若年者心筋梗塞

埼玉県立循環器呼吸器病センター循環器科副部長
石　川　哲　也
（聞き手　池脇克則）

若年者心筋梗塞の特徴、頻度、予防法についてご教示ください。
＜新潟県開業医＞

池脇　石川先生は循環器の専門病院で長年、多くの循環器疾患を診ておられて、今回の質問には一番ふさわしい方の一人だと思います。質問は若年者の心筋梗塞ということなのですけれども、心筋梗塞あるいは急性冠症候群の年齢を含めた日本の動態というのはどういう状況なのでしょうか。

石川　世界のこの４～５年の報告ですけれども、心筋梗塞の発症数自体は統計で減ってきていると欧米でもいわれています。ただ、日本では、高齢社会ということもありますので高齢者の心筋梗塞も増えている一方、45歳以下、30代後半のいわゆる若年性の心筋梗塞、動脈硬化性の心筋梗塞が増えているのが現状だと思います。

池脇　そうすると、二極化とまではいえないけれども、高齢化に伴って、70代、80代の心筋梗塞の方も増える一方で、若年の方も増えているということなのですね。

石川　はい、そう思います。

池脇　以前でしたら、若年の心筋梗塞の患者さんというと、いわゆる遺伝的な背景、例えば脂質でしたら家族性高コレステロール血症の患者さん、こういった方が潜在している可能性が高いのですけれども、現在、若年の心筋梗塞の患者さん、そういった遺伝的な患者さんを含めてどうでしょうか。

石川　私どものところでも冠動脈造影検査を積極的に行っておりますが、冠動脈造影検査を行いますと、冠動脈に動脈硬化性の狭窄、閉塞がすでにできておりまして、いわゆる遺伝的ということ以外に、高齢の方で見られるような動脈硬化性の変化が十分できている割合が日本でも増えているのが現状だと思います。

池脇　必ずしも遺伝的な背景をお持ちではないけれども動脈硬化がある。それをつくる原因になるリスクをお持ちだと思うのですけれども、若年の心筋梗塞の患者さんの生活習慣病を含めたリスクはどうなのでしょうか。

石川　まず性別的には男性が圧倒的に多くなると思います。女性は、50代前の方は動脈硬化が進みにくいというのが一般的だと思います。男性の中で、心筋梗塞、狭心症のような症状になられる方の特徴としましては、喫煙ですとかコレステロール、高脂血症、肥満、そういったことが統計的に示されております。

池脇　喫煙、高脂血症、肥満と出てきましたけれども、主要な冠動脈危険因子として糖尿病がありますが、糖尿病は若い人にはあまり関与してこないのでしょうか。

石川　糖尿病ですとか、いわゆる耐糖能異常という方もいらっしゃることはいらっしゃるのですが、やはりそれは高齢の方のほうの特徴ではないかということが統計で出ております。

池脇　もう１点、肥満ですが、こういう若い方の肥満というのは、内臓肥満、インスリン抵抗性を背景にしたような肥満なのでしょうか。先生の印象はどうでしょう。

石川　BMIが27、28とか高くなって、いわゆる見た目に肥満といいますか、最近街中でも多くなっていると思うのですけれども、そういった患者さんが多いです。

池脇　食事とか生活習慣が乱れて、いろいろなリスクを抱えて、それが結果的に動脈硬化になってしまったというような感じなのでしょうか。

石川　いわゆる家族歴、先ほど先生がおっしゃったように、家族歴自体はそんなに年齢と関係ないのではないかということですので、ご本人の食生活、日常の生活の中でできた動脈硬化ということではないかと思います。

池脇　疫学的な研究をみると、独身男性が多いという報告もあるようなのですけれども、先生もそうお感じになっていますか。

石川　全体的な社会の中で独身の方が増えているのは確かだと思うのですが、特に少し若年、45～50歳ぐらいでも独身、お一人の方というのが多い印象で、説明する場合にその方の親御さんに説明するとか、そういったケースが増えているように思います。

池脇　若年の心筋梗塞の患者さんが運ばれてきて、インターベンションということになりますが、病変はどういう特徴があるのでしょうか。

石川　高齢者の方は、長年、動脈硬化がゆっくり進んできたという背景もありますので、血管が細く、冠動脈も細くなって、その血管の先のほうですとか分枝、枝にできたりするということはありますけれども、若年者の特徴

としましては、主要な動脈の近位部、太い血管、そういったところに炎症ができてということが、統計的には高齢者と差が出ている状況であります。

池脇　一枝病変、二枝病変、三枝病変などといいますけれども、若い方の心筋梗塞の罹患数はどうでしょうか。

石川　動脈硬化の進み具合は高齢者と比べてそれほどではないわけで、一枝病変、二枝、三枝と比べますと、一枝病変のほうが多くなるというのが特徴ではないかと思います。

池脇　そうしますと、いわゆるインターベンションを専門にされている先生で、近位部であれば、インターベンションは比較的容易ですが、問題はその後、いかに再発をしないようにしていくかということ、若いということで残された人生も長いわけですから、そのあたりは先生方、苦労されているのでしょうか。

石川　２通りのパターンがありまして、今回入院されたことに関して、十分ご自分のことを振り返って今後に必要なことを理解して退院される方と、当初こちらの説明は納得しても、半年、１年経ってきますと、「おれはもう治ったんだ」という感じで、病院に来なくなったり、またたばこを吸い始めたり、薬をのまなくなったりという方が、往々にして２年、３年してまた戻ってくるのはよく拝見するケースだと思います。

池脇　入院している間にいろいろなリスクの管理をされると思うのですけれども、どういう治療をされるのでしょうか。

石川　まずは動脈硬化が原因というところから、血圧ですとか、血糖ですとか、コレステロールの例えば悪玉ですとか善玉ですとか、そういった一つひとつの説明を、医師だけでなく、コメディカルの方を含めて行って、理解していただきます。私どものところではリハビリ教室というところで十分二次予防の重要性を説明して、自分で自分の採血の値とかを把握していただくということから始めているのです。そういった重要性がわかる方はこちらも一緒になってやっていくことができるわけですが、むしろそういったことを、出ていらっしゃらないで、自分でやってしまって、どちらかに行ってしまったという方のほうが心配です。私どもの責任でもあるかと思いますけれども、そういった方を十分ケアしないといけないということだと思います。

池脇　独身の方の場合には、家族が近くに住んでいらっしゃれば、家族ぐるみでのいろいろな教育ができると思うのですけれども、全く一人でという方も多いのでしょうか。

石川　本当にお一人という方ですとか、いろいろな状況がありますけれども、単身赴任で一人ですとか、そういった方もよくあるケースです。

池脇　そういう意味では、仕事という置かれた立場の中で、自分の生活をある程度犠牲にして、その代償といったら変ですけれども、こういった病気になられるという方もいらっしゃるのでしょうか。

石川　急性心筋梗塞の半分以上は、いきなり起きるのではなくて、２週間以内とか３日以内とかに症状を感じているケースが多いので、そういったときは仕事を休んで病院で心電図なり、先生と相談するというのが一つ直前の大きな予防法ではないかなと思います。

池脇　そういう方は職場での健診は受けておられると思うのです。例えば、肥満が引っかかるとか、コレステロール、血圧が引っかかる。その段階でいろいろな介入をしておけば心筋梗塞まで至らない可能性もあるのではないかと思うのですけれども、どうでしょう。

石川　コレステロールですとか体重ですとか、血圧の減塩療法ですとか、そういったこと一つひとつが心筋梗塞の予防につながっていくものだと、これはどの年齢でも同様だと思います。

池脇　若い方に限らず、健診をうまく利用して予防していくことも重要だということになりますね。

石川　そう思います。

池脇　ありがとうございました。

脂質異常症

帝京大学内科教授
木　下　　誠
（聞き手　池脇克則）

脂質異常症の治療についてご教示ください。

スタチンとフィブラートの併用は、治療上やむを得ない場合に限るとされています。スタチンを使うとLDLコレステロールは下がってもTGが500㎎/dℓ以上の高値となり、フィブラートを使うとLDLコレステロールが高くなる場合は、どのような治療をすればよいでしょうか。フィブラートを使っても、空腹時でTGは200㎎/dℓ前後です。スタチンを使うとLDLコレステロールは120〜150㎎/dℓ程度には下がります。肥満がある方にこのような傾向があるようにも思いますが、たいへん痩せている方（食事をほとんど取らない）でこのような症例もあります。いずれの場合においても、どのような治療がよいかご教示ください。

＜山口県勤務医＞

池脇　質問ではLDLコレステロールも高い、なおかつ中性脂肪も高い複合型の高脂血症についての治療ということですけれども、まず複合型の高脂血症、どういう病態を考えたらいいのでしょうか。

木下　LDLコレステロールとトリグリセリドがともに高いというときには、高脂血症のタイプ分類でいいますと、Ⅱb型、Ⅲ型、Ⅳ型の高脂血症が可能性として考えられると思います。Ⅲ型の高脂血症というのはかなり特殊な病態で、βVLDLという、VLDLとLDLの中間のリポ蛋白が増える状態で、これはかなり特殊な病態だと考えます。一般的に見る病態としては、LDLとVLDLがともに増えているⅡb型か、VLDLがすごく増えて、コレステロール、トリグリセリドが上がったように見えるⅣ型か、この２つのタイプがあるのではないかと思います。

池脇　そうしますと、Ⅲ型という比較的まれな疾患を除くと、いわゆるⅡbかⅣかということで、これは、LDL

コレステロールが高いことに関してはリスクとして認識されているわけですけれども、こういったトリグリセリドが絡むような病態というのは、将来の冠動脈疾患のリスクとしてどのように考えられているのでしょうか。

木下　トリグリセリドが高い場合には、冠動脈疾患のリスクとしては当然LDLコレステロールが高いのに比べるとリスクは低いと思います。ただ、今まで予防試験の結果から確認されていることは、糖尿病とか二次予防、そういったリスクが非常に高いときには高トリグリセリド血症もかなりの動脈硬化性疾患のリスクになってくるということがわかっています。

池脇　トリグリセリドそのものがリスクなのか、あるいはよくトリグリセリドが高いとLDLコレステロールが小さくなるとか、あるいは善玉のHDLコレステロールが低いとか、そのあたりが動脈硬化のリスクを高めるとか、いろいろあるようですけれども、今の時点ではLDLコレステロールほどのリスクではないという理解でよろしいのでしょうか。

木下　そうですね。LDLコレステロールに比べるとリスクとしては低いと思います。ただ、現実に非常にリスクの高い人の高トリグリセリド血症を治療すると疾患の予防ができるということが確認されていますので、トリグリセリドを下げる必要がある場合も十分にありうるということだと思います。

池脇　ちょっと話がずれるかもしれませんけれども、トリグリセリドが高い、特に男性でということになると、けっこうアルコール絡みのものが多いように思うのですけれども、どうでしょうか。

木下　トリグリセリドが高くなる原因は、大ざっぱに言ってしまうと、食べ過ぎを含めた肥満もしくはアルコール多飲、この２つです。トリグリセリドが高いときにはそういった生活習慣を是正するというのがコレステロール以上に重要になってくると思います。

池脇　質問では、LDLコレステロールが高い、そしてトリグリセリドが高いということになって、できればそれを包括的に正常化したいというご希望で、使う薬としてスタチン、フィブラートが挙がっているのですけれども、このあたりの治療をどういうふうにしていくか。確かにちょっと悩ましいところがあるように思うのですけれども、どうでしょう。

木下　まず、今問題となっている脂質異常の中心がどこにあるかをみなければいけないと思います。先ほど言ったように、LDLコレステロールが高いというのが何といってもリスクとなりますので、その人にとってLDLコレステロールを下げるのが一番なのか、もしくはLDLコレステロールはほんのちょっと高いだけで、トリグリセリドが

非常に高いのが問題なのか、それを見極めることが必要です。それによりスタチンを使うのか、フィブラートを先に使うのかといった初期治療の選択をすべきだと思います。

池脇　確かに、私の少ない経験でも、トリグリセリドがすごく高い人というのは、逆にLDLコレステロールを直接法で測りますと、けっこう低いように思うのですけれども、そのあたり、トリグリセリドとLDLコレステロールというのはある程度の負の相関があるのでしょうか。

木下　症例数を集めてみると、軽い負の相関が出てきます。ただ、どうしてもトリグリセリドが高いときには見かけの総コレステロールが高くなってしまいますので、ついそれにつられて、LDLコレステロールはさほど高くないのだけれども、スタチンから投与してしまうということもあります。本来はトリグリセリドが高いと認識したら、スタチンではなくて、フィブラートなど別の薬剤のほうがいいということもあると思います。

池脇　今回の質問に関しては、治療前のトリグリセリド、LDLコレステロールの値がないので、はっきりしないところもあるのですけれども、スタチンを使うとLDLコレステロールは下がるのだけれども、トリグリセリドが500mg/dℓ以上になってしまう。逆に、フィブラートを使うとLDLコレステロールが高くなるというような症例で、どのように治療したらよいのか。これは難しいですね。どうなのでしょうか。

木下　一番よくある可能性は、スタチンを使ってトリグリセリドが思ったほど下がってこないとか、もしくはスタチンを使ったらトリグリセリドがさらに上がってしまったということがありうると思うのです。

本来、スタチンを使うとトリグリセリドは10％ぐらいは下がるのですけれども、けっこう上がる人がおられるのも確かです。そのときに、かなり経験が豊富な先生であれば、注意しながらフィブラートを併用するということもできるとは思うのですけれども、添付文書などで腎障害があると併用は原則禁忌とか書かれていますので、それがもしやりにくいとなったら、別に併用する可能性の薬としては、エゼチミブとかニコチン酸とかEPAとか、そういうものを試してみられるのも手かなと思います。

池脇　確認ですけれども、フィブラートを使うとLDLコレステロールが上がってしまうというのはどういうことなのでしょうか。

木下　本来、フィブラートはLDLコレステロールを10％近くは下げる薬なのですけれども、実際、LDLコレステロールが上がる方はそこそこおられます。これは私の推測ですけれども、フィブラートでVLDLからLDLへの転換

を早めたときに、増えてきたLDLの処理が十分にできない人が、結果的にLDLコレステロールが上がるのかなと思っています。つまり、体のLDL受容体の活性が思ったほど高くない人、そういう人がフィブラート投与後にLDLコレステロールが上がるのかなと思っております。

池脇　トリグリセリドが高い方というのは、大きなVLDLからLDLの代謝がうまくいっていないところに、フィブラートで比較的それがスムーズにいって、LDLのほうにどんどん流れてくる。それをうまく処理できない状況で逆に上がってしまう。副作用等々を考えなければ、そういう状況はスタチンでLDL受容体を活性化することによってLDLを下げるという併用が補完的でいいような気がするのですけれども。

木下　それは理屈上は非常に理にかなった治療になるのですけれども。

池脇　これはなかなか難しいことであるかもしれませんけれども、そういった併用をするということになると、最近は併用するメリットがきちんと出ているのかどうか、エビデンスがあるのかどうかということも気になる先生もいらっしゃるかもしれませんが、現時点ではどうなのでしょうか。

木下　スタチンとフィブラートを併用して冠動脈疾患のイベントが減るというデータは出ています。これは当然欧米でのデータです。それから、スタチンとフィブラートを併用した結果、横紋筋融解症を代表とする副作用が増えたというデータも特別ありません。したがって、欧米では日本以上に両者の併用はなされているようですけれども、日本の場合には、先ほど言いましたように、添付文書に腎機能障害があるときには併用は原則禁忌という文言がありますので、むやみやたらと併用をするのもお勧めしかねるかなと思います。

池脇　スタチンの使い方、スタチンの種類でちょっと先生のご意見を聞きたいのですけれども、スタチンを使ってLDLコレステロールが下がって、でもトリグリセリドは上がってしまったということで、ひょっとするとスタチンの働き、力価というのでしょうか、ストロングスタチンであれば、トリグリセリドもある程度下がるということは期待できないでしょうか。

木下　データからすると、少し期待はできると思います。ただ、トリグリセリドの低下率は、ストロングスタチンでもレギュラースタチンでも、そんなに極端に違いはないので、スタチンを変えたらがらっと様相が変わるということはちょっと期待しにくいのかなと思っています。

池脇　日本はω３脂肪酸、EPAに関しては立派なエビデンスもあって、スタチンを併用することでクリニカルなメリットもあったということですので、

そういう意味ではこういった複合型の場合に、特に日本のこの状況の中ではスタチンにω３脂肪酸の併用は比較的安全な併用療法と考えていいでしょうか。

木下　ω３脂肪酸とかEPAというのは、トリグリセリドの低下率はそれほど強くはないのです。ただ、数字はさほど極端には変わらなくても、イベントは抑えているということはわかっていますから、イベント抑制という究極的な目的から考えると、EPAなり、EPA＋DHAは有効だと思います。

池脇　ありがとうございました。

高齢患者における抗生剤治療

東京慈恵会医科大学柏病院感染制御部診療部長
吉　田　正　樹
（聞き手　山内俊一）

数カ月間抗生剤を使用していない78歳女性DM患者さんが介護施設から発熱を主訴として受診された。検査所見などで全身性炎症反応症候群（SIRS）、敗血症（sepsis）が考えられたときに使用する抗生剤はどのようなものがエビデンス上必須なのでしょうか。緑膿菌やMRSAに感受性のある抗生剤を必ず使用、併用すべきでしょうか、ご教示ください。

＜兵庫県勤務医＞

山内　吉田先生、この症例の特徴としては高齢、糖尿病というのが挙げられると思うのですが、まず、糖尿病の感染症の特徴といったあたりから解説願えますか。

吉田　糖尿病がありますと、好中球の走化性、貪食能、殺菌性や補体のオプソニン化が低下し、ホストの応答が低下するといわれています。また、糖尿病に関連して起こる疾患として、まれではありますが、重症な感染症で急性腎盂腎炎や急性胆嚢炎、クレブシエラ肝膿瘍などの重症な感染症を起こすことがあります。

実際に多い感染症は尿路感染や肺炎、蜂窩織炎や結核ということになるかと思いますけれども、糖尿病の患者さんでは敗血症をきたした場合、死亡率が糖尿病のない方に比べて高いという報告もありますので、注意が必要ということです。

山内　第２点ですが、この方は全身性炎症反応症候群、SIRSと書かれていますが、これと敗血症も考えられるということです。このあたりの対応はいかがなのでしょうか。

吉田　敗血症は、いずれかの臓器に一次感染が存在し、炎症反応が全身に影響を及ぼした病態と定義されています。つまり、全身性炎症反応症候群が感染症によって引き起こされた病態が敗血症ということになります。

山内　敗血症を証明するのはまず菌血症ですか、起炎菌を血液の中に証明するというのに随分時間がかかるのですが、このあたりはいかがなのでしょうか。

吉田　敗血症は、以前は菌の検出をもって敗血症と診断していた時代もありますが、現在では次の４項目のうち２項目以上を満たす病態を敗血症と定義しています。その４つとは、１つ目が体温です。体温が38℃以上、または36℃以下。２つ目は心拍数です。心拍数が１分間当たり90以上。３つ目が呼吸数です。呼吸数が１分間当たり20以上、または動脈血の分析によってPaCO２が32Torrより低いこと。４番目に白血球数です。白血球数が12,000/μℓ以上、または4,000/μℓ以下、または杆状好中球が10％より多い。この４つのうち２つを満たすことによって臨床的に敗血症と診断しております。

山内　印象からいいますと、昔に比べて診断の基準がだいぶ下がったような気がいたしますが、それだけ危ない状態だから、遅くならないようにという、そういう対応だと考えてよろしいのでしょうか。

吉田　敗血症は死亡率が高い疾患ですので、菌が血液から検出されてから治療を開始したのでは死亡率を下げることがなかなか困難です。そのためにこの診断基準がつくられました。つまり敗血症には菌血症が必須ではないということになり、それらの所見によって比較的簡単な項目で診断ができ、早期に診断をするということが重要になってきます。

山内　診断と同時に、治療それと感染巣を検索するという作業も同時に進めるべきだということになりますね。

吉田　先ほども申しましたが、敗血症は一次感染病巣があってから全身に炎症が波及した状態ですので、敗血症の原因の感染症を持っています。例えば、肺炎であったり、胆嚢炎や腎盂腎炎、こういうものが敗血症の原因病巣ということになるかと思います。その原因の一次感染病巣を的確に診断して検査をし、培養を行うことによって、もし血液中から菌が検出されなかったときも対応できますので、一次感染病巣を的確に診断するというのは大事かと思います。

山内　この方は介護施設からの高齢者ということですが、こういう高齢者の感染巣として特に多いものや注目すべきものとしてはどういったものがありますか。

吉田　この方は介護施設にいらっしゃるということで、市中発症というかたちになるかと思いますけれども、敗血症の原因として多いものとしましては、肺炎、髄膜炎などから起こる肺炎球菌による敗血症、または腎盂腎炎、胆道感染症などから起こります大腸菌などのグラム陰性桿菌による敗血症、

または皮膚軟部組織感染や骨感染から起こる黄色ブドウ球菌による敗血症というものが頻度としては高いかと思います。

山内　高齢者になりますと、誤嚥性肺炎も出てきますね。

吉田　誤嚥性肺炎も当然あるかと思いますが、口腔内は嫌気性菌が多いので、口腔内の嫌気性菌を誤嚥してということで、嫌気性菌をカバーしておく必要はあるかと思います。

山内　そういったものを念頭に置いて、まずエビデンス上必要な抗生剤は何かという質問ですが、いかがですか。

吉田　まず一次感染巣がどこかということにもよるかと思いますが、緑膿菌、嫌気性菌などもカバーした抗菌薬が必要かと思います。薬剤としましては、セフォタックスやロセフィン、あと緑膿菌をカバーするということであれば、モダシンであったり、ゾシンというような緑膿菌をカバーするような抗菌薬の使用というのも必要になってくる場合があるかと思います。

山内　緑膿菌やMRSAに感受性のある抗菌薬を必ず使用、併用すべきでしょうかという質問もあるのですが、今のですと、緑膿菌をカバーする薬は比較的早期から加えていいと考えてよろしいのでしょうか。

吉田　糖尿病ということで、感染に対する防御能が低下している状況ですので、日和見感染の原因菌ではありますが、緑膿菌に対するカバーも必要になってくるかと思います。

山内　MRSAに対してとなりますと、どうなのでしょう。

吉田　MRSAについては、この方は介護施設に入所して、抗菌薬もしばらく使っていなかったということで、MRSAを保菌しているリスクが低いということであれば、必ずしも抗MRSA薬は使用する必要はないかと思います。

例えば、２週間以上の広域抗菌薬の投与歴があるとか、または長期に病院に入院している既往があるとか、またはMRSA感染や定着の既往があるというような、MRSAの感染のリスクがある場合には抗MRSA薬を併用することが必要になってくると思います。もし血液培養でグラム陽性球菌が検出され、それでブドウ球菌等が疑われるということであれば、薬剤感受性の結果が判明するまでは抗MRSA薬を併用することが必要かと思います。

山内　現在の日本のMRSAの状況と使用されている薬剤について教えていただけますか。

吉田　日本では院内感染型のMRSAがほとんどで、海外で今問題になっています市中感染型のMRSAはまだ日本では非常に少ない状況です。日本で使われています抗MRSA薬としては、以前から代表的に使われていたバンコマイシンであるとか、最近新しく出てきたダプトマイシン、リネゾリド、こう

いうものは非常に強い殺菌力であったり、組織への移行性がよかったりということで、有効な抗MRSA薬だと思います。

山内　最後ですが、介護施設など、高齢者の集まるところはこれから増えてくると思われますが、ちょっとした感染に使う薬剤はどういったものをどのぐらいの期間使うことが勧められるのでしょうか。

吉田　感染の種類によるかと思いますけれども、気道感染とか尿路感染ということであれば、経口セフェム系薬などの使用が多いかと思います。逆に、ニューキノロン系薬の使用は、結構、耐性菌が出てきていますので、ちょっと注意が必要ですし、高齢者ということになりますと、ニューキノロン系薬での副作用という問題もありますので、そういう意味では安全なセフェム系薬を使うのがよろしいかと思います。

山内　かつ、２週間以上にならないということでしょうか。

吉田　そうですね。

山内　どうもありがとうございました。

脳卒中の初期対応

東京慈恵会医科大学神経内科教授
井　口　保　之
（聞き手　池脇克則）

脳卒中（特にTIA）の初期対応についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　この10年で脳卒中の治療が大きく変わったとよくいわれますけれども、具体的にどういうことなのでしょうか。

井口　この10年で大きく変わったのは、まず超急性期の脳梗塞に対してTPAという点滴の薬が日本で使われるようになったということ。加えて、血管内治療、細いカテーテルという管を使って血栓を直接取りにいく、壊しにいく、そのような治療が日本で広く行われるようになってきた。その２つが大きな進歩だと考えます。

池脇　このTPA、いわゆる血栓溶解療法に関しては、その適応が以前は発症３時間以内となっていたのが４時間半ということで、１時間半延びた。ちょっと遅くても効果があるというデータが出たからなのでしょうか。

井口　そのとおりです。ただし、それは遅くに治療していいということではありません。たとえ患者さんが少し遅めに来たということであっても、できるだけ早く治療を開始しなければいけない。それは変わりません。ですので、今までの診療体制が決して緩くなったわけではなくて、今までと同様、あるいは今まで以上に積極的に治療開始までの時間を短くする努力が必要だというふうに考えます。

池脇　もう一つ、血管内治療ですが、どういうふうに判断して、血管内治療を行うのですか。

井口　基本的には超急性期の脳梗塞で4.5時間以内に来た患者さんに対してはTPAの静脈注射の治療を行います。例えば、4.5時間を超えて来たような患者さんで、今なお頭の太い血管が詰まっているような患者さんには、カテーテルを使った血管内治療によってその

血の塊を壊したり、取りにいったりする。そういった治療が優先されます。あるいは、TPAの治療をやったのだけれども、やり終わったあとに今なお血の塊が頭の血管の中に残存していて、かつ神経症状がかなり残っている、そういった患者さんに対しては、TPAの静注療法、点滴の治療に引き続いて、カテーテルによる血管内治療を行う。そういったオプションがあります。

池脇　血管内治療の位置づけ、役割がだいぶはっきりしました。こういった脳卒中専門の医療チームというのは、先生のような神経内科の先生、そして血管内治療というと、これは脳神経外科の先生がおやりになるのが多いのでしょうか。

井口　わが国で血管内治療を主にやっているのは脳神経外科の先生方です。一部に神経内科あるいは脳卒中を専門とする内科の先生方、かなり少ないが放射線の先生方がやられているのが現状だと思います。

池脇　そういう意味では、単一の診療科を越えて、チームとして24時間治療するという体制を、日本全国というわけにいかないかもしれませんけれども、だいぶそれは普及しつつあるということなのでしょうか。

井口　そうですね。ここ10年で各地に脳卒中センターというものが多く設立されてきていまして、特に大都市あるいは地方の都市ではそういったものがつくられつつあります。しかしながら、全国津々浦々にそういった医療体制が構築されているかというと、まだそういった状況ではなく、引き続き地域の医療機関あるいは行政が連携して、そういった診療体制をつくる努力が必要かなと考えます。

池脇　今回は脳卒中の初期対応という質問なのですけれども、先生方、いわゆる脳卒中専門の医療チームの側に、患者さんが運ばれてくる。これは患者さん、あるいは家族が直接救急車で来られるのか。あるいは、その間に一般の先生が介在しているのか。どういうものが多いのでしょうか。

井口　基本的には発症から4.5時間以内あるいは８時間以内という超急性期の脳梗塞あるいは脳梗塞疑いの患者さんの場合には、一般医家の先生を介さずに、直接救急車によって患者さんが運ばれるケースが増えています。また、スムーズに治療を開始する、あるいは発症から治療開始までの時間を短縮するには、そのような直接救急車によって患者さんが搬送されるシステムが望ましいと考えます。

池脇　時間との戦いという意味では、患者さんあるいはその家族が的確に判断していただいて救急車を要請するということが、先生のお立場だと一番理想的といっていいのでしょうか。

井口　そのとおりです。やはり患者さん自身が「こういった症状が出た」

とか、あるいは患者さんに付き添っている方が「こういった症状があった」と、そういった生の情報が診療のうえで一番役立ちますので、そういった情報をできるだけ早く的確に病院のほうに持ってくるというのが大事かなと考えます。

池脇　一般のいわゆる非専門の先生方がたまたま初期に診られるということもあるのだろうと思うのですけれども、そういうときにどういうふうに対応するのか。これもやはり時間が大事ということになりますと、あまりそこでいろいろな検査をするのもよくないわけです。そういう意味で、そういった先生方に、先生のお立場から、こういうふうに診てほしいということに関してはどうでしょうか。

井口　まず一般医家の先生方も、患者さんと同様、あるいはそれ以上に脳卒中の基本的な知識をご理解いただくと、非常にスムーズに診療は進むかと思います。

まず重要なのは、その症状が突然起こったのかどうかということになります。さらに、基本的な脳卒中の症状といわれている五大症状、まず一側の手・足に力が入らない、あるいは一側の手・足が急にしびれる、次にしゃべりが悪くなった、ろれつが回らないという言語の症状、３番目は物が二重に見える、あるいは片側だけが見えにくいという目の症状、４番目は突然ふらついて歩けない等の歩行障害、典型的なのは、最後になりますが、クモ膜下出血などで認める突然の頭痛、こういったような症状があるか、あるいはあるかもしれない。実際、クリニックで患者さんを目の前にして、あるというふうに判断された場合には、できるだけ早く脳卒中を専門としている病院のほうに紹介状を書いてご紹介いただくのがいいかなというふうに考えます。

池脇　いつ来ても的確に搬送できるように、あらかじめ医療連携も確立しておいたほうがいいわけですね。

井口　そのとおりです。病診連携というのは非常に重要かと考えます。

池脇　明らかな神経学的な症状の脳卒中の患者さんであれば、的確に速やかに搬送するということになるわけですけれども、TIAというのはなかなか難しいのでしょうか。

井口　そのとおりです。TIAの患者さん、いわゆる一過性脳虚血発作の患者さんは、ほとんどが外来受診時には症状はありません。ですので、まさに患者さん、あるいはそこに付き添っている方のお話を聞いて、こういった症状があったかもしれないな、先ほど言ったような五大症状のような症状があったかもしれないなということを類推しながら患者さんを診ていかなければいけないというところで、ワンステップ、技術的には診療が難しくなるかもしれないです。

池脇　疑わしい症例に関して、先ほど五大症状というふうにおっしゃいましたけれども、TIAのときにはこういうことも注意すべきというものは何かあるのでしょうか。

井口　TIAの場合は、脳梗塞と同様なのですけれども、重要と思われるのは症状が起こってから完全に消えてしまうまで、どのぐらいの長さがあったのか。症状の持続時間というのですけれども、例えばそれが１時間を超えてくるとなると、おそらくは頸部の血管あるいは心臓等に、頭の中の血のめぐりを悪くするような重篤な病態が隠れている可能性が高くなる。そういったことも患者さんのお話を聞くうえでポイントになってくるかなと思います。

池脇　症状が出て、消えて、しばらくして普通に歩いて来られる患者さん、そういった方に対しても基本的には同じ対応なのでしょうか。

井口　もし患者さんが症状がおさまってしまってから48時間以内に来られたとか、あるいは24時間以内、１日以内に来られたという場合には、その後、引き続いて同じようなTIAの症状が出たり、あるいは場合によっては脳梗塞となって症状が固定するような発作が出たりする可能性は非常に高くなります。ですので、最後の症状が出たときから近ければ近いほど緊急疾患として扱っていただくということが重要になるかと思います。

池脇　いずれにしても、いつ起きたかも重要ですけれども、それがTIAなのか、そうではないのか、これをきちんと診てもらって、TIAが疑わしければ専門の医療機関に送っていただくということでしょうか。

井口　そのとおりです。

池脇　先生方は市民に対する啓発活動、一般の先生方に対する啓発活動をどう行われているのでしょうか。

井口　我々は、まず一般市民に対し、①脳卒中は救急疾患で、②脳卒中の五大症状、③もし脳卒中を疑った場合にはすぐに救急車を呼んで、適切な医療機関に搬送してもらうことを啓発しています。日本脳卒中協会を中心に、こういった３つのことを市民公開講座、ポスター、テレビCM等で啓発しています。

池脇　どうもありがとうございました。

night-eating syndrome

政策研究大学院大学保険管理センター教授
鈴　木　眞　理
（聞き手　池脇克則）

night-eating syndrome（NES）についてご教示ください。
＜青森県開業医＞

池脇　鈴木先生、質問はnight-eating syndrome（NES）、日本語ですと夜食症候群ということのようです。私は初めて聞きました。摂食障害の中の一つという理解でよろしいのでしょうか。

鈴木　はい。摂食障害には、拒食症、過食症、それから最近患者さんが増えていますむちゃ食い障害のほかに夜食症候群があります。また、2014年出ました米国精神病学会のDSM-Ⅴという診断の手引きでも新たに採用されました。

池脇　この症候そのものはけっこう以前から提唱されていると聞きましたけれども、そうなのでしょうか。

鈴木　そのとおりです。最初は1955年ごろから肥満者に特に多い食事のパターンとして提唱されています。

池脇　名前そのものが夜中に食べるということを言っているわけですけれども、具体的にこれはどういう症候群なのでしょうか。

鈴木　夕食後、つまり、夜中に１日の総カロリーの25～50％を食べてしまいます。さらに１週間に２回くらい一度寝ても、また起き出してまで食べてしまうという特徴があります。

池脇　そうすると、夜中にけっこう食べるとなると、翌朝はあまり空腹感はないのでしょうか。

鈴木　そうですね。朝ごはんは食べられないし、夜中に食べますので、睡眠が十分とれないで不眠を訴えるという特徴もあります。

池脇　これは肥満者に多いということでしたけれども、文献的に頻度が日本あるいは海外で多少違うかもしれませんが、そのあたりはどのようになっているのでしょう。

鈴木　ばらつきはありますが、米国

では一般人の中で1.5～6.2％、肥満クリニックに肥満をなおしに来られた方の中では６～14％といわれています。日本では、大阪市立大学精神科の井上幸紀先生が事業所をお調べになったのですけれども、男女合わせましてだいたい12％という報告もありまして、少なくないと思います。

池脇　肥満の方に多いということは、肥満の方にある異常が最終的にこのNESに結びつくのか、どう考えたらいいのでしょう。

鈴木　治療のことはあとで話しますけれども、NESの方は抑うつが強いと報告されています。また、米国の報告では重症の精神疾患を有する肥満患者の25％に本症が合併しているとか、虐待児に多いということなので、やはり最初はメンタルな問題があって食べてしまい、食べるから肥満になると考えています。

池脇　私の偏見かもしれませんが、摂食障害というと女性、特に若い女性が多いという印象があるのですけれども、このNESに関してはどうなのでしょう。

鈴木　男性のほうが多いと報告されています。

池脇　男性が多いのですか。あるいは、成人でも、若年あるいは中年以降、そういう年齢層によってこの分布は違うのでしょうか。

鈴木　拒食症、過食症の初発年齢は10代、20代で女性に多いです。NESは、30代や40代、中高年にかけて多いと報告されています。

池脇　どうしてそういうことが起こるのか、何かわかっているのでしょうか。

鈴木　NESが疑われる方はそうでない人に比べて仕事量が多く、集中力を必要とする仕事で、自分に仕事の量や質を決める権限がないということがわかっていますので、やはり仕事に関するストレスが夜間の食欲で解消されるという、一時的なストレス発散方法ととらえられています。

池脇　食欲といいますと、レプチンですとかグレリンですとか、あと睡眠と絡むとなると、メラトニンがちょっと頭に浮かぶのですけれども、この症候群との関連性というのは言われているのでしょうか。

鈴木　レプチンは食欲抑制に、グレリンは食欲促進に働くホルモンです。NESでは、本来は夜間に上昇するレプチンが抑制されて、食欲が出やすい状況になっています。グレリンは、本来ならば朝食前、空腹のときが一番高いのですけれども、夜食のせいで低くなっており、朝の食欲低下に関連します。睡眠を調節するメラトニンは夜間に上がりますが、これが抑制されています。さらに朝起きる直前に高くなるコルチゾールは、夜低くて朝高いという日内変動をしていますが、これがずれてい

るということがわかっています。

池脇　食欲に関連するホルモンの異常が背景にあるということですね。

鈴木　はい。原因か結果かはわかりませんが。

池脇　冒頭にむちゃ食いということをおっしゃられて、おそらくNESの患者さんを前にしたときにそういった鑑別も必要になってくるのでしょうけれども、そこはいかがでしょうか。

鈴木　むちゃ食い障害といいますのは、おなかもすいていないのに、ある特定の時間、いつもの３食分ぐらいのカロリーを一気に食べてしまうという障害をいいます。それとは、NESが夜に限定されている点が違います。

池脇　こういった症候群の鑑別に関しては、むちゃ食い以外に何かあるのでしょうか。

鈴木　そのほかに、睡眠関連摂食障害という病気がありまして、寝ぼけて食べているという症状が出ます。これは脳波異常も伴いますし、実は抗痙攣薬が効いたりするのです。NESでは夜中に起きて食べているときは覚醒していますし、翌日にも記憶が残っている点が異なります。

池脇　次に、NESと診断がついた方に対しての治療ですけれども、どのようにしてアプローチしていくのでしょうか。

鈴木　日常診療の中では、糖尿病や肥満、メタボリック症候群の中に隠れている可能性がありますから、まず食事のパターンをよく聞き出すということが必要です。

薬物療法では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）の中で塩酸セルトラリンが効果があることがわかっています。夜間に起き出して食べる回数や、それに伴う抑うつなどが70％減るということがわかっています。

池脇　確認ですが、そういうSSRIが効くということは、この病気の背景にうつがあるということなのでしょうか。

鈴木　そうですね。ストレスによる抑うつが背景にある。あるいは、たくさん食べてしまうことで脳内神経内分泌が変わって抑うつを伴ってくるというふうに考えています。

池脇　そういった薬物以外にはいかがでしょうか。

鈴木　例えば、単純性肥満、過食症、うつ病などで有効だといわれている認知行動療法という精神療法があります。これは簡単に申しますと、物事のとらえ方、すなわち認知が変わると行動も気分も変わります。

よい認知をすれば行動もいいほうに動きますし、気分も軽くなる。反対に悪い認知をすると、行動や気分が悪くなるということです。

NESの方には、仕事が大変だ、でも自分はそれをはっきり上司に言えない、だから夜帰ってきてストレス発散のためにたくさん食べてしまって落ち込む、

そしてその悪循環を繰り返す、多分そういうシェーマができていると思うのです。

そこで、最初のストレス源となっている仕事や上司とのコミュニケーションの問題を明らかにして、患者さんと治療者の共同作業で解決していく方法です。この認知行動療法の治療成績はよくて、例えば月８回の夜食が２回ぐらいに減るという報告もあります。

また、この治療の中では、この病気について教育を受けて、この病気を理解して、食べたくなったときや、食べてしまったあとの対策を考えて、いろいろな工夫がされてきます。

池脇　ほかの治療があるのかもしれませんけれども、今の先生のお話を聞きますと、そういった職場も含めたストレス、それをいかに管理していくのか。そういったことでうまくストレスをやりくりするというのでしょうか。そうなると、こういう症候群というのはある時点ですっかり卒業というよりも、長く付き合っていくというふうに考えてよろしいですか。

鈴木　おっしゃるとおりで、どの摂食障害でも食の異常はストレス対処方法になっているので、簡単には改善しません。むしろ、うまくお付き合いして程度が軽くなるようにコントロールしていくということが目標です。この認知行動療法も自分の症状を自分でコントロールしようというのが最終目標です。

池脇　最後に、これはどうもNESの可能性があるのではないかといった場合、どういうアプローチがいいのでしょうか。

最初からSSRIでいくのか、あるいは何か行動療法を行うにしても、専門外の先生方にはなかなか難しいかと思うのですけれども、そこはどうしたらいいでしょう。

鈴木　臨床の先生方はたくさんの患者さんがいらっしゃって、一人の患者さんに長い時間をかけることは難しいと思います。また、患者さんは突然NESと言われて精神科や臨床心理士さんに紹介されてもびっくりされると思います。

ですから、日常の中で夜間の食べ方、不眠などの問診をされて、怪しいなと思われたら、「夜中に食べる量をこれこれの工夫をして減らしてみたらどうですか」とまず指導されたらいいでしょう。これは糖尿病でも肥満でも、褒めながら、工夫をしながらアドバイスしますよね。その手法で、食事量が減ったら「よかったですね」と、増えても「気落ちしないでくださいね。再度、取り組みましょう」という内科的な対応をされる中で、「ストレスはありませんか。職場はいかがですか」というふうに少しずつ徐々に対応されてみられたらどうでしょうか。

患者さん自身に職場や家庭のストレ

スが夜食に結びついていると気づかせるのを最終の目標にしてみてください。

池脇　いつも患者さんに接しておられる先生だからこそ、できることがあるということですね。

鈴木　そうですね。おっしゃるとおりです。

池脇　ありがとうございました。

重粒子線治療と陽子線治療

国立がん研究センター東病院粒子線医学開発分野長
秋　元　哲　夫
（聞き手　山内俊一）

2016年３月に、岡山県津山市の津山中央病院に「がん陽子線治療センター」が開設されることになりました。中国、四国地方で初めての施設とのことです。この中に、重粒子線施設と陽子線施設の別がありますが、どこがどのように違うのか、また対象となるがんの種類や適応についてご教示ください。

＜岡山県開業医＞

山内　秋元先生、質問の治療法は今、最先端のものとして脚光を浴びていますが、まずこの２つ、大まかにはどういった違いがあるかといったことから教えていただけますか。

秋元　まずくくりでいうと、粒子線というくくりがあって、その中に陽子線治療と重粒子線治療という２つがあると考えてください。読んで字のごとく、粒子線ですから、粒子を照射するのが粒子線治療で、その粒子の大きさが少し大きいものから小さいものまであります。

陽子線は水素原子というわりと小さな粒子を光の速度近くまで加速して治療に使うもので、重粒子線は漢字でいうと重たい粒子と書くように、より大きな粒子を使っているのです。重粒子は、今は日本では炭素線といって、炭素粒子を加速して使っています。ですから、陽子線に比べると、大きさでいうと３～４倍ぐらい大きさの違うようなものを使っている。それが重粒子という名前の由来です。

山内　粒子の大きさの違いが適応疾患等々の違いになってくると考えてよいわけですね。

秋元　そうですね。粒子が小さいものよりも、大きいものが体に照射して細胞に当たったほうがダメージが強い。簡単にいうと、より大きいものがドーンと当たったほうがダメージが強くて、そのダメージのもとは細胞のDNAなのですけれども、大きいものがドーンと

当たると傷がいっぱいつくのです。より小さい陽子線が当たると、その傷がちょっとまばらになるので、同じ量をかけたときは重粒子線のほうが細胞のダメージが強くなるという違いがあります。それが患者さんのどういう疾患にそれぞれ向いているかという違いになってきます。

山内　大ざっぱにくくりますと、がん細胞に対するダメージも重粒子のほうが大きいけれども、そうすると周りの正常細胞に当たった場合のダメージも大きいと考えていいですか。

秋元　そうですね。がん細胞の本当に近くに正常な細胞があったり、正常な細胞と入り交じってがんができてくる領域もありますので、そうすると粒子線はわりとピンポイントに当たるといっても、周りの組織にも影響があります。ですから、３倍ダメージが強いということは、正常な細胞にも同じように３倍当たってしまう、ダメージを強くしてしまうことになるので、それも患者さんの治療のときに考えなければいけないところです。

山内　そうしますと、重粒子線のほうが適応が少し狭い可能性があるわけですね。

秋元　そうですね。陽子線はわりと今まで普通にやられているX線の治療と細胞に対するダメージが1.1倍か1.2倍ぐらいで、重粒子線、炭素線は約３倍の強さがあります。ですから、通常の放射線だとちょっとパワーが弱いような、例えば骨軟部腫瘍とか骨肉腫とか、今まで放射線ではほとんど効かなかったようなものには重粒子線は非常に効果的です。

山内　また、骨の周囲ですから、正常細胞もそんなに多くはないと考えていいのでしょうか。

秋元　そうです。外科的には、広範切除といって、骨を含めて、場合によると切断するような大きな手術が必要になってくるので、患肢、いわゆる足とか腕を温存するために、多少の骨だとか筋肉のダメージはあっても、四肢を温存できるという意味でも非常に有効な方法だと思います。

山内　主には骨肉腫関連とみてよいのでしょうか。

秋元　骨軟部腫瘍とか、あとがんの例えば頭頸部の中にも通常の扁平上皮がん以外に、もうちょっと抵抗性のがんもあるのです。悪性黒色腫とか、そういったがんは通常の放射線は今まで効きが悪かったのですけれども、重粒子線をやると、手術をしなくても高い制御率が得られています。

山内　一方の陽子線のほうは比較的適応範囲が広いとみていいでしょうか。

秋元　そうですね。細胞に対するダメージが、がんに対しても、先ほど言ったように、通常のX線の1.1倍とか1.2倍ですけれども、ピンポイントに当てられるので、正常な細胞に多少当たっ

たとしても、わりと高い線量が照射できるというメリットがあります。そういう点ではがんの範囲が広くなったり、局所進行がんとか、そういったものに対して、通常の放射線ではあまり広く当てられないような場合に陽子線を使うという疾患が多くあります。

山内　局所進行がんといいますと、具体的にはどんなものをイメージされるのでしょうか。

秋元　局所進行がんだと、例えば肺がん、あと食道がん。肺がんは、手術ができる患者さんはだいたい1/3ぐらいで、残りの2/3ぐらいの人は残念ながら手術が適応ではない局所進行がんの人がいまだに多いですし、食道がんもわりと局所進行がんの人が多いので、そういう意味ではそういった領域に非常に有効性を持っています。

山内　その場合、例えば肺とか、何カ所か多発するケースですね。臓器内転移がありますけれども、そういった単発でないケースでも適応になると考えてよいわけですね。

秋元　そうですね。肺のほうに２カ所、また反対側の肺にがんが広がっているという人も中にはいらっしゃいます。そういうときに、その部分をつぶしながらやるという意味では、それぞれピンポイントにつぶすことによって正常の肺にあまりダメージを与えずにできるので、１カ所だけではなくて２カ所、場合によると３カ所、治療ができる方もいらっしゃいます。

山内　肺がんと食道がん以外ですと、どういったものがありますか。

秋元　肺がんと食道がん以外だと、肝臓がんなどが陽子線では非常に有効だと思います。

山内　逆に、あまりこういったものが有効でないがんというのはどういったものがあるのでしょうか。

秋元　先ほど食道がんと言いましたけれども、食道がそのまま胃のほうにつながって、大腸に食事が通っていきますが、胃とか大腸というのはわりと放射線に強くないのです。胃にできたがんとか、大腸そのものにできたがんにあまり放射線をいっぱいかけると、腸に孔があいてしまう可能性があって、そういった臓器のがんは手術が一番いいと思います。

山内　抗がん剤との関係ですが、抗がん剤を使っている患者さんでもこれは同時に行うことができるのでしょうか。

秋元　できます。通常の放射線も抗がん剤を一緒に使うケースが多いのですけれども、陽子線はわりと抗がん剤を一緒に使うと正常なところにも抗がん剤が効きますから、副作用がけっこう強く出るのです。そういうものを抑えながら、がんに対してより効果を高めることができます。重粒子線はもともと３倍ぐらいダメージが強いので、抗がん剤と一緒に使うと、逆に今度正

常な組織を傷めたりする可能性が高いので、あまり重粒子線は抗がん剤とは使わないですね。

山内　そうしますと、陽子線の場合は比較的早期からできるものならばやってもいい治療法と考えてよいでしょうか。

秋元　守備範囲は重粒子線よりは広いと思います。いわゆる早期がんから、さっき言った局所進行がんまで、適応範囲は広いと思います。

山内　すでに放射線治療がなされているケースはどうなのでしょうか。

秋元　粒子線と言いましたけれども、粒子線も放射線の一種ですから、人間の体に同じ場所に２度放射線をかけることになってしまうので、通常の放射線が一度かかっている方は、２度目に粒子線とはいっても、同じ場所に２回治療するというのはちょっと危険を伴います。

山内　実際の治療の期間といいますか、回数といいますか、これはいかがでしょうか。

秋元　治療の期間は疾患によって様々で、肺がんの早期のものは場合によると数回やって治療が終わるものから、２週間程度、長いものだと６～７週間かかる疾患もあります。

山内　いったん寛解といいますか、治って、再燃したときにまた再度照射するというケースも出てくるのでしょうか。

秋元　あります。肺がんも、さっき言った肝臓がんも、違う場所にまたできてくる場合もありますから、そうすると違う場所でも、同じ肺の中でも、同じ肝臓の中でも、距離が離れていれば２回目の治療ができます。

山内　実際にかかる費用はいかがなのでしょうか。

秋元　費用は、粒子線、重粒子線も陽子線も先進医療に指定されていますので、通常の保険がきかないのです。ですから、１回幾らではなくて、数回の人も６週間の人も、全体でおおよそ300万円前後ぐらいの費用がかかります。

山内　実際の効果、これはむろん有効性が高いので、これだけ認知されているのだろうと思いますが、具体的に例えば先ほどの肺がんとか肝臓がん、陽子線ですとどのぐらいよくなっているのでしょうか。

秋元　肺がんの例えば１期の肺がん、本当に早期の肺がんであれば、手術をした場合でもだいたい80％ぐらいの治癒率なのです。それが粒子線などを使うと70％強ぐらいになって、手術とそんなに遜色ない結果が出ています。肝臓がんも、手術は完全に取ってしまいますけれども、陽子線や重粒子線を使うと、局所制御率が90％強ぐらい得られるようになってきています。

山内　これらはすべてテクノロジーの世界ですから、さらに進歩が期待で

きるということで、今後、非常に期待できる治療法というふうに考えてよいのですね。

秋元　そうですね。機械がさらに進歩すると、よりピンポイントといいますか、集中性が高くなる可能性を秘めていますので、これからさらに進歩する可能性はあると思います。

山内　どうもありがとうございました。

坐剤の正しい使い方

昭和大学薬学部教授
倉　田　なおみ
（聞き手　山内俊一）

坐剤の正しい使い方についてご教示ください。

本剤の挿入の前処理として、キシロカインゼリーを多くの病院や施設でルーチンとして使っている医師がいます。あらかじめ坐剤を微温湯で軟らかくすれば、なんら挿入に支障がないのに、これは無駄なだけでなく、薬剤溶出性さらにキシロカインの副作用など、問題があると思います。各坐剤の正しい使用方法を啓発すべく、ぜひご教示ください。

＜大分県開業医＞

山内　倉田先生、まず坐剤ですが、これも単純でわかりやすいのですが、もう一度定義といったあたりをご紹介願えますか。

倉田　日本薬局方にこの定義がありますが、皆さんご存じのように、肛門などに挿入する固形の外用剤を坐剤といっています。体温によって溶けるか、あるいは、分泌液で徐々に溶けるものと定義されています。有効成分が徐々に放出してきて薬の効果を現します。特徴的なのは、半固形の製剤なのですが、今申しましたように、体温によって溶けるものと、分泌物で徐々に溶けるものの２つの放出方法があるという点で、あまり知られていないかなと思います。

山内　具体的には肛門に入れるということが多いのですが、それ以外のものもあるのでしょうか。

倉田　肛門の坐剤と膣に入れる膣坐剤の２つがあります。

山内　通常いわれる坐剤は肛門坐剤だと思いますが、肛門の坐剤に関して特徴的なところをご紹介願えますか。

倉田　重さがだいたい１～３gぐらいあって普通の錠剤より大きいので、ちょっと用量が多い薬を入れられるというのも坐剤の一つの特徴かなと思います。

山内　作用としても多彩だと考えてよろしいわけですね。

倉田　そうですね。局所に効く薬と全身に効く薬に大きく分けられます。局所のほうは痔の薬であったり、下剤として使うものとか、最近は直腸がんへ応用されたりもしています。

山内　全身的な作用を求める場合、どういった薬があるのでしょうか。

倉田　熱性痙攣でお子さんによく使われる坐剤もありますし、大人ですと手術したあととかは口からのめないので、痛み止めの坐剤がよく使われます。あとは、がんが増えてきて痛みを取るための麻薬の坐剤も随分使われるようになりました。

山内　坐剤のメリットというものはあるのでしょうか。

倉田　やはり何といっても、消化管を通りませんので、胃での強酸とか、消化酵素などで薬が分解されないというところが大きな特徴になると思います。

山内　よくありますけれども、胃腸への刺激が少ないというのも事実なのでしょうか。

倉田　そうですね。胃粘膜に薬が直接触れることによる刺激は防ぐことができます。あと、意外に知られていないかもしれませんが、経口でいくよりも効果が早く出るということ。それから、効果が強く出るということもあります。

山内　それはどうしてでしょうか。

倉田　普通、口からのんだ薬は胃を通って、腸から吸収されて肝臓に入るのですが、肝臓でファーストパスといって初回通過効果を受けます。これは薬の一部が代謝されてしまうということなのです。代謝されなかった薬が初めて全身の循環に入ります。ところが、坐剤の場合は、直腸の下部に下大静脈があって、肝臓を通らず、下大静脈を通って全身に薬が循環するという別のルートがあります。つまり、内服薬だと肝臓の初回通過効果で分解されてしまう分、坐剤のほうが強く効くということになります。

山内　ほかにも当然、嚥下ができない方とか、子どもとか、こういった方によく用いられるわけですし、味が悪い薬剤などもこちらのほうがいいかなというのもありますね。

倉田　そうですね。のみ薬で薬の味を消すのに様々な工夫が必要で、製造するのがたいへんな薬もあるのですが、坐剤でしたら味を考えずにつくることができます。

山内　今度はデメリットのほうなのですが、いかがでしょう。

倉田　人によって吸収にばらつきがあることもありますし、体の状況によっても随分吸収がばらついてきます。それから、挿入するときにどうしても刺激があるものですから、その刺激で便意を生じてしまって、入れた坐剤が

すぐ出てしまうこともあります。あと下痢をしている患者さんにはなかなか使えないというところがデメリットだと思います。

山内　質問に移りますが、挿入がなかなか難しいときがあるということで、キシロカインゼリーなどを使われているようですが、こういうものを考えるとき、まずどういうベースを考えるとよろしいのでしょうか。

倉田　病院ではキシロカインはよく使われていて、内視鏡を入れるときとか、一般的に使われる薬ではあるのですが、局所麻酔薬で、効果としてはかなり強いものなので、使わなくていいのなら使わないほうがよりいいかなと思います。

最初の定義のところでもお話ししたのですが、坐剤というのは体温で溶けるものと分泌物で溶けるものの２種類があります。体温で溶けるものであれば、お尻に入れる先端の部分を少し温めてあげれば、指の体温で十分に軟らかくなり入れやすくなりますので、キシロカインを使うよりも、油脂性のものは温めるのがいいと思います。

山内　具体的にどういったものがあるのでしょうか。

倉田　油脂性のものはとても多く、インドメタシンは、最近ジェネリックでいろいろ出ているのですが、日医工とかニプロなどもっとほかにもたくさんの坐剤が、油脂性の基剤になっています。またよく使われるレシカルボン坐剤とか、あとはアンペックの坐剤なども油脂性です。

山内　今度逆に水で徐々に溶けるほうですか、こちらはどういうものなのでしょうか。

倉田　先ほど、インドメタシンの日医工とニプロが油脂性というお話をしたのですが、同じインドメタシンでも、インテバンという製品があります。こちらは水溶性で分泌物で溶けるものです。同じ成分でも、油脂性のものも水溶性のものも両方あるというところが特徴的かなと思います。

山内　ほかにはどんなものがあるのでしょう。

倉田　吐き気を止めるナウゼリンの坐剤は水溶性です。添付文書の組成の覧を見ると、基剤として油脂性のものは「ハードフット」、水溶性には「マクロゴール」と書かれていることが多いです。

山内　キシロカインも使われますが、ご家庭でとなりますと、よくオリーブオイルみたいなものを使ったりもするのですが、こういったものはだめなのでしょうか。

倉田　オリーブオイルでも十分滑りがよくなるので大丈夫です。また、オリーブオイルもないご家庭もあると思いますので、ちょっと傷をつくったときに塗るような軟膏、例えばオロナイン軟膏とか、あとは、ハンドクリーム

みたいなものでも、ちょっと脂が入っていれば入りやすくなるので、そのようなものでもいいと思います。それから、先ほどの水溶性の基剤でしたら、体温よりも低いぬるま湯につければ入れやすくなります。

山内　次に坐剤の併用に関しておうかがいしたいのですが。

倉田　お子さんの場合ですと、口から薬がのめないということもあり、特に具合が悪いときには坐剤がよく使われると思います。解熱薬のアセトアミノフェンのアンヒバ坐剤と、どうしても吐いてしまうからというので、制吐薬のナウゼリンの坐剤などが一緒に使われることがあります。実はこの２つですが、アンヒバの坐剤は今お話ししました油脂性の坐剤です。ナウゼリンの坐剤は水溶性の基剤でできている坐剤です。

この２つが一緒に処方されて両方を使う場合に、どちらを先に入れたほうがいいかということですが、もしも基剤が一緒だったら薬効から考えていったほうがいいと思います。例えば、緊急を要する坐剤、熱性痙攣時の抗痙攣薬とか、あとは喘息の薬とか、吐き気止めなどどうしても効果が大事なものをまず最初に入れます。次に解熱剤とか抗生物質を入れ、下剤の坐剤は最後にします。下剤を入れてしまうと、あとの坐剤を出してしまうことがありますので、入れる順番が大事です。

山内　あとは先ほど基剤の性状がいろいろ違うといったところ、このあたりから考慮した場合はどういったことに注意したほうがよろしいのでしょうか。

倉田　油脂性の基剤を先に入れてしまうと、水溶性の基剤から出てきた薬が、油脂性基剤に吸い込まれて薬としての効果が弱くなってしまいます。ですので、まず水溶性の基剤を入れて、それから30分ぐらいおいて油脂性の基剤の坐剤を入れるというのが順番としてはいいと思います。

山内　同じ系統のものなどですと続けざまに挿入してもかまわないのでしょうか。

倉田　やはり５分ぐらいはおいたほうがいいと思います。

山内　ありがとうございました。

薬剤性天疱瘡

慶應義塾大学皮膚科講師
山　上　　淳
（聞き手　池田志孝）

薬剤性天疱瘡についてご教示ください。
今般、バルサルタン錠の重大な副作用として上記疾患が追加されました。
＜大阪府開業医＞

池田　まず天疱瘡について、薬剤性ではないほう、一般的な天疱瘡について、どのような疾患か、おうかがいしたいと思います。

山上　天疱瘡というのは、発疹学上は原発疹としての水疱という意味がありますが、ただ、こちらの意味で使うことは現在はほとんどありません。天疱瘡という疾患は、表皮細胞同士を接着させる分子に対しての自己抗体が体内で生じるために、皮膚あるいは粘膜に水疱を生じる疾患群と理解されています。通常は、表皮細胞間接着を担うデスモゾームという構造が表皮あるいは上皮にはあり、そのデスモゾームを構成するデスモグレインという分子に対する自己抗体によって生じるのが天疱瘡という病気です。

大きく分けて、粘膜が侵される尋常性天疱瘡と、皮膚のみに症状を起こす落葉状天疱瘡、この２つを古典的天疱瘡と呼び、大半の天疱瘡の症例が含まれます。３つ目のタイプは、悪性腫瘍に伴って生じる腫瘍随伴性天疱瘡です。そして、これら３つのグループに分類されない特殊なタイプとして、ここで話題となっております薬剤性天疱瘡、特徴的な臨床像を呈する疱疹状天疱瘡、それから、通常の天疱瘡では自己抗体はIgGという免疫グロブリンのアイソタイプなのですが、IgGではなくIgAが沈着するIgA天疱瘡があります。

池田　多くは自己免疫性疾患ということですね。

山上　はい。

池田　そこで、質問にある薬剤性天疱瘡という言葉なのですけれども、これはどういった概念なのでしょうか。

山上　まず天疱瘡の診断というものをここではっきりさせないといけないと思います。まず１つ目は粘膜部あるいは皮膚の水疱とびらんといった臨床症状を呈すること。２つ目は病変部の皮膚あるいは粘膜の生検を行って、棘融解という細胞がばらばらになってしまうような所見、細胞が生きたまま皮膚からはがれ落ちるような所見が棘融解なのですが、それが病理組織上見られること。３つ目は自己抗体が病態に関与している証明、免疫学的所見です。

蛍光抗体直接法で、自己抗体が皮膚または粘膜に付着していることを証明するのが望ましいのですけれども、血清中の自己抗体を証明することで代用されることもあります。この臨床症状と病理組織所見と免疫学的所見、その３つが診断に必要です。

そして、薬剤性ということですけれども、臨床症状と病理組織所見で、天疱瘡と同様の所見が見られるものが薬剤性天疱瘡と定義されています。ただし、免疫学的所見は、今まで申し上げました古典的天疱瘡といわれる尋常性天疱瘡あるいは落葉状天疱瘡と異なる症例も多く報告されています。

池田　一般的に薬剤性天疱瘡というのはどのような薬剤で起こるのでしょうか。

山上　圧倒的に報告が多いのはチオール基、つまりSHという構造を持つ薬剤による薬剤性天疱瘡です。特に注意すべきは、Dペニシラミン、ブシラミンといった関節リウマチや強皮症に対して投与される薬剤です。ただし、Dペニシラミンによる薬剤性天疱瘡が最も多く報告されているのですが、最近、Dペニシラミンの使用頻度がだいぶ減ってきておりますので、なかなか見ることは少なくなってきていると思います。

また、チオール基だけではなく、活性アミノ基を持つ薬剤、今回話題になっているバルサルタンもそれに含まれるといわれていますが、そちらの薬剤が原因になるという報告もあります。しかし、あまり多くはないと推測されます。

池田　SH基を持った薬剤によって誘発される天疱瘡ということですけれども、作用機序はわかっているのでしょうか。

山上　一言でいうと、作用機序自体は不明です。もちろん天疱瘡そのものの発症機序もわかっていないので、発症機序が不明なのは仕方がないと思いますが、以前から言われていることは、表皮細胞間にもジスルフィド結合、つまり硫黄分子同士の結合があり、それにSH基を持つ薬剤が作用して新しい抗原、つまり抗体が付着しやすいようなエピトープというか、結合しやすいような部位を出すことによって天疱瘡が発症する可能性などが考えられています。

池田　私は皮膚科なのですけれども、バルサルタンで薬剤性天疱瘡を起こすということは聞いたことはないのですけれども、いつごろからそういう報告があるのでしょうか。

山上　私も皮膚科なので、あまり使い慣れていない薬ではありますが、2013年の８月から添付文書に重大な副作用として天疱瘡、類天疱瘡が追記されています。

池田　どのような背景の方で、通常の我々がよく見るような尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡のかたちになるのでしょうか。

山上　私どものほうに上がってきている症例は２例ありまして、１例は軀幹と陰部にびらんが出現しているということなので、尋常性天疱瘡のようなタイプと思われます。そして、免疫学的にも皮膚生検で免疫グロブリンの沈着が皮膚に認められたということですので、天疱瘡の診断は間違いないと思います。その後、ステロイドで治療されています。DLST（薬剤リンパ球刺激試験）という薬疹のときに主に用いられる原因薬剤を特定するための検査がありますが、バルサルタンによるDLSTが陽性になっているので、バルサルタンが原因の薬剤性天疱瘡が疑われています。ただし、因果関係ははっきりしていません。もう一つの症例は、天疱瘡はうまく治療されているのですけれども、バルサルタンが原因との報告があったもので、この症例でも天疱瘡の発症に関与している可能性を考えてバルサルタンを中止されている症例です。いずれにしても因果関係はあまり明らかではありません。

気になることは、これらの症例では蛍光抗体直接法、つまり皮膚を生検して、そこに免疫グロブリンがついていることはどうやら間違いなさそうなのですが、デスモグレインに対する抗体価としてはあまり高くない値が出ており、免疫学的な特性としては通常の古典的な天疱瘡とは少し違っているような印象を受けます。

池田　Dペニシラミンも含めて、薬剤性天疱瘡というのは認知されておりますけれども、臨床的な、例えば自己抗体価とか、薬剤を中止したあとの臨床症状の変化というのは何か特徴があるのでしょうか。

山上　主に薬剤性天疱瘡には２つのタイプがあり、一つは薬剤性といいますか、原因薬剤を中止することによって治癒するタイプ。もう一つは、薬剤が引き金になって発症してしまって、その薬剤を中止したあとも症状が遷延するタイプがあります。この場合は古典的天疱瘡に準じてステロイド内服を中心とした免疫抑制療法が必要となります。ただし、これらの症例に関しても、先ほどのバルサルタンの症例もそうなのですが、自己抗体価があまり高くならない症例もかなりあるようで、

免疫学的な特徴は、通常の尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡とは異なる症例も多いと考えられています。

池田　その両者を初期段階で、簡単にいえば、薬をやめれば治る群と、被疑薬をやめても続いてしまう群、この見分けはつくのでしょうか。

山上　非常に難しいと思います。実際のところ、薬剤性の天疱瘡と通常の天疱瘡との見分けというのも難しいと思います。今回のバルサルタンは高血圧の薬ですが、天疱瘡で最も多い発症年齢は50代以降で高血圧を合併症として持っている患者さんが多くいらっしゃいます。バルサルタンを内服しているときに天疱瘡の症状が出て、その天疱瘡がバルサルタンによって誘発されていると証明するのは難しいので、薬剤性天疱瘡なのか、通常の天疱瘡なのか、見分けるのも非常に難しいと思います。さらに言えば、その薬剤を中止したときに治っていくか、あるいはそれが引き金、トリガーになってしまって本当の天疱瘡になってしまっているのかを見分けるのも非常に難しいと考えます。

池田　そういう意味では、長い経過を見つつ、被疑薬をDLSTなどで検査しつつ見極めていくしかないということですね。

山上　はい。

池田　ありがとうございました。

前立腺がんに対する粒子線治療

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター長
鎌　田　　正
（聞き手　池脇克則）

前立腺がんに対する粒子線治療について、粒子線治療の適応、効果また手術療法との優劣等をご教示ください。

＜岡山県開業医＞

池脇　鎌田先生、粒子線治療、しかも前立腺がんということなのですけれども、どういう治療か、基本的なところも含めて教えていただけますか。そもそも放射線治療というものがあって、そしてこの粒子線治療、粒子線とは何なのかというところから教えてください。

鎌田　現在行われている粒子線の治療には大きく２つあります。一つは、いわゆる水素の原子核、これは陽子になるわけですけれども、これを加速してがんの治療を行う陽子線治療。それからもう一つ、私が専門にしているのですけれども、重粒子線治療というものがあります。

重粒子線治療はなぜ重粒子というか、ただの粒子線ではなくて、「重」という言葉がついているのですけれども、炭素の原子核、これを光の速さの約８割ぐらいまで加速して体の中に打ち込むというものが重粒子線治療というふうに呼ばれています。陽子に比べますと、重さが約12倍重いということになるわけです。そのために、陽子に比べますと幾つか特徴的な点があります。

池脇　かなり重たいものを加速して直接ぶつけるというわけで、原子といいますと、原子核と電子で構成されていますが、この場合には原子核を使うということですね。

鎌田　原子核です。回りにある電子をはぎ取って原子核だけにして、そうしますと電荷を持ちますので、例えば電極のプラスとマイナスの間に置くとマイナスへ引かれていく、そういうことがあるのです。そういうものを利用して超高速に加速する。そのためには

専用の加速器が必要になります。私どもが使っている加速器は直径が40mぐらいあります。炭素という非常に重い粒子になりますから、小さな加速器ではなかなか加速がしづらいということがあります。

池脇　単純に陽子を加速するのに比べて、炭素、重たいものを加速してというのは難しいのでしょうか。

鎌田　難しいですね。陽子の加速器は大きく２つあります。どこかでお聞きになったことがあるかもしれませんけれども、サイクロトロンというものとシンクロトロンというものです。陽子の場合はどちらででも加速できるのです。比較的小さな、数mぐらいの大きさのもので加速が可能なのですけれども、重粒子の場合、炭素になりますと、サイクロトロンでの加速はかなり難しい。重さが数千トンないと深いところまで到達できないということがいわれています。

それに比べ、シンクロトロンを使いますと、比較的小型で、それでも今一番小さなものですと、直径が20mぐらいのもので治療に使えるような加速器が完成しているところです。

池脇　こんな質問をして失礼かもしれませんけれども、原子核をぶつけることによってがんを治療するという概念そのものがちょっと。

鎌田　まさに粒子ですから、形があるわけです。実際には見えないのですけれども、普通のX線は波といわれています。そういうものとは違って、本当に粒なのです。それが超高速を維持している間は周りにあまり影響を与えないで、すり抜けていくといったらちょっと変ですけれども、体の中をすうっと抜けていくのです。そのすり抜けている間に、だんだんそのスピードは、周囲の原子と相互作用を起こして、少しずつエネルギーを失っていく。ある一定の深さ、これはもともと加速されたエネルギーによるのですけれども、ある一定の深さでそれが止まるという現象なのです。

これを飛程と呼んでいるのですけれども、これは陽子とか炭素の原子核、そういう荷電粒子には特徴的なことで、その停止するところで、いってみると、持っているエネルギーを一気に周囲に出してしまう。そこで爆発するという言い方はちょっと語弊があるかもしれませんけれども、そういう運動のエネルギーを全部周辺に放出して止まるということです。そのときに出されるエネルギーががん細胞を破壊するということになります。

陽子に比べますと、炭素、重粒子の場合は、生物効果と私たちは呼んでいるのですけれども、生物効果が数倍強いといわれています。非常に強い生物効果を示すことになります。

池脇　従来の放射線治療ですと、がん組織に対しての効果だけではなくて、

周りの正常な組織に対しての副作用、そういったものはこういった治療ではだいぶ軽減されるのでしょうか。

鎌田　粒子が止まってくれますので、それより先に何か大事なものがあっても、そこには到達しない。もう一つは、最初に入っていくところ、ここには正常組織があるわけですけれども、そういうところでは、今申し上げましたように、あまり影響を与えないで、すり抜けていく。

ですから、ちょうどがんのある場所に一致したエネルギー、あるいは途中に体以外の吸収体を置いて深さを調節すると、そこだけに線量を集中できるということになります。それで周辺への影響が少ないということができると思います。

池脇　先生のセンターは日本でも最先端の施設とうかがっています。このような夢のような治療は患者さんのニーズも多いのではないかと思うのですけれども、どのように適応を決めていらっしゃるのでしょうか。

鎌田　私どもがこの治療を始めたのが今から19年前になります。その当時はどういう患者さんを治療するかというのが、ある意味ではあまりはっきりしていなかったわけです。

ですけれども、普通の放射線が効きづらいようなもの、線量を集中できますし、それから生物効果が非常に強いということで、いわゆる放射線抵抗性の腫瘍、そういうものに適応があるのではないかということで研究を始めています。

もう一つは、線量を集中できるという非常に優れた性質を持っているわけです。ということは、周辺への影響が少ないということになりますので、例えば通常の治療ですと、６週間ぐらいかけて少しずつ、線量を小分けにして、１日にちょっとずつかけるということを繰り返していく。これが従来のやり方だったのですけれども、線量を集中できるものですから、この治療期間をうんと短くできるのではないか。

最初は長い期間やっていたのですけれども、そういうことが期待できますので、少しずつ期間を短くしていくような研究も、いわゆる通常、放射線抵抗性でないような腫瘍、そういうものに対してもチャレンジしてきたというところです。

池脇　質問は、前立腺がんでの治療ということですけれども、この治療が前立腺において特に有効だというわけでもなく、いろいろながんに対して応用されているわけでしょうか。

鎌田　いわゆる肉腫だとか、これは放射線抵抗性の代表選手ですけれども、そういうものに対しても非常によく効くということがわかっています。肉腫の患者さんで、中には非常に進んだ、手術ができないような方が私どものところにおみえになるのですけれども、

そういう方も、昔は手術できないといいながら、ほかに方法がないものですから、整形外科の先生方がけっこうチャレンジしていたのですが、最近は重粒子が非常によく効くものですから、そういう無理な治療といいますか、無理な切除はもうやめたと、そういうふうにおっしゃっている先生もいらっしゃるぐらいです。

池脇　がんの種類によって粒子線の適応がある中で、ご質問にある前立腺がんに関しては、どういう前立腺がんでそういう適応があるのか、どういう効果が期待できるか、このあたりはどうでしょう。

鎌田　今、前立腺がんの治療は非常に多く、いろいろなものが行われています。手術も当然ですけれども、ホルモンの治療とか、普通の放射線、あるいは小線源といって放射性ヨードの刺入、そういうことが行われているわけです。

一番よい適応は、手術がちょっと難しかろう、例えば、前立腺からちょっと外に、被膜外浸潤というのですけれども、飛び出してしまっているような前立腺がんはそういうものが第一選択になるのかなと思っています。実際にやってみますと、非常にいい成績が現在出ているということです。

池脇　そうすると、手術との優劣ということですけれども、同じ土俵でどっちを選ぶかではなくて、従来の治療をある程度優先しながら、あまり効果が期待できないところでこういう治療を考えるということでしょうか。

鎌田　基本はそうだと思います。ただ、患者さんの体への負担が非常に少ないですから、例えば手術がちょっと心配だな、自信がないなという方などには非常にいい選択肢になっているのではないかと思います。

池脇　問題は費用とかそのあたりですが、現状、どうなのでしょうか。

鎌田　今、先進医療としてこの治療は行われていまして、残念ながら自己負担が約300万円ほどかかっています。ただ、最近はプライベートの保険、公的な保険ではなくて、一般の生命保険に付随するようなもので先進医療特約というものを利用されている方が多いのではないかと思います。そういうものを利用しますと、ほとんど自己負担はないかたちでの治療を受けられるかと思います。

池脇　近くにそういう施設があるのだろうかとお思いの先生もいらっしゃると思いますけれども、日本全国、ある程度そういう組織はあるのでしょうか。

鎌田　重粒子線治療に関して申し上げれば、現在、治療できる施設が、千葉にあります我々の放射線医学総合研究所、それから群馬大学、それともう一つ、佐賀県の鳥栖に最近施設ができていまして、そこでも前立腺がんをた

くさん治療しています。兵庫県にも実は炭素の施設、重粒子の施設があるのですけれども、そこは若干、持っている装置の粒子の加速エネルギーが低いものですから、炭素、重粒子では治療ができなくて、現在、陽子線での治療を行っているところです。

池脇　ありがとうございました。

再発を繰り返す膀胱炎

亀田総合病院総合診療・感染症科部長
細　川　直　登
（聞き手　池脇克則）

再発を繰り返す膀胱炎の治療についてご教示ください。

＜北海道開業医＞

池脇　膀胱炎は日常診療でよく遭遇する疾患ですので、まずは膀胱炎の一般的なところから教えていただけますか。

細川　膀胱炎は男女の差が激しい疾患でして、女性のほうが圧倒的に頻度が高いとされています。その理由としては、尿道が短いこと。それから女性のほうが膀胱炎の原因になる菌を尿道口付近に常在化しやすいことなどが原因とされています。

池脇　膀胱炎というのは、再発を繰り返す膀胱炎もあれば、いわゆる単純性といっていいのでしょうか、急性の膀胱炎というのもあるわけですね。

細川　そうですね。今先生がおっしゃったとおり、膀胱炎、尿路感染症一般についてですけれども、単純性と複雑性というふうに分けることができます。単純性と申しますのは、特に尿の流出障害がなく起こるものを単純性とします。これに対して複雑性と申しますのは、尿の流出障害があるものになります。

例えば、実は男性の尿路感染症と申しますのは、尿道口から膀胱までの尿道が長いものですから、普通は膀胱炎を起こさないものなのです。そのため男性が起こした場合にはほぼ複雑性と考えていいとされています。女性の場合でも、例えば尿路に閉塞、奇形があるような状況で、尿の流出障害があった場合には複雑性というふうに分類します。

池脇　再発を繰り返す膀胱炎というのは、複雑性のほうがなりやすいということでしょうか。

細川　そうですね。複雑性のほうが繰り返す原因、リスクファクターになると考えていいと思います。ただし、

単純性の膀胱炎を繰り返す方もいらっしゃいます。

池脇　まずは単純性の膀胱炎とは、どんな症状なのでしょうか。

細川　多くは尿を排出しても、すぐ行きたくなる。そして、尿を排出するときに不快感がある。痛みがあったり、尿道に焼けるような感覚があったり、英語でいうと、ディスウリアというかたちでまとめられるような一般的な症状が多いと思います。そのほかには、ちょうど膀胱のあるところ、恥骨の裏側なものですから、恥骨の直上部に圧痛を認めたりすることが多いと思います。

池脇　おしっこが近い。あと違和感、あるいは時によって痛みというところでしょうか。比較的自覚症状としてはわかりやすい症状なので、患者さんがそういうことを訴えると、単純性の膀胱炎が考えられるということになるわけですね。

どのようにして診断あるいは治療という方向に進めたらいいのでしょう。

細川　主に若い女性と高齢の女性で少し分けられると思います。一番膀胱炎の頻度が高いのは若い女性で、特に性的活動性のある状況で起こってくる膀胱炎が頻度としては最も高いとされています。膀胱炎は、膀胱の中に細菌が尿道口から逆流して入ってきて起こしまして、性交渉を行ったあとに外尿道口から膀胱のほうに菌が逆流しやすい状況が起こっているということなので、それで若い女性に多いとされています。

池脇　若い方と高齢の方、単純性の膀胱炎の場合には、起炎菌そのものはだいたい同じなのでしょうか。

細川　起炎菌は、最も多いのが大腸菌でして、大腸菌が75～95％を占めるとされています。それは若い方でも高齢の方でも一緒です。ただ、若い方の場合はもう一つ、スタフィロコッカス・サプロフィティカス、日本語では腐生ブドウ球菌と申しますが、ブドウ球菌の仲間で膀胱炎を起こすことがあります。

池脇　それは頻度的にはどうなのでしょう。

細川　大腸菌に比べると少ないですが、若い方の膀胱炎には一定の割合であることだと思います。

池脇　一般的には大腸菌がほとんどだという仮定のうえで、これはすぐに治療という場合もあるかもしれませんけれども、必要な検査はどうなのでしょうか。

細川　検査は、一般的には尿一般検査が一番重要で、尿の試験紙法と、あとは尿沈渣がありますが、できれば沈渣まで行っていただいたほうがよいかと思います。

池脇　沈渣をやるというのはどういう情報を得るためでしょう。

細川　尿中の赤血球あるいは白血球、

あるいはバクテリアを確認するためです。

池脇　単純性の場合にはだいたいそのぐらいでよいのでしょうか。

細川　おそらく尿一般検査で治療を開始される先生方が多いと思うのですが、私は可能であれば微生物学的な検査も追加していただけるとありがたいと思います。

池脇　抗生剤を使うことになると思うのですけれども、これに関してはどういう薬を使うのでしょう。

細川　近年、薬剤耐性の菌が問題になっていますので、抗生剤を出そうと決めたときには、できれば一度は微生物学的な検査をしていただいて、感受性検査を確認することが重要だと考えています。私は単純性の膀胱炎であれば、一般的には今日本ではそう多くは使われていないのですが、ST合剤を使ってみることをお勧めしたいと思います。

池脇　これは保険的にも適用は通っていますか。

細川　はい、適用は通っています。

池脇　私はニューキノロン系と先生がおっしゃるかと思ったのですけれども、ST合剤ですか。

細川　そうですね。ニューキノロン系は、実はグラム陰性菌一般に非常に抗菌力が強くて、緑膿菌にも抗菌力があります。緑膿菌に有効な薬は限られていますので、この使用量が増えると緑膿菌がキノロンに耐性を持ってしまって、治療薬がなくて困るということが起こりかねない。

あとは、入院が必要なくらいの尿路感染症をどうしても外来で治したいということが時々ありますが、そういうときに信頼が置けるのがキノロンなので、そういうときのために取っておいてもよろしいかと思います。もちろん、キノロンでの治療は適切ですし、一般的によく行われていることですが、感染症の専門家の目から見ると、耐性菌を視野に入れた場合は、将来の耐性菌の対策としてはキノロン系は取っておくということも一つの重要なアイデアかと思います。

池脇　比較的薬に反応しやすい単純性の膀胱炎だと思うのですけれども、具体的には何日ぐらい服用するのでしょうか。

細川　単純性の膀胱炎であれば、キノロン系であれば一般的には３日間とされていますが、ST合剤あるいはβラクタム薬、例えば第一世代のセフェム、セファレキシンのような薬を使いますが、その場合は一般的に３日～１週間の治療期間を持ちます。

池脇　薬によって、３日であったり、１週間というところになる。

細川　そうです。

池脇　それでは質問の再発を繰り返す膀胱炎の場合、どのように治療したらいいのか。まず再発を繰り返す膀胱

炎というのは、何かそういう背景があるのでしょうか。

細川　一般的には、一つは菌のファクターがあるといわれています。大腸菌の中でも尿路系の上皮に接着性が高い、表面のフィライ、微小な突起を持っているタイプの株があります。そういう株をおなかの中に持っていらっしゃる患者さんは膀胱炎を繰り返しやすいとされています。

池脇　それは、尿の培養検査によって、ある程度わかるということになりますか。

細川　培養でいつも同じ大腸菌が出てくる場合はその可能性がありますが、一般的には尿路上皮に接着性が強いかどうかというのは検査では行っていません。

池脇　わからないのですね。

いずれにしても、そういった難治性の再発を繰り返す膀胱炎に関しての治療というのはいかがですか。

細川　一般的には、できるだけ抗菌薬はさらさないほうが耐性をとられにくいので、膀胱炎を起こしたときに治療するということが一番いい方法だとは思います。ただし、年に３回以上、症状を伴うような膀胱炎を繰り返す場合は予防投与というのも考慮するとされています。

池脇　予防というのは起こる前にということですが、そのタイミングはどうやってはかったらいいのでしょうか。

細川　実はそこが難しくて、予防は性交渉を行う年齢の、例えば若い女性であれば、性交渉後に１錠、ST合剤をのむということが推奨されています。あとは、かなりの頻度で繰り返す場合は、ある程度の期間ずっと抗菌薬を連続的にのんでおく。例えば、ST合剤を１日１錠で、24時間間隔でずっとのんでおく。あるいは、第一世代のセファロスポリンの経口薬、セファレキシンなどを１日１回１錠を続けてのんでおくということで発症が予防できるとされています。

池脇　限られた症例ではそういう持続的に使う方法もあるということですね。

最後に、膀胱炎の症状がないけれども、検尿してみると潜血が出る。あるいは白血球、蛋白が出る。こういう場合に治療すべきかどうか。これはどうでしょう。

細川　無症候性の細菌尿と申しまして、これは一般的には治療の対象にはいたしません。治療の対象にすべき無症候性細菌尿が２つあります。一つは妊婦の方です。妊婦さんの無症候性細菌尿は治療すべきとされています。もう一つは、泌尿器科系の手術をする前の無症候性細菌尿は治療すべきとされています。

池脇　症状がないのに薬を出して耐性菌をつくるのを気にしているということですね。

細川　おっしゃるとおりです。

池脇　妊婦の場合、一般の先生方は薬を出すのは抵抗があると思うのですけれども、一般的にどういう薬を出したらいいのでしょう。

細川　妊婦さんはβラクタム薬が一般的には安全とされていますので、第一世代のセフェム、セファレキシンのような薬が第一選択になると思います。

池脇　ありがとうございました。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。

※第58巻６月号をお届けいたします。

※〔DOCTOR-SALON〕欄には、10篇を収録いたしました。

※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待」シリーズの第２回目として、４篇を収録いたしました。

※〔海外文献紹介〕欄には、喘息・糖尿病・動脈硬化の３篇を収録いたしました。

※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅱ）

降圧薬導入時期と一次選択薬の使い分け

新小山市民病院病院長
島　田　和　幸
（聞き手　大西　真）

大西　島田先生、降圧薬導入時期と一次選択薬の使い分けということでお話をうかがいます。

まず降圧剤の導入時期ですが、これを決める血圧のレベルというのはどのように考えたらよいでしょうか。

島田　端的に言って、血圧の薬を開始する血圧レベルというのは140/90㎜Hgというふうにまず考えていただいてけっこうです。以前はもっと高い血圧のレベルだったのですけれども、最近は140/90㎜Hgというのが一応のレベルになっています。

もう一つ考慮すべきことは年齢があります。特に高齢者の場合には、例えば75歳とか80歳以上という後期高齢者の場合には血圧開始レベルがもう少し緩くてもいい。すなわち、140㎜Hgよりもちょっと高い150㎜Hgとか、そのぐらいの血圧までは治療を控えて、非薬物治療といいますか、そういうものを行ってもいいのではないかと思います。

もう一つ、今度はもっと低い値で血圧の治療を開始しないといけない病態はないのかというと、実は糖尿病とか、あるいは蛋白尿がある腎疾患の方などは、140/90㎜Hgよりももっと低いレベルで降圧薬を開始してもいいのではないかという考え方です。ですから、糖尿病とか蛋白尿がある腎疾患の方は130/80㎜Hgよりも上であれば、たとえ140/90㎜Hg未満であっても降圧薬治療を開始してもいい。そう考えてもらってけっこうです。

ただし、どの場合にも生活習慣の改善といいますか、これはまずやっていかないといけない。血圧のレベルが低ければ、低いというのは例えば140㎜Hg台、150㎜Hg台というような人の場合には十分に生活習慣の改善を行ってからやる。160㎜Hg以上とか180㎜Hgぐらいになりますと、なかなか生活習慣だけでは改善できないですので、わりと早い時期に薬としての治療を開始してもいいのではないかと思います。

大西　先生は生活習慣のアドバイスを、どのように具体的にされています

か。

島田　今最も大事なのは減塩だと思います。これは日本人のいわばアキレス腱といいますか、非常に食生活上、今、ベストセラーになったり、様々な減塩のブームになっていますので、この動きをぜひ日本人の生活スタイルの中に取り入れるチャンスだと思います。

２つ目には運動です。運動をしなくなると、どうしても人間の体は血圧上昇、様々な不調をきたすことが起こりますので、減塩と運動が一番重要だと思います。

中高年、中年ぐらいの方に関しては肥満です。

大西　やせれば下がるということですね。

島田　この３つ、これが一番重要です。そのうえでの降圧薬ということだと思います。

大西　先ほどのように、糖尿病があるかないかや年齢のこと、あとは蛋白尿のことなど、そういうことを評価してちょっと階層化して、どのレベルにするかを決めていくということでよいですね。

島田　そういうことです。まさにそのとおりです。

大西　それでは次に、いろいろな薬が出ていますけれども、第一選択はどのように選んだらよいでしょうか。

島田　これはその患者さんの、先ほど少し分析した背景によって違うのです。もし血圧だけが高いといったようなケースの場合には、今までは５つの種類、すなわち利尿薬、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、β遮断薬、その中から選んでという話だったのですけれども、だんだんその中から、β遮断薬は少し影が薄くなるといいますか、そんな状況になっていまして、あとの残りの４つの中から選択するというかたちになっています。

これは覚えやすいのは、AをACE阻害薬とARB、CをCa拮抗薬、CaのCです。Dが利尿薬、diureticsのD。ですから、AもしくはC、もしくはDというのを第一選択薬にする。あまりリスクのない、通常の血圧だけが高い場合にはそういうかたちが第一選択薬でいいと思います。

もし何らかの病態が加わっている場合、これはそれぞれその病態に適した第一選択薬があるのです。先ほどのβ遮断薬などはそういう意味では第一選択薬になり得なかったのですけれども、例えば心疾患のある方は、虚血性疾患でも、あるいは心不全でも、不整脈でも、β遮断薬は非常にいい適応になりますし、糖尿病とか蛋白尿のある腎臓病とか、こういう場合はACE阻害薬とかARBがどうしても第一選択薬になるわけです。

ですから、それぞれの病態に合わせて適した薬剤があるという、そういう病態を合併している高血圧はその薬剤

を使うということです。

大西　特別な合併がない、最初のお話の場合、A、C、Dはどれを選択してもよいのでしょうか。

島田　どれもいいです。ただ、ガイドライン上、少し違いはあるのですけれども、一般的にA、すなわちRA系阻害薬、ARBとかACE阻害薬は、年齢からいくと、高齢者は降圧度に関して若年者に比べると少し劣る可能性があるのです。ですから、年齢を見て、若い方の場合にはA系統、高齢者の方の場合にはCまたはD。

もちろん、CとDを若い方に使っていけないということは全然ないのですけれども、少しそういう使い分けをしてもいいのではないかと思います。

大西　利尿薬というのは昔からありますけれども、現在でも重要な降圧薬というふうに位置づけてよいのでしょうか。

島田　はい。ところが、リアルワールドでは、重要であるにもかかわらず、あまり使われていないということがどの統計を見てもあるのです。ですので、現在は少量利尿薬という話になっていますので、従来の利尿薬の半量を使って行う。

利尿薬の場合は、例えばARBと一緒に併用するとか、あるいはCa拮抗薬との併用でも非常に効果があります。そういう降圧薬は単剤だけでなかなかコントロールができないというもう一つ別のファクターがあるのです。

ですので、この３剤をうまく使い分けるというのが高血圧を治療する一つのコツではないかと思います。

大西　次に、降圧療法が不十分な場合の対応をおうかがいしたいのですが、不十分だという判断はどういう時点でしたらよいでしょうか。

島田　降圧目標というものがあります。降圧目標に達するためには、少なくとも月の単位、２～３カ月の単位を見てみて、やはり下がらないということであれば、どちらかというと、増量するか、他の薬を併用するか、２つの方法があるのですけれども、降圧度を高めるためには増量よりも併用のほうがいいのです。ですから、薬の量を倍量するよりも、同じ量で他の種類の薬を付け加える。

例えば、先ほどのAとCとDをそれぞれ使っていれば、AならばCもしくはD、CならばAもしくはDというふうに２つにするのです。それが２剤併用ということで、そういうかたちで降圧目標に向かっていくというのが一番やりやすいと思います。

大西　併用のコツや、こういうものを併用したほうがいいというものはあるのでしょうか。病態にもよるのかもしれませんけれども。

島田　先ほど私が述べたA＋Dとか、A＋Cとかいうのは非常に降圧度がいいということは確かめられていますし、

C＋D、すなわちCa拮抗薬＋利尿薬も、これは現在あまり使われていないのですけれども、実は日本で行われた臨床試験でけっこういい成績が出ているのです。ですので、利尿薬を用いる場合にはやはり食塩感受性、少し食塩の摂取が多い方だとか、あるいは腎疾患や心不全だとかいった傾向が少し見えるような方は利尿薬を併用したらいいですし、Ca拮抗薬は動脈硬化が進行した方によく効くのです。ですので、そういう使い分けをするというのが一つのコツではないかと思います。

大西　最近は少し利尿薬を入れた合剤など、いろいろ出ていますが、合剤もうまく使っていけばよいのでしょうか。

島田　まさにそのためにつくったようなものなのです。要するに、降圧目標に達するためにどうしても併用療法にいかざるを得ない。では配合剤にしようではないかと、そういう概念でできた薬です。

大西　それも積極的に現場で使っていってよいのでしょうか。

島田　いいと思います。

大西　例えば、ある単剤で効かない場合も、ちょっと利尿薬を配合したような薬を使うと降圧が得られるということもあるということですね。

島田　はい。時には下がり過ぎる場合もありますので、変更したときはよく注意する必要があると思います。

大西　下がり過ぎはどのあたりのレベルを注意したらよいでしょうか。

島田　一つは症状です。症状がなければ、たとえ120㎜Hg程度でも全然かまいません。ですので、一般的に症状がなくて下がり過ぎのラインというのはだいたい110㎜Hgとか115㎜Hgとか、そうなりますと「ちょっと下がっているね」というふうに言ってもいいのではないかと思います。

大西　ありがとうございました。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅱ）

病態別降圧目標と降圧薬併用療法

新小山市民病院病院長
島　田　和　幸
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高血圧の病態別の降圧目標、それから血圧を下げるための降圧薬の併用療法ということでお話をうかがいます。

まず、降圧目標をどのように考えたらいいのでしょうか。

島田　高血圧の治療で、一つのルールといいますか、定理といいますか、the lower the betterという概念があります。すなわち、血圧が上がると直線的にリスクも上昇する。したがって、その逆を考えると、下げれば下げるほどリスクが下がるという考え方です。様々な臨床試験を解析いたしますと、確かにそういうふうな、血圧を下げるだけそれだけ、特に脳卒中とか、そういった心血管疾患の発症率が下がるということがあります。

では、どんどん下げようといっても、ゼロになってしまえば元も子もないわけですので、どこかに降圧目標といいますか、これ以下に下げると悪いぞというものがあるはずなのですけれども、まだはっきりわかっていないというのが現状ではないかと思います。したがいまして、降圧目標はとりあえず高血圧の基準である140/90㎜Hgを下回ることというのが一番の鉄則ではないかと思うのです。

齊藤　先ほどの低ければ低いほどよいというのは、疫学で多数の患者さんを見ると、そういうことがはっきり出てくるということなのでしょうか。

島田　そうだと思います。

齊藤　ただ、血圧を低くコントロールする群と通常のコントロール群で分けて臨床試験をやると、必ずしも低いほうがよいという結果が出せないということですか。

島田　おっしゃるとおりです。今までそういう降圧目標自体を検証した臨床試験で、しっかりと差のついた試験は実はありません。ですので、そういう意味で最近は降圧目標、あとでお話が出てくるかもしれませんけれども、一部のハイリスクのような状態ではより厳格にという基準をつくっておいたのですけれども、ガイドラインによっ

てはそれをいわば後退するようなかたちで降圧目標を引き上げたというガイドラインもありますので、その辺は今考え方が少し変化している時代だと思います。

齊藤　まずは140/90㎜Hg未満ということですね。場合によっては、あまりにも下がり過ぎると結果が悪い患者さんもいるかもしれないということですね。

島田　現実に血圧が下がり過ぎて、すごく具合が悪くなる人もいるのは間違いないです。それをいわばガイドライン的に、それが120㎜Hgなのか、110㎜Hgなのかとかいうことが、いえないということだと思うのです。

齊藤　下がったために具合が悪いのか、具合が悪いために下がってしまったのかみたいな、因果関係の逆転という話もありますね。

島田　そういうことです。もともと心血管疾患がすでに相当進行しているような方の場合は血圧がそれほど上がりませんので、血圧がすごく下がった人から疾患が発症してくる。何も治療で下げて、そのために悪くなったのではなしに、もともと下がっているから悪かったのだという考え方が必ずあるわけです。そのどちらかが判別しにくいので、現在、はっきりとしたいわゆる閾値といいますか、それが110㎜Hgなのか、105㎜Hgなのかという部分が出せない状況だということだと思うのです。

齊藤　降圧目標もなかなか難しいわけですが、高血圧患者さんによっては、今の140/90㎜Hg未満よりも高めでもいい場合と、逆に少し低めのほうがいいのではないかというのがありますけれども、それはどうでしょうか。

島田　高めでいいというケースは確かにありまして、一つは高齢者です。特に高齢者も後期高齢というか、75歳とか80歳以上の方に関しては150㎜Hgとか、160㎜Hgになるとちょっと高いということなので、せめて150㎜Hg未満に下げるようにしたらどうかという考え方があります。もちろん病態によって、すごく脳血管障害の進行している、動脈硬化が強くきている、脳血管の狭窄が高度の方は、血圧を140㎜Hgとかにこだわらずに、その人の症状に応じて、その人に合わせた血圧の基準を決めるというのが日常の臨床では非常に重要なことだと思います。

齊藤　そういった場合には140/90㎜Hgにこだわらず、少し緩めでよい。逆に、少し強めに下げる、これはどういった場合があるでしょうか。

島田　今一番はっきりしているのは、糖尿病が一番大きなターゲットだと思うのです。もう一つはCKDといわれる蛋白尿とかそういう状況が出ている。この２つは、糖尿病もしくは蛋白尿を有している腎臓病の患者さんに関しては、やはりより下げたほうがいいので

はないか。これは臨床試験でも現れていまして、特に脳卒中が回避できる。あるいは、蛋白尿の場合には腎症への進展が抑制されるといったような知見が得られていますので、その分、糖尿病とか蛋白尿の患者さんは140/90㎜Hgより低い値を目指すということも悪くはないことだと思います。

齊藤　日本ではまだ脳卒中のほうが心筋梗塞よりは多いということで今のような考えが出てくるということもあるのでしょうか。

島田　まだガイドラインは確定はしていないですけれども、JSH2014ガイドラインではおそらく、例えば欧米ではすでに糖尿病はかつての130/80㎜Hgというよりも140/90㎜Hgに上げているガイドラインもあるのです。あるいは、140/85㎜Hgとか。しかし、日本ではより厳格なラインを維持するという方向になるのではないかと予想します。

齊藤　そういった血圧値に向かって患者さんの血圧を下げるわけです。場合によっては併用療法が必要になるということですけれども、どういった併用がまずはお勧めでしょうか。

島田　一番代表的な併用は、A、C、Dという言い方をしますけれども、AというのはARBもしくはACE阻害薬です。CはCa拮抗薬、Dは利尿薬です。この３つをそれぞれ、A＋C、C＋D、A＋Dといったようなかたちで使うという併用が一般的です。プラスそれを３剤併用する、３系統一緒に併用する、そういう併用のパターンが一番好まれると思います。

齊藤　そうしますと、血圧がある程度最初から高い患者さんの場合には、場合によっては併用でスタートすることもありうるということでしょうか。

島田　２剤併用は決して悪くない、むしろ勧められるべきことだと思うのです。例えば、収縮期が160㎜Hg以上。ただし、配合剤は保険診療上も最初から使うなということになっているのです。調節してから配合剤にしましょうというかたちですので、そういう意味でも２剤の併用は非常にいいのですけれども、配合剤は２剤の併用パターンが決まってから配合剤に変える。そういう診療の方針でいいのではないかと思います。

齊藤　今、A、C、Dが出ましたけれども、AがARBあるいはACE阻害薬、CがCa拮抗薬、Dが利尿薬ということで、A＋CあるいはA＋Dがまずは代表なのでしょうか。

島田　それが一番だと思います。ただし、C＋D、これもけっこう臨床試験上はいい成績を残しているのです。日本で行われた臨床試験で、Ca拮抗薬との併用では利尿薬がARBとの併用に優るとも劣らないような成績がありましたので、皆さん、現実にはA＋Cが一番多いわけですけれども、次にA＋DあるいはC＋Dも様々な、例えば利尿

薬を使う場合には少し体液過剰型、Ca拮抗薬を使う場合にはかなり動脈硬化が進行しているといったようなケースの場合にそれぞれ選択する、そういう大ざっぱな使い分けがあると思います。

齊藤　３通りの２種類の併用があるということですね。

島田　そうですね。

齊藤　それで先ほどの140/90㎜Hgに達すればよいわけですが、そうでない場合には３者の併用ということになりますか。

島田　そういうことです。特に、３剤以上併用しないといけないような方の場合は必ず利尿薬を用いるというのが重要だと思います。それでもだめな場合には、例えばβ遮断薬とかα遮断薬とか、あるいは場合によっては抗アルドステロン薬、それらを追加する、そういう手順になるのではないかと思います。

齊藤　そういった中で、配合剤はどうでしょうか。

島田　まず２剤で調整してから、この人はこの組み合わせでいいということがわかってから配合剤に切り替える、そういうかたちがいいの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。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅱ）

高齢者高血圧治療の注意点

大阪大学老年・腎臓内科教授
楽　木　宏　実
（聞き手　大西　真）

大西　高齢者高血圧治療の注意点ということでお話をうかがいたいと思います。

まず初めに、高齢者の方の高血圧の特徴から教えていただけますか。

楽木　一番特徴的なことといいますと、血圧の収縮期が高い、拡張期は低いというパターンの方が多い。いわゆる収縮期高血圧の人が多いということ。それから、血圧の変動性が非常に大きいということで、測るたびに違うという方がいらっしゃいますので、診断に際しても本当に高血圧かどうかということに関して、治療が必要なものかどうかということで、繰り返し測定する必要がある。あるいは、家庭血圧も参考にしながら診断をしていく必要があるといったところが特徴になるかと思います。

大西　診断のお話が少し出ましたけれども、そのあたりに関してもう少し詳しく教えていただけますか。

楽木　診断に際しましては、基本的に140/90㎜Hg以上を高血圧とするといったことはほかの集団と同じなのですけれども、今申し上げましたように、血圧の変動性に注意して、繰り返しの測定が必要である。もちろん、二次性高血圧ということもあり得ますので、特に腎血管性高血圧であるとか原発性アルドステロン症、こういうものに注意が必要です。

薬剤誘発性の高血圧というものもけっこうあります。もともと腎障害があるような方での非ステロイド性の消炎鎮痛薬で起こる高血圧であるとか、これは降圧薬をのんでいる人の中で降圧薬の効果が弱まるといったこともあります。あと、漢方薬等に含まれている甘草という成分が偽アルドステロン症を発症させるといったこともあります。こういうところに注意をしながら診断する必要があります。

もう一つ大事な点が、血圧だけではなくて、その人の全身状態を知って治療をするべきであるといったところで、例えば心房細動のあるような患者さんの場合、抗血栓薬が必須になってくる

と思いますけれども、そういう薬剤をのまれている方の高血圧というのは、しっかりと下げておかないと脳出血の危険を増すといったことがありますし、高齢者で増えてきます大動脈弁の狭窄症とか、こういうものに対して血圧を下げているだけでは対応できない。動脈瘤もそうですし、いろいろな治療適応が変わってくる病態がありますので、そういうことも含めて高血圧という病態と合併している病態をしっかりと診断していくことが必要であるということになります。

大西　次に、具体的に高血圧治療の治療対象と具体的な降圧目標、そのあたりを詳しく教えていただけますか。

楽木　治療対象ということに関しまして、従来140/90㎜Hgを超えれば高血圧であるから治療対象となる、これは基本的には変わらないのですけれども、高齢者の中で全身状態が非常に悪い人というのが出てまいります。全身状態が特に悪い方というのは、例えば6ｍの歩行も十分にできないような方というのは血圧がむしろ高い人のほうが、つまり140㎜Hgを超えている人たちのほうが、心血管疾患の予後であったり、生命予後がいいというデータがあります。こういう虚弱と呼び習わしているような患者さんに対して、一律に血圧を下げることがいいのかどうかといったデータはどこにもありませんし、もちろん150㎜Hg、160㎜Hgを超えていれば治療すべきであろうというのが心不全の予防という観点からも大事だと思いますけれども、140㎜Hg台の血圧に対する介入というものは本当に必要かどうかわからないので、しっかりと全身状態を見極めながら介入していただきたいと思います。

大西　それでは、実際、高血圧のある高齢者の方の治療で、一般的に生活習慣の修正ということをよく言われますが、お年寄りの方もそのあたりはある程度ご指導されるのでしょうか。

楽木　基本的には減塩というものは非常に重要であり、運動療法等も大事ですし、節酒というものも必要になってくると思いますけれども、例えば減塩をあまり厳しく言うことによって食事量が減ってしまう方がいらっしゃいます。そういう人の場合には、それによって栄養状態が悪くなって、むしろ全身状態が悪くなる可能性もありますので、注意が必要ですし、全身的な脱水ということにも陥りやすいといったこともありますので、その人の日常の生活習慣の状態をよく勘案して指導していくべきであろうと思います。

一律に6ｇ未満を目指すといったことで、それだけを強く言うよりも、できない理由、あるいはすることによって生じる本人への負担等も考えてあげる必要がある。特に独居老人等ですと、自分で食事をつくっているといったことがあるかもわかりませんけれども、

自分でちゃんと食事の中で塩分を管理できる方もいらっしゃれば、それが難しい方もいらっしゃると思います。そういうところへの注意も必要になるかと思います。

大西　それでは次に、実際、高血圧の薬をどのように選択したらいいか、そのあたりのコツのようなものを教えていただけますでしょうか。

楽木　基本的には、どのような降圧薬であっても血圧が下がればいいということを基本に考えていただいたらいいわけですけれども、一部、例えばβ遮断薬ですけれども、徐脈になりやすいという高齢者が増えてまいりますので、注意が必要であるということになります。そういう副作用をあまり気遣わなくていい薬剤というのがCa拮抗薬であり、ACE阻害薬あるいはARB。また少量の利尿薬というものも、第一選択薬として使うことに対していろいろなお考えがあると思いますけれども、エビデンスとしては非常にいいというのがありますし、併用薬として非常に優れるというものもあります。こういう薬剤の中から選んでいただくのが使いやすいのではないかと思います。

大西　お年寄りの場合はあまりたくさん薬を増やせないということもあるのかと思いますけれども、そのあたりはどのようにしていったらよろしいでしょうか。

楽木　高血圧の薬にかぎらず、多剤服用されている方が多いということになります。その中で、せめて血圧の薬でもできるだけ数を少なくしたいというのがありますけれども、Ca拮抗薬もARB等も１剤ぐらいでしっかりと下がる方もいらっしゃいます。２剤必要になった場合には、最近は配合剤もありますので、そういうものを使うことによって血圧をしっかり下げていただければいいかと思います。

大西　そのほか、ご高齢の方の特殊性に基づく何か注意すべき点がありましたら、教えていただけますか。

楽木　非常に大事なポイントとして、認知機能の低下の方がおられますので、そういう方に対して一律の処方というよりは、薬剤の数を減らすということだけではなくて、服薬アドヒアランスがあまりよくないと思われるような場合、つまり血圧のコントロールがなかなかうまくつかないとか、最近血圧のコントロールが悪くなってきたといった場合には、アドヒアランスをしっかり確認して、必要であれば介護者等への注意や手助けをいただくということも必要になるかもしれません。

薬を一包化するといったこともごく一般的に行われていると思いますけれども、一包化に加えまして、服薬カレンダーであるとかピルケースなどを使うことも非常に有用ではないかと思います。

大西　工夫が必要な場合があるとい

うことですね。

楽木　そうですね。

大西　先ほど心房細動の話題が出ましたけれども、何らかの合併症をお持ちのご高齢の方に対する注意点はありますか。

楽木　基本的には140/90㎜Hg未満を目指すという降圧治療をするわけですけれども、例えば糖尿病を合併していて降圧目標が130㎜Hg未満であった場合に、どちらをとるのですかという質問をよく受けます。従来の考え方ですと、より低いほうがいいという言い方をしていたのですけれども、最近の知見を見ておりますと、高齢者の場合、いろいろな負担がありますので、まずは高いほうの目標にしっかりと到達する。そのうえで、認容性を確認しながら低いほうを目指すといったことがいいのではないかと考えます。

特に海外のガイドライン等ですと、最近、80歳以上に対して150㎜Hg未満というような降圧目標を設定しているものがあります。日本のガイドラインも今改訂しているところでして、そういうことを勘案して今行っておりますけれども、150㎜Hg未満と130㎜Hg未満では随分と乖離がありますので、まず150㎜Hg未満を達成した人でも、病態に応じてしっかりと血圧を下げる方向へ向かって可能な範囲で下げていく。ただ、その下げることによる予後の改善効果というのはまだ明確ではないといったことも知っておくことが必要かと思います。

一点、先ほどいたしました心房細動の話ですけれども、抗血栓薬をのまれている方に関しては血圧が低いほうがいい。特に、130㎜Hgを切ったほうがいいという一部のデータがありますので、しっかりと下げることをできるだけ目指していただきたいと思います。

大西　病態に応じていろいろ目標を決めていくということですね。

楽木　そうですね。

大西　場合によっては、下げ過ぎもよくない場合もあるわけですね。

楽木　下げ過ぎということに関しまして、J型現象ということがよくいわれますけれども、前向きの研究でJ型現象を明確に示したものはありません。大事なことは、その人の病態の中で、血圧を下げてその本人のほかの疾患が出てくる可能性、特に今いわれているのは不整脈や心筋梗塞等の誘発というものがありうるかもしれない。これは冠動脈狭窄のきつい人かもしれないということがいわれておりますので、降圧治療中にもし虚血性の変化を心電図等で認めるとか、あるいは訴えがあるような場合にはしっかりと検査をして治療目標を再設定するといったことも必要かと思います。

大西　ありがとうございました。

高血圧診療ガイドラインとJSH2014への期待（Ⅱ）

肥満・脂質異常症・高尿酸血症を合併する高血圧の管理

東京大学分子循環代謝病学講座長（特任准教授）
安　東　克　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　代謝異常、特に肥満、脂質異常症、高尿酸血症、そういったものを合併する高血圧患者さんの管理ということで、お話をうかがいます。

これら代謝異常がある患者さん、高血圧で相当多いと思うのですけれども、生活習慣の指導についてどのようにしたらよいでしょうか。

安東　いずれの病態でも、一番かかわりがあると考えられるのは肥満ですので、まず患者さんに減量していただくことが重要だと思います。減量は、カロリー制限と運動の２つがありますけれども、大切なことは、特に太っている方はいきなり目標体重の体格指数25kg/㎡未満を目指さなくて、４～５kgやせれば、ある程度代謝異常も血圧も改善しますので、ゆっくりと減量していくようにします。急に減量すると、有害事象が出ることもありますので。

それぞれの併存疾患ごとでは、さらに以下のようなことに注意します。コレステロールが高い方は、コレステロールの多い卵などの食品、あるいは飽和脂肪酸の多い食品は控えていただきます。あと、中性脂肪の高い方でお酒をたくさん飲んでいる方は節酒していただく。高尿酸血症や痛風の方はお肉とかレバーなどのプリン体の多い食品や甘いものを控えていただいく。まずはこのような生活習慣修正を行い、経過を見るということだと思います。

齊藤　食事と運動が基本と。食事の中で少し個別に注意していただくところがあるということですね。

安東　はい。

齊藤　減塩は、どうでしょうか。

安東　特に肥満を合併している方は血圧の食塩感受性が亢進しているという報告もありますので、減塩も重要です。しかし、減量と減塩の両方を行うのは負担がかかり過ぎるかもしれません。まず体重を減らすことを基本にして、余裕がある方は減塩もやっていただくということでいいのではないかと思います。

齊藤　体重４～５kg、あるいは５％ぐらい減らすということですが、どう

いった運動を勧められますか。

安東　運動は、いわゆる有酸素運動がいいといわれています。運動をあまりなさっていない方はできれば少し早足で“歩く”ことを勧めています。筋肉がつくと安静時でも代謝が亢進しますので、有酸素運動を中心にしていただいて、筋力をつけるレジスタンス運動もできれば組み合わせてやっていただくのがいいと思います。

齊藤　血圧が十分下がらない場合は薬による治療ということですけれども、まず肥満患者さんはいかがでしょうか。

安東　肥満患者さんの場合は、血圧だけではなくて、ほかの代謝系の異常を合併する確率が高いので、やはりメタボリックな異常も改善する可能性がある、例えばインスリン抵抗性を改善することが報告されている薬を選択するのが妥当ではないかと思います。そうしますと、レニン・アンジオテンシン系を抑制するARBとかACE阻害薬がまず選択肢にあがってきます。

メタボリックな異常を改善するということが知られている降圧薬として、ほかにα遮断薬があるのですけれども、α遮断薬は患者さんによって、血圧がよく下がる人と降圧効果の弱い人がいますので、α遮断薬は二次に用いる薬と考えたほうがいいかもしれません。

齊藤　インスリン抵抗性を意識するということですが、そういった中で利尿薬の位置づけはどうでしょうか。

安東　利尿薬に関しましては、メタボリックな異常に対してよくないという報告がありますけれども、量が少ない場合にはそれほど影響しないことも確認されています。さらに、ACE阻害薬とかARBで降圧が不十分な人は利尿薬を加えると著明に血圧が下がることが報告されています。二次薬として追加してみるのはいいと思います。ただ、利尿薬の反応というのは個人差がけっこう大きく、必ずメタボリックな異常が悪くならないかを調べていただいて、量を調節してください。

齊藤　少量ということで、基本的には半錠ということでいいのでしょうか。

安東　そうですね。半錠からスタートしてください。場合によっては半錠でも多すぎるような患者さんもまれにいますので、そのときはさらにその半分ぐらいにしてください。合剤に使われている利尿薬がだいたい半錠ぐらいです。合剤でちょっとメタボな異常が出てきた方は、分けて、利尿薬はさらに少量にされるべきです。

齊藤　肥満があるとインスリン抵抗性ということで糖代謝異常にもなりやすいので、その辺も注意点ということでしょうか。

安東　そうですね。糖代謝異常のある方では注意が必要です。そういう意味では、β遮断薬も慎重に使うべきです。

齊藤　少しオーバーラップするかも

しれませんけれども、脂質異常症の患者さんはいかがでしょうか。

安東　脂質異常症の患者さんに関しては、脂質によい影響があるか影響しない薬剤としては、レニン・アンジオテンシン系抑制薬であるACE阻害薬やARBがいい選択肢になると思います。Ca拮抗薬も脂質代謝には影響しない降圧薬です。併用では、この２つの組み合わせがいいと思います。利尿薬に関しましては、少量であれば大丈夫だという報告がありますので、レニン・アンジオテンシン系抑制薬やCa拮抗薬に併用することも可能です。β遮断薬は中性脂肪等を上げますので、高中性脂肪血症の患者さんには向いていないと思います。

齊藤　LDLコレステロールが高い患者さんと中性脂肪の高い患者さんで使い分けもあるということでしょうか。

安東　どちらかというと、LDLコレステロールを上げるのは利尿薬、中性脂肪に関してはβ遮断薬といわれていますので、患者さんによって選んで使ってみてください。

齊藤　Ca拮抗薬とスタチンの合剤も市販されていますが、そういったものはどういう位置づけなのですか。

安東　選択肢としてはいいと思います。特に医療経済的には、いい選択肢ですね。

齊藤　高尿酸血症もしばしば高血圧患者さんは伴いますが、これに関してはいかがでしょうか。

安東　高尿酸血症の場合は、血清尿酸値７mg/dℓぐらいで生活習慣の修正を考えていただいて、８mg/dℓを超えた場合には抗高尿酸血症薬を投与します。降圧薬に関しては、ACE阻害薬やCa拮抗薬がいいと思います。ARBも全体としては影響がないといわれているのですけれども、特にARBの中でロサルタンはURAT-１という腎臓において尿酸の再吸収をするポンプを抑えるということが明らかにされており、通常量で0.7mg/dℓぐらい血清尿酸値を下げると報告されています。

齊藤　尿酸を下げる降圧薬としてはロサルタンということですね。

安東　そうですね。

齊藤　あまり変化させないものがあるということですね。逆に増やすものとしては利尿薬ですが、これはいかがでしょうか。

安東　利尿薬に関しましては、脂質代謝や糖代謝に関しましては少量だと動かないという報告がありますけれども、尿酸に関しては少量でも少し上がります。そういう意味では、利尿薬が尿酸を上げるというのはカリウムを下げる作用と同じで、薬剤の本質的な薬理作用にかかわっているところがあり、慎重に用いたほうがいいと思います。

齊藤　先ほど尿酸が７mg/dℓで生活習慣注意、８mg/dℓで薬治療、利尿薬を使用中で尿酸が上がっていった場合

の注意点、対策はどうでしょうか。

安東　患者さんにもよると思いますけれども、利尿薬がそれほど効いていない場合には薬を入れ替えるという選択肢があると思います。しかし、利尿薬が非常によく効く患者さんは利尿薬を減量して用いる方向で検討していただきたいと思います。降圧は保たれたまま尿酸値が改善することもあります。しかし、尿酸値の上昇をコントロールできないのであれば、抗高尿酸血症薬を加えてください。

もう一つは、通常、高血圧で使っているサイアザイド利尿薬や腎臓が悪くなったときに使うループ利尿薬は血清尿酸値を上げるのですが、カリウム保持性の利尿薬はあまり上げないので、サイアザイドなどの利尿薬を減らして、カリウム保持性利尿薬を組み合わせで使ってみたり、あるいは場合によっては入れ替えて使ってみるという選択肢もあります。

齊藤　代謝異常を伴う患者さんは、通常の何もない患者さんよりは検査の頻度を多くしたほうがいいのでしょうか。

安東　そうですね。特に薬剤の変更や投与量の増量・減量のときには、代謝系の指標、糖代謝、脂質代謝、尿酸などを必ずチェックしていただいて、それに応じて治療を考えていただくのが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。