NT-proBNP

心臓血管研究所付属病院循環器内科心不全担当部長
加　藤　祐　子
（聞き手　池脇克則）

NT-proBNPの測定は腎機能低下症例では一般に不正確となり、外来にて検査センターへの依頼は行っていません。ただ、血清クレアチニンあるいはeGFRのデータがどの程度悪化したときに不正確になるのかは明確になっていないと思います。一般臨床ではどの程度の腎機能低下から不正確となるのかご教示ください。

＜鹿児島県開業医＞

池脇　BNP関連の質問を時々いただきますが、今回はNT-proBNPについてです。NT-proBNPを測れる施設が多いというのは、どういう理由なのでしょうか。

加藤　それは、まずBNPとNT-proBNPの代謝や排泄の違いに起因すると考えます。まず、そもそもBNPがどうやって分泌されるか、というところからお話しします。BNPは左心室などの大きな筋肉を持っている心室筋から大量に分泌されます。基本的に心筋がストレッチされる刺激によって、BNPが合成され始めます。心筋のストレッチにより心筋細胞内では、まずpro BNPという前駆体が作られます。その前駆体がFurinという酵素によって分解されます。pro BNPは柄杓のような形をしていて、Furinによって柄杓の柄の部分と柄杓の入れ物の部分とに切り離されます。柄の部分がNT-proBNPとして血液中に出され、そして柄杓の入れ物の部分が活性型のBNPとして血液中に放出されます。このBNPとNT-proBNPは、代謝経路が少し違います。BNPは血液中にあるネプリライシンという酵素や、細胞膜の表面にあるクリアランス受容体により代謝されます。また一部、腎臓からの排泄があり合計で３つの代謝排泄経路を持っています。一方、NT-proBNPは、代謝排泄経路が腎臓しかありません。そのため、血液内で

非常に安定した物質として、長時間存在しえます。このような理由から、クリニックの医師は通常、検体の保存や輸送に便利な安定したNT-proBNPのほうを利用されています。一方、BNPは代謝が速いため氷冷保存しないといけないので、院内の検査システムで測るほうが望ましいです。

池脇　院内で測れる場合にはBNPも可能だけれども、外注の場合の基本はNT-proBNP。この２つは同じ遺伝子の産物だけれども、やや性状が違って活性を持っているのはBNPで、逆に言うとNT-proBNPは非活性型なのですね。その代謝で腎臓依存性なのがこのNT-proBNPなので、腎機能の低下している状況では解釈が慎重になるのですか。

加藤　はい、そうです。

池脇　質問はどの程度の腎機能低下の場合には、その値の正確性を慎重に考えたほうがいいのかについてです。これ以上であればというカットオフはないのでしょうか。

加藤　BNP、特にNT-proBNPでは、いろいろな臨床背景に修飾を受けることが知られています。一つは、代謝排泄経路である腎臓による修飾です。それだけではなく、心房細動を有する人、そして高齢である場合に、上昇しやすいことが知られています。それ以外にも、感染や炎症下でもBNPの合成が増えます。

池脇　高齢の方は心房細動合併している方も多いとなると、高齢と心房細動、腎機能低下という３つのファクターが基本的にはNT-proBNPを上げる方向に働くとなると、何が上げているのかを特定するのは難しいので、ある程度の腎機能のカットオフというよりも、それ以外の背景も総合的に見ながら、ということになるのでしょうか。

加藤　冒頭の質問にお答えするにあたり、PARADIGM-HF研究という心不全薬のRCTのサブ解析にヒントとなるデータがあります。これは、心不全患者を対象としているという前提です。そこから読み解くと、50歳代、洞調律、腎機能の正常な人に比べて、75歳以上、心房細動、CKDがあると、NT-proBNPは４～５倍高く出やすいと考えられます。具体的にこのような条件ではこのぐらいの数値がカットオフである、ということは人によってばらつきがあるので難しいです。ある報告では救急外来に、息切れを呈して受診した75歳以上の高齢者における心不全診断のためのNT-proBNPカットオフ値は、かなり高くて1,800pg/mLでした。ですので、高齢の方は、NT-proBNPがそもそも上がりやすい人であるという認識のもとでみたほうがいいということになります。

池脇　改めて心不全というのは、BNPだけで判断するわけではなくて、本人の自他覚症状、胸部レントゲン、ある

いは心臓のエコーの所見で、BNPは非常に臨床で汎用されているけれど、実は心不全以外のファクターでもだいぶあがっている。そういうことを考慮すると、確かに1,800pg/mLというのはけっこう高い数値ですが、やはり心不全を見つける意味では、ほかの修飾因子をきちんと見ながらですね。

加藤　そうですね。

池脇　そうすると今言われたサブ解析は、通常の臨床医は両方測ることがなかなか難しいですけれども、そういう状況だとBNPに対するNT-proBNPの比率は、やはり上昇していくのでしょうか。

加藤　先ほどのサブ解析は、左室収縮率（EF）の低下した心不全の方を対象にした研究であることには、注意が必要だと思います。そのEFの低下した心不全では、洞調律で比較的若い方であるとNT-proBNPの値はBNPの６倍ぐらいだといわれています。一方、心房細動がある、高齢、腎機能が悪いとおおよそその比が１対10になってしまうと報告されています。

池脇　確かにNT-proBNP、BNPもある程度そうかもしれませんが、腎機能低下、年齢、心房細動という因子によって基本的に値は上昇しますというデメリットのようにも聞こえます。例えば、高齢の方で心房細動と心不全もあるかどうかというときにNT-proBNPが高いというのは、心臓と腎臓の状況など、その方の将来のリスクを総合して、なにか情報を提供してくれるという意味では、メリットと考えていいのではないかとも思いますが、どうでしょう。

加藤　はい、おっしゃるとおりです。ステージ３～５といったそれなりに悪い慢性腎臓病の方を対象にした研究で、NT-proBNP値が独立した腎予後、そして総死亡の規定因子であったという報告もあります。また、介護施設で行われた研究では、寝たきりの方が亡くなる直前にNT-proBNPが著明に上昇すると報告されています。つまりNT-proBNPは全身状態を表すsurrogateとなりうるのではないかと思います。外来でずっと長く診ていた方や訪問診療している方で、時々、NT-proBNPを測ってみて、心不全はなさそうなのに急に上がってきたということはないでしょうか。中には6,000・7,000・10,000 pg/mLを示す方もいらっしゃいます。そういう場合には、この方は終末期に近いという認識もできるかと思います。

池脇　最後に、NT-proBNPの日常臨床での使い方についてこういうものもあるというお話の切り口が非常に印象的でした。どうもありがとうございました。

気管カニューレの抜去

令和健康科学大学リハビリテーション学部学部長・教授
稲　川　利　光
（聞き手　山内俊一）

気管切開後に気管カニューレを装着した状態で急性期病院から療養型病院に入院されてくる方がいます。喀痰吸引が頻回に必要な方から、ほとんど吸引の必要のない方まで様々で、気管カニューレを前医からのタイプ（カフ付き・カフなし）で継続しています。

装着の継続が望ましい状態、抜去可能な状況や抜去するための手順をご教示ください。

＜奈良県勤務医＞

山内　急性期病院から療養型病院や施設に、ご質問にあるような患者さんが送られてくることが非常に多いと思いますが、これは困ったケースになることが多いのでしょうか。

稲川　そうですね。気管カニューレを抜く判断は難しく、その手順は慎重に進めなくてはなりません。

私は回復期リハビリテーション病院を兼務していますが、急性期病院から気管カニューレを着けたまま転院してくる患者さんは少なからずいます。その大半は重度の嚥下障害のある患者さんです。嚥下障害の評価を行い、必要なリハビリテーションを続けながら、気管カニューレの抜去に向けてアプローチを進めていきます。

山内　できれば気管カニューレを抜去したいですね。

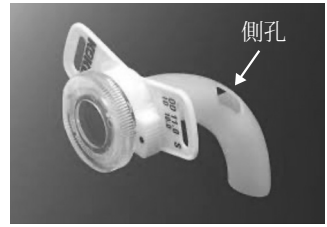
稲川　はい。抜去できれば、気管カニューレによる喉の違和感は消失し、気管粘膜への刺激がなくなることで、痰の量は減少します。口や鼻で呼吸ができるので声が出せるようになります。

また、気切カニューレを着けた状態では、嚥下で“ゴックン”と飲み込むときに必要な喉頭の挙上運動が制限されますので、飲み込みが悪くなります。

気管カニューレの種類はいろいろありますが、その中で“スピーチカニュ

図１　カフ付きとカフなしのスピーチカニューレとスピーチバルブ

カフ付きスピーチカニューレ
（コーケンネオブレス・スピーチタイプ®）



カフなしの
単管スピーチカニューレ

スピーチ
カニューレに
スピーチバルブを
装着した状態
https://www.ns-pace.com/

ーレ”というタイプを例に説明します。このスピーチカニューレの入り口に“スピーチバルブ”を着けることで、声が出せるようになります。

嚥下障害が強い場合には“カフ付きのスピーチカニューレ”を使い、嚥下障害がないか軽度の場合では“カフなしの単管のスピーチカニューレ”を使うようにします（**図１**）。

スピーチバルブは、スピーチカニューレの出入り口に付ける小さなワンウェイバルブです。息を吸うときはバルブが開いて気管口から吸気できますが、吐くときはバルブが呼気圧で閉鎖するので、呼気は口腔に向かって進みます。これによって声を出すことができるようになります。呼気が強くなれば、気道にたまった痰や口腔内の唾液も喀出することができますが、もちろん、そのための練習は必要です。

山内　このあたりをなるべくうまくやりたいのですが、これは当然のことながら、抜去が不可能という例ではなかなか難しいので、抜去可能な例から考えていきたいと思うのですがどうですか。

稲川　気管カニューレの抜去が可能な基本的な条件としては、

① 入院後の経過をみて、肺炎や気管支炎の兆候がなく、呼吸が安定している。

② 昼夜問わず、気管や口腔内から

の痰や唾液の吸引の必要がない。吸引が必要であったとしても吸引する痰の量が少ない。

③ カフの空気を抜いても、痰や唾液の誤嚥での咳き込みがない、気管カニューレから吸引される痰や唾液がないか、あってもわずかである。

④ 前述の①②③がおおむねクリアできたときに、気管カニューレの出口を指先でふさいでも呼吸が楽にできる。

などの条件が必要です。

カフ付きのスピーチカニューレは内筒を抜いて外筒だけにすれば、外筒の穴から口腔側に呼気が流れるようになります。スピーチカニューレではないカニューレを装着している場合では、カフの空気を抜けば、気管と気管カニューレとの隙間から呼気が口腔側に流れるようになります。どちらの場合でも呼気が口腔側に流れて“声が出せる”ことの確認は大切です。ただし、長い間気管カニューレが入っていた患者さんでは、すぐには口呼吸に移行できない方がほとんどです。また、唾液や痰を口から喀出することができないことも多いので、咳払いと唾液や痰の喀出を十分に行いながら発声の練習をしていきます。患者さんの中には、失語症が重度で声が出せない方もいますので、患者さんが苦しそうにしていないか、サチュレーションモニターの変化はないかなどの評価も必要です。

山内　これは場所からいって、呼吸の維持と嚥下の維持、両方ですね。

稲川　そのとおりです。

山内　両方に目配りが必要なのですね。

稲川　気管切開した直後から、患者さんは気管カニューレを通しての呼吸で過ごしています。このような場合、ほとんどの方で嚥下機能が低下しています。

嚥下には、呼吸と声帯の関係が極めて重要です。声帯の動きから述べますと、私たちが“ゴックン”するときには必ず声帯は閉じています。これを“声門閉鎖”といいますが、ゴックンと飲み込むときには声帯が閉じて声門が閉鎖して息が止まる。このときは“息こらえ”の状態となります。声門閉鎖によって声帯から下の肺から気管にかけての圧を声門下圧といいますが、これが高くなることで喉頭挙上の力が増し、ゴックンする力が強くなります。そして、食べ物をゴックンと飲み込んだ直後に喉頭の位置が元に戻りますが、このときに声帯がパッと開き“息こらえ”の状態が解放され、「ハッ」と呼気が出ます。この呼気によって、喉頭に入ってきて誤嚥しそうになった飲食物があったとしても喉頭の外にはじかれて、誤嚥が防げます。私たちが、例えばビールを飲んだ場合を思い起こすと、ビールをゴックンした直後、「ハー」

と呼気が出ますよね。飲み込むときの“息こらえ”と「ハー」の呼気とが嚥下には重要なのです。

しかし、気管切開を受けた患者さんでは呼気が気管カニューレから抜けていきますので、声帯が閉じても声門下圧が高くならず、嚥下するときは非常に不利な状態になっています。

山内　そこのあたりを見極めながら、実際に抜去しようかなと思う、そういうケースについてはいかがでしょうか。抜去に向けた訓練の方法などについてはいかがですか。

稲川　気管カニューレの抜去に向けては、カニューレをカフ付きのスピーチカニューレに変えて、スピーチバルブを付けて呼吸の訓練と発声の訓練をします。

可能な限り座位の時間を増やすこと、そして、会話を促し、歌を歌う、声を出して笑うなど、生活環境を整えていくことが呼吸機能の改善につながります。座位をとるだけでも咳をする力が増し、痰や唾液の喀出が促されます。

呼吸の訓練に併せて嚥下訓練を行います。経過が良ければ、タイミングをみてカフの空気を抜いてみます。カフの空気を抜くのは、始めは短時間で行い、徐々にその時間を延ばしていきます。この状態で患者さんが痰や唾液をうまく飲み込めていれば、または、咳をして喀出できていれば、気管からの吸引の量は少ないはずで、声の状態もクリアです。

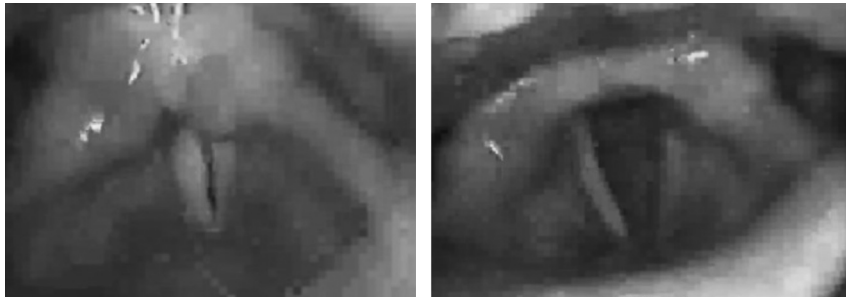
スピーチバルブを着けた状態でカフ圧を抜いても安定して過ごせるようになれば、その時間帯を延ばしていきます。数時間過ごせる状態から日中過ごせる状態へ、さらに夜間を通じて終日過ごせるようになれば、スピーチカニューレの上から、10㎝四方ほどのテープでスピーチバルブごと吸気の出入り口をベタッと完全に塞ぎ、口鼻呼吸のみにして過ごせるかどうかを見ます。気管カニューレからの呼吸に慣れてしまった患者さんでは、口鼻呼吸が安定するのに時間がかかる場合があります。カニューレを抜いたのはいいけれど、その後、トイレや食事などの動作や夜間の睡眠時などに息苦しさを感じて、パニック状態になることもあります。気切孔をテープで塞いで数日過ごす、というトライアルは気管カニューレ抜去に向けての重要な条件です。完全に口鼻呼吸のままで数日普通に過ごせるようになれば、気管カニューレは抜去可能となります。

先ほど気管カニューレが抜去できる条件を①～④として述べましたが、それをベースにこのトライアルは重要です。

山内　なるほど。

稲川　転院時からカフなしの単管スピーチカニューレが入っている患者さんでは、おそらく、カニューレと気管との隙間から呼気が口腔側に流れてい

図２　声帯の動きを内視鏡で観察する



正常に声帯が動き、声門閉鎖（左）と開大（右）が可能

るので、声が出しやすい状態なのではないかと思います。その場合はカフなしの単管スピーチカニューレにスピーチバルブを着けて、上記トライアルを行います。

山内　スピーチカニューレを使う場合の注意点などはありますか。

稲川　スピーチカニューレは、カニューレの上側に空気が上に抜けていく穴（側孔）が開いています。カフ付きのカニューレでは内筒と外筒とに分かれていて、内筒を抜いて、外筒の口にスピーチバルブを着ければ、呼気がカニューレの側孔から口腔側に流れます。カフ付きでない単管のスピーチカニューレでは、前に述べたように、カニューレと気管の隙間を通して呼気が口腔側に流れるので、側孔がなくても声が出せます。

ここで最も注意しなければならないことは、肺―気管―喉頭・咽頭―口・鼻にかけての気道がきちんと保たれていることです。

声が抵抗なく出るということは、その確認でもあります。反回神経麻痺などで声帯が麻痺していると問題です。声帯の麻痺は開いた状態で固定している場合はいいのですが、正中位で固定している場合は声門が狭くなるので、そこに痰などが絡めば気道が閉鎖され、非常に危険です。スピーチカニューレを着けて発声の練習をしますが、嗄声が続くようであれば、声帯の動きを内視鏡で観察することをお勧めします（**図２**）。

山内　声帯の麻痺があるようなケースは、抜去しにくいのでしょうか。

稲川　そうですね。しかし、大きな声を出していると、今まで気管カニューレがあるために声を出すことがなかった患者さんが、スピーチバルブで声を出すようになると、声帯の動きが改

善することがあります。また、急性期病院で気管挿管のときに声帯が傷つけられた影響で声帯の動きが悪い方もいて、それが回復してくる場合もあります。

山内　なるほど。

稲川　ですから、それであきらめるわけではないということですね。

山内　いずれにしても声が出ているということはいいことですね。

稲川　自然に大きな声が出るということは非常に大事です。加えて、自主的に咳をして、咽頭・喉頭にたまった唾液や痰を喀出できるということも大事です。

山内　今、出てきた反回神経といいますと、例えば呼吸器など胸の病気で、そういったものを装着したケースはありますか。

稲川　心臓の手術や肺の手術などで胸部に侵襲を受けた患者さんでは、反回神経が障害されて声帯麻痺が起こることがあります。片側の場合が多いのですが、手術によっては両側に起こることもあります。

山内　原因となった疾患が何かですね。

稲川　そうですね。患者さんがどのような手術を受けて気管切開になったのか、という情報は重要です。

山内　脳卒中で寝たきりというのがよく出てきますが、いかがですか。

稲川　脳卒中で寝たきりとなる原因は様々です。麻痺が重度で嚥下障害がある、衰弱されているなど、いろいろなケースがあります。脳卒中に限らず、寝たきりで過ごされている患者さんは、体力が落ち、呼吸機能がかなり低下しています。このために気管カニューレでの管理を余儀なくされている方は多いです。しかし、そういう方においても、前にも述べましたが、可能な限り座る姿勢を取ることは大切です。

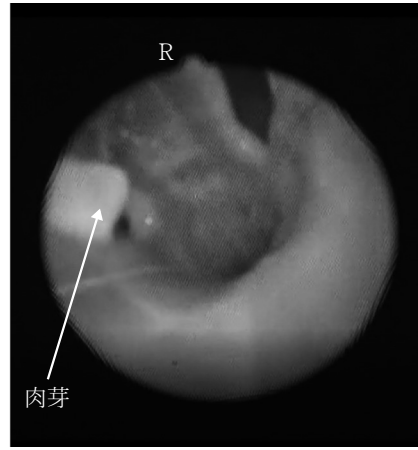
山内　座位が取れるかどうかが大きいのですね。

稲川　そうです。座る姿勢を取ることと並行して気切部にはスピーチカニューレを装着して声を出す、歌を歌う、笑うといったことを取り入れていくことは呼吸の改善にとても効果的です。嚥下障害があれば、呼吸の訓練と並行して、カフ付きのカニューレで誤嚥を防ぎながら、とろみのついた水分やゼリーなどから、少しずつ食を進めていくようにします。嚥下障害が非常に重度であれば気管カニューレの抜去は難しくなりますが、そのような患者さんでも、カフ付きのスピーチカニューレを装着して発声が可能になる方はたくさんいます。声が出てコミュニケーションが取れることは、人としてとても大切なことです。食べられない苦しい状態でも、せめて会話ができるようになっていただきたいです。

山内　最後に、このカニューレは装着してからの期間が長いと、やはりト

図３　スピーチカニューレの側孔に肉芽ができる機序（左）
気管カニューレ内部にできた肉芽（内視鏡で観察：右）

https://www.jsdnnm.com/column/



右の側孔には小肉芽が増殖して盛り上がっている。
この程度の小さな肉芽であれば、抜去には支障ない。
左の側孔は粘膜との接触はなく開通は良好。

ラブルが増えるものなのでしょうか。

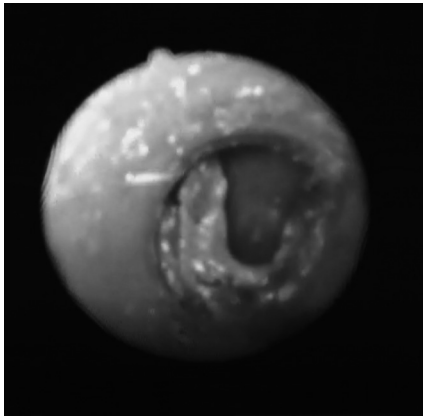
稲川　おっしゃるとおりです。気管カニューレが長く入っていると、一つは気管カニューレと気管の粘膜の間で“肉芽”ができることがあります。特にスピーチカニューレを長く装着している場合、スピーチカニューレの側孔に気切部の粘膜が当たり、肉芽が生じることがあります（**図３**）。側孔が肉芽で完全に閉ざされていなければ、ある程度の声は出せますので、周囲は肉芽があることには気づかないことが多いです。気管カニューレを交換するときにカニューレが固定されたような状態で、抜くのに抵抗がある、あるいは、カニューレを抜いたときの出血がかなり多い、というような場合では、スピーチカニューレの側孔に肉芽が増殖して盛り上がっていることがあります。

肉芽ではなくても、乾燥した痰が側孔を塞ぐことがありますので、カニューレの日常的な洗浄や定期的な交換は欠かせません（**図４**）。

山内　肉芽がくっついているのを無理やり剝がすとどうなりますか。

稲川　出血します。側孔に肉芽がはみ出しているのを替えるときにグッと引っ張ってしまうと、側孔に顔を出し

図４　スピーチカニューレの側孔にできた汚れ



側孔に乾燥した痰が付着。これが大きくなって側孔を塞ぐこともある。カニューレの定期的な交換や日常的な洗浄は欠かせない。

ている肉芽がちぎれて出血することが多いですね。やたらと出血が多い場合では、肉芽が大きいことがあります。

山内　いずれにしても、そういうケースもなかなか抜去が難しいと考えてよいのですか。

稲川　多少の肉芽の盛り上がりでも気管カニューレの抜去は可能です。出血がおさまらないような場合であれば、一時的にボスミンガーゼなどで止血します。場合によっては肉芽を電気メスで焼灼することもあります。肉芽の消退や再発予防を期待して、気管カニューレの交換時にはカニューレにステロイド軟膏を塗布することもあります。また、日々の管理の中で気切孔周囲にステロイド軟膏を塗布することもありますが、長期にわたるステロイドの塗布はできるだけ避けたいものです。

肉芽が目立つ場合、気管カニューレ本体の大きさも要検討です。可能であれば内視鏡でカニューレ内部を観察して、側孔に粘膜が当たっていないことを確認します。

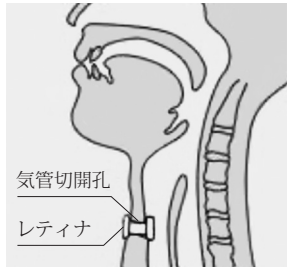
気管カニューレが気切部にガッチリと固定されたような状態になっていて、抜去が難しいような場合は、耳鼻咽喉科などの専門医にコンサルトする必要があります。

気管カニューレは、機種によってカーブする曲率が異なっています。このカーブの曲率は重要です。気管カニューレの大きさとご本人の体格などが合っていれば、カニューレを装着したときに、カニューレの先端は気管の中央に位置しています。カニューレが大きすぎると、カニューレの先端が胸骨側（前方）の気管粘膜に当たり、ここに潰瘍を作ることがあります。潰瘍が深くなれば気管の前方を走る腕頭動脈に及び、命取りになることもあります（気管腕頭動脈瘻）。これはまれなことではありますが、注意しておかねばなりません。

山内　とりあえずそういったことに注意しながら進めていくということですね。

図5　レティナカニューレ

https://www.askul.co.jp/p/X702723/



https://ameblo.jp/field-day-jikkouiinn/entry-12700759232.html

https://ameblo.jp/field-day-jikkouiinn/entry-12680799248.html

稲川　今まで述べてきたトライアルを経て、気管カニューレを抜去できたあとは、開いた気切孔が良好に閉鎖するように頸部の皮膚を左右から強く寄せて気切孔を完全に塞ぎます。さらにその上から厚めに丸めた数㎝の大きさのガーゼでしっかり圧迫し、空気が漏れないようにします。患者さんには「咳をするときには、自分の手でガーゼを押さえて、呼気が気切孔から漏れないように」と指導します。気切孔から呼気が漏れていると気切孔の閉鎖が遅れますし、小孔が残っていつまでも塞がらない、というようなことが生じます。気切孔周囲に感染がなく、気切孔に呼気の漏れがなければ終日で気切孔は塞がります。小孔ができていつまでも塞がらない場合、外科的な処置を専門医にお願いすることもあります。

山内　どうもありがとうございました。

※今回のインタビューでは述べませんでしたが、気切カニューレを抜去していく過程で、スピーチカニューレの代わりに「レティナカニューレ」を使うことがあります。気管内に入る管の部分がないため、患者さんの違和感も少なくてすみます。開口部にスピーチバルブを着ければ会話も可能です（**図5**）。レティナカニューレの使用・管理に関しては専門書でご確認ください。

胃粘膜下腫瘍

東海大学消化器外科准教授
鍋　島　一　仁
（聞き手　池田志孝）

胃粘膜下腫瘍の鑑別診断、治療法、薬物療法についてご教示ください。
＜埼玉県開業医＞

池田　胃粘膜下腫瘍で最も高頻度のものとはどのようなものでしょうか。

鍋島　GISTといわれる腫瘍です。GISTはGastrointestinal stromal tumorの略で、日本語では胃の間葉系腫瘍といいます。そのほかの良性の胃粘膜下腫瘍といわれるものには脂肪腫、異所性膵、腫瘍性のものであれば平滑筋腫、リンパ腫等があります。ごくまれで、広義の意味では、胃がんも時々、胃粘膜下腫瘍の形態を示すことがあるので注意が必要という症例報告もあります。

池田　胃がんの粘膜下腫瘍みたいに見えるのは少ないのですね。

鍋島　少ないです。最も多いのはGISTです。

池田　GISTというのはどのような由来の細胞なのでしょうか。

鍋島　もともとの由来はカハールの介在細胞といわれます。胃のペースメーカー細胞といわれるものの前駆細胞から発現するといわれています。

池田　胃のペースメーカー細胞とは何をしているのでしょうか。

鍋島　一般的には、胃の蠕動運動をつかさどるものといわれていて、胃の粘膜下層以深の消化管の筋層間の筋肉や神経の間にある細胞をカハール先生が見つけたといわれています。

池田　ペースメーカー細胞ということは、それが何か電気的なシグナルを起こして、周囲の神経や筋肉に蠕動を始めるための司令塔のようなものですか。

鍋島　そういう理解でよいと思います。

池田　GISTができる胃の部位は決まっているのでしょうか。

鍋島　頻度的には上部、特に穹窿部（fornix）や体上部に多くできるといわ

れていて、まさにペースメーカー細胞の分布の多い部分に高頻度で起こるといわれています。

池田　ペースメーカー細胞がおかしくなって腫瘍化するということですが、診断はどのようにされるのでしょうか。

鍋島　一般的には健診で見つかることが多くて、無症状の方が多いです。診断は、健診で胃粘膜下腫瘍などが見つかった場合、一般的には総合病院などの消化器内科医に超音波内視鏡検査を行っていただくと同時に、EUS-FNAといわれる超音波内視鏡的に穿刺をして細胞を取ったり、もしくは切開生検をしてもらいます。内視鏡治療用の針状メス等を使って粘膜の一部を切って、その切ったところからみかんの皮をむくように粘膜をめくり、腫瘍を直に生検してもらうことで、組織を取って診断をつけるというのが一般的な流れになります。

池田　一般的な消化器クリニックでは難しいということですが、健診で見つかるということは、バリウムなどでもわかるのでしょうか。

鍋島　はい。バリウムもしくは内視鏡で、ブリッジングホールドと表現される、粘膜が腫瘍をちょうどブリッジするような形態が見られると、胃粘膜下腫瘍と診断されます。

池田　ほかの良性も含めて胃粘膜下にできる腫瘍に何か病理的に特徴的な細胞が見えるのですか。

鍋島　一般的には、紡錘形細胞といわれるような細長いタイプの細胞が見られることが多くて、さらに、免疫染色でc-kitといわれているものが染まるとGISTという確定診断がつきます。

池田　では、KITが活性化されているということでしょうか。

鍋島　GIST自体はKIT遺伝子の変異によって起こります。特にエクソン11の遺伝子変異が有名で、その頻度は６～７割ぐらいといわれています。

池田　では、KIT変異によって起こることは、もうすでにわかっているということですね。

鍋島　そうなります。

池田　針生検みたいなものでやってもなかなかうまくいかないですよね。そのときにKITが染まれば、だいたい実相になりますか。

鍋島　そういうことになります。いかに組織をしっかり取ってもらえるかがポイントなのではないかと思います。

池田　難しそうですね。

鍋島　胃粘膜下腫瘍の中にはデレといわれる潰瘍形成を腫瘍のトップに伴っているものがあり、そういったものは腫瘍が一部露出しているので、一般的な内視鏡検査でも組織が取れて診断がつく場合もありますが、きれいに粘膜をかぶっていると通常の生検では難しいといわれています。

池田　この腫瘍は転移や浸潤、あるいはリンパ節転移などは起こらないの

でしょうか。

鍋島　一般的な胃の腫瘍と違い、胃のGISTはリンパ節転移が少ないです。ですので、周りへの浸潤も起こりにくいといわれていて、比較的、我々外科医が手術で見ると、被膜を被るような形で、きれいに包まれているといいますか、いわゆるがんのように、周りの臓器に浸潤しているような所見は少ないのです。転移形式は、一般的には肝転移や腹膜転移、肺転移が多くあります。

池田　リンパ節転移が少ないということは、切除してしまえば、もうおしまいなのでしょうか。

鍋島　はい。先ほど申しましたように、リンパ節転移が少ないので、胃がんの術式と違って、GISTの術式は胃の局所切除でいいといわれています。

池田　では多少、遅く見つかっても切除してしまって、後は様子を見るということになるのでしょうか。

鍋島　以前は腹腔鏡下の胃局所切除が５㎝までであれば、行われることが多くありました。ただ、2022年に改訂されたGISTガイドラインでは、手慣れた医師であれば、５㎝を超えても丁寧に切除すれば、腹腔鏡手術が許容される記載に変わってきています。腹腔鏡手術の普及によって、今は５㎝を超えても安全に取れるような技術が発達してきていると理解してもらえばいいと思います。

池田　切り取ったGISTを、今度は病理で細かく見ていくのですが、あまり悪性でないものがほとんどなのでしょうか。

鍋島　GISTにはリスク分類というのがあり、腫瘍の大きさと病理検査で見た核分裂像によって高リスク、中リスク、低リスク、超低リスクの４段階に分けられます。特に注意しなければいけないのは再発の可能性の高い高リスク群で、術後にアジュバント治療としてイマチニブを３年間飲むことが推奨されています。

池田　これは、先ほどのc-kitの活性化、イマチニブでチロシンキナーゼ型の受容体を止めてしまうということですが、薬を使わないと再発してくるのですか。

鍋島　やはり再発率が高くなっています。３年間イマチニブを飲んだ患者さんと、１年間の患者さんを比べたところ、１年間よりも３年間飲んだ人のほうが予後も良く、再発も少なかったという有名なデータがあります（SSG-XVIIIスタディ）。

池田　では、イマチニブを３年間飲めば、だいたい抑えられるということなのでしょうか。

鍋島　そういう理解でよいと思います。ただやはり、このデータの難しいところは３年間飲んだ後やめてしまうと、再発率が上がってしまうというデータもあることです。この辺りは非常

に難しいところで、海外ではやはり３年間でやめる医師が多かったり、そこでやめなければいけないという国もあるのですが、日本は主治医の判断でそのまま飲ませているような事例もあると聞いています。

池田　今の話は慢性骨髄性白血病の内服と似たようなところがありますよね。

鍋島　イマチニブ自体がもともとの開発が白血病薬だったので、似たところがあるのかと思います。

池田　最近はPCR等やフィラデルフィア染色体の再活性を見ながら、けっこう積極的にやめていることが多いですね。将来的には、GISTに対するイマチニブもそうなるのかもしれませんが、再発が局所なのでなかなか難しいですね。

鍋島　バイオマーカーなどの判断材料があるといいのですが、GISTの場合はなかなか難しいと思います。

池田　高リスク型はイマチニブの内服ですが、中低あるいは超低リスクの場合はどのようにフォローアップするのですか。

鍋島　６カ月から１年ごとの画像検査、CT検査のフォローアップでいいといわれています。

池田　CT検査でいいのですね。内視鏡は行わないのですか。

鍋島　GISTが胃の中に再発することは、ほとんどありませんので、内視鏡のフォローアップは特にガイドラインでは推奨されていません。

池田　やはり、胃粘膜下に再発するというイメージなのでしょうか。

鍋島　再発の場所は、一般的には肝臓もしくは腹膜です。他臓器転移、他臓器再発になります。

池田　その場合は転移という考え方なのでしょうか。

鍋島　そうなります。

池田　では、もともと切り取ったところにGISTの細胞はもうなくて、経過中、あるいは、ほかにすでに転移していたものが明らかになってくるというイメージなのでしょうか。

鍋島　はい。異時性に再発してくる、転移してくるというイメージです。

池田　もともとのGISTはそんなに悪性が高く見えなくても、すでに悪性のものは、ほかにいってしまっている可能性があるのですね。

鍋島　そういうことになりますね。

池田　やはりイマチニブの内服を途中でやめるのは、なかなか難しい判断ですね。

鍋島　はい、ここはまだ答えられないところです。

池田　では、ほかの臓器でまた大きくなってきたのが見えたときに、イマチニブを飲むのは大丈夫なのですか。

鍋島　はい。転移再発に対するGISTの治療の第一選択はイマチニブになるので、まずはイマチニブを飲んでいた

だければ、腫瘍の縮小効果もしくは転移再発に対する治療はかなり効果が高いと思います。

池田　ほかにも、チロシンキナーゼの阻害薬が出てきていますね。それも今、適応になっているのでしょうか。

鍋島　はい。現在イマチニブを含めて４種類の薬があり、４次治療までは可能になっています。２次治療は、スニチニブ、３次治療はレゴラフェニブ、４次治療はHSP90阻害剤というところまで開発が進んでいて、一般診療で使えるようになっています。

池田　白血病に準じて、どんどん適応が広がってきているイメージですね。

鍋島　はい、そういうイメージでよいと思います。

池田　ありがとうございました。

マールブルグ病

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所所長
髙　田　礼　人
（聞き手　池田志李）

マールブルグ病についてご教示ください。

＜滋賀県開業医＞

池田　マールブルグ病とは聞き慣れない病気ですが、これはどのような疾患なのでしょうか。

髙田　これはエボラ出血熱を起こすウイルスと同じ仲間のウイルスによる感染症なので、マールブルグウイルスは出血熱ウイルスに分類されています。感染症法でも、このウイルスによる疾病は１類感染症、ウイルスは１種病原体ということで、病原性が非常に高い、出血熱を起こす病原体です。症状として、ひどいときには出血熱で致死率が30～90％ぐらいで、ウイルスの種類、治療の状態にも左右されますが、ウイルス性出血の中では、エボラウイルスとマールブルグウイルスによる出血熱が一番高いです。

池田　では、エボラ出血熱と同じように非常に高い発熱が起こって、消化管などいろいろなところから出血するのでしょうか。

髙田　はい。要するに、血液の溶けると固まるのバランスが崩れて、いわゆるDICが起こってしまい、出血傾向に陥り、粘膜からの出血、注射痕からの出血が止まらない等が起こります。粘膜から出血しますから嘔吐物や糞便の中に血液が混ざり、その中の大量のウイルスが感染源になるのです。

池田　宿主はわかっているのでしょうか。

髙田　マールブルグウイルスの宿主を、私たちは自然宿主と呼んでいるのですが、一応、コウモリだと考えられています。果物を食べるコウモリで、いわゆるフルーツバットの一種でエジプトルーセットオオコウモリという洞窟の中に住んでいる珍しいフルーツバットです。洞窟の中に住んでいるコウモリはほとんどが虫を食べるコウモリ

なのですが、エジプトルーセットオオコウモリは洞窟の中に住んでいる珍しいフルーツバットです。そのコウモリがこのウイルスを持っていて、それがたまに直接または野生動物を介して人に感染して流行を起こすことがわかっています。

池田　間接的ですと、そのウイルスが何らかのかたちでコウモリから動物にうつって、そして動物から人間に行くのですね。

髙田　そうですね。間接的な例でわかりやすいのはサルです。野生のサルもこのウイルスに対して非常に感受性が高いので、サルを介して人にうつります。もともと、マールブルグウイルスは1967年に見つかったウイルスですが、アフリカで感染者が発生したのではありません。当時、アフリカからドイツと旧ユーゴスラビアに実験用としてウガンダから輸入していたサルがウイルスを持っていて、それが人に感染したというのが、1967年に最初に起きた例です。

池田　コウモリから直接感染するという場合は、例えば、コウモリに噛まれるなどなのでしょうか。

髙田　そうですね。コウモリに噛まれることもあるでしょう。初めのころからアフリカで散発的に出ていて、例えばコウモリが住んでいる洞窟、金鉱山、その鉱山の坑道に入った人、その坑道で働いている人に発生していました。つまりまだ、コウモリがウイルスを持っているというのはわからなかったころです。なので、洞窟の中に住んでいる何らかの動物がウイルスを持っているといわれていました。その人たちが直接噛まれた可能性もありますが、観光で洞窟の中に入った人も感染しているので、たぶん、噛まれていなくても糞や尿、何らかの分泌、唾液などを触った、吸い込んだことで感染したのだと思います。

池田　では、コウモリが排出する何かも感染源になるのですね。

髙田　そうだと思います。でも、実際は本当にそんなに大量のウイルスを排出しているかというと、今のところそういう証拠はなくて謎なところではあります。

池田　それで人に感染して、今度は人から人にうつるというのは、どういうシーンになるのでしょうか。例えば手当てをするだけ、あるいは、どこかに付いた体液を吸い込む、手に付いたものが口に入るなど、どのようなかたちの伝播を考えているのでしょうか。

髙田　人から人への伝播は、エボラウイルスもマールブルグウイルスも同じで、いわゆる直接的な接触です。何と接触するかというと、患者さんの血液や粘液などから出たウイルスを直接触った手に小さな傷があったりしたら、そこから入ってきますし、触った手で粘膜、つまり目や口などを触ったとき

に、そこから入ってきます。あと汚染されたシーツ、防護服やグローブ、嘔吐物等が感染源となっています。ただ、コロナウイルスみたいに咳など呼吸器感染を主徴とする病気ではないので、空気やエアロゾルを介して、どんどん感染することはできないです。基本的に直接汚染された物に接触したときに感染のリスクが出るのです。

池田　1967年にサルからうつったという事例もあるのでしょうけれど、どの国でどのくらい流行ったという情報はあるのでしょうか。

髙田　わかっている限り、つまり報告されている限りということですが、さっきのドイツの例は最初にマールブルグ病が見つかった例です。ドイツで発症したのでドイツ人の研究者に感染して、そこでマールブルグウイルスが見つかりました。それが1967年です。そのあと散発的にアフリカのいろいろな国、例えばケニア、コンゴ民主共和国、アンゴラ、ウガンダ、ガーナ、それからギニアで発生しました。一番最近の例は赤道ギニアとタンザニアです。2023年に終息宣言が出ましたが、そういった国々で散発的に流行しています。

池田　エボラ出血熱と似たような感じのところですね。

髙田　そうですね。ほとんど一緒です。発生地域はかなりオーバーラップをしていますが、少しずれている感じはあります。ただ、エボラウイルスの自然宿主は、たぶんさっき話したエジプトルーセットオオコウモリではありません。自然宿主動物の分布と、人での発生の分布は一致するはずなのですが、エボラウイルスとマールブルグウイルスでは少し違うかもしれません。

池田　治療法はあるのでしょうか。

髙田　マールブルグ病に対して承認された治療法は、今のところ存在していません。コロナで聞いたことがあると思うレムデシビル、それからファビピラビルというものが動物実験ではある程度効いているので、そういう薬も感染初期に投与すれば、ある程度の効果が見込めるのではないかと思います。ただ、承認されていません。それから実験的な話でいうと、今、エボラウイルスに対する薬として、抗体医薬が使われているのですけれど、その抗体医薬もマールブルグウイルスに対する抗体を開発すれば、おそらく効くと思います。ワクチンも、エボラ出血熱に対するワクチンではアメリカのFDAで承認されているものがあるのですが、それと同じ方法でマールブルグウイルスに対しても作ることが可能で、それも実験的には作られていて、サルの実験ではしっかり効果があると確認されています。マールブルグ病が発生したときに、何らかのかたちで臨床試験を行えば、承認されるようなものができると思います。ただ、今のところはまだありません。

池田　特にメッセンジャーRNAのワクチンの技術ですね。新型コロナウイルスに対するものですごく有名になりましたが、そのエボラウイルスワクチンというのは、どのように作られているのでしょうか。

髙田　エボラウイルスのワクチンは組み換えウイルスを使ったワクチンですが、人に病原性をほとんど示さないようなウイルスの遺伝子の中にエボラウイルスなり、マールブルグウイルスの遺伝子の一部を組み込んで、それに対する免疫応答を誘導するというワクチンです。メッセンジャーRNAワクチンもそうですが、細胞性免疫と抗体と両方誘導できるワクチンとなっていて、これがけっこう重要みたいです。それから、いわゆる自然免疫応答の誘導も非常に強いワクチンとなっています。ちなみに、今、エボラウイルスで承認されているワクチンには、VSV、日本語では水疱性口内炎ウイルスという動物のウイルスを使っています。動物のウイルスの遺伝子の一部をエボラウイルスのものに取り替えるというワクチンです。それが非常によく効くワクチンとして、今、エボラウイルスでは承認されています。

池田　エボラウイルスで承認されたようなワクチン開発の臨床試験はどのようなイメージでしょうか。例えば、どこで流行が始まるかわからない。その場合、そのワクチンの有効性を証明するためには、どのような方々が対象になるのでしょうか。

髙田　これはエボラ出血熱のときもそうだったのですが、発生したときではないと試験ができないのです。いつどこで発生するかというのも全然わからない。ずっと流行しているわけではなくて、アウトブレイクが起きたらそのときに、大きいときで100人、200人で、最も大きかったのは、西アフリカで起きたときの30,000人ぐらい感染していたときですね。その次に多かったのが、コンゴ民主共和国で3,000人ぐらい発生したときなのですが、そういう大流行したときにしか臨床試験が行われないのです。発生したときに、まずはその医療従事者と感染した患者さんの周りの人たちから打っていくリングワクチネーションという方法で臨床試験が行われて、ワクチンを打った人と打っていない人で感染率に差があるかどうか、そういう詳細な統計的な解析をして効果を判定していくことになります。

池田　なるほど。では、いつもどこで流行が発生したかとアンテナをよく張っておいて、そこに一気に持っていってワクチンの効果を検証するという、すごく機動的な感じですね。

髙田　そうですね。だから、臨床試験の方法を少しフレキシブルに考えないといつまでたっても承認されるものはできないですね。この手の感染症は

エボラ出血熱もマールブルグ病、ほかにも致死率の高い出血熱がありますが、ずっと流行しているわけではないので今までのやり方、承認プロセスのままだと治療薬は永久にできないという感じになります。

池田　なるほど。では、その新しいウイルスの開発と、それからレムデシビル等の薬が本当に有効かどうか、もう少し実験レベルで検討したうえで、患者さんに実際に投与していくかたちになるのでしょうか。

髙田　そうですね。実験レベルではその辺の薬はもう効果が示されているし、ほかの感染症に対して承認されているので、そういうものは日本では適用外のものになるのでしょうけれども、いざ発生したときには積極的に使っていったほうがいいと思います。

池田　ありがとうございました。

CAR-T細胞療法

順天堂大学大学院医学研究科血液内科学主任教授
安　藤　美　樹
（聞き手　山内俊一）

CAR-T細胞療法の今後の展望についてご教示ください。
濾胞性リンパ腫などの有効な治療法がない悪性リンパ腫などにも適応になっていくのでしょうか。

＜広島県開業医＞

山内　安藤先生、まず、CAR-T細胞療法の概要を教えていただけますか。

安藤　はい。CAR-T細胞は遺伝子治療です。現在、日本で使えるのは、患者さん自身のT細胞を取り出して、CARという人工的に作られた遺伝子が腫瘍抗原を見つけて、強烈に反応したT細胞が殺細胞タンパクを放出する。それによって、腫瘍をやっつけるという仕組みです。この人工的な遺伝子CARをT細胞に組み込むことでCAR-T細胞となって、そのCAR-T細胞を増やして患者さんに戻すという治療です。

山内　T細胞を非常に強力にして戻すのですね。

安藤　はい。

山内　適用は血液系の病気、白血病等から始まったのでしょうか。

安藤　はい、そうです。血液の腫瘍は、たいへん治療が効きやすく、抗がん剤治療も効きやすいし、開発が進みやすいので、血液の腫瘍が最初にCAR-T細胞療法の承認をされたと思います。現在、日本では、血液腫瘍の中でもB細胞性の急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、そして最近は多発性骨髄腫に対するCAR-T細胞療法も、実臨床の場で使えるようになっています。

山内　これは、おのおのに対して、先ほどのCARが作られていると理解してよいでしょうか。

安藤　そうです。患者さんのT細胞を、アフェレーシスといって機械で取り出して、病院の施設内でパッキング、凍結して（凍結しない製剤もあります）海外の工場に送ります。海外の工場で、

ウイルスベクターで人工遺伝子CARをT細胞に遺伝子導入して増やし、日本で凍結されたCAR-T細胞を溶かして患者さんに投与します。

山内　１回投与で有効なのですね。

安藤　現時点では１回投与です。投与されたCAR-T細胞はずっと患者さんの体内に残ることもありますので、そういった効果が望めます。

山内　治療の適用の条件がなかなか厳しい感じがしますが、いかがでしょうか。

安藤　実際にはいろいろな患者さんが適用になっていますので、厳しいというほどでもないのですが、再発難治性のリンパ腫、再発難治性の白血病、そして再発難治性の多発性骨髄腫が現在適用になっています。

山内　第一選択で使うよりも、再発難治性に使うほうがいい理由があるのでしょうか。

安藤　はい。臨床試験で、最初に使うのと、あとで使うのを比較しているような試験もありますが、現時点では、やはり最初は標準治療の抗がん剤治療を行って、移植ができる人は移植治療して、それでも再発した方が適用になっています。それはあくまでも、国際的な臨床試験でそういう方を対象に効果と安全性を確認できたからですが、今後、初発の方、診断されたばかりの方にも使われていくという可能性も十分にあると思います。

山内　標準治療を先行するというのは、保険医療も関係するのでしょうか。

安藤　そうですね。やはり日本の場合は、特に保険医療になっているので、高額なCAR-T細胞療法がリンパ腫の患者さん全員に使えるわけではないと思います。そういった意味で、現在は移植ができない方、そして再発難治性の方に適用が通っているという意味合いもあると思います。

山内　ただし、例えば標準治療にしろ移植にしろ、いろいろなステップを踏むとけっこう医療費もかかってしまうわけですから、本当はできれば最初に使えれば良いというところもありますね。

安藤　例えばリンパ腫の方などでは、病型によっては標準治療で治る方が７割ほどいますし、無治療でもいいような病型の方もいるので、そういう方には最初からCAR-T細胞療法を使う必要はないのですが、多発性骨髄腫のようにずっと抗がん剤治療を繰り返すような病気の場合は、CAR-T細胞療法で寛解が続けば治療を中断できるという、すごく大きなメリットもあります。どちらの医療費がトータルで高いのかは、やはりわからないと思いますので、今後の課題になると思います。

山内　ちなみに現時点でどのぐらいの費用がかかるものなのでしょうか。

安藤　現時点では3,000万円を超えるぐらいになっておりますので、非常に

高額ですが、幸い日本には保険医療制度と高額療養費制度があるので、患者さんも、ほかに治療法のない再発難治性の場合は多くの方が希望されて受けることができます。

山内　現時点で判明している治療効果、臨床試験成績はいかがですか。

安藤　白血病の方にとっては、小さいお子さんで難治性の染色体異常があるような方、標準治療で再発してしまった場合に今までは治療の手立てがなかったのですが、このような白血病の方も一度は９割が寛解に入るということが、３つぐらいの大きなグループの国際的な臨床試験で成績が出ています。もしも再発したとしても、いったん寛解に入ることで、その間にまた移植ができるようになって助かったというお子さんもいますし、その１回のCAR-T細胞療法で寛解を維持できるというお子さんもいますので、これは非常に大きなことではないかと思っています。

山内　素晴らしいですね。

安藤　本当に素晴らしいと思います。

山内　先ほど出ました多発性骨髄腫の場合は、延々と治療を続けていくことになるので、患者さんのQOLも損なわれますね。

安藤　そうですね。多発性骨髄腫も悪性リンパ腫もずっと治療していた患者さんがCAR-T細胞療法を経て退院して、自宅で過ごされたり仕事に復帰したりするのは、やはり患者さんもすごく喜びますので、QOLの向上につながっていると感じています。

山内　ちなみに、90％有効という成績ですが、これはファーストチョイスで使った場合でしょうか、それも先ほどの難治再発例でということでしょうか。

安藤　再発難治性の白血病の場合は、９割以上の寛解を得ることができます。その後の再発もありますが、いったん９割以上が寛解に入るので、その間にまた治療を立て直すことが可能です。再発難治性のリンパ腫の場合は、製剤にもよりますが４～６割ぐらいで寛解が得られて、そういった患者さんの多くが持続寛解を得られるので、これもとても有望な治療だと思っています。

山内　非常に期待できる治療法だということですが、一部やはり副作用の問題もあるのでしょうね。

安藤　そうですね。副作用はほぼ必発と考えていて、患者さんにも必ず副作用のことはお話ししてから同意を得るようにしています。サイトカイン放出症候群という特徴的な副作用があり、例えば治療が月曜日だとすると、水曜日夜ぐらいから39～40度ぐらいの高熱が出る方が８～９割ほどいます。中には血圧低下が起きたり、酸素濃度が下がったり、喉頭浮腫で非常に気道が狭くなって緊急の処置を要したりするようなこともあり、集中治療室に行くような方もいらっしゃいます。サイトカ

イン放出症候群がすごく激しい場合に神経症状も起こることがあり、ちょっと手が震えて字が書けなくなるとか、ひどいケースだと痙攣を起こすといった特徴的な副作用が出ることがあります。

山内　ただ多くの方は、そこまでいかないと考えてよいのですか。

安藤　そうですね。神経症状が起こる方は２割ぐらいだと思いますが、サイトカイン放出症候群の重症度は軽症から重症まであり、８割ぐらいの方には起きていると思います。

山内　重症の方がその一部に出てくるのですね。

安藤　はい。ただ、２週間がピークで、製剤にもよりますが、２週間を超えるとほとんどの方がリハビリして退院できるようなかたちになります。

山内　最後に今後の展望ですが、これは固形がんに対しては効かないのでしょうか。

安藤　私たちを含め世界中の研究者がCAR-T細胞療法をなんとか固形がんに応用できるようにという目標を持ち、実際に米国では臨床試験も行われています。固形がんにおいては、腫瘍微小環境により腫瘍にCAR-T細胞を届けることがより難しくなります。リンパ腫や多発性骨髄腫にももちろんありますが、さらに固形がんにおいては、腫瘍微小環境にがんが守られて、増殖して生存していく力が強いのです。その腫瘍微小環境を克服するために開発されたのがCAR-T細胞療法ですが、それを克服するのは、やはりなかなか難しいものがあり、改良に改良を重ねているのが、現在の開発状況です。

山内　道筋があるようで、非常に期待できますね。ありがとうございました。

外反母趾

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター整形外科教授
窪　田　　誠
（聞き手　池脇克則）

外反母趾の原因、治療についてご教示ください。

＜東京都開業医＞

池脇　外反母趾について質問をいただきました。調べてみますと、病的なレベルを含めていないかもしれませんが、成人のけっこうな割合で外反母趾がみられます。靴、特に女性のハイヒールが外反母趾の大きな原因ではないかと思っていたのですが、実はそうではないのでしょうか。

窪田　ハイヒールがかかわっているという論文が一時期いくつか出まして、その流れで話が広がったのですが、実際にはハイヒールとの因果関係については、メタアナリシスでも今のところはっきり言えるほどの根拠がありません。実際に男性でも15％程度は外反母趾があり、どうも母親からの遺伝傾向があることがわかっています。外反母趾の角度が20度以上あれば外反母趾という定義になっていますが、20度以上曲がっていても症状がない人も多いです。曲がっているということだけでいえば、65歳以上の女性の四十数％に外反母趾がみられます。

池脇　生物的にやはり女性のほうが多いのですか。

窪田　女性のほうが圧倒的に多いですが、先ほどお話ししたように男性でも15％ぐらいはあります。

池脇　原因は何なのでしょうか。

窪田　明らかな原因はわかっていません。外反母趾ですから、母趾が外反しているのですが、共通する変形として、第１中足骨が内側を向いているということがあるので、それが原因といえば原因と考えています。

池脇　人類の足が進化してきた過程で、弱い内側の第１趾あたりに体重がかかって外反母趾になるというイメージでよいのでしょうか。

窪田　はい、そのとおりです。実際

に類人猿の足を見ますと、第１中足骨は内側を向いています。つまり親指が内側を向いています。そして類人猿は全部扁平足です。つまりアーチがなくて、親指が内側に向いています。けれども、人間は二足歩行に適応する進化の過程で、足にアーチができて、足趾が全部前を向いて揃いました。けれども最後に進化したところで、まだ構造が十分に完成していないとも考えられます。

池脇　女性が圧倒的に多いのはなぜでしょうか。例えば、筋力がないのか、解剖学的なものなのでしょうか。

窪田　その辺もまだはっきりとは解明されていませんが、外反母趾は家系内で出やすいこともわかっていますので、そうすると、体が柔らかいとか、関節の向きとか、そういう特徴的な素因があって、さらにハイヒールを常用すれば、そういった人の中で外反母趾が発症してくるということはあると思います。

池脇　外反母趾になりやすい素因を持っている人と持っていない人がいるとして、最終的に外反母趾になるのは例えば生活習慣によるのでしょうか。

窪田　裸足で暮らしている部族では、外反母趾が少ないというデータはあるようです。ですが、現代ではそういう人はあまりいませんし、それ以上はわかっていません。

池脇　第１趾のほうが第２趾よりも長いエジプト型のほうが外反母趾になりやすいとあったのですが、どうしてでしょうか。

窪田　ある程度そういう傾向があるみたいですが、そこもまだ確実にはわかっていません。というのは、実は外反母趾の変形は平面の変形ではなくて、三次元的な変形なのです。立体的な変形なので、レントゲンを撮って平面に撮影したときには、長く見えてしまうというようなこともあります。その辺はこれからまだ検討が必要なのだと思います。ただ、そういう傾向があるということは確かにいわれています。

池脇　外反母趾は痛みがなければ、おそらく医療機関に行くことはないけれども、そういう痛みというのは、受診の一つの契機と考えていいのでしょうか。

窪田　外来に来る方は、皆さん曲がっているだけでは受診しなくて、やはり痛くなって来られます。若くて活動量が多い方は、いわゆる外反母趾の出っ張っている所（バニオン）を痛がります。ですが、年齢の高い方では、曲がっていても全く痛くない方がいたり、あるいは痛いけれども外反母趾の部分ではなくて、第２趾が曲がって母趾の上に乗っかって痛いことが多くなります。親趾で体重を支えにくくなるために、２番目、３番目の趾に荷重がかかりタコができて痛くて困ると、そういう方が外来によく来られます（**図１**）。

図1

進行した外反母趾があり、第２趾は押されて第３趾上に騎乗している。
足底には第２、３中足骨頭の底面に胼胝が形成され、痛みがある。

池脇　足と症状を見ていきなり手術ということはないと思いますが、いわゆる保存療法にはどういったものがあるのでしょうか。

窪田　私どもは、何よりもインソールが必要だと思っています。外反母趾というのは、母趾が外反して固まっている変形ではなくて、柔らかい変形なので、手である程度矯正ができる。つまり、インソールを入れて、三次元的なアーチをきちんと作ってあげると母趾の突出が減るので、そういった治療が必要だと思います。それから、足趾の間に挟む装具というのは、皆さんがまずやってみる装具療法だと思いますが、親趾が曲がった状態で体重をかけると、実は外反がロックされてしまうので動かない。そこに趾間装具を挟むと、２番目の趾が外に逃げてしまいます。やはりインソールを入れてから、趾間装具も使うのがよく、それだけではちょっとダメだと思っています。

池脇　細かい質問になりますが、患者さんごとに様々なインソールを選ばれるけれども、靴には介入されないのですか。

窪田　今、保険適用では靴は出せないですが、指導はしています。インソールが入っている靴を選んでいただいて、それを抜いて、我々が型取りをし

図２

外反母趾角50°の進行した外反母趾があり、第２趾は母趾に騎乗している。
Lapidus変法を施行し、外反母趾角は10°に改善して足のアーチも復元している。

て作ったものを入れています。それから外反母趾の突出のところに、縫い目が入っているようなデザインのものを選ぶと、その部分は伸びが悪くすぐ痛くなるので、そういうものは避けたほうがいいだろうと思っています。

池脇　基本的には軽症、中等症の方に対して、保存療法でだいたい解決できるのでしょうか。

窪田　痛みに関しては、インソールは効果があるというエビデンスがあります。ただ、変形の角度については、十分には治らないというのがだいたい一致した意見だと思います。

池脇　どうしてもそういう保存療法では難しいとなると、手術となるのですね。手術が100種類、150種類とそんなにたくさんあるのかとびっくりしました。おそらく、いくつかの代表的な手術を選択されているだろうと思うのですが、そのあたりを教えてください。

窪田　変形が軽くても活動量が多い方は痛がるので、手術の対象になります。その場合は、三次元的な変形も進んでいませんので、我々のところでもほかの施設でも、中足骨を末梢側で切ってずらすというような手術が多く、比較的小規模の手術ですむと思います。変形が強くなるにしたがって、骨の中間で切ったり、水平に切ったり、基部

のほうで切ったりする方法になります。最近では、重症の患者さんに対してゆるくなっている関節を固定するLapidus法（**図２**）という手術が注目されています。

池脇　中足骨を切るというのは第１趾の中足骨ということでしょうか。

窪田　はい、第１中足骨です。

池脇　基本的には第２趾ではなくて、第１趾に対して介入されるということですか。

窪田　外反母趾の矯正に関しては、第１中足骨で変形を矯正します。ただ、先ほどお話ししたように、第２趾や第３趾が脱臼したり、当たって痛いなどの問題を起こすので、そのときは第２趾、第３趾も短縮骨切りなどをすることがあります。

池脇　手術をされたとしても、数週間、場合によっては数カ月はとても足に気を使わないといけないような気がしますね。

窪田　外反母趾の骨切り術をやっても、それほど強い固定はできないので、やはり骨が癒合してくる２カ月間ぐらいは、ある程度の制限が必要だと思います。

池脇　最近は日帰り手術があるそうですが、これはどういうものですか。

窪田　先ほどお話しした、骨の末梢側を切るような手術は日帰りでも行っている施設がありますが、痛みがないわけではありません。それでも入院を避けたいというニーズはある程度ありますので、そういう方に行われていると思います。

池脇　外反母趾は本当に多い病態で、しかも痛みがあるとなると、一度専門医に相談したほうがいいということでしょうか。

窪田　いろいろな対処の方法がありますので、ぜひ専門医に相談していただければと思います。

池脇　ありがとうございました。

前立腺肥大症の経尿道的水蒸気治療

日本大学医学部附属板橋病院病院長
髙　橋　　悟
（聞き手　池田志孝）

前立腺肥大症の経尿道的水蒸気治療についてご教示ください。
＜東京都勤務医＞

池田　前立腺肥大症の経尿道的水蒸気治療についての質問です。まず、前立腺肥大は、なぜ起こるかわかっているのでしょうか。

髙橋　正確にいうと原因はよくわかっていません。ただ、男性は早い方では50代ぐらいから組織学的には前立腺が大きくなり始めるといわれています。いわゆる臨床的に症状が出てくるような前立腺肥大症の比率というのは、50代以降、年齢とともにだんだん増えてきて、60代だと、60％ぐらいの方が尿の勢いが悪いとか、キレが悪いなどの症状があるといわれています。これは男性ホルモンが下がってくることによって女性ホルモンとのアンバランスが起こり生じるといわれていますが、正確なところはわかっていません。前立腺がんとの関係は、前立腺肥大症だから前立腺がんになりやすいとか、逆に前立腺がんがあると前立腺肥大症が少ないという相関関係はありませんが、両方とも、年齢とともに増える疾患なので、当然、併存していることはありえます。

特に50歳を超えたら、男性の場合は一度、前立腺特異抗原（PSA）を測っていただきたいと思います。基準値の４を超えていればもちろん、大きな前立腺で高齢の方の場合は５ぐらいでもそんなにがんの心配はないのですが、そんなに大きくない前立腺でも、比較的若い50代、60代であれば、基準値の４を超えていたら、やはり一度は前立腺がんの精査をしたほうがいいと思います。

池田　前立腺がんとの鑑別は、どのように行われるのでしょうか。

髙橋　最近はMRIでかなりよくわかります。MRIを撮っていただいて、前

立腺がんの可能性がある場合は、放射線診断医が国際的な基準のPI-RADSというスコアによってグレード１、２、３、４、５というようにスコア化します。そこで、もしもスコア３以上であれば、前立腺がんの可能性があることになりますので、そういう場合はぜひ専門医に紹介いただきたいと思います。

池田　専門医に紹介いただいて、前立腺生検でがんの細胞が見当たらなければ、前立腺肥大症と診断されるのでしょうか。

髙橋　そうですね。もちろん、ちょうど運悪く、針と針のあいだを通ってしまって、１回の生検でがんが検出されないことがあります。私たちは通常少なくとも12箇所以上行いますが、系統的な生検を行って、がんが出なければ、現時点で臨床的に問題となるようなサイズの前立腺がんはないだろうと考えていいといわれています。ですから、前立腺肥大症として治療を開始してよいことになります。

池田　なるほど。それからもう一つ、前立腺肥大症の重症度というのはあるのでしょうか。

髙橋　前立腺肥大症において前立腺のサイズと症状の強さというのは必ずしもパラレルに相関しません。基本的には前立腺のサイズも重要な因子ですが、やはりQOL diseaseですので、患者さんの症状の強さ弱さで、重症度分類をします。一般的には国際前立腺症状スコア（IPSS）を使って症状の強さをスコアリングして、35点満点で何点以上だったら、それなりの症状がありますという分け方をします。あとQOLとその症状と患者さんの困窮度、これらを勘案して重症なのか、中等症なのかを判断します。

池田　そこで大切になってくるのは、患者さんの重症度と保存的治療といわゆる外科的治療ですね。これはどのように関連しているのでしょうか。

髙橋　従来は、症状が比較的軽い中等症ぐらいの方は、日常生活での水分の取り方など生活習慣のチェックならびに薬物療法から入るのが一般的でした。薬物療法の第一選択は、ガイドラインにも明記されているように、α_1遮断薬であるタムスロシンやシロドシン、あるいは最近はPDE５阻害薬があります。PDE５阻害薬は、元はED治療薬として出てきたもので、日本ではタダラフィルが前立腺肥大症の適用になっていて、このいずれかを使うのが一般的です。前立腺のサイズが30～40cc以上の大きな肥大症の場合は、テストステロンがより活性の高いダイハイドロテストステロンに変換されるのを阻害して前立腺を小さくする作用がある５α-還元酵素阻害薬（デュタステリド）が日本では保険適用になっています。あと、前立腺肥大症の約半数の方が過活動膀胱を合併しています。過活動膀胱は尿意切迫感があってひどい場合に

は切迫性尿失禁といって、間に合わずにトイレの前で漏らしてしまうことがあります。これは女性にも当然ありますが、前立腺肥大症の男性もよく合併しています。この症状が非常に強い場合には、排尿障害や残尿が増えないことを確認しながら、先ほど申し上げた前立腺肥大症の薬プラス、β_3作動薬を使うのが一般的です。抗コリン薬を使う医師もいると思いますが、抗コリン薬はβ_3作動薬よりも尿閉になるリスクが少し高いので、男性で前立腺肥大症があって過活動膀胱の場合は、β_3作動薬を併用してほしいと思います。そして、もしも可能であれば、服用を始めてから、ときどき残尿量をチェックして元の残尿が20mLしかない人が100mLや150mLになっていたら、尿閉の心配があるとしてβ_3作動薬はやめてもらったほうがいいかもしれません。α_1遮断薬やPDE５阻害薬などを使いながら上乗せしていただければ大丈夫だと思います。

池田　では、質問の経尿道的水蒸気治療ですが、これはどのような治療で、どのような方に適用されるのでしょうか。

髙橋　これは新しい治療で2022年９月に保険適用になったものです。すでに日本では140施設で行われるようになって、１年足らずで1,400例の実績があって、非常に注目されている治療法です。これは従来の手術と同じように、経尿道的に内視鏡を入れて、専用のデバイスで前立腺の右葉と左葉に、約１㎝の間隔で針を刺して、水蒸気を噴霧します。103℃の水蒸気を９秒間噴霧すると直径約１㎝の組織が70℃に加温されて組織が凝固壊死を起こし、時間とともに縮小、退縮します。それによって前立腺の圧迫を取って、尿道を広げるという治療です。左右併せて４カ所ぐらい打つのが一般的だといわれています。これを行うと一時的に少し腫れるので、３～５日間ぐらい尿道カテーテルを入れることが多いです。その後は、だんだん前立腺の腫れが取れて、１カ月ぐらい経つとかなり良くなってきます。３カ月ぐらいまで緩やかに改善が続いて、先ほど申し上げたような症状も非常に良くなりますし、残尿があるような方、あるいは尿閉になったような方でも残尿が非常に減って、尿道カテーテル留置をしないで済むようになることが大半です。非常に低侵襲な治療で、手術時間は５分足らずで、軽い全身麻酔、あるいは前立腺生検を行うときに前立腺の周囲にリドカインを打つような局所的なブロックでも行うことができるといわれています。

池田　これはどのような患者さんが適用になるのでしょうか。

髙橋　日本の場合は、適正使用指針というのが出ていまして、保険適用も厳格化されています。従来の手術が適用だけれども、高齢のためにその手術

ができない方、抗凝固薬等を飲んでいて出血が懸念され、手術が困難な方、あるいは術後のせん妄が懸念されるような方で、今までの手術をするのがためらわれるような方です。したがって、施行する場合はこれらの要件を摘要欄等に書いてもらえれば、それで保険が承認されます。

池田　似たような低侵襲手術があるとうかがったのですが、これはどのようなものなのでしょう。

髙橋　これも2022年４月から導入されて保険適用になっているウロリフトというものです。日本語名は経尿道的前立腺吊り上げ術といって、要するにリフトアップするのです。これも同じように内視鏡を入れて、膀胱頸部のほうから1.5㎝間隔ぐらいで、専用のインプラントを前立腺の中に打ち込みます。Hみたいな形をしたインプラントで両側が金属で真ん中が糸になっています。右葉と左葉を内側と外側でギュッと締めつけるようなかたちにしてパチンと糸を切ると、それで前立腺尿道が広がった形で固定されます。これも同じように左右だいたい２個ずつの４カ所ぐらい打つと、膀胱頸部から手前のほうまで尿道が開いた状態になって、排尿がスムーズになるというものです。これは即効果が出ますので、水蒸気治療と違って尿道カテーテルをその日のうちに抜いて帰宅できたり、あるいは翌朝抜いて退院できることが大きな長所です。

池田　この２つの違いは、その施設の、例えば水蒸気の発生装置のあるなしといったものなのでしょうか。

髙橋　それもあります。水蒸気治療のほうは、いわゆるジェネレーターが必要です。ウロリフトは、本当にシングルユースの部分だけでできますが、少しテクニックが必要なので、メーカー主導でいろいろなインストラクションがあったり、最初はメーカーが立ち会って行うようなかたちになっています。あともう１つの違いは、いわゆる中葉肥大型といって、右葉と左葉以外で、前立腺の真ん中が大きくなっているタイプがあります。こういう場合は、ウロリフトは、インプラントを入れるのが難しくなるので、中葉肥大型の方の場合には、水蒸気治療のほうが向いているといわれています。あとは尿道カテーテルを術後に数日間入れるか入れないかという違いがあるので、その辺で選択します。あとやはり異物を入れること自体に抵抗感があるような方は水蒸気治療がいいでしょう。なお、従来の手術では射精障害はほぼ必発だったのですが、この２つの方法は両方とも射精障害が起こらないことも一つの長所とお考えください。

池田　日本では、射精障害に関して患者さんのほうから医師に相談するのは、なかなか問題があるという感じがしていたのですが、今はライフスタイ

ルも西洋化していますので、この射精障害の発生の有無なども、１つ手術手技の参考点になるのですね。

髙橋　はい。非常に重要で、最近の患者さんは、射精障害が起こらないというのを一つの魅力と感じ、この治療を希望する方もだいぶ増えてきています。

池田　恩恵が受けられる患者さんが広がることを祈っております。ありがとうございました。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅱ）

動脈硬化の臨床診断　血管機能検査法

東京医科大学循環器内科教授
冨　山　博　史
（聞き手　多田紀夫）

多田　2022年７月に日本動脈硬化学会から動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版が発表されました。杏林シンポジアでは日本動脈硬化学会の協力を得て、2023年４月から約６カ月間の時間をかけて、このガイドラインの周知を図っています。その一環として、冨山博史先生をお迎えし、臨床の立場から日本の動脈硬化性疾患予防の進展を図る手段としての臨床診断の方法、中でも血管機能検査法について教えていただきたいと思います。形態学から見た動脈硬化症の把握はある一方で、機能的観点から見た動脈硬化症の診断ということになると思います。

冨山先生、まずどのような検査法があるのか、それぞれの特徴と、どのように選択し、どう評価すればいいかを教えていただけますか。

冨山　まず血管の機能はなんぞやということをお話しさせていただかないといけないと思います。血管は、血液を心臓から大事な臓器に送る管です。しかし、心臓は収縮期と拡張期を有し、収縮期のみに血液を送り出す拍動流です。でも、それでは主要臓器は収縮期と拡張期で血流の維持が困難になります。ゆえに、拍動流を定常流に変えるのが動脈の役割です。それが血管の機能ということになります。やわらかく収縮期に大きく膨らんで一部の血液を貯留して定常流にすることが血管の大きな役割になります。もう一つ、日本循環器病学会のガイドラインに記載させていただいたのですが、例えば血圧が140㎜Hgということを考えると、これは水銀柱ですので、実際に水圧に換算しますと水を約２m吹き上げる非常に大きな圧力になります。心臓は１日で10万回拍動しますので、非常に大きなエネルギーが血管を伝わっていくことになります。これを柳のように、すなわちクッションのようにして圧を減少することも血管の役割になります。そのために血管はやわらかいことが大事になるのです。動脈硬化というと、まずイメージすることは粥状硬化、そして粥腫が破綻して、そこに血栓がで

きて発症する虚血性イベント、つまり脳卒中とか心筋梗塞が発症するわけです。そのイメージからすると血管がやわらかかろうが、硬かろうが、機能的な因子がそこにどのくらい影響するのかはあまり明確ではなかったのです。しかし、最近の疫学研究で、そういう部分が非常によくわかるようになってきました。つまり、多施設共同研究で予後を調査してみますと、血管機能が低下した人は予後が不良であることがわかりました。この血管機能を評価する方法としては、幾つかの方法があります。まず血管を考えてみますと、内膜、中膜、そして外膜で構成されます。それぞれの構成成分が機能を持っています。内膜は血管を拡張させたり収縮したり、また障害から保護する作用を有します。それらを評価する方法として内皮機能検査があります。いわゆるFlow Mediated Dilation（FMD）です。次は平滑筋層、弾性線維、膠原線維などで構成される中膜です。こちらは脈波速度または脈波解析で評価されます。

多田　ありがとうございます。私は脂質が専門なので、動脈の中でも特に内皮機能、内膜機能を問題にするのです。もう一つはやはり血圧ですね。高血圧に関しては、中膜が大事であるといわれていますが、幾つかの血管の検査の中で、先ほどのFMD、それから実際の臨床ではどういうものを使っていくのでしょうか。

冨山　先生がおっしゃるように脂質と血圧では血管の機能への影響が少し違うことが最近わかってきました。悪玉コレステロールはどうも内皮に対して悪さをするようです。家族性高脂血症を対象としたメタ解析があるのですが、その検討ではLDL上昇は粥状硬化巣や内皮機能障害に対して、強い因子となるのです。一方、脈波速度や脈波解析にはコレステロールが高くてもあまり影響しないことがわかっています。一方、血圧は内膜機能、中膜機能両者に影響し、私どもの多施設共同研究FMDJ研究では、高血圧の軽症の状態からすでに内皮機能も中膜機能も障害されていることが確認できています。

多田　血管の機能検査というと実際には心血管疾患の管理におけるバイオマーカーとなるのではないかということもあります。この辺りからすると、どのように考えればよいですか。

冨山　先ほどお話ししたように、昔はただ血管が硬いかやわらかいかを見ているだけで内腔が狭くなっているわけでもないので、血管機能評価に意味があるかということだったのです。しかし、先ほど申しましたように血圧140㎜Hgというのは、水を約２m吹き上げるだけの非常に大きな圧力ですので、血管が硬くなると、やはり内膜の障害を起こしてしまいます。血管が硬い人は、その時点では特に問題がなくても２年、３年とみていきますと、動脈硬

化が進展していくことは確認されています。ゆえに血管機能が低下していることは、粥状動脈硬化も進展することとなります。もう一つ重要なことは、最近、高齢の方ではペフ（pEF）と呼ばれる、収縮機能が維持された心不全の患者さんが問題になっています。pEFはどのようにして起こるかというと、血管が硬くなることに対して心臓は無理をして（左室に負荷をかけて）、血液を駆出します。この状態が破綻することによって心不全（pEF）が発症します。やはり血管機能が障害されるということは様々な意味で循環器疾患の予後に悪さをすることが知られています。

多田　その意味からすると、血管機能検査は、どういうものを使っていけばよいのでしょうか。

冨山　先ほど申しましたように、一つは内皮機能検査としてFMDがあります。これは前腕の阻血前後で血管がどのぐらい広がるか、つまり虚血になりますので、自然の防御反応として血管が大きく広がろうとするわけです。内皮機能が低下しますと血管が十分に拡張できません。一方、中膜機能の検査である脈波速度は、心臓から駆出される脈動を２カ所で測定します。血管が硬くなると、その脈動が血管を伝わる速度が速くなるので、その時間差から血管が硬くなることが評価できます。

多田　それで実際に検査をして異常値が出た場合、例えばFMDが異常の場合は、何か特別な治療法があるのでしょうか。それから、例えば血管が硬くなった、ABIに異常があったといった状態で何か薬物などでの治療法はあるのでしょうか。

冨山　それは重要な事項です。まず内皮機能につきましては、脂質も糖も血圧の薬も改善すること、また生活習慣の改善、運動、禁煙、それから減量も効果があることが知られています。中膜については、確かに同じように効果はあるのですが、その効果が内皮機能ほどは大きくないような報告が多いです。ですから、まだまだ中膜の機能の改善については、検討の余地があると考えられています。

多田　高血圧の薬、降圧剤が非常に大事だということでしょうか。

冨山　はい。実は2022年にフランスから興味深い研究が発表されました。血圧を下げる治療と脈波速度で評価される中膜機能を改善させる治療と、どちらが予後に影響するかを比較した研究です。しかし、予後にはあまり有意な差が出ませんでした。そのときに問題になりましたのは、脈波速度をよくしようと思うと、どんどん血圧を下げないといけないので、何を治療の目標としているのかがわからないところがあったようです。裏を返せば、それだけ血圧を下げただけでは中膜機能は完全には改善できないようなところがあ

ります。

多田　なかなか奥が深いのですね。ただ血圧を下げればいいというわけではない。それから、また血清脂質を下げるという、もっといえばLDLコレステロールを下げていくこと自体が内皮機能にはいいのでしょうけれど、血管そのもの、全体の機能からすると、また違うものを見ているかもしれないですね。

冨山　おっしゃるとおりだと思います。まだまだその点は検討していかないといけないと思います。

多田　ありがとうございました。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅱ）

メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準

大阪大学大学院医学系研究科代謝血管学寄附講座准教授
西　澤　　均
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　「メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準」が動脈硬化性疾患の予防に入ってきた経緯などについてうかがいます。

フラミンガムスタディでは、危険因子が集積すると良くないという話が出てきましたね。その後にメタボリックシンドロームの話が出てきましたが、これはいつごろからでしょうか。

西澤　振り返ると齊藤先生が精力的にしてこられた高血圧対策は1960年代、禁煙対策そして高LDL血症の対策は1980年代からです。それらの対策後もまだまだ予防できないところがあるとして、マルチプルリスクファクター症候群の概念が出てきたのが1980年、1990年代、そしてその中で内臓脂肪の蓄積をベースにした一つの病態として捉えるということで、日本の診断基準につながっているという流れだと思います。

齊藤　そのころは、Kaplan先生がThe deadly quartetや死の四重奏などを言い出して、それから日本では松澤佑次先生が、内臓脂肪が重要だということをおっしゃってきたことで、一気に今のメタボリックシンドロームへの流れができたということでしょうね。

西澤　そうですね。特に海外では肥満はone of themのリスクファクターとして絶対リスクを考えられていたのですが、日本の場合は内臓脂肪をベースにした病態を捉えて、そこを減らすことでトータルに複数の危険因子の改善を図る介入を視野に入れた診断基準になっているように思います。

齊藤　日本にはCT機器がたくさんあり使いやすいということで、CTではっきり見せたことが大きかったのではないでしょうか。

西澤　おっしゃるとおりで、1983年に我々の研究室を中心に腹部CTによる内臓脂肪面積の測定法を開発し、目で見られるようにしたのは、患者さんにもフィードバックでき、非常に大きいことだったと思います。

齊藤　そうですね。でもすべての人にはCTができないことから、腹囲測

定になったのですね。

西澤　はい。腹囲（ウエスト周囲長）は、内臓脂肪面積を推定するツールで、内臓脂肪面積100㎠を類推するのが男性で85㎝、女性は皮下脂肪が多いですので90㎝が日本の基準値となっています。

齊藤　これは欧米の基準値とは違ったので、いろいろ批判もありましたね。

西澤　一貫していえることは内臓脂肪面積が重要であって、それは男性でも女性でも同じであり、女性の場合は皮下脂肪が多いので内臓脂肪面積が100㎠を超えるところが90㎝だということです。BMIとウエスト周囲長だけでリスクを見ていく欧米と少し概念が違うのはそういうところだと思います。

齊藤　中性脂肪が入っていて、LDLコレステロールではないのは基礎病態が違うということでしょうか。

西澤　おっしゃるとおりで、内臓脂肪が蓄積すると内臓脂肪からFFA（遊離脂肪酸）とグリセロールのかたちで門脈系を通して肝臓に直接流入することから、このFFAが中性脂肪の合成、そしてリポタンパクVLDLになって高TG血症、低HDL血症につながります。高LDL-C血症というのは、遺伝素因が強くFH（家族性高コレステロール血症）に代表されるような飛び抜けた内臓脂肪とは別格の、単一でのリスクファクターとして確立されているので、そこを分けて介入していくのです。一方、メタボリックシンドロームに高LDL-C血症が合併することがあり、その人たちはさらにハイリスクなので、しっかりと両方を合わせて介入していくことが必要だと思います。

齊藤　メタボ健診はいつごろからでしたか。

西澤　2005年にメタボリックシンドロームの診断基準が出て、その後2008年に特定健診保健指導制度が始まって、保健の分野にこの概念が浸透していったと思います。

齊藤　地域や職域でいろいろな指導が行われてきているのですね。

西澤　そうですね。

齊藤　これは何期かに区切られて行われているのでしょうか。

西澤　継続的に５年ごとに見直しが行われている中で、今後も続いていくと思います。

齊藤　最近ではコロナの影響もあってリモートでの指導も多くなってきた感じですね。

西澤　基本的には積極的指導として対面指導を中心にしていく指導がスタートですが、現状コロナ禍で様々なことが制約されてきた中で、医療現場でもIT機器やSNSを用いる指導法が進化しているところだと思います。

齊藤　具体的な介入は、どういったことを中心にするのでしょうか。

西澤　基本的に内臓脂肪の蓄積を解消する治療というのは、やはり食事療

法、運動療法、そして高度肥満になるにつれて行動療法です。生活習慣に至る行動医学的なアプローチが必要になってくることが大きいと思います。

齊藤　行動療法というのは、そういったことを長続きさせるための仕組みになりますか。

西澤　そうですね。従来行われている血圧や体重の記録であったりという意識づけのところから、30回咀嚼法という実際のToDoのところまでのアプローチなど様々考えられると思います。

齊藤　今の血圧管理あるいは禁煙指導ですが、アプリが保険で認められて使われ始めていますね。いずれはそういうものの対象になるのでしょうか。

西澤　そうですね。やはり若い世代を中心に、そういうことにすごく精通されて興味を持って、自分の身体を数字や画像などでフィードバックしていって、自らやり方を選んでいっていただくという、自主性、自律性を持った指導法や支援が非常に大事ではないかと思います。

齊藤　若い世代へのこういった考え方の導入が重要ですね。

西澤　はい。内臓脂肪は男性では特に30代にぐんと増えるので、その世代に対するアプローチの仕方、もしくは食行動や運動習慣が形成されるのはさらに若い世代、子どものときの習慣です。ですので、若い世代の保健活動というのは非常に重要ではないかと思います。

齊藤　若い人はITが得意な人が多いですから、そういったものをうまく取り入れてもらえるといいかもしれないですね。

西澤　そうですね。

齊藤　今は対象は40歳以上ですか。

西澤　はい。特定健診保健指導は40～74歳です。

齊藤　約15年くらい行われてきて、ある程度成果も見え出したのでしょうか。

西澤　はい。実際、国民栄養調査などを拝見していると、当初から最近まで糖尿病患者さんも減ってきましたし、糖尿病患者さんの平均BMIも右肩下がりになってきました。ただ、2020年ごろから少し横ばいになってきているので、やはりこの対策を一過性のものにせずに継続していくということの重要性がよくいわれています。

齊藤　さらに推進についてですが、高齢者でフレイルやサルコペニアといった問題が話題になっています。この辺はどうでしょうか。

西澤　若い世代では体脂肪分布を中心に見ていったらいいのですが、高齢者になってくると体組成として骨格筋を落とさないようにしていくことが非常に大事で、メタボの動脈硬化予防は、高齢者の心不全や虚血性の心不全、認知症予防につながります。介入方法でキーポイントとなるのは運動療法で、

こちらに関しては、若いときにメタボを予防するための運動療法、運動習慣を身につけておくことが、フレイル予防につながるのではないかと考えています。どちらに重きを置きながらなのかという比重の問題がありますが、基本的には一連の対策だと考えるのがいいと思います。

齊藤　少子高齢化の日本を明るくするために、重要なことでしょうね。

西澤　個人に対するパーソナルアプローチが病院ではすごく大事なのですが、地域や職域ではポピュレーションアプローチ、社会性も持ちながら運動療法、食事療法に皆でコミュニティをあげて取り組んでいくことが、認知症予防のための社会性の維持という意味でも非常に重要ではないかと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅱ）

動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科教授
島　野　　仁
（聞き手　大西　真）

大西　島野先生、「動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標」というテーマでお話をうかがいます。

日本人の動脈硬化性疾患の発症死亡を予測する評価法に関しては、いろいろ変遷があったのですね。

島野　欧米では動脈硬化はがんと並んで最大の死因なので皆さん関心が高いのですが、欧米に比べると日本人は比較的少なく、動脈硬化学会としてはその管理を日本人でもきちんとやっていこうとしていました。基本的にエビデンスを出さなければいけないのですが、絶対リスクに比べてまずは相対リスクという中で展開していました。相対リスクとは例えば脂質が高くない人と高い人、糖尿病がない人とある人を比べると、あなたはあるからない人に比べて何倍リスクが高いです、という説明になると思います。それで真剣になっていただければいいのですが、なかなかピンと来ないことも多い。そこで絶対リスクを用いてあなたは10年後に何％くらい動脈硬化や心筋梗塞を起こす可能性があるといったほうがピンと来るのではないかとなりました。それを示すためには、日本人のデータが必要だったのですが、だんだん蓄積されてきて、コホートなどを介してそういった数値を出せるようになってきて、学会のガイドラインも絶対リスクになりました。

大西　絶対リスクという定義はどのように考えたらよいのでしょうか。

島野　大雑把にいって、10年経ったときにだいたい何％がその疾患を発症するかというその目安です。

大西　確率や死亡確率などと同じように考えてよいのでしょうか。

島野　そうですね。最終的には死亡、生存率ということになると思うのですが、まずは病気を発症するかしないかです。少し前のガイドラインで絶対リスクを扱うようになったときは、基本的にいわゆる虚血性心疾患の発症リスクだったのですが、それが最近では少し広げてアテローム性の脳梗塞も発症に加え、動脈硬化性疾患の発症という

ことで数値を出しています。

大西　絶対リスクの設定に関しては、久山町の研究がベースになっているのでしょうか。

島野　はい、おっしゃるとおりです。久山町研究が日本の大事なコホートとして、その数字の根拠になっています。

大西　絶対リスクを用いた脂質異常症管理についての考え方に関して少し教えていただけますか。

島野　動脈硬化はいろいろなリスクが総合的に併さって出てくる病態ですので、当然高血圧や肥満、糖尿病などいろいろなリスクがありますが、やはり脂質異常症、特に悪玉コレステロールのLDLコレステロール値がその最大のリスクで、それを管理することによって予防できることがエビデンスとして確立されています。そして一番大事なのは、それを下げる薬であり、脂質異常症のリスク管理のエビデンスを蓄積してきました。例えば血圧なら高血圧学会だったり糖尿病なら糖尿病学会などいろいろな学会が管理している中で、動脈硬化学会は全体の統括と総合的なリスク管理を行っていますが、特にこの脂質異常症に関する管理目標を示してきたという経緯があります。

大西　次に動脈硬化性疾患リスクに応じたカテゴリー分類を教えていただけますか。

島野　お話ししましたように、ほかのリスクもいろいろあるので、絶対的にこの数字であればOKというのはなく、一人ひとりのリスクに応じて分類するということです。大きく分けて一つは、今まで起こしていない一次予防の方と、すでに狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患あるいは心臓カテーテル治療を行ったような、二次予防とに大別されます。一次予防に関してはさらにいろいろなリスクがあるかないかによって管理目標を細かく分けています。その辺が非常に複雑なので、医師あるいは患者さんも理解していただかなければいけないです。

大西　久山町スコアによる予測モデルですね。それと日本の国民集団として一致するのかしないのか、一致していない部分もあると考えてよいのでしょうか。

島野　そうですね。欧米に比べると頻度が非常に少ないのは間違いないと思います。ただ、先ほどの絶対リスクでの数字になると、その辺のところは微妙なずれを生じることもあります。

大西　10年後のリスクは年齢層によっても違ってきますが、生涯リスクはどのように考えたらよいですか。

島野　そこは、よく考えなければいけないところだと思いますね。我々の方針は基本は予防なので、できるだけ確実にという意味では、例えば治療をずっと続けなければいけないとは思うのですが、実際に高齢になってきた上で、そういったことを起こさないで来

られた方々はやはりバックグラウンドとして遺伝的にも守られている可能性が高いと思われます。生涯リスクをきちんと考えた場合、どの程度治療を管理していくかはある程度年齢が上がってくれば、少し緩めでもいいのではないかと考えています。そこは、医療コストとの相談にもなってきますから、おっしゃるとおりだと思います。

大西　脂質異常症の管理目標値は一次予防、二次予防でだいぶ違うと思いますがいかがですか。

島野　特に二次予防に関しては糖尿病あるいは、我々が強く伝えなければいけないこととして、いわゆる家族性高コレステロール血症（FH）があります。LDL受容体がないために血中に悪玉LDLコレステロールがたまってしまう病気ですが、実は遺伝子頻度が300分の１ぐらいではないかといわれていて、非常に多いです。ですから、心筋梗塞を起こした患者さんのチェックをすれば、たぶん10％ぐらいは該当するのではないかと思います。そういう人たちは、生まれたときから高いLDLコレステロールに曝露、蓄積され非常にハイリスクなので、家族性高コレステロール血症の患者さんに関しては、皆さんも意識して診断・管理をしていただきたいです。欧米、特に北欧地域では、国を挙げて国民全員を対象にほとんどFHを拾い出しているのですが、日本は診断率が非常に低いので、循環器科の先生方も含めて周知していかなければいけないと思っています。

大西　一次予防だと、いきなり薬というよりは、３カ月か６カ月くらい生活習慣を改善させた上で薬物療法を検討する一方で、LDLがもともとかなり高い人もいます。例えば180以上などの方は、最初から生活習慣の改善と薬物療法を併用して開始するという考え方でもよいのでしょうか。

島野　おっしゃるとおりだと思います。ハイリスクの方に関しては、比較的早くから薬物療法になりますし、先ほどのリスクの分類によると思います。

大西　最新の研究の状況や将来の課題について先生のお考えを教えてください。

島野　動脈硬化学会の研究というのは、やはり動脈硬化でどうして血管が詰まるのかというところにフォーカスされてきたのですが、結果的に詰まると心臓や腎臓などいろいろな臓器が悪化してきます。これからは臓器がどう傷んでくるか、そしてどうやって臓器を守るかという目線で、血液中の脂質だけではなく、その臓器の中での脂質はどうなのかに注目していきます。今まで肥満はメタボ病態も含めて、いろいろなリスクの諸悪の根源だといわれていたと思うのですが、同様に脂肪細胞だけではなく、いろいろな臓器にたまっている脂質が非常に問題ではないか。そして特に脂肪肝などを含めて脂

がたまっている状態が良くないということが昔からいわれていました。よく脂肪毒性という表現もされていたのですが、最近の我々の研究では、たまっている脂の量だけではなくて質も大事、コレステロールの質もそうですし、特にすべての脂質に含まれている脂肪酸の質に少しフォーカスすると、治療のし甲斐がある。いろいろな臓器に関係してくるので、その辺の研究をもう少し展開したいと思います。

大西　ありがとうございました。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅱ）

生活習慣の改善

東京慈恵会医科大学附属柏病院病院長・教授
吉　田　　博
（聞き手　多田紀夫）

多田　2022年に日本動脈硬化学会から動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版が発表されました。杏林シンポジアでは、日本動脈硬化学会の協力を得て、このガイドラインの周知を図っています。治療法の効果を出すライフスタイルチェンジについて全体的な概要をお話しいただき、食事療法、運動療法については、別途機会を設けています。吉田先生はこのガイドライン作成の総括委員の一人でもあり、今回は生活習慣の改善の位置づけと禁煙・禁酒のあり方、肥満対策を中心にお話ししていただきます。

さて、生活習慣は地域性も大きいと思いますが、まず総括的なポイントとどのような生活習慣を選択し、どう評価すればいいかを教えていただけますか。

吉田　生活習慣が脂質異常症や動脈硬化の病気のリスクに結びついていることは、様々なエビデンスから確認されているのですが、とりわけメタボリックシンドロームのような内臓に脂肪が蓄積している状況は、いろいろな代謝異常や高血圧などに影響を及ぼす基本的な病態であると考えられています。そうした意味では体重を適正に管理していることが、まず基本線として求められているところですが、よく間違えられるのがBMIで25未満に必ず持っていこうとすることです。必ずしもそうではない場合もあるので、その辺を気をつけなければいけないといわれています。とりわけ、短期間に体重を落とそうとすると、様々な有害なことが起きてきますし長続きもできません。３カ月ないし、半年のインターバルでしっかりと適正な体重に管理していくことが大事だと思います。

多田　実際にはどこに注目して、目安を決めればよいでしょうか。

吉田　私たちが体重管理する場合は、体重だけでなくウエスト周囲長も目安にします。それらが３～６％ほど減少するのをだいたい半年間で獲得していくような取り組みが必要だと思います。そのためにはやはり基本的な方法とし

て食事療法と運動療法、運動療法とまでいかなくても、身体活動を維持することが大切になってくると思います。

多田　身体活動の維持は非常に大事ですが、どういうところに気を配ればよいとお考えでしょうか。

吉田　よく間違えられるのが、何かの栄養素がとてもいいからとそれにあまりにも固執して取り組んでしまうことです。やはり情報過多の時代ですからそうではなくて、基本的なことはまず全体的な摂取エネルギーを適正にすることです。その際にどのくらいの体重であるべきなのかということが重要になってきます。以前は、標準体重を求めるにあたり、BMI 22というのが基本になっていた時代もありますが、現在は日本人の食事摂取基準の中にも示されているように、その範囲は20～24.9ぐらいに考えられています。特に高齢者の場合は、それを厳しくすると、フレイル、サルコペニアにも影響してくるので、BMIのなかで適正体重というのが以前とは違う考え方をする必要があることを留意して、それに基づき、適正な食事エネルギー量というのを決めていく必要がある。これを忘れてはならないと思います。

多田　おっしゃるように固執しすぎると、とにかく食べる量を減らせばいいということばかり考えてしまうことになりますが、とりわけどういうことに注意すればいいでしょうか。

吉田　やはり三大栄養素といって炭水化物・糖質系、脂質、たんぱく質と大きく３つがありますが、原則としては炭水化物を50～60％ぐらいのエネルギー割合にしたほうがいいといわれています。昨今少し問題になってきているのが、低糖質に偏った食事があまり行き過ぎると、様々な弊害を受けることです。そうすることで脂質を多く摂ってしまい、かえって代謝を悪くしてしまうこともあります。新しいエビデンス、治験によりますと、糖質の場合50％を切る、あるいは65％を超える場合が、動脈硬化の病気や代謝異常に影響してしまうことが確認されています。それに基づき今回の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいても、炭水化物は50～60％ぐらいのパーセントエネルギーにしましょうと整理しています。ここは大切なところなので、しっかりと取り組んでいただきたいと思います。

多田　そのとおりですね。そこで、サプリメントに頼る方もいらっしゃるのですが、そのあたりはどのように考えればよいでしょうか。

吉田　基本的に普通の食事から栄養素を摂るのが自然の方法ですし、それが求められると思いますが、しっかりとした食事が摂れない場面というのは、いろいろな生活の背景の中で起こりうることだと思います。その際は、必要に応じてサプリメントを活用するという方法もあると思います。例えば、諸

外国では、n-３系脂肪酸をサプリメントで摂られていることもけっこうありますが、わが国は、幸いなことに魚食が普通に摂れる民族ですので、しっかりとした食事の中でn-３系脂肪酸を摂っていくことができると思います。ただ、先ほど申しましたように、食生活の中で一定の何かの困難があった場合等も含めて、あるいは少し足しておいたほうがいいということがあれば、サプリメントを活用するという程度のことは取り入れてもいいと思います。それでも基本は普通の食事の中でしっかりと適正なエネルギーと栄養素を摂っていくことが大切になると考えます。

多田　禁煙についてはどのようにアプローチするといいでしょうか。禁煙が絶対に必要なことは間違いないのですが。

吉田　禁煙については、本当に１本でも吸ってはならないぐらいの感じで思っておいたほうがいいと思います。ただ一方で、最近はいわゆる紙巻タバコだけではなく、電子タバコなどの新しいタイプの喫煙スタイルが出てきていますが、動脈硬化性疾患予防ガイドラインの中でも、電子タバコなども十分な注意が必要であることを示しています。その辺りをしっかり留意して、いろいろな生活習慣の指導に役立てていただきたいと思っています。

多田　では、飲酒はどのように捉えていけばいいのでしょうか。

吉田　これも生活習慣の中で、もう一つ大事な柱である飲酒、アルコールの摂取ですが、これまでのガイドラインも今回も、１日25g以下にしましょうとしています。大瓶だったらビール１本というサイズになるかと思います。それ以下であれば一定程度の脂質異常症や動脈硬化の病気を予防できると考えられているのですが、最近のデータによりますと、全く飲まない人よりも少し飲んだほうが動脈硬化の病気が少ない、という成績とは違って、やはりお酒はできるだけ飲まないほうが動脈硬化のリスクは低いというデータも出始めております。ちょっと飲んだほうがいいかなと思って、飲めない方が慌てて飲むことは全く必要はなく、飲まなければそれだけのリスクは伴ってこないという考え方でいいと思います。最近いろいろとそういった成績が出始めていますので、その辺りに注意しながら取り組んでいただければと思っています。

多田　それでは、最後に肥満対策の位置づけについて教えてください。

吉田　やはり肥満の対策では、食事療法、そして運動療法が大事だと思います。運動療法も日々行うことができればいいのですが、なかなか毎日運動するのは難しいので、その場合は普段の生活の中で身体活動を高める工夫が大事かと思います。例えば、目的地の１つ前の駅で降りて歩いて行くとか、

座りながらでもできる簡単なエクササイズに取り組んでみるとか、コロナ禍で在宅勤務が多くなった中で、なかなか身体活動が整わない方が多かったと思いますが、そうしたちょっとした工夫が効果的な対策にもなります。食事については、先ほども申し上げていますようにしっかりと適正なエネルギーを考えて摂る。一方で、やはり寝る前ギリギリになって食事を摂るのは、悪影響を及ぼしますので、なるべく食事を摂って数時間ぐらい経ってからお休みになるといった工夫は必要だと思います。

多田　どうもありがとうございました。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅱ）

食事療法

神戸学院大学栄養学部臨床栄養学部門教授
藤　岡　由　夫
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　「食事療法」は、まず、食事の総エネルギー摂取量を決めるということになりますか。

藤岡　そうですね。いろいろな情報が氾濫していますが、基本的にはその人の生活環境に合った総エネルギー摂取量をある程度守っていただくことが大前提になります。

齊藤　日本人と外国の人とでは違うのですか。

藤岡　体格の差がありますが、それよりは年齢による日常の運動量が関係しますので、適切な体重の幅を考えて生活に合わせた摂取量を個々で考えていかざるをえません。

齊藤　脂肪、炭水化物と分けていくのですね。具体的にはどうなるのでしょうか。

藤岡　伝統的な日本人の食事の習慣から考えると、例えば地中海食のように脂肪エネルギー比率を40％以上摂るというのはなかなか難しく、「日本人の食事摂取基準（2020版）」では20～30％の脂肪エネルギー比率になっています。ただし、動脈硬化性疾患予防を考えると、例えば高脂血症の方ならば20～25％を守っていただくのが一番妥当ではないかと考えています。ブドウ糖、果糖を含めた炭水化物についても、中性脂肪を上げやすいので、やはり肥満、中性脂肪が高い方、あるいは糖尿病の方などは、やや炭水化物を減らして50～60％の間にしていただくのがコツと考えています。

齊藤　まず脂肪関係では、飽和脂肪酸がターゲットになりますか。

藤岡　そうですね。LDLコレステロールを上げる脂肪酸については昔からよく研究されています。エネルギー源ですので、大事な要素なのは間違いないのですが、20世紀末までは日本も含めてだいたい10％未満のエネルギー比率でした。最近は、統計的な有意差を重視して７％未満が各国の一致した意見です。ただ、これが大きく減るとエネルギー源として困りますので、だいたい７％を下回る程度で守っていただくのが一番良いと考えています。

齊藤　具体的には、脂身の少ない肉などを摂っていく、ということになりますか。

藤岡　はい。飽和脂肪酸は肉の中でも特に脂身に含まれています。それからココナッツオイルのような植物性脂肪あるいは乳製品にも多く含まれています。また低脂肪にするには、ナッツは過剰に摂らないようにする、肉でもできるだけ脂身の少ないものを摂ることがポイントになります。

齊藤　それに加えて、不飽和脂肪酸もありますね。

藤岡　体の中で飽和脂肪酸は一価不飽和脂肪酸、いわゆるオレイン酸になっていくのですが、肉、魚、乳製品などいろいろな食品に一価不飽和脂肪酸、特にオレイン酸が入っていますので、そればかりを過剰に摂る必要はありません。全体でいけば飽和脂肪酸をやや上回る程度、数値にするとエネルギー比率12％までにしていただくのが理想だと考えています。残念ながらたくさん摂っても病気を減らすというエビデンスはありませんので、あくまでも飽和脂肪酸に偏らず一価不飽和脂肪酸も、あとでお話しする多価不飽和脂肪酸も、バランスよく摂っていただきたいと考えています。

齊藤　具体的には、どういった摂り方になりますか。

藤岡　肉、魚をバランスよく日本食パターンで摂っていただくと、余分に使えるオリーブオイルとしてだいたい小さじ一杯５ccぐらいの量で十分足ります。多くてもせいぜい大匙一杯ぐらい、カロリーに直すと約108kcalになりますが、それぐらいの量を使ったり、つけて食べたりする料理が、特にオリーブオイルとかオレイン酸には適切ではないかと考えています。

齊藤　多価不飽和脂肪酸はエヌサンと読むのでしょうか。

藤岡　はい、n-３系ですね。オメガ３といわれる方もいますが、正確にはn-３系の方が多いです。魚の油、あるいはα-リノレン酸、エゴマなどの油にも含まれています。中性脂肪を下げる効果があるのですが、残念ながらかなり高濃度に摂る必要があり、疾患を抑えるためには２g/日以上というデータがあります。また、それより少ない量では各国のいろいろなデータでもコンセンサスを得られていません。サプリメントや薬品も使っていただくことになりますが、あくまでも肉などの飽和脂肪酸が過剰にならないようにできるだけ魚料理を摂っていただくのが現実的だと考えています。

齊藤　それから、n-３の次にn-６もあるのですか。

藤岡　はい、植物油に多い、いわゆるリノール酸です。同じようにリノール酸n-６系をたくさん摂って病気が減るということはないのですが、先ほど申し上げました飽和脂肪酸との置き換

え、特にリノール酸を中心とした食物油をうまく使っていただくことでメリットがあると考えています。

齊藤　それからトランス脂肪酸はどうなのでしょう。

藤岡　植物油でも、いろいろな熱加工、あるいは精製油、あるいは乳製品や反芻動物の肉に多く含まれており、これがお菓子などいろいろな調理に使われています。日本の今のデータではそんなにたくさんのエネルギー比率ではないのですが、欧米ではだいぶ基準を強くしています。今のところ日本での基準はないのですが、我々としては、できるだけ控えていただく、やはり加工品のお菓子や揚げ物を過剰に摂ることは避けていただきたいです。乳製品がどれだけ悪いのかは、なかなか難しいところですが、ローファット、ノンファットの乳製品のほうが少なくなるのは当然ですので、その辺を考慮していろいろな食事を楽しんでいただきたいと思います。

齊藤　少し話が飛びますが、ニワトリの卵のことでいろいろ話題になりますね。

藤岡　はい。各国と比べて日本の卵は生卵でも食べられるぐらい安全で安価です。卵の黄身はコレステロールが220㎎ぐらいあり、皆さんが召し上がるお肉のだいたい５～10倍あります。少なくともLDLコレステロールが高い方は、１週間に１～３個が、アメリカの平均的な量です。日本人でも２～３日に１個ぐらいが適切ではないかと考えています。体でもコレステロールは作っていますが、食べるコレステロールが血液に影響するというのは、はっきりしています。体内での合成量よりは少ないとはいえ、やはり食事の影響はあります。なお、血中コレステロールの調節は主に肝臓でしているのですが、コレステロールは胆汁酸の原料でもあります。それから脂溶性ビタミンは人間にとって必須です。これを吸収するために胆汁酸は動いています。肝臓においてその原料としてコレステロールがたくさん使われますので、多元的に動いていると理解いただき、食べるコレステロールも非常に影響を及ぼすと知っていただきたいです。

齊藤　食物繊維を摂ると良いという話もありますがこれはいかがでしょうか。

藤岡　最近、各国でも食物繊維のメリットを示すデータがたくさん出ています。発がん抑制や虚血性心疾患、糖尿病の発症などを抑えるのは25～29g/日という考え方があり、「日本人の食事摂取基準（2020版）」でもその論文を採用しています。日本人の現状では多くて18g/日ぐらいですので、さらに増やすのはなかなか難しいですが、未精製の穀類、海藻類、野菜、きのこ、果物はカロリー過剰にならないように気をつけながら摂っていただきたいで

す。それから日本食中心の献立は非常に良いですね。これらをもう少しうまく使っていただければ、目標に近づけられるのではないかと考えています。

齊藤　最後に２つ、食塩とお酒ですが、この辺はいかがでしょうか。

藤岡　食塩は日本人にとって非常に大事な食品で、その制限はなかなか難しいです。一応６g/日未満という目標を掲げていますが、あくまでも先ほどの飽和脂肪酸と同じように統計的に有意なものというかたちで採用しています。まずは第一ステップとして７～８g/日ぐらいを目指していただきたいのですが、あまり減らしますと低ナトリウム血症、意欲低下、食欲低下にもなります。特に高齢の方では食塩の設定は難しいですが、やはり過剰摂取にならないよう注意していただきたいと思います。それからお酒は難しいところがあるのですが、血圧、あるいは脳出血、がんは右肩上がりで増えるので、かつてはやはり少ないほうがいいとされていました。１合ぐらいのアルコール摂取が心筋梗塞や脳梗塞を減らすのではないかというデータも昔からあるのですが、最近のメンデルランダム化解析といった、できるだけ交絡因子を減らすという統計手法が導入されますと、１合のメリットがなくなってきておりまして、むしろできるだけ控えましょう、とされています。とりあえずこれまでの25g/日以下で大きな問題はないと思うのですが、たくさん摂取することはやめていただきたい。それから追加ですけれど、ビンジ飲酒というのが最近出てきていて、普段はあまり飲まないけれども、時々過剰に飲むという方が心筋梗塞の増加につながっていますので、やはり過剰摂取は控えていただきたいと考えています。

齊藤　ありがとうございました。