうことになりますか。

金井　がんには症例ごと、患者さんごとに、あるいはがん細胞の集団ごとに、多様性があります。がんというのは１つの細胞のクローン、子孫ですけれども、悪性進展を遂げる間にいろいろなサブクローンができたら、そのサブクローンごとに、あるいは個々のがん細胞ごとに性質の違い、多様性、heterogeneityが生ずるわけです。がんには個性があるともいえると思います。古典的な病理形態学ではがんの個性をよく読み取れるので、病理所見は治療指針として使っていただけたらありがたいと思います。

そして、形態に表れないがんの個性というのもありますけれども、それはゲノム・エピゲノムといった分子プロファイルに表れると考えています。そのような分子プロファイルを網羅的に評価するオミックス解析という研究手法によって、これから診断や治療のブレークスルーがもたらされるだろうと考えています。

大西　最新の情報をありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅱ）

分子病理診断への取り組みと展開

東京大学人体病理学分野教授
深　山　正　久
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　最近、分子病理診断という名前を聞きますが、これはどういったものなのでしょうか。

深山　形態学を基本にした従来の病理診断に対して、分子生物学のツールを取り入れた病理診断を分子病理診断といっています。分子病理診断は３つの世代に区別することができると思っていまして、まず通常の病理診断、「がんか、がんでないのか」「どんな種類のがんか」について、補助診断として用いる分子病理学的検索です。

ここでは、がん化に重要な分子、例えばP53蛋白のように、がん遺伝子、がん抑制遺伝子に由来する蛋白質などに対する抗体を用います。免疫染色の手法で、問題となっている細胞、組織において、その分子の局在、異常を調べて、正確な診断に役立てるというものです。これは第一世代の分子病理診断といえると思います。

齊藤　ここまでが第一世代ということですね。次に第二世代はどういったものでしょうか。

深山　第二世代の分子病理診断ですが、これはコンパニオン診断の重要な部分になっています。最近、分子標的治療がいろいろながんに対して開発されています。患者さんのがんがそのような分子標的治療の対象になるかどうかの選別は、組織標本中のがん細胞に標的となる分子、その異常があるかないかで決定されます。これをコンパニオン診断と呼んでいますが、これを調べる分子病理診断が第二世代といえると思います。

例えば、乳がんや胃がんの抗HER２療法を取り上げると、がん遺伝子のHER２遺伝子が増幅しているがん細胞では、HER２蛋白が細胞表面にあって、増殖シグナルが常に活性化された状態にあるため、この蛋白の機能を阻害する抗体医薬品や阻害剤が治療に用いられます。そこで、乳がん細胞の細胞膜にHER２蛋白があるのかどうかを確認します。

これには、先ほど述べた免疫染色を用い、結果が疑わしい場合にはFISH

（fluorescent in situ hybridization）法といいますが、これを用いてHER２遺伝子ががん細胞の中で増幅しているかどうか、直接調べます。蛍光組織でラベルした核酸プローブをHER２遺伝子とhybridizeさせて、蛍光顕微鏡を用いて数をカウントする。

このほか、ALK融合遺伝子のFISH法での検出や、EGFR遺伝子変異や大腸がんでのKRAS遺伝子変異検索など、核酸を解析する技術を応用したもので、現在、実際の臨床の場で用いられて、保険収載もされています。

齊藤　この第二世代が今、臨床で盛んに用いられている新しい薬と関係しているのですね。

深山　はい。

齊藤　では第三世代はどういうことでしょうか。

深山　最近では次世代シーケンサーによるゲノム解析を病理組織標本に応用することが始まっています。次世代シーケンサーの能力が格段に上がったことで、数百個の遺伝子異常、キメラ遺伝子の有無を短時間で、高い精度で調べられるようになっています。ガラス上の病理組織標本からでもDNA、RNAを抽出して、次世代シーケンサーで解析することが可能になっているのです。

標本上のがん組織をきちんと確認して網羅的に調べる。そして、異常のあった分子に対して分子標的療法を選ぶ。これはprecision medicine、適格医療ともいいますけれども、こうした分子病理診断が先端的な施設、例えば私ども東大病院でも実際に行われるようになってきています。

これまでを少し単純化しますと、免疫染色を用いた第一世代の分子病理診断、FISH法などを用いた第二世代の分子病理診断が現在行われていて、そして次世代シーケンサーを使って第三世代の分子病理診断が進展しているといえます。これらがコンパニオン診断ということで、薬とともに開発が進められ、病理診断の現場にどんどん応用されるようになっています。

齊藤　病理組織がしっかり取れないといけないということですか。その辺が、正確に調べるうえでは重要ということになりますか。

深山　実はスタートになる病理組織が一番重要で、またその取り扱いも非常に重要です。がんの分子病理診断をさらに進化させるには、新鮮な生のがん組織を採取して研究することが必要になってきます。私たち病理学会では、2016年３月、ゲノム研究用病理組織検体取扱規程というものを作成して公表しています。これは日本医療研究開発機構（AMED）のオーダーメード医療の実現プログラムの一環として行ったもので、慶應義塾大学病理学の金井教授が先頭に立って作成されたものです。

また、この規程に基づいて、私ども

の病院の病理部に設置されたゲノム病理標準化センターで、実際に臓器の病変のどのような部分から、いかにしてがん組織を採取して、どう保存するのか。このようなことに関する講習会を開催して、技術の普及に努めています。

これらは研究用の標本採取に関することですが、現在の第三世代の分子病理診断のために、病理組織検体をどのように取り扱うのが適切か、ゲノム診療のための取扱規程についても急ピッチで作成作業を進めています。

齊藤　この検査はかなり費用もかかるということですから、確実にできるかが重要ですね。

深山　適格な病理組織標本できちんとゲノム診断というか、分子病理診断が行われる。これを保証するために標準化、精度管理がどうしても必要になってきます。病理学会では、関連学会とともに、2014年にNPO法人の日本病理精度保証機構を立ち上げて、第二世代の分子病理診断の精度管理を進めています。それから、同じ年ですが、ゲノム病理診断委員会というものを病理学会の中でつくり、こうした動きに迅速に対応するように努めています。

この機会にぜひとも先生方に理解をお願いしたいのは、がんの分子病理診断は病理診断の枠組みの中に位置しているということです。分子病理診断は病理医の目でがんを確認したうえで実施されるため、遺伝子病の生殖細胞変異の検査とは区別して、病理検査、病理診断の中に、きちんと位置づける必要があると考えています。

齊藤　病理医の仕事、負担が増えているのですね。

深山　おっしゃるとおり、がんの診断に関しては、ゲノム科学というか、ゲノムミックスやプロテオミックスなどのオミックス解析の結果が続々と報告されています。WHOの腫瘍分類も現在ではhistological and genetic typingと明記され、格段に詳細になっています。

これらの成果として分子標的治療が開発されていることはたいへん喜ばしいのですが、新たな診断に対応した専門家の育成がますます必要になってきています。我々としても、分子病理医（molecular pathologist）育成のためのプログラムの整備を進めるとともに、病理専門医の教育にゲノム医療の成果を取り入れています。このような新たな領域に対応する言葉としてゲノム病理学という名称もあり、実際、東京医科歯科大学の石川教授の所属がゲノム病理学となっています。まさに次世代に突入していると思っています。

齊藤　病理医を支援するために、人工知能、AIが使えるという話があるのでしょうか。

深山　病理医の診断の支援として、AIを活用することを視野に入れなければならない時代に来ていると思います。

病理組織、病理画像そのものの診断にもAIを活用する。そして、将来的には病理診断、ゲノム病理診断の両者を統合させた診断を、AIを利活用して行う方向に持っていけば、病理医の負担が低減されるのではないか。そして、若い意欲的な研究医のリクルートも可能になるのではないかと期待しています。

実際、2016年度、AMEDの研究事業として、私どもの病理学会から、「AIなどの利活用を見据えた病理組織デジタル画像の収集基盤整備と病理支援システム開発」という提案をして、これが採択されています。この４月から本格的に取り組んでいますが、先ほど述べた夢の分子病理診断システムにつなげていきたいと考えています。

齊藤　最近、その中でリキッドバイオプシーという言葉があるようですが、これはどういうものなのでしょうか。

深山　リキッドバイオプシーは、流血中のがん細胞、あるいはがん細胞由来の蛋白質、DNA、それからmicroRNAやメチル化DNAなどを検出することで、がんを診断する。そういう手法で、現在、盛んに臨床応用が研究されています。病理医は、このような体液ゲノム病理診断、そして病理組織からの分子病理診断というものを合わせて、ゲノム医学時代の分子病理診断に積極的に対応していく必要があると考えています。

齊藤　これからの展望はいかがでしょうか。

深山　こういう新しい診断・治療が導入されるときには、常に治療効果や有害事象などを検証する目がどうしても必要になってきます。病理解剖も含めて検証を常に行う。そういう病理医として、臨床医の先生方と共同で、統合的・総合的にがんの病理診断、分子病理診断を進めていきたいと考えています。

齊藤　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅱ）

ゲノム医療の実現に向けて

国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野長
河　野　隆　志
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　まず、ゲノム医療とは、どういったものなのでしょうか。

河野　一番基本的な概念としては、がん細胞の中の遺伝子を調べて、その遺伝子の情報に基づいて医療の方法、治療や診断の方法を決めていくというのがゲノム医療です。

齊藤　具体的にはどんなことがあるのですか。

河野　特に我々日本人に関係が深いのは、例えば肺がん、特に手術ができない進行がんの肺がんでは、まずがんの組織を取ってきて、EGFRという遺伝子の検査をします。もしも遺伝子の変異が陽性であれば、EGFRに対する阻害薬、いわゆる抗がん剤を投与するという、遺伝子の情報に基づいた治療が行われています。

齊藤　EGFRが陽性ならば、それに対応する薬、もし陰性の場合はどうしますか。

河野　陰性の場合は、まだほかの遺伝子異常がありまして、ALKという遺伝子の検査を次に行います。またここで陽性であれば、今度はALKという蛋白質に対する阻害薬が投与されることになります。

齊藤　陰性になれば、また次があると。

河野　そうですね。2017年１月からは今度ROS１という遺伝子の異常が次に検査されるようになりました。

齊藤　順番に調べていくので、時間がかかるのでしょうか。

河野　そうです。基本的には相互排他といいまして、それぞれの遺伝子の異常がどれか一つしか起きない患者さんがほとんどであるため、１つずつ遺伝子の検査をしていきます。その代わり、１つ調べては、その結果を見てまた次の検査ということですので、確かに時間がかかってしまいます。

齊藤　これは保険診療でできるのですね。

河野　そうですね。特に日本はこの検査が進んでいまして、皆保険の医療制度の中で、全国どこの病院にいても、この遺伝子の異常の検査が受けられま

す。

齊藤　順番にやって時間がかかったり、組織が足りないようなことがあるとすると、一気にたくさん調べてしまう可能性はあるのですか。

河野　手術ができないということで、いわゆる生検と呼ばれる、小さな摘出した標本から遺伝子の検査をしますので、確かに遺伝子を調べるための組織がなくなってしまう事態も起きます。ですので、一番今望まれているのは、それらの遺伝子を一度に調べてしまう。10個の遺伝子、20個の遺伝子、あるいは100個の遺伝子、治療に関係しそうな遺伝子をすべて同時に調べて、その結果から、この薬がいいのではないか、この治療法がいいのではないかと考えていくような検査法が望ましいと思います。

齊藤　しかし、なかなか難しい点もあるということですか。

河野　この方法を取る場合には、次世代シークエンサーと呼ばれる、いわゆる高速の遺伝子の解析装置を使うのがよいと思うのですけれども、実際の保険診療の中で使われている機械ではなく、研究のために使われている機械ですので、これを医療の中に導入していく努力が必要です。

齊藤　アメリカでは、この辺の進み方はどうなのでしょうか。

河野　やはりアメリカのほうが進んでいます。アメリカでは、いわゆる保険制度も違いますし、検査に対する規制も違います。高度な医療機関ですと、研究的な検査を、そのまま患者さんがその費用を負担するかたちで行うことができるのです。ですので、次世代シークエンサーの検査は、アメリカの一部の高度な医療機関ではもうすでに行われています。その場合には、100個の遺伝子とか、あるいは数百個の遺伝子を調べて、その結果を患者さんにお返しし、その結果で治療法を探していっています。日本ではまだ複数の遺伝子を同時に調べるという検査は承認されていませんし、現実には行われていません。

齊藤　保険診療ではできないのですね。

河野　そうですね。

齊藤　がんの細胞を直接取ってこないといけないというお話がありましたけれども、血液などから取ることはできませんか。

河野　現在では、cell free DNA、血中遊離DNAというのですけれども、がん細胞のDNAが実際は患者さんの体の血液の中をめぐっていることがわかってきていて、いわゆる組織の生検を行わなくても、血液の中のDNAを調べることで同じような変異を同定できることがわかってきています。実際、日本でも、例えば先ほどのEGFRの遺伝子検査ですと、血中DNAでも対応できるような検査法もすでに認可され

ています。

齊藤　ただ、精度などに多少差がありそうなのですか。

河野　この辺も確かに研究報告によって様々ではあるのですが、組織そのものを調べるほうがどうしても感度が高い。ただ、一方で組織の生検検査が非常に侵襲性が強くて患者さんの負担が大きいときには、血液のDNAで調べられるのはかなり有益ですので、両方の可能性を考えていかないといけないと思います。

齊藤　肺がん以外のがんではどうなのでしょうか。

河野　もともと遺伝子の異常、あるいは蛋白質や、分子の異常でがんを分類するのは乳がんの領域が進んでいます。エストロゲン受容体が陽性のがん、陰性のがん、あるいはHER２という遺伝子が高発現しているがん、そうでないがんとにすでに分類されていて、さらにそこに遺伝性腫瘍の遺伝子のBRCA1、BRCA２というものも入ってきました。よって乳がんのゲノム医療も、かなり進んでいます。

齊藤　乳がんも肺がんも胃がんも、例えば同じ遺伝子異常があると、治療はそこをターゲットにするという時代が来るのでしょうか。

河野　基本的にはその考え方の治療法が今後進んでいくと思います。例えば、ALKの遺伝子異常、先ほど肺がんの話の中に出てきましたけれども、実際はALKの遺伝子異常は頻度は低いのですけれども、肺がん以外のがんでも複数のがんで見つかっています。そのときに、肺がんで使われているようなALKの阻害薬が治療効果があるのではないかという考え方があります。

ただ、一方で、がんの種類が違うと遺伝子の役割も違うという研究結果もあります。例えばBRAFという遺伝子の異常に対して、この阻害薬は皮膚がん、メラノーマでは治療効果が高いのですが、大腸がんで見つかった場合にはあまり効果が高くないという結果も出ています。よって実際は遺伝子とがんと両方を考えなければいけない。そして、このがんのこの遺伝子だからこの薬を使うという判断を下すのが最もよい方法であると思います。

齊藤　結局は遺伝子に対応する薬が開発されていくことが、がんのゲノム医療を進めていくうえでは非常に重要ということになりますか。

河野　そのとおりだと思います。例えば国立がん研究センターでは患者さん、特に進行がんの患者さんの組織のDNAを調べて、その結果に基づいて、いわゆる製薬企業が行っている臨床試験に入っていただくような研究も行っています。この場合には、患者さんにとっては新たな治療法を選択できる利点があります。一方、製薬企業にとっても臨床試験が日本の患者さんで進めることができるという、双方に利点が

あります。ですので、うまくその両方がかみ合えば、日本のゲノム医療そのものも、また創薬、いわゆる薬をつくるということも進んでいくと思います。

齊藤　大きな日本の製薬会社も、次はがん領域に向かう時代になっていますね。

河野　はい。ただ、個別化という考え方が重要です。やはり効きやすい薬を効きやすい患者さんに個別に投与していく考えが主眼ですので、どうしても遺伝子を調べるということはある程度どのがんでも、どの薬でも主体になっていくと思います。

齊藤　遺伝子を調べていくと、がん細胞に起きている変異以外の変化もわかることがあるのですか。

河野　確かに、がん細胞における遺伝子の異常を調べていくと、もともとがん細胞だけに起きている変異、いわゆる体細胞変異のほかに、患者さんが生まれながらに持っている変異、胚細胞系列の変異が二次的に見つかってしまうことがあります。私たちの研究の中でもそういう患者さんが見つかってきていて、そういう場合にはがん研究センター中央病院の遺伝相談外来で、遺伝性腫瘍としてのケアも考えていただくことを行っています。

齊藤　今後の見通しはどうでしょうか。

河野　私自身は非常に明るいと思っています。特に厚生労働省や、あるいはPMDAというような、いわゆる薬剤や診断薬の審査を行って承認をしていく機関が、すでに次世代シークエンサーの薬事承認に対するガイダンスを出していて、積極的にこういう検査を考えていこうという姿勢を出してくれています。ですので、医療者と我々研究者とが力を合わせれば、きっとよい診断法や薬がつくれると思っています。

齊藤　どうもありがとうございました。