椎骨脳底動脈循環不全（VBI）

東京都済生会中央病院院長
高　木　　誠
（聞き手　池脇克則）

椎骨脳底動脈循環不全（VBI）の診断と治療についてご教示ください。
当方耳鼻科で、めまいを診ていますが、確信を持ってVBIの診断ができず、いつも除外判断的になっています。また、ケタスの適応効果についてもご教示ください。

＜北海道開業医＞

池脇　高木先生、めまいは、外来も含めて、よく遭遇する自覚症状で、いわゆる耳鼻科的な末梢性のめまいなのか、あるいは中枢性なのか。これでけっこうお困りだということで、めまいの診断は難しいのでしょうか。

高木　めまいの診断というのはすごく難しいですね。特に、めまいの症状だけで、それがいわゆる内耳性の末梢性のめまいなのか、あるいは今日のテーマのVBIも含めた中枢性のめまいなのかというのは、なかなか難しいです。一般には、回転性のめまいは末梢性で、非回転性は中枢性といいますけれども、例外はいくらでもあるので、なかなかそれだけでは難しいところです。

池脇　めまいだけというよりも、随伴する症状も含めて診断すると思うのですけれども、質問の先生は耳鼻科という立場ですから、いわゆる内耳障害、蝸牛症状を伴うような疾患の診断ということにはとても慣れておられる。その先生が「なかなか難しい」とおっしゃると、これは症状がきちっとそろっているめまいは多くないということなのでしょうか。

高木　典型的な内耳性のめまいというのは診断はそう難しくないと思うのです。というのは、回転性のめまいで、それに例えば耳鳴りとか難聴、そういう内耳の症状を伴って、それ以外にあまり症状がないという場合には内耳性ということがいえると思うのですけれども、逆に中枢性とはっきりいえるの

は、めまいに加えて、脳幹とか小脳、そういう中枢性のほかの症状、例えばよくあるのは構音障害であるとか、物が二重に見える複視があるとか、片麻痺を伴うとか、感覚の異常を伴うとか、めまいプラス中枢性の、特にfocal sign、局在徴候を伴っている場合には中枢性といっていいと思うのですが、そのどちらでもないような場合が非常に難しいところです。

池脇　質問のVBI、椎骨脳底動脈循環不全、循環不全ということですから、これは脳梗塞というよりも、いわゆるTIAというふうに考えてよろしいですか。

高木　これも定義が難しいところなのですが、一般に椎骨脳底動脈循環不全というのは椎骨脳底動脈系のTIA、一過性脳虚血発作のことを指すというふうに考えています。昔から特に、めまいを繰り返すような病態の方によくこういう病名がつけられると思います。

池脇　そうすると、外来で診るという状況を考えますと、患者さんはおそらくその場ではすでにめまいはおさまっている。話としてめまいだということで、そのあたりからどういうふうにして症状を評価するのでしょうか。

高木　先生がおっしゃったように、TIAというのは診察に来られたときには症状がないので、基本的には病歴をよく聞いて、症状の起こり方であるとか、どういう症状を伴っているかとか、先ほどお話ししたような末梢性、中枢性を区別するような手がかりがあるかどうかというところを聞くところが一つ大事なところだと思います。

もう一つ大事なことは、椎骨脳底動脈循環不全というのは、椎骨脳底動脈の血流不全ですから、ほとんどが動脈硬化、アテローム硬化がベースにあるわけです。そういう血管障害のリスクを持っておられる方かどうか。もちろん、年齢もそうですし、高血圧とか糖尿病とか脂質異常とか、そういう血管障害のリスクをいろいろ持っていらっしゃる方、あるいはほかに冠動脈疾患とか末梢動脈疾患とかを合併しておられる方、そういう場合には血管障害がベースにある可能性が高いので、リスクファクターをちゃんと聞いておくことも大事だと思います。

池脇　教科書的には、椎骨動脈は横突起の間を抜けているので、頸椎の過伸展ですとか、ねじるですとか、そういった動きでめまいが誘発される。実際そうなのでしょうか。

高木　それは確かにそうなのですけれども、言われているほどあるものではないのです。ただ、椎骨動脈というのはかなり左右差があります。太いほう、細いほうがあって、特に太い、優位な椎骨動脈が首を回転したときにつぶれるようなかたちで血流が途絶えてしまうと、首を曲げるとすごいめまいがするというふうに訴えられる方がい

ますけれども、脊椎の異常によって起こるめまいは、言われているより実際には少ないと思います。

池脇　動脈硬化のリスクを抱えている患者さんのVBIをまず念頭に置くということですね。

高木　はい。

池脇　診断という意味では、めまい、あるいはそれ以外の症状で、この疾患には特徴があるのでしょうか。

高木　先ほどお話ししたような脳幹とか小脳の症状を伴うことが多いと思いますので、一番頻度が高いのは構音障害だと思います。それから運動障害、感覚障害、それから失調症といいますが、少しふらつきがあるとか、バランスが悪くなるとか、そういうものがめまいと同時にあるということかと思います。

池脇　これは重症な例かもしれませんけれども、意識障害、失神という中の鑑別診断には入ってきますか。

高木　いわゆる意識喪失ということには普通はならないと思います。意識は比較的保たれていて、めまいが起こってくる。目の前が暗くなって倒れるようなめまい、失神型のめまいということは少ないと思います。

池脇　では、どういうふうにして診断していくのでしょうか。

高木　一番確実なのは椎骨脳底動脈の血流を悪くするような血管病変があるかどうかということだと思いますので、私が外来でまず選択するのはMRIです。特に、MRAです。椎骨動脈、脳底動脈、これはMRAは造影剤を使わなくても非常にきれいに見えますので、椎骨動脈、脳底動脈が全く動脈硬化もなくて問題ない場合には、椎骨脳底動脈循環不全はかなり否定的だと思います。

池脇　もしそれで疑わしい、画像の程度にもよるかもしれませんけれども、それが確かに血流障害を起こしているというのは、これはまた別な検査なのでしょうか。

高木　MRAで少なくとも50％以上のそういう狭窄性の病変があるというのがはっきり見つかれば、症状とその部位が合えば、かなり確率は高いと思います。脳幹、小脳の場合にはSPECTとか、脳の血流の検査というのはあまり精度が高くないので、大脳の頸動脈系に比べると血流の評価はなかなか難しいですね。

池脇　そうすると、MRAである程度の診断をつける、治療をするかどうかも含めてということですね。

高木　はい。

池脇　治療に関して、ケタス、これはアレルギーあるいは脳血流の改善という薬効がついている薬ですけれども、そういった薬も含めて、内科的な標準的治療はどうなっているのでしょうか。

高木　まず一番は、ベースは血管障害で狭窄性の病変があることが多いの

で、やはり抗血栓療法です。特に第一選択は抗血小板薬だと思います。いま、日本でこの目的で使われている抗血小板薬はアスピリンとクロピドグレル、シロスタゾールの３種類だと思いますけれども、その辺の抗血小板薬を選択することが一番です。

お尋ねのケタスというのは脳循環改善薬で、脳の血流改善作用はありますけれども、抗血小板作用は比較的弱いです。でも、再発の予防効果も多少あるといわれているので、日本のガイドラインではBで推奨されています。抗血小板薬がAとすると、グレードBの推奨なので、治療の選択肢の一つではあると思いますけれども、まずは先ほどの３つの抗血小板薬の中から何かを選択する治療が必要だと思います。

池脇　私はそれほど症例は経験ないのですけれども、そういう診断で抗血小板薬を投与されると、症状の起こり方も軽減する方はいらっしゃいますか。

高木　抗血小板薬を投与すると、その後すぐおさまってしまう方もいらっしゃいます。ただ、ベースに血流が非常に悪くなっていて、血行力学的なメカニズムが強い方ですと、なかなかそれだけではおさまらないこともありますので、内科的な治療をやってもどうしてもおさまらないという場合には外科的な治療を何か選択するということもあります。

池脇　外科とおっしゃいますと、血管内治療と外科と両方という意味でしょうか。

高木　そうですね。最近は血管内治療でPTAをやるとか、あるいはステントを入れるとかいうことが行われていますけれども、椎骨脳底動脈は血管内治療のリスクも高いところなので、評価は必ずしも定まってはいないと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

心臓再同期療法

筑波大学循環器内科教授
青　沼　和　隆
（聞き手　池脇克則）

心臓再同期療法についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　最近は高齢者が多くなって、入退院を繰り返す高齢者の心不全の方も当然多くなってきました。いろいろな薬を出すけれども、なかなかコントロールできないという意味での薬剤抵抗性の患者さん、あるいは重度の心不全の患者さんに対してペースメーカー治療、心臓再同期療法ということに関して先生にお聞きします。これはどういう治療なのでしょうか。

青沼　この治療は、先生がおっしゃったように、心臓再同期療法といいますけれども、英語で言いますと、cardiac resynchronization therapy、略してCRTといいます。これは読んで字のごとく、心臓の非同期性に対して同期性を高めるという治療なわけです。末期の心不全あるいは薬物抵抗性の心不全という症例の多くは、心臓が非常に大きくなっています。特に左心室が大きくなっています。左心室の心内膜側にある伝導系に左脚というものがありますが、左心室が大きくなるだけで、左脚の伝導が悪くなってきます。左室の電気の伝導性が悪くなることで左脚ブロックが心不全に合併してくることが非常に多くなってきます。左脚ブロックになると、左心室の伝導パターンが非常に悪くなりますので、左心室の収縮が同期できなくなってきます。これをdesynchrony、非同期というふうにいっているのですけれども、その非同期が出てくると、ますます心機能が悪くなってきて、薬物も効かない、ネガティブなジレンマが起こってきて心不全によって死に至るということが末期心不全では多く認められます。

池脇　心不全というと、pump failureと一言で言いますけれども、そういうポンプ作用と。

青沼　電気作用ですね。

池脇　いかにシンクロして、きちんと足並みをそろえて収縮するか、そこが心不全ではちょっとばらばらになってしまう。それを、簡単に言いますと、きちっと足並みがそろうようにペースメーカーで治療するということですか。

青沼　そうです。

池脇　日本ではいつから導入されているのでしょうか。

青沼　2004年から導入されています。

池脇　導入されて10年。この治療はどういう患者さんに対して適応があるのでしょうか。

青沼　日本では現在、器械自身の植え込みが5,000～6,000例ぐらい行われていると考えられています。先生がおっしゃいましたように、左心室の電気的な伝導遅延が心不全の進行によって起こってくる、あるいは伝導遅延によって心不全が悪化するというような症例に対して、左心室の側壁、電気的に興奮が一番遅れたところをペースメーカーによって刺激して、心臓の電気的な遅延を統一させて、resynchronization、すなわち同期をかけるという治療です。

普通のペースメーカーは、だいたい右心室と右心房というところに１本ずつ電極を入れて打つのですけれども、それをもう１本、冠静脈洞というところから左心室の側壁にある冠静脈、cardiac veinの分枝ですが、そちらのほうに１本、余分なリードを入れて、計３本で心臓を同期させようという治療です。

池脇　そうすると、心臓のポンプ作用の中核は左心室ですので、左心室を刺激することによってずれが出ないようにするという治療で、繰り返しになりますけれども、こういう治療が必要だというと、当然進行した心不全の患者さんということになりますか。

青沼　はい。適応に関しては、NYHA（New York Heart Association）分類のⅢ～Ⅳ度という高度の心不全であって、左心室の駆出率が35％未満という症例を適応にしています。特に、先ほどからお話しさせていただいていますように、電気的な伝導遅延の存在が、indicationに対して非常に重要ですので、QRS幅がガイドラインでは欧米では130msec以上、日本では120msec以上というものを採用しています。

池脇　そうすると、適応に関しては、心電図のQRS幅でおっしゃいましたけれども、心臓超音波の検査ですとか、そういったものはそういう適応を考えるときには使用されないのでしょうか。

青沼　まず第一義的に心電図で、先生がおっしゃったように、QRS幅でチェックをして引っかけます。それでスクリーニングをかけるのですけれども、QRS幅だけでは不十分ですので、症例によっては心エコーを使いまして、心臓の中隔側、心室中隔と左心室の側壁の収縮の遅れ、あるいは収縮の非同期

性を客観的に見ます。そういうときには、特殊なエコー、例えばティッシュドプラーというエコー、もしくは最近ではスペックロトラッキング法という非常に先端的な手法で非同期を見ることで、適応を決めるということがなされています。

池脇　治療成績、有効性、これはどういう状況なのでしょうか。

青沼　QRS幅で今ほとんどのデータが分類されておりまして、QRS幅が150msec以上あるような症例はだいたい８割あるいは９割、効果があると考えていただいてよろしいと思います。120～150msec、この中程度のQRS幅の延長がある症例では効果のない症例も約３～４割ぐらいあると考えられます。ただ、効果のある症例が約６～７割ぐらいはありますので、そういう症例があれば、ぜひ専門医のほうにお送りいただければよろしいと思っております。

池脇　心不全も、虚血をベースにした心不全と非虚血、これはどちらに適応があるのでしょうか。

青沼　いろいろな研究がなされているのですけれども、日本における研究でも非虚血性の心筋症、いわゆる拡張型心筋症の症例のほうが効果が高いと考えられています。心筋梗塞ですと、心臓の筋肉が壊死しているところが広い場合は効果が低くなることもあります。ただし、虚血性の心筋症であっても効果が十分にある症例もたくさんありますので、それはやはり専門医のほうで検討したほうがよろしいと考えます。

池脇　きちんと適応を考えて、専門の施設に送って治療するということで、できるだけ有効率を上げるということになるかと思うのですけれども、これはどこにリードを置くか、いかに有効な場所に置けるか、そのあたりは専門的な技量が必要となるのでしょうか。

青沼　一つは、先生がおっしゃるような専門的なテクニックが重要にはなっています。それ以外に患者さんの解剖学的な問題があります。すべての症例が例えば側壁に十分なリードを入れるような枝があるわけではないということがありますので、解剖学的な制限というものもあります。そういう２つを加味して、治療に関しては専門家、よく治療をなさっていらっしゃる先生のほうが十分な治療効果があると考えていただいてもよろしいと思います。

池脇　簡単にまとめますと、心不全の程度がⅢ～Ⅳ度で、心電図でQRS幅が120msec以上、左脚ブロックパターンの場合にはこういった治療があるということで専門医にコンサルトする価値があるということですね。

青沼　そうだと思います。

池脇　心不全の方の場合には重篤な不整脈が予後の規定因子の一つということで、それを除細動するのも一緒に

合わせてやるような、そういうデバイスもあるのですか。

青沼　CRTPとCRTDというものがあります。CRTDというのは、先生が今おっしゃったような、心不全の患者さんというのは心不全で亡くなるだけではなくて、突然死、いわゆる心室細動で亡くなる方が半分ぐらいいらっしゃいますので、そういう方に関しては一次予防としてCRTDという除細動機能のついた治療を行うことも多々あります。

池脇　これはホルター心電図や本人の自覚症状で、CRTDのほうがいいかどうか、検討されるわけですか。

青沼　インディケーションとしては、先生がおっしゃったように、心室頻拍の既往がある、あるいはホルター心電図で心室頻拍が認められるというものはCRTDの適応になりますし、あるいは突然死のハイリスクであれば、心室プログラム刺激、電気制御を行って、心室細動あるいは心室頻拍が誘発されやすいかどうかというものを見て機種を選定するということを行っているということです。

池脇　最近はとことん待って行うのではなくて、比較的早めにこういった治療をするという動きもあるというふうに聞きましたけれども、どうなのでしょう。

青沼　最近、アメリカでは2013年のガイドラインで出ましたけれども、NYHAのⅠもしくはⅡで左室機能が非常に悪くて左脚ブロックのある症例は適応になっていますので、今後、日本でもそういう方向に進んでいくと思っています。

池脇　そういう症例は、今お聞きの先生方もお持ちの可能性がありますね。

青沼　そうですね。先に治療しておくと予後が非常にいいというデータが出ていますので、あまり待たずに治療を行うことがよろしいのではないかと考えられています。

池脇　ありがとうございました。

高血圧治療

日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科准教授
阿　部　雅　紀
（聞き手　池脇克則）

高血圧治療についてご教示ください。
1．血圧・拡張期血圧上昇の機序
2．悪性高血圧（拡張期130㎜Hg↑）の機序と治療法
3．収縮期血圧は正常で拡張期血圧が異常に高い機序と治療法
＜岡山県開業医＞

池脇　阿部先生、高血圧に関する質問は比較的いただくのですけれども、今回の質問は、基本的に血圧の規定因子というのでしょうか、どうして上昇するのか。そういう意味では、非常に重要な質問をいただいていまして、そのあたりに関してお聞きします。まず血圧・拡張期血圧が上昇する機序は何でしょうかということです。いかがでしょうか。

阿部　まず、日本人は塩分摂取量が非常に多い民族であるということが知られています。収縮期血圧、拡張期血圧の両者が上昇する機序としましては、やはり塩分摂取量の過多、そして食塩感受性、あるいはレニン・アンジオテンシン系の亢進、交感神経活性の亢進、最近では肥満、メタボリックシンドローム、あるいは社会的なストレス、そういったことが血圧上昇の機序としては考えられています。

さらに、サーカディアンリズムや慢性炎症、インスリン抵抗性なども血圧上昇の原因として考えられています。こういったものが最終的には複合的に関与して血圧上昇にかかわっていると考えられています。

池脇　生理学の本を開きますと、血圧というのは心拍出量、末梢血管の抵抗、これで規定されると書いてありますけれども、それも含めて、あるいは塩分の摂取量ということから血液量の問題、そういったいろいろな要因によって、結果的に血圧が上昇するという

ふうに考えてよろしいですか。

阿部　食生活を含めた生活習慣が近年大きく欧米化してきていますので、そういった点も血圧上昇に関しては非常に重要なところだと思います。

池脇　日本食は基本的には健康的な食事なのですけれども、１点、塩分に関しては諸外国に比べると摂取量が多い。最近、少なくなっていると思いますけれども、今どのくらいなのでしょうか。

阿部　現在、日本人の塩分摂取量に関しましては、１日あたり11gぐらいといわれています。

池脇　もちろん高血圧の人に関してはもっと制限することになりますけれども、一般の方たちにこの11gというのはどうなのでしょうか。先生から見て適正なのでしょうか。

阿部　欧米に比べても多いことが指摘されていますので、まずは９gを目指していただいて、もしすでに高血圧の状態の方であれば６gを目指していただくことが推奨されています。

池脇　質問の先生は、血圧、収縮期と拡張期、基本的には両方とも同じように動くことが多いとは思うのですけれども、拡張期の血圧が上がる。場合によっては、収縮期は正常だけれども、拡張期が上がるという患者さんは、どうしてそうなるのかという質問なのですけれども、これに関してはいかがでしょう。

阿部　通常、拡張期血圧が90㎜Hg以上の場合を拡張期高血圧、あるいは孤立性拡張期高血圧と呼んでいます。通常、拡張期は心臓が拡張して動脈へ血液を送り出す準備段階ですので、血管にかかる圧力は最も低い状態です。つまり、心臓に一番負荷がかかっていなくて、かつ血管にかかっている圧力が一番低いときの血圧ということになるので、この時点で数値が高いということは、血管に余分な強い圧力がかかっていますので、これは異常な状態ということになります。

この機序ですが、太い血管は比較的弾力性がある、やわらかいわけですが、それでも末梢の細い血管は硬い状態に陥っていることが考えられます。

池脇　そうすると、拡張期とは心臓に血液がたまる段階で、その前の段階で収縮して送り出した太い血管にたまった血液を末梢に、いわゆる細い血管に送るという状況のときに、比較的太い血管は十分に伸展しているのだけれども、送り出す先の末梢の抵抗が高いために拡張期が高い。

阿部　そうですね。

池脇　そうすると、比較的大きな血管の伸長性は保たれているということなのですね。

阿部　そうですね。基本的に拡張期血圧は年齢によって変わることがないので、拡張期高血圧は60歳までの比較的若い世代に多く見られます。収縮期

血圧は年とともに上昇していきますが、拡張期高血圧の方は、最初は上昇傾向となりますが、60歳ごろから低下傾向となり、70〜80歳になるにしたがい、低下していきます。高血圧の症期の進展につれ、最初は拡張期血圧優位の高血圧になり、いずれ収縮期・拡張期の両者が上昇する高血圧へ、さらに収縮期優位の高血圧へ変遷することになります。いわゆる高血圧の初期段階と考えてよいと思われます。

池脇　若い方でも、例えば肥満の方に多いとか、何かそういった傾向はあるのでしょうか。

阿部　原因としては、肥満あるいはメタボリックシンドローム、運動不足、大量の飲酒、あるいは喫煙、そういった生活習慣が主な原因と考えられています。若年者の場合、二次性高血圧も念頭に置く必要があります。

池脇　そういう背景があれば、改善できるような背景、例えば喫煙でしたら禁煙、運動不足でしたら運動ということで、そういったところから治療介入が始まると思うのですけれども、それでもなかなか改善しない、薬物を使うということになると、こういう場合にはどういう薬になりますか。

阿部　拡張期だけが高い高血圧患者さんの予後はどうかという点ですが、2000年に日本の大迫研究の結果が報告されていまして、当時は拡張期のみの高血圧は心血管イベントに影響しないという結果でした。しかしその後、フィンランドから家庭血圧を指標としたFinn-home studyや、中国で行われた疫学研究の結果から、収縮期高血圧、あるいは収縮期・拡張期の両者とも高い高血圧、そういった患者さんほどではないものの、拡張期高血圧の方もやはり予後が悪いということが報告されてきています。

そして、介入研究の一つとして、PROGRESS試験というものがあります。拡張期のみの高血圧患者さんに治療介入を行うことで、プラセボと比較して心血管イベントが抑制できるかどうかを見たサブ解析の結果があります。この試験での拡張期高血圧の患者さんの介入前のベースラインの血圧は132/93㎜Hg、収縮期は132㎜Hgということで、それほど高くはないのですが、そういった患者さんにも降圧治療を行うことで心血管イベントが抑制されているということが報告されていますので、まず最初に行っていただきたいのは生活習慣の改善というところになると思います。それでも下がらないようでしたら薬物介入を考慮するということになります。

池脇　これは末梢の血管抵抗が増大しているということであれば、それを解除するということになると、Ca拮抗薬のような血管拡張薬がよいのでしょうか。

阿部　患者さんの病態に応じて、レ

ニン・アンジオテンシン系が亢進しているような方であればRAS阻害薬も有効と思われますし、あるいは食塩感受性の高い患者さんであれば利尿薬も有効になってくると思います。

池脇　もう１点、質問がありまして、悪性高血圧に関して機序と治療ということですけれども、ごく簡単に説明をお願いします。

阿部　通常、悪性高血圧というものは、拡張期血圧が120～130㎜Hg以上で、かつ腎機能障害が急速に進行する病態で、そのほかの臓器障害として、心不全、高血圧脳症、脳出血などを発症する予後不良の病態と考えられていました。血圧上昇の原因が何であっても、長期間、高度な高血圧状態が持続すると陥りやすい病態です。以前は無治療で経過されていた本態性高血圧がこの悪性高血圧の原因としては多かったのですけれども、最近では治療がだいぶ普及されてきましたので、二次性高血圧が原因となっていることが多いと考えられています。

池脇　そうすると、原因に関しては以前よりも二次性の原因が多くなってきた。ただ、いずれにしても、すぐに治療を始めないといけない病態ということで、治療法に関してはいかがでしょう。

阿部　原則、入院していただきまして、降圧薬の持続静脈内投与を行います。通常、高血圧の病歴が長い患者さんが多いため、急速な降圧は重要臓器の虚血をきたすリスクを伴いますので、段階的にまずは最初の24時間で拡張期血圧を110～100㎜Hgぐらいまで下げ、緩徐な降圧を心がけるということが治療のポイントになってきます。

池脇　まず、ある程度の降圧をしたあとに、何が原因かという病態の解明、そして場合によっては根本治療という流れになるということですね。

阿部　そうですね。

池脇　どうもありがとうございました。

片頭痛治療

埼玉精神神経センター埼玉国際頭痛センター長
坂　井　文　彦
（聞き手　山内俊一）

片頭痛治療薬についてご教示ください。

トリプタン、カルシウム拮抗薬、NSAIDsは効果があり適応となり、また2010年からバルプロ酸が予防薬として使用されるのも、てんかん薬が適応であるのも理解できますが、高血圧薬のカンデサルタンやACEIが効果があるその作用機序について教えてください。さらにベラパミルが効果があると聞きましたが、高血圧症に合併する頭痛であるから、血圧を下げて二次的に頭痛に効果を発揮しているとはいえないでしょうか。うつ病の頭痛なら、抗うつ薬は効果がありますが、片頭痛治療薬として抗うつ薬を列挙されるとますますわからなくなります。

＜京都府勤務医＞

山内　坂井先生、まず、片頭痛のスタンダードな導入としてはトリプタンと考えてよろしいわけですね。

坂井　片頭痛というのは時々来る頭痛ということで、来たときにトリプタン系の発作を抑えるような薬で何とかなれば、ご自身でコントロールできるということになります。

山内　有用性についてはかなり評価の高い薬と私は認識しているのですが、一方では非常に高価な薬ですし、使い方を十二分に我々が理解していると思えないところもありますので、まずこのあたりからお聞きします。トリプタンが無効なケース、これは片頭痛を誤診したと考えてよいのでしょうか。

坂井　片頭痛にトリプタンが効かない例というのはもちろん報告されていまして、遺伝子レベルでそういった効かないような片頭痛があるのだということがいわれています。けれども、多くの場合は片頭痛かどうかという問題と、片頭痛が始まるメカニズムに効く薬ですから、片頭痛が始まってなるべ

く早めに、タイミングよくのんでいただけるような指導ができたかどうかということも効果に随分大きく影響します。そう考えて、頭痛のダイヤリーを書いてもらいながら、患者さんに自分の片頭痛がどれかということをわかっていただいて、そしてトリプタン系の薬を使うと、ずっと効果的ということがあります。

山内　これは早く使ったほうがいい、例えば前兆があったあたりで使ったほうがいい薬と見てよいわけですね。

坂井　片頭痛は前兆がある場合と、ない場合がありますけれども、ない場合は、頭痛が始まっていくメカニズムにトリプタンということなので、早めがいいのです。前兆がある場合は、前兆のメカニズムと頭痛のメカニズムは別になっていて、リンクはもちろんされるわけですけれども、前兆のときに使ってもあまり効果がないということはエビデンスとして出ています。ですから、前兆が終わって、頭痛が始まったころ、なるべく早く。中には前兆だけという方もけっこうおられますので、頭痛がないのにトリプタンを使って頭痛が来なかったといって喜んでも仕方がないということもあるわけです。

山内　なかなか難しいですね。いずれにしても、タイミングをうまくはかって使うと、なかなかの特効薬と見ていいわけですね。

坂井　そうですね。これは上手に使わないといけないということだと思います。

山内　普通、頭痛といいますと、よくロキソニンのようなNSAIDsが使われることが多いのですが、この位置づけはどうでしょうか。

坂井　片頭痛というのは、三叉神経から血管を拡張させるようなCGRPをはじめとしたいろいろな物質が出て起きるわけですけれども、その広がった血管からいろいろなものがしみ出て、それが血管の回りに炎症を起こす。その炎症が広がっていく。そこには消炎鎮痛薬でいいわけです。ですから、トリプタンを使って、ちょっとしてNSAIDs、理論的にはそうなのですけれども、実際には両方一緒に使ってもいいことが多いといわれています。

山内　併用もありということですね。

坂井　併用ありでいいと思います。

山内　次に、トリプタンが有効だったら片頭痛と決めつけてしまってよろしいのでしょうか。

坂井　何だかわからないときにはこれをのんで効いたら片頭痛だよということもよく言われるのですけれども、そういった診断的治療というのはなるべく避けるようにしています。というのは、トリプタンもメカニズムからいって似たような病態のものには効いてしまうのです。例えば、髄膜炎などもけっこう血管周囲の炎症が神経原性の炎症、片頭痛のメカニズムに似た部分

もありますので、髄膜炎にも効いてしまうということになります。効果は少しで全部ではないですが、そうすると誤診を起こしかねないことになります。トリプタンが効いたからということはちょっと置いておいて、片頭痛の診断をまずきちんとしようということになるかと思います。

山内　片頭痛といいますと、吐くとか、あるいは拍動性の痛みなどが特徴的ですが、例えば緊張型の頭痛、これとかなり紛らわしいものもある印象もあります。さらに少し特徴的なものはあるのでしょうか。

坂井　外来を受診される頭痛の、いわゆる慢性頭痛の方で一番多いのは片頭痛と緊張型頭痛です。これを識別するのは、一番は体を動かしてどうか。動くと、おじぎでもいいのですけれども、特におじぎなどをしますと脳の静脈圧が上がります。運動でもそうです。そうすると、脳の静脈圧が上がることによって脳の血管が広がる。そうすれば片頭痛がひどくなるということで、動くと辛いのが片頭痛。それに対して緊張型頭痛の場合は、筋肉の硬さ、緊張から来ることが多いものですから、かえって動くとほぐれて紛れるということがありうるので、「動いてどうですか」ということですね。

あとは、うるさいとか、まぶしいというのが片頭痛の特徴でもあるので、「できるだけ静かな暗い部屋でじっとしているほうがいいような頭痛ですか」というような、そんな問いかけですね。基本は動くとひどくなるかどうかということが大事だと思います。

山内　さて、薬に関して次のステップになってくるのは、トリプタンが効かないケースのときにどうするかということですが、いっぱいありますが、一般医家が使いやすいものとして、次に選ぶ薬は何でしょうか。

坂井　予防薬ですね。トリプタンがなかなか効果がない、あるいは効果があっても頻度が非常に多いときに予防薬を使いたい。脳自身の痛み調節系がちゃんと働いていない場合が一番扱いにくい片頭痛です。痛み調節系、痛みの番人みたいなのはセロトニンなのです。そのセロトニンを活性化する。セロトニンをちょっと増やす。

一番我々が使いやすいのは三環系抗うつ薬といわれるアミトリプチリン、これも一番小さな10mgを半分にして、ほんの少しセロトニンのレベルを上げるということが痛み調節系を活性化します。ですから、４錠、６錠とたくさんのんで、セロトニンがうんと上がって、これがうつのセンサーに効くということとは全く別のアプローチだということを患者さんにもご説明します。副作用も少ない予防法です。

山内　少量を使うのがむしろコツだということですね。

坂井　おっしゃるとおりです。少量

を使うほうが、多く使うより片頭痛のコントロールとしては役に立つ。少量でも、緑内障などがある人の場合は副作用に注意したほうがいいのですが、使いやすい薬だと思います。

山内　抗うつ薬になりますと、最近はSSIR、SNIRですが、これはどうですか。

坂井　これはセロトニンを増加させ過ぎるといいますか、抗うつ薬としてはいいのでしょうけれども。そうすると、低用量で役に立つ慢性疼痛緩和作用というのが減ってしまうという逆のエビデンスがあるぐらいですから、普通は使わないのです。

山内　そのあたりの次の薬剤、これはどうなるのでしょう。

坂井　いろいろな新薬も今開発途中のものがありますけれども、現在、我々が使えるものとしては、Ca拮抗薬の中でもロメリジンといわれる薬で、これはよく使われます。Ca拮抗薬の中で唯一血管を広げない、脳血液関門を通って脳に行く、そして脳の細胞膜のCaチャンネルをコントロールして、片頭痛発作を予防します。それは使いやすい薬になります。

山内　どちらかというと、降圧薬よりはそちらのほうに少し特化してもいいぐらいの薬かもしれませんね。

坂井　そうですね。

山内　質問の中にもあるのですが、ベラパミルも比較的使われるような気がするのですが。

坂井　ベラパミルは特に群発頭痛に使われるのですけれども、そのメカニズムはあまりはっきりわかっていません。

山内　あと、降圧薬でARBあるいはACEの一部が使われているケースもあるようですが、このあたりは。

坂井　それほどの効果ではないのですけれども、血圧の高い方に片頭痛があった場合は使いやすいということで、50％ぐらい効果があるというエビデンスがありますので、使う価値はあると思います。

山内　最後に、バルプロ酸、てんかん薬、これはなかなか一般には使いにくい薬なのですが、このあたりはどうでしょうか。

坂井　これもどうしても治りにくいようなときには使います。女性で妊娠可能な方の場合は十分な注意が必要ですけれども、そうでない場合は少量のバルプロ酸を使うのは役に立つことが少なくないと思います。

山内　これも少量が肝なのですね。

坂井　そうですね。

山内　ありがとうございました。

不眠症治療薬の使い分け

日本大学精神医学系主任教授
内　山　　真
（聞き手　池脇克則）

不眠症治療薬の使い分けについてご教示ください。
不眠症に悩む患者さんは多いのですが、どのように使い分ければよいか、製剤ごとの特徴や副作用などをご教示ください。

＜愛知県開業医＞

池脇　内山先生、つい最近、厚生労働省が「健康づくりのための睡眠指針2014」というものを出しましたけれども、この検討会で先生が座長をされていたということで、まずこの睡眠指針について、簡単に教えてください。

内山　「健康日本21」という健康づくり活動を国が主導してやっています。これに関して睡眠のあり方を示して、健康づくりに役立ててもらおうということで作成しました。一般の方々に向けて出したもので、生活習慣について、あるいはいろいろな睡眠の問題についての対処、こういったことをまとめたものです。

池脇　幅広く、若者、仕事をする年代、リタイアされた熟年の方ということで、年をとるごとにだんだんと必要な適正な睡眠時間というのは短くなるのですね。

内山　そのとおりです。11年前にも一度出したのですけれども、この11年の間にわかってきたことは、年齢によって睡眠というのは随分変わってくるということ。もう一つは、年代あるいは働き方、こういったことによって睡眠について抱えている問題も随分変わってくるということでした。このためそれぞれ年代あるいは生活の状況に応じて、どういったアドバイスが役に立つかというものをよく検討してパッケージとしてお示しすることを心がけました。

池脇　以前にも先生にお話をうかがったときに、そろそろ眠くなったというときに寝床に入るのですよと。そう

いう意味では、この指針の中で、寝床に入ってメールとかゲームをしてはいけませんというのも、先生の意見が出ているような気がしますけれども。

内山　子どもたちは特に、夜更かしが慢性化することによって睡眠が夜型になって、戻せなくなったりします。ただ、子どもが親の言うことをきかなくなって、夜更かしするようになるのは、成長していって親から独立していく第一歩でもあって、これは最近に始まったことではないので、きちんと親御さんがしつけをするのがまず第一と思います。メールとか携帯電話だけが悪いわけではなくて、しつけをしていないと、子どもはそういうふうになってしまうということが大切なポイントではないかと思います。

池脇　よい睡眠というのは生活習慣病の予防にもつながるということで、いろいろな意味でよい睡眠というのが大事なのだということを教えていただきましたけれども、それがうまく取れていない方に対して治療をどうしたらいいのだろうということです。不眠だからといって、すべての方に薬を出すというわけではないのですね。

内山　まず最初に、なぜ眠れないのかということについてちょっと考えていただいたほうがいいかと思います。床に入って眠れない理由で、頻度的に多いのは体に異常感覚がある場合、例えば足がむずむずしたりとか、暑かったり、動かさずにいられない、こういったものではレストレスレッグス症候群が特徴的です。これは眠らせる薬を出してもだめで、異常な感覚を抑えてあげるような治療がまず第一歩になります。睡眠時無呼吸症候群でも不眠を起こしてくる場合があって、これは息が止まって眠れないわけですから、息が止まらないようにしてあげるのが一番の不眠対策。あるいは、眠っていると不随意運動が起こって、足がピクンと動いて目が覚めてしまう人もいますが、こういった場合も不随意運動を抑えてあげるほうが、ただ睡眠薬で眠らせるよりいいわけです。幾つかこういった睡眠を妨害するような体の問題がないかをまず確かめることが第一歩になります。

池脇　とても大事ですね。それを調べていただいて、そういったものがないというところで、さあ次に睡眠薬ということになるかと思うのですけれども、どういうふうにして使っていくのか。使い分けということなのですが、どうでしょう。

内山　まず一般的には、今、日本で出ている薬はベンゾジアゼピン受容体作動薬、これはちょっと混乱するのですが、化学構造からはベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系と分けて呼ぶこともありますが、いずれも、ベンゾジアゼピン受容体に作用してGABAの作用を増強する薬剤ですので、ベン

ゾジアゼピン受容体作動薬とまとめます。もう一つ、現在は１種類だけしかないのですが、メラトニン受容体作動薬といって、GABA系と関係なく、体内時計に働きかけて睡眠をもたらすような薬です。

池脇　いわゆる生理的な睡眠というものがメラトニン受容体作動薬の特徴といっていいのでしょうか。

内山　そうですね。脳の活動を抑えつけないようなかたちで働くため、自然な睡眠というか、眠る前に起こる体の変化をまずつくってやって、そこから眠りを誘うという薬かと思います。

池脇　私からすると、いっぱいあるなという感じがするのですけれども、ベンゾジアゼピンか、非ベンゾジアゼピンか。あとは、半減期が短いか、長いか。そういったものをどういうふうに判断して患者さんに使っていったらいいのでしょう。

内山　患者さんに、「何時間眠れていますか」とお聞きすると、４時間とか３時間とか、いろいろおっしゃいますが、まずは何時に寝床について、何時に起床しているかということをよく聞いて、この時間を現実的に眠ることのできる時間に調整してあげることが大事です。

不眠症が起こってくると、患者さんは眠れないのを補おうとして、だんだん長く床にいるようになります。そうすると、ますます睡眠が浅くなってくるのです。ですから、患者さんが不眠になる前の生活パターンに戻してあげる。つまり、床に入ってから起きるまでを７時間ぐらいにしてあげて、そのうえで薬を出す。でないと、例えば９時に寝て、８時まで寝床にいる患者さんにいくら薬を出しても、これは眠れてすっきりする感じは絶対に得られません。せめて11時ごろまで起きていてもらって、６時には起きないといけないと思わせます。生活の指導をしながら、これに合った睡眠薬を出すのが大事です。

そういう意味で、通常の不眠症でしたら、うんと長い作用時間の薬はあまり必要がなくて、大方、超短時間あるいは短時間、この辺でおそらく中途覚醒の部分もカバーできてしまう場合が多いのです。寝床で横になっている時間をきちんと適正化してあげること、つまり就床時刻と起床時刻を適正化して寝床で横になっている時間を７時間前後にしてあげることがまず第一になるかと思います。

池脇　確かに先生たちがお出しになった「健康づくりのための睡眠指針2014」を見ると、65歳の方は６時間ですから、そんなに長い作用の薬はいらないということですね。

内山　そうですね。正味がそのくらいになればいいので、ある程度生活のパターンを指導してあげながら薬を出すことをまず第一歩としていただけれ

ばいいかと思います。

池脇　最近は、先生方が診られる患者さんで認知症の方も増えているのではないかと思うのですけれども、そういう方に対しては何か留意点が必要でしょうか。

内山　認知症の方に特別気をつけなければいけないものは何かというと、けっこう軽い作用の、あるいは副作用が軽いといわれているベンゾジアゼピン受容体作動薬、特に非ベンゾジアゼピン系の薬であっても、ねぼけみたいなことを起こすことがあるのです。

これは一つには、お酒でいうと悪酔いにあたるようなものでしょうか。普通は飲むことによって鎮静化されて少し眠りやすくなるのに、イライラしたり脱抑制を起こし、動き回ってしまったりする副作用があるからです。お酒もGABA系に作用しますが、こうした点ではベンゾジアゼピン受容体作動薬はちょっと似ています。こういったことがあると介護者の方にとっても、ご本人にとってもたいへんなので、認知症のある方にはこういう副作用がない薬ということで、メラトニン受容体作動薬のほうが圧倒的に有利と思います。まずはこれからスタートするのが大切かと思います。

池脇　細かいことで確認ですけれども、超短時間作用型という中には、いわゆるベンゾジアゼピンと非ベンゾジアゼピンの２種類があるように思うのですけれども、違いはあるのでしょうか。

内山　非ベンゾジアゼピンといわれているものは、抗不安作用と筋肉を弛緩させる作用が少なくなっている。ベンゾジアゼピン受容体作動薬というのは安全で、いい薬なのですけれども、脱力作用があるので夜中に目が覚めたりすると転んだりする。こういう脱力作用を弱めたものが非ベンゾジアゼピン系といっている薬です。ですから、こちらのほうが脱力や転倒の危険性は少ないと考えられていますが、抗不安作用がちょっと弱いので、不安でピリピリしているような患者さん、こだわりの強い患者さんには、むしろ従来からあるベンゾジアゼピン系のほうがよく効く、そんな選択になるかと思います。

池脇　そういった治療を始めて、眠れなかった患者さんが眠れるようになったということになりますと、では薬をやめられないか。これは医師も患者さんも思うことだと思うのですけれども、うまくやめていくコツを最後にお聞かせください。

内山　薬を使うようにするとだいたい７時間半とか８時間寝ている患者さんも多いのですけれども、これをもともとの体が要求している睡眠時間に適正化することが重要です。例えば、65歳で８時間眠っている患者さんがいたとします。自然な睡眠時間が６時間と

すると、１時間半か２時間分は薬で眠っていることになります。このままでは、急にやめると２時間分眠れなくなってしまいます。ですから、少し遅寝早起きにしながら寝床で過ごしている時間を適正化し７時間以下にして、不眠症になる前の睡眠時間に近づけながら徐々に減量していく。そうすると、比較的スムーズにできるかと思います。

池脇　最後に、薬物療法だけではなくて、寝床につく時間、朝きっちり起きる等の生活指導も大事ですよとおっしゃいましたけれども、そういったことに関して幾つか付け加えられることはありますか。

内山　薬を出すときには、患者さんは眠りさえすればすべてがよくなると思っていらっしゃる場合が多いのですが、まずは眠れないせいで日中調子が悪いのを治してあげるのが目的ですよということを言ってあげて、きちんと指導していきますから、一緒にこれを守っていきましょうということを確認します。何時ごろに薬をのんで、何時には床につく。休みの日も含めて何時には床から出ましょうということをきちんと患者さんとの間で話し合って、そのうえで薬を投与するのが大切かと思います。

池脇　ありがとうございました。

薬物投与における内臓機能への影響

東京薬科大学医療実務薬学准教授
竹　内　裕　紀
（聞き手　池脇克則）

薬物投与における内臓機能への影響についてご教示ください。
日常診療において、肝機能や腎機能への影響を特に注意すべき薬剤と、それらのチェック方法、そのタイミングについてご教示ください。
＜愛知県開業医＞

池脇　竹内先生、薬剤投与における内臓機能への影響を医師の立場からチェックするのは重要なことです。内臓機能、例えば肝障害、あるいは腎障害がある方に対し、我々は気をつけなければいけないのですけれども、先生は薬剤師の立場からそういったことに関してどのようにお考えでしょうか。

竹内　まず肝機能が悪いときの薬物投与という面に関しては、肝機能に応じた薬物投与量というのはなかなか設定が難しくて、医師のさじかげんでやっているのが現状だと思います。実際、マーカー、腎機能の例えばGFRとかクレアチニンクリアランスのような明確な指標もありませんので、本当に重度の肝硬変にならないと薬物の蓄積などは起こってこないということもありまして、特に臨床で投与量調節で重要になるのは腎機能が低下したときの薬物投与量ということになるかと思います。

池脇　確かに、臓器の加齢による影響などを見ますと、肝臓は高齢でも比較的機能が保たれている一方で、腎機能は影響を受けやすい。そういった意味では、薬剤投与の場合には、もちろん肝臓はどうでもいいというわけではないですけれども、やはり腎臓が重要と考えてよろしいですか。

竹内　投与量の設定といううえでは、特に腎臓は高齢になりますと年々、eGFR、クレアチニンクリアランスが低下してきますので、重要になるということになるかと思います。

池脇　質問は、ちょっと広い範囲の質問をいただいています。腎機能とい

う観点で薬物投与を考えていきたいと思うのですけれども、腎機能低下でインシデント、過量投与などのデータがあるのでしょうか。

竹内　我々のところで調査した結果によりますと、約1/4の薬剤師が腎機能低下への過量投与による副作用を経験したということがありまして、その中で約60％の薬剤師が疑義照会をし、そのうち９割は処方変更、いわゆる減量されたという現状はあります。

池脇　そうすると、薬剤師が疑義照会すると、「ああ、そうだった、腎機能障害があるから、ちょっと薬を調整しないといけないね」ということになるわけですね。

竹内　はい。そういうことになります。

池脇　薬局に患者さんが行かれて、薬剤師がどういうことをきっかけにして腎機能障害があるというところを見つけられるのでしょうか。

竹内　これは実際、難しくて、病院の場合ですと、先ほどの疑義照会の頻度が70％というデータがあるのですけれども、薬局薬剤師の場合はわずか30％ぐらいしか疑義照会ができていないということになります。これは実際、薬局では患者さんの腎機能をチェックする手段がなかなか少ないということがあります。患者さんご本人が病院、あるいは医院から検査データを持って薬局に見せていただく以外に今のところ手だてがないということがありまして、十分にできていない現状もあります。

池脇　高齢者は腎機能低下の可能性が高いですし、あるいは複数の薬を同時に投与されているため、さらに血中濃度を上げてしまうということもあります。薬剤師は高齢者に関しては、体形とか体重とか、そういった外見で判断されるのでしょうか。

竹内　高齢になれば腎機能も低下してくるというのはあるのですけれども、特にご病気の方ですと、体格が小さいということ以外に、低栄養など、非常にやせている患者さんですね。そういう方がいますと、筋肉量が少ないために、いわゆる血清クレアチニン（S-Cr）を測った場合に相当低い値が出てしまって、eGFR、クレアチニンクリアランスを算出しますと、非常にいい値として出てしまう、腎機能が過大評価をされてしまうことがあります。

池脇　そういう意味では我々も反省しないといけないのは、ただ単にS-Cr値が正常値だから大丈夫だという前に、患者さんの筋肉量とか、そういうことを考えなければいけないのですね。

竹内　はい。そういうことになります。

池脇　いろいろな薬で腎機能障害の患者さんに副作用が起こるデータがあると思うのですけれども、一般的にどういう系統の薬がそういった副作用の

報告が多いのか。そういったことに関してはどうなのでしょうか。

竹内　これも調査したことがあるのですけれども、腎排泄性の薬の中で、特に抗ウイルス薬、いわゆるアシクロビル、バラシクロビルとか、そういうものが多くあります。あとは、尿酸合成阻害薬のアロプリノールと、H_2ブロッカーのファモチジン、これが臨床では腎機能が悪いのに常用量を投与されたりしてしまいまして、過量投与による副作用が多い薬剤ということになります（**表１**）。

池脇　確認ですけれども、アロプリノール、ファモチジンは長期に投与する。一方、抗ウイルス薬、例えば単純ヘルペスで投与となると、５日ぐらいだと思うのですけれども、そういう比較的限定された投与期間でも副作用というのは出てしまうわけですね。

竹内　そうですね。やはり出てしまいます。

池脇　その点に関しては、特に先生から見て、こういった薬も注意すべきだという薬剤はほかにありますか。

竹内　腎排泄性の薬で、その他、多く処方されるニューキロノン、カマ（酸化マグネシウム）とか、フィブラート系の高脂血症薬のベザフィブラートなどがあると思います。

池脇　感冒様症状で抗菌薬も出すことがあると思うのですけれども、抗菌薬の中で腎機能に関してちょっと注意という薬はありますか。

表１　腎排泄性薬剤の例

- 抗菌薬（アミノグリコシド系、ニューキノロン、グリコペプチド系、カルバペニム系、セフェム系、ペニシリン系）
- 抗真菌薬（フルコナゾール）
- 抗ウイルス薬（デノシン、ゾビラックス）
- 強心配当体（ジゴキシン）
- 抗不整脈薬（リスモダン、アミサリン、シベノール、サンリズム）
- 抗がん薬（メトトレキサート、シスプラチン、ブレオマイシンetc.）
- H_2ブロッカー（タガメット、ガスター、ザンタック）
- 免疫抑制薬（ブレディニン）
- 抗躁薬（リーマス）
- 尿酸合成阻害薬（アロプリノール）
- 高脂血症治療薬（ベザトールSR）

竹内　抗菌薬の中ですと、一番有名なのがアミノグリコシド系と、あとバンコマイシンです。これは入院しているときに処方されるものなので、バンコマイシンは内服薬がありますけれども、内服では吸収されません。アミノグリコシドも同じなのですけれども、入院のときにはそういう注射で使われるような薬が有名かと思います。

池脇　薬の種類によっては、肝臓代謝性か、あるいは腎排泄性か、だいたい分かれているような傾向にあるように聞きましたけれども、同一の作用機序で肝臓、腎臓というふうに薬によっ

て違うといったものもあるのでしょうか。

竹内　抗不整脈薬のピルメノールは肝代謝性で、同じくピルジカイニドが腎排泄性なので、例えば入院のときにピルメノールを患者さんが持ってきて、同一の作用機序の薬にかえようとしたが、院内の採用薬がピルジカイニドしかなくて、そちらにかえてしまって、患者さんが腎機能が悪かったため、過量投与になって副作用が出たという事例はあります。

池脇　βブロッカーも同じようなケースがあるのですか。

竹内　βブロッカーのほうは、例えばカルベジロールは肝代謝性なのですけれども、アテロノールが腎排泄性でして、腎機能が低下したときにはアテロノールは投与量の減量が必要ということになります。

池脇　そうすると、そういった腎機能を配慮した投与計画というのでしょうか、投与量も含めた、こういったことに関して最後にまとめていただきたいのですけれども。

竹内　まず、ぜひやっていただきたいのは、とにかく患者さんの腎機能をS-Cr値だけでみるのではなく、必ずクレアチニンクレアランス、あるいはeGFRで出してから薬物の投与量を設定してほしいということがあります。そのとき処方中の薬の中に腎排泄性の薬剤があるか否か。腎排泄性の薬というのは、すなわち腎機能が低下したときに投与量の調節が必要な薬か否かというのを調べていただきたいと思います。これは添付文書に書いてあるものもありますし、添付文書に書いていない薬もけっこうあります。専門書、あるいはホームページにも掲載しているところがありますので、それらを参考にしていただきたいと思います(**表2**)。

そしてこれらは計算でも尿中排泄率と患者さんの腎機能から求めることもできるのですけれども、先ほど言った

表2

腎機能低下患者の薬剤投与に関する書籍

①透析患者への投薬ガイドブック
平田純生：じほう
②腎不全と薬の使い方Q&A
平田純生：じほう
③腎機能別薬剤使用マニュアル
乾　賢一 他：じほう
④腎機能低下患者への薬の使い方
富野康日己：医学書院
⑤透析室薬剤の選び方と使い方
甲田　豊 他：南江堂
⑥臨床透析増刊号「腎不全時の薬物使用」　日本メディカルセンター
⑦腎臓病薬物療法　専門・認定薬剤師テキスト　平田純生 他：じほう

腎機能低下患者の薬剤投与に関するHP

①白鷺病院HP：
透析患者に対する投薬ガイドライン
②日本腎臓病薬物療法学会：
腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧

いろいろな書籍に腎機能に応じた投与量が書かれていますので、それを参考に行っていただきたいなと思います。

池脇　腎機能の悪い方では減量をする、あるいは投与間隔を延ばすということについてはいかがでしょうか。

竹内　薬剤によって投与量の減量あるいは投与間隔の延長、どちらかにしたほうがいいものもあるのですけれども、どちらでもいいというものもありますので、それはその薬剤の血中濃度と効果と副作用の特徴に合わせてどちらかに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。

アミノインデックス

三井記念病院総合健診センター特任顧問
山　門　　實
（聞き手　山内俊一）

アミノインデックスについてご教示ください。
血中アミノ酸分析により、診断の補助やがん検診への応用等が報道やWEBサイトで取り上げられています。現状、今後の見通しを含めご教示ください。
＜大阪府開業医＞

山内　山門先生、アミノインデックスはだんだん日本でも話題になってきているところではあるのですが、まず概略として、質問にあるがん検診等々への応用が報道されているということも含めて少しご紹介願えますか。

山門　その背景といいますと、古典的にはアミノ酸というのは代謝のマーカーであるということで、多くの疾患で、特に代謝性疾患でアミノ酸の異常があるということがわかっていました。さらには、がんにおいてもアミノ酸の異常が起きていることもわかっていました。しかしながら、その当時はまだアミノ酸の測定が非常に煩雑であったということから、ある特定のアミノ酸の異常ということでとらえられていたわけです。

ところが、私たちの方法によって、アミノインデックス技術といいますけれども、健常者と疾患群、今回、がんですけれども、健常者とがんの患者さんたちのアミノ酸のプロフィールを統計学的な処理によって区別できるという技術が確立されました。アミノインデックス技術は、それによってがんの患者さんのアミノ酸のパターンと受診者の方のアミノ酸のパターンがどのくらい近いのかということで、がんのスクリーニングになるであろうと考えている次第です。

山内　アミノ酸単独ではなくて、複数のアミノ酸の変化といったものをコンピュータ的に解析して比べる。

山門　そうです。健常者と、がんの患者さんのアミノ酸をそれぞれ、私た

ちは代表的に20のアミノ酸を測りますが、それで有意差のあるアミノ酸を取り出してきます。それを統計学的に処理して、さらに健常者とがんの患者さんをより区別できるように多変量解析を用いて行うことで、一つのがんのアミノ指標式ができます。これをアミノインデックスといいます。その指標式にはそれぞれ各がんに特異的な６個のアミノ酸が使われています。

山内　現状ですと、判定基準は、正常、やや疑わしい、非常に疑わしい、そういったランキングあたりで分けられているのでしょうか。

山門　そうです。おっしゃるように、ランキングで分けています。それは、特異度80％、特異度95％で分けていまして、それをゼロから10までに数値化しまして、特異度80％までを５、特異度95％を８というふうに分けています。５未満をランクA、５～7.9までをランクB、８以上をランクCというふうに分けております。

山内　ランクCになると、かなり疑わしいと見てよろしいのでしょうが、具体的にはどの程度疑わしいのでしょうか。

山門　一般的に1,000人に１人、がんになるであろうとされています。それに対して、ランクCですと約10倍のリスクがあるということです。

山内　そうしますと、がんがあるという存在のマーカーというよりは、がんの存在リスクを強く意識したスクリーニングと見てよろしいわけですね。

山門　おっしゃるとおりです。

山内　つまりランクCになっていても、必ずしもがんがあるとは限らないということになりますね。

山門　はい。陽性的中率、難しい言葉ですけれども、がんの患者さんをがんと診断できるということは、ランクCの方では１％、がんの方が100人中１人いらっしゃるという確率です。

山内　100人に１人というと、かなり少ない印象ですが、1/100というのはこの１年間とか、あるいは一生という意味なのでしょうか。

山門　現時点では１年間ということで考えています。したがいまして、経年的にスクリーニングをお受けいただき、それが累積していきますと、10年後には1/10になっていく。

山内　かなり高いリスクということになっていきますね。

山門　そうですね。

山内　そうなるとスクリーニングとしての意義も高いかなという感じになりますが、実際、病院での経験例を少しご紹介願えますか。

山門　私どもの総合健診センターは人間ドックが中心ですので、人間ドックをお受けいただく方に同時にこの検査を当初は勧めていました。初めの１年間で約800人の方にお受けいただきましたけれども、800人の方から３人

の早期がんが見つかったということで、発見率でいうと0.38％。人間ドック学会の年間受診者、約300万人のがん発見率が0.26％くらいですので、それを上回るということで、人間ドックのように網羅的にがんを検診するというものに比べても、発見率という意味では高いというのが現状です。

山内　今、腫瘍マーカーはいっぱいありますけれども、その判明された方の腫瘍マーカーはいかがだったのでしょうか。

山門　例えば、大腸がんですと便の潜血反応、これは陰性でした。胃がんの方、これはペプチノーゲンとかヘリコバクター等々も陰性ということでした。もう一人、前立腺がんの方は、調べてみますとPSAが高かったのです。画像診断については、私たちは最終的には磁気共鳴画像で見ていきますけれども、そこで腫瘍性病変が見つかったということです。

山内　スクリーニングというのは非常に大事なのですが、がんのスクリーニングになりますと、ほかの疾患に比べてかなり重みに違いがありますので、false positive、false negative、特にfalse positive、ないのにあるとなった方などはかなり精神的に落ち込む可能性があるかもしれません。こういったあたりへの対策とか、あるいはスクリーニング全体の流れに関して、今後どういう方向に持っていこうとお考えですか。

山門　多くの検査がそうだと思いますけれども、まず受診者の方に検査の内容、どういうことをしているのか。すなわち、メリットとデメリットのお話をします。特に、今ご指摘があったように、ランクCになって、皆さん、あわててしまうわけですけれども、ランクCになっても、先ほど申しましたように、100人に１人の確率ですということをお話しして、やはり精密検査が必要であるというお話をして、精密検査を受けていただきます。

一方、そこでfalse positive、すなわちがんが見つからなかった方に関しては、これが非常に精神的に負担を与えてしまいますけれども、現在、がんが見つからなかったけれども、約10倍のリスクがあるのだということで、将来がんにならないための生活習慣の修正、例えば太っている方はやせる、喫煙している方は禁煙していただく、軽い運動をしていただく、野菜を多く取っていただくというような、今エビデンスのある、がんを予防する生活習慣を必ず指導するようにしています。

山内　ハイリスク群を予防するという意味でも、なかなかいいかなというところですね。

山門　そういうところまでいければと思っているわけです。

山内　コストや煩雑さに関しては、例えばランクCの方ですけれども、１つの異常所見に対して、対応するがん

は複数ありますね。そうしますと、これを一つひとつつぶす精密検査が必要になってくるとたいへんだなという気もしますが、これに対して先生のご意見はどうでしょうか。

山門　先ほどお話ししましたように、最終的にはスクリーニングとして用いたいと考えています。リスクのスクリーニングということですので、今の価格を考えますと、一般的ながんのスクリーニングをひと通りやる価格とほぼ同等なのです。したがって、精密検査にかかる医療費は同じだと思いますので、初期投資としては同等というふうに考えております。

山内　むしろ技術革新が進んだら安上がりかもしれないということですね。

山門　おっしゃるとおりです。測定するサンプルの数が増えれば増えるほどコストは下がっていくということです。

山内　もう一つ、よく腫瘍マーカーで出てくるのですけれども、フォローアップというものがありますね。だんだん上がってくると、これは怪しい。上がらないのだったら、あまり関係ないのではないかというのがありますが、これはいかがなのでしょう。

山門　とてもよいご指摘で、現在までに２例の胃がんが発見されていますが、経年的に見ていきますと前年度、ランクAあるいはBであったのが、次年度にはランクCになったという方の２名で、その方々から胃がんが見つかっています。やはり経年的に見ていくということも一つの重要な方策だと思っています。

山内　現時点でこれは海外ではどの程度広まっているのでしょうか。

山門　残念なことに、まだ私たちも検証していないのですけれども、おそらくアミノ酸の組成、プロフィールに人種差があるだろうというふうに考えていまして、それぞれの人種に応じたスクリーニングの指標式、アミノインデックスをつくっていかなければいけないのだろうと思います。したがって、現在は日本人に対してということになります。

山内　これは肉食の影響も受けうると見てよいのでしょうか。

山門　おっしゃるとおりです。実験的にも出ていますが、例えば前日、500gぐらいのお肉を食べますと、アミノ酸のパターンが変わってきます。

山内　そうしますと、検査の前日は肉類は少し避けたほうがよいということですね。

山門　そうですね。食べ過ぎないように。

山内　どうもありがとうございました。

手根管症候群

聖マリアンナ医科大学整形外科教授
別　府　諸　兄
（聞き手　池田志孝）

手根管症候群についてご教示ください。
血圧測定のカフの圧迫や点滴漏れなどで、手根管症候群が生じることがあるのでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

池田　まず、手根管症候群についてということですけれども、これはいったいどのような疾患でしょうか。

別府　手根管というのは、手関節の手のひら側にあります。そこに手根管というトンネルがあるのですが、そこには屈筋腱、神経と血管が通っています。そのため手根管内の圧が高まって正中神経が圧迫されることによって生じる病態です。

池田　血圧測定のカフの圧迫や点滴漏れなどで手根管症候群が生じることがあるのでしょうかという質問なのですが、これも含めまして、どのような原因で手根管症候群というのが発生するのでしょうか。

別府　一番多いのは、手の過度の使用、あるいは血液透析を長期または数年されている患者さんによるアミロイドの沈着、それから妊娠で全身が少し浮腫のような状態になっている場合、屈筋腱の腱鞘炎などです。また40～50歳の更年期の女性に起こりやすいと思います。

池田　質問の血圧測定とか点滴ですけれども、実際、こういうことで生じるという報告はありますか。

別府　血圧を測るカフの圧迫によってということは比較的少ないのですが、点滴漏れによって前腕からの圧が高まり、腱の周囲の滑膜が腫れて手根管内圧が高まるということは起こりうる状況かなと思います。

池田　女性、更年期、透析を受けていらしてアミロイド蛋白が沈着、いろいろな要因で起こりますけれども、症

状はそれぞれで異なるのでしょうか。

別府　結果的には正中神経が圧迫されるということで、正中神経領域の手のしびれ、手の疼痛、特に正中神経の母指球といいまして、親指のつけ根の筋肉に行く運動枝が圧迫されることによって、親指のつけ根の筋肉、母指球がやせてくる。そのために親指のつまみ動作が非常に障害されてくる。こういったことが主な症状です。

池田　原因は別として、症状はだいたい同じなので、それによって診断を下すと。

別府　はい。

池田　つまみができないというのは、患者さんの立場からすると、物が持ちにくいというか、落としてしまうということなのでしょうか。

別府　特に親指と２番目の示指の指で丸がつくれるかどうかということです。それをパーフェクトオーサインといいまして、親指のつけ根の母指球がやせてきて、うまく丸がつくれないのです。ボタンをかけづらくなったり、非常に手の巧緻性が落ちます。そういうことが日常生活動作の中で起こったとして来られる患者さんもおられます。

池田　知覚的にはいかがですか。

別府　運動神経伝導速度というものを測りますと、だいたい正常ですと40〜50m/secのスピードのものが、手根管症候群になるとだいたい20m/sec、半分以下に落ちて、長い間この疾患にかかっていますと、測れないという患者さんも出ています。

池田　患者さんの自覚としては、いつの間にか物が持てなくなるとか。

別府　手のしびれですね。場合によっては、透析の患者さんが、透析の最中に非常に手に痛みを感じる、そのようなことも訴えられます。ふと気がつくと、夜中に手がしびれて目が覚める。夜中に目が覚めると手がしびれている。そういうことを訴える患者さんも女性の方で多いですね。

池田　鑑別としては、ほかの神経の疾患も一応考えなければいけないということですね。

別府　特に40歳代後半になってまいりますと、頸椎症といいまして、頸椎症性神経根症、いわゆる首のほうの症状と手根管症候群とが両方発生する、いわゆるダブルクラッシュというような状況も考えなければいけません。手のしびれが来たからといって手根管だけを考えないで、首のX線画像を撮って、場合によってはMRIでも確認して、両方悪い場合もあることを注意されることが必要かと思います。

池田　そこで治療になるわけですけれども、どのような治療が行われるのでしょうか。

別府　一般的にはすぐに手術というわけではなくて、診断がつきますと、どの程度かという評価をまずいたしまして、初期のものであればいわゆる装

具をつける。あるいは、ビタミンB_{12}の薬を投与するという基本的な治療と同時に、しびれが改善しない場合には副腎皮質ステロイドを局所麻酔剤と一緒に手根管内に注射する。それを週に１回もしくは月に２回程度行って、合計３～４回やっても改善しない場合には次の手段を考える必要があるかなと思っています。

池田　そういった患者さんは手術ということになるのですけれども、どのような手術方法が今行われているのでしょうか。

別府　ここ10年、15年の間に、日本を代表する関節鏡視下手術は日赤の奥津先生が世界に先駆けて発表した方法で、鏡視下手根管開放術といいます。たいへん有効な方法ではありますが、技術的に少し難しいところもあります。私たちの大学では、だいたい年間50～80例ぐらい、週に１～２回はこの手術がありまして、私たちの教室では９割以上は鏡視下で行っています。鏡視下手根管開放術は手術痕が小さく安全に行うことが可能ですので、よく先生と相談して、長所、短所を検討したうえで方法をお決めになるのがよいかと思います。

池田　内視鏡あるいは小開創で手術を行いますが、入院が必要なのでしょうか。入院の場合、どのくらい入院ということになるのでしょうか。

別府　今、私たちのところでは、お年の方は術後、１泊入院していただきます。比較的お元気な方は、デイ・サージェリーで、手術してその日にお帰りになっていただくことも可能ですので、両方ご説明します。特に、透析を長期間されていた患者さんは少し元気がないので、そういう少し年配の透析の患者さんにはその日はお泊まりいただきます。特に透析の患者さんの場合には血液が固まらないような薬を使っていることがありますので、その辺を配慮して手術をするようにしています。

池田　その後の経過といいますか、女性あるいは更年期、透析という背景がありますので、どちらか片側だけでなく、また反対側も罹患してしまうという頻度は高いのでしょうか。

別府　全くそのとおりで、透析の患者さんはシャント側に最初に症状が出てくるということがあります。アミロイドの沈着は両方に起こりますので、両側発生もあります。そしてまた、特発性といいまして、透析でないような患者さんでも、特に手を過度にお使いになる方は別として、両方なられる方が多いと考えています。手をストレッチするような運動をして内圧を下げるような日常生活の仕方を指導する場合もあります。

池田　そういう意味でも、再発も含めて何か運動療法が重要ということですね。

別府　そうですね。過度に使うこと

によって屈筋腱の腱鞘炎を起こすわけですので、ご年配になってきた場合には朝起きてから手関節の背屈、手首の掌屈、十分にそういう動きをして、手の腱の動きをなめらかにし、そして血流をよくしてあげる。肩より手を挙げる。そして肩の動き、上肢全体の血流をよくしてあげることが予防につながるのではないかと考えています。

池田　そういう意味では、更年期以降の女性はストレッチをしっかりして予防し、治療効果を上げるということですね。

別府　そういうことです。

池田　どうもありがとうございました。

皮膚科治療薬の使い分け

NTT東日本関東病院皮膚科部長
五十嵐　敦　之
（聞き手　池田志孝）

皮膚科治療にて軟膏、クリーム製剤およびワセリン（白色、サリチル酸、プロペト）の使い方をご教示ください。

＜北海道開業医＞

池田　まず質問の内容から、どのような外用剤があるか、概略をおうかがいしたいと思います。

五十嵐　外用薬と一言に申しましても、いろいろな剤形、例えば軟膏とかクリームとか、あとゲル、ローション、様々な剤形のものがありまして、これらを疾患や部位、患者さんの好み等に応じて使い分けていくわけですけれども、少しここで外用薬はどんなもので成り立っているか、簡単に説明させていただきたいと思います。

外用薬というのは、基剤といいまして、一番大本となるものがあるのです。これが外用薬の90％以上を占めているわけですけれども、これには例えばワセリンとかプラスチベースとかクリームなどがあります。これに主剤といいまして、例えばステロイドだとか抗真菌薬とか、そういう効かせたい成分が入っているわけです。そのほかに、安定剤だとか、腐敗しないための防腐剤とか、主剤の吸収をよくするための吸収促進剤とか、いろいろな添加剤が入っています。

基剤が大事なのでここで申し上げますけれども、基剤は大きく分けて、水をはじく疎水性のものと、水になじむ親水性のもの、２つに分けられます。

疎水性は水をはじくもので、ちょっと考えてみればおわかりのように、油っぽいわけです。これは油脂性の基剤というものでして、基剤の成分の代表的なものにはワセリンとかパラフィンとかプラスチベース、そんなものがあります。

一方、親水性というものは、さらに２つに分かれるのですけれども、一つ

表　基剤とその特徴

分類		基剤成分	浸透性	長所	短所
疎水性	油脂性基剤	ワセリン、パラフィン、プラスチベース	非浸透性	皮膚保護作用、柔軟作用、痂皮軟化脱落作用などに優れる 皮膚刺激性が低い	主剤の経皮吸収性は劣る べとつく
親水性	乳剤性基剤	水中油型基剤（O/W）親水軟膏バニシングクリーム	浸透性	主剤の配合性がよく経皮吸収性に優れる べとつかない 水で洗い流せる	滲出液を患部に再吸収させる 皮膚刺激性
		油中水型基剤（O/W）吸水軟膏コールドクリーム			
	水溶性基剤	マクロゴール（PEG）など	非浸透性	水で洗い流せる 主剤の溶解性や混合性に優れる 滲出液を吸着する	主剤の経皮吸収性は低い

は乳剤性基剤といいまして、簡単にいえばクリームのように水と油がうまく混じり合っているようなものをいいます。

もう一つは水溶性基剤といって、水に溶けるもの、これはマクロゴールなどが代表的な基剤になるのですけれども、こちらはどちらかというと、皮膚の潰瘍とかびらんとか、そういうものの薬の基剤として使われることが多いです。

我々がよく、湿疹とか皮膚炎とかそういうものに使うときには、先ほどの油脂性の基剤と乳剤性の基剤を主に使い分けるわけです（**表**）。

池田　最近はハイテクな軟膏で、油の中に小さなカプセルが入っているようなものが売られているとうかがったのですが、そういったものは従来の単純なワセリンとか、そういったものと混ぜて使ったりということはされないのでしょうか。

五十嵐　特殊な主剤の閉じ込め方で、最近あるのは液的分散型というちょっと特殊なタイプがあるのですけれども、これは混合に不安定といわれています。一般的に我々がよく使うのは、いわゆる軟膏です。これは要するに油っぽいもの。もう一つは先ほど申し上げました乳剤性の中でクリームがあるのです

けれども、この２つを使うことが多いかなと思います。

池田　次に、どうやってそういったものを塗り分けていくのかということについてうかがいたいと思います。

五十嵐　先ほど言いました油脂性の基剤、要するに軟膏ですが、これは一番ポピュラーなもので、どんな皮膚症状にも使うことができるのです。皮膚というのは、乾燥しているところだとか、水疱があるとか、びらんになっているとか、亀裂になっているとか、いろいろな皮膚の症状があるわけですけれども、油脂性の軟膏はどんな皮膚症状にも適応できますから、何か皮膚の疾患を見て薬を出そうというときに、軟膏を出しておけば一番無難なわけです。

軟膏というのは皮膚の保護作用にも優れていますけれども、一番の欠点はべとつくという、患者さんにとっての使用感の問題があります。ここが一番の問題です。

もう一つ、先ほどから何回も出てきますクリームですが、これは水と油の混合物なのですけれども、水と油のどっちが多いかによって２つに分かれていまして、水が多いタイプは親水軟膏、バニシングクリームといいますが、こっちのほうが水が多いですから、さらさら感が強いのです。もう一つの油が多いほうは、吸水軟膏とかコールドクリームとかいいますけれども、こっちのほうが若干油っぽい。ただ、両方ともうまく油が乳化していますので、これらの剤形のものはべとつかないで、水で洗い流せます。そういうことで、患者さんの使用感はいいのです。

ただ、これらの外用薬で注意しなければいけないのは、じゅくじゅくした皮膚病変、要するに滲出液が出てくるような病変、びらんだとか水疱だとか、そういうところに使うのはよくないのです。というのは、病変部から出てきた滲出液というのは、実は外用薬は吸ってあげたほうがいいのですけれども、クリームのものを使うと逆に皮膚のほうにまた戻してしまうようなところがあって、これがよくないのです。

また、もう一つ大きな欠点としては、刺激感がありまして、そういう傷のあるところに塗ったりすると、しみることがあります。そういったことで、使用感はいいのだけれども、使う病変が限られているところがこれらクリーム、乳剤性のものの欠点ということになると思います。

池田　そのほか、ローションタイプもあると思うのですが、それはどういうところに使うのでしょうか。

五十嵐　ローションのタイプ、これは液体のものですから、頭皮などに非常に使いやすいということがあります。ただ、これもものによって刺激感とか、アルコール性のものを基剤としているようなものがあります。傷などがある

としみるので、ちょっと注意が必要かなと思います。

あと、テープ剤などもあるのですが、これは密封療法から発生しているものですけれども、テープで貼ると、密封することによって主剤の透過性がよくなるものですから、慢性の湿疹などにはよく使われると思います。

池田　今、使い方をご教授いただいたのですが、例えば水虫の患者さんがいらっしゃった。開業の先生の質問ですけれども、そういったときにどういったところに軟膏、クリーム、液体を使うのでしょうか。ちょっと具体的な例を挙げていただければと思います。

五十嵐　水虫というのは足の趾の間にできたり、足底にできたりするのですけれども、むれる部位にできるので、患者さんにとってはべとつく剤形のものはあまり好まれないのです。ですから、一般的にはクリーム基剤のものを使ったりとか、先ほどの液剤を使ったりすることが多いのですけれども、ここでちょっとご注意いただきたいのは、趾間型の足白癬、趾の間が非常に白く浸軟したり、じゅくじゅくしたり、こういうところは非常にかぶれを起こしやすいのです。そうすると、クリームとか先ほどの液剤だと刺激があったりして、剤形の選択によってはかえって悪化してしまうようなことがあります。非常に数は少ないのですけれども、足白癬の抗真菌剤の中には軟膏基剤のものがありまして、軟膏基剤はそんなにニーズが多いわけではないのですが、先ほど申し上げたような、じゅくじゅくした足白癬のような場合には軟膏基剤のものを使うのもありだと思います。

池田　具体的に軟膏を使って少し乾いてきた、じゅくじゅく感がなくなってくる。そうしたときには、またクリームにかえたりとかあるのでしょうか。

五十嵐　そうですね。皮膚の病変部の性状が変化してきたら、それに応じて、また患者さんの好み等を考えて変更していくというのが大事だと思います。

池田　水虫の外用薬で液体がありますけれども、これは爪とかに白癬がある場合は頻繁に使われるのでしょうか。

五十嵐　保険の話をすると、今売られている液剤は足白癬にしか適応がなく、爪白癬に適応症を持っている外用薬は今年ようやく登場しますが、実際上は液体のものを爪の白癬に使うことはよくあります。浸透性のことを考えると、クリームよりも液体のほうが爪には浸透しやすいですから、そういった治療をされている先生方が多いのではないかと思います。

池田　かかとが固くなるタイプの白癬がありますね。それはやはり軟膏をつけるのでしょうか。

五十嵐　かかとの角化に関してはいろいろ選択肢があると思うのですけれども、例えば角層を融解するような作

用を持っているサリチル酸のワセリンだとか、あと尿素製剤などを使うこともあります。そういったものである程度やわらかくしてあげたり、場合によってはクリーム基剤のものを使って少しなじませてあげるようなことをしている先生もいらっしゃるかと思います。

池田　最後に、特徴的な外用薬といいますか、先ほどのお話をうかがっていると、商品名と剤形が一致していないようなものがあるとうかがったのですが。

五十嵐　実は日本薬局方の十五局までは外用薬の分類で軟膏の中にクリームが含まれていたものですから、そういったこともありまして、例えばザーネ軟膏、ケラチナミンコーワ軟膏といいながら実はクリームであるといった、ずれが生じたのです。2013年、十六局が出まして、そこのところにクリーム剤の項目もできたので、今後は商品名を見ればどんな剤形なのかがちゃんとわかるように、改正されている状況だろうと思います。

池田　そういう意味では、今後、少し名前が変わる外用剤が出てくるということですね。

五十嵐　ケラチナミンコーワ軟膏は、ケラチナミンコーワクリームに変更になりましたが、今後は商品名から剤形がわかるようになると思います。

池田　いろいろな剤形があるというお話と、足白癬を例に取っていただいて、外用剤の選択の仕方、ある程度症状が変わったら、またかえていく可能性があるということをうかがいました。どうもありがとうございました。

おむつかぶれ

りかこ皮フ科クリニック
佐々木　りか子
（聞き手　池田志孝）

おむつかぶれの治療法についてご教示ください。

＜北海道開業医＞

池田　おむつかぶれ、定義はないと思うのですけれども、一般的にどのような状態をおむつかぶれというのでしょうか。

佐々木　おむつをあてている方に限ってくるわけですけれども、乳児であれ、ご老人であれ、おむつをあてがっている、おむつ内部の皮膚炎を一般的におむつかぶれと言います。それはアレルギー性ではなく、一次刺激性の皮膚炎を主に指しているというふうに考えます。

池田　海外でも、やはり同じようなとらえ方なのでしょうか。

佐々木　欧米を中心にしますと、乳児寄生菌性紅斑といっているカンジダ皮膚感染症、表在性の皮膚感染症があります。それを一般的にdiaper dermatitisと英語ではいうわけですけれども、おむつかぶれの中に含めた考え方をすることが一般的です。

池田　原因は、先ほどおっしゃった一次刺激性のもの。海外ではそこに感染症、カンジダ皮膚感染症も入れてしまうということですけれども、なぜおむつかぶれ、特に一次刺激性皮膚炎が起こるのでしょうか。原因はわかっているのでしょうか。

佐々木　これについての研究は1990年代に日本で論文がありますが、それまで尿のアンモニアの刺激による皮膚炎が主であろうといわれていたのが、便中の酵素、主にリパーゼとかプロテアーゼ、このようなものが皮膚を刺激するというふうに書かれているものがあります。

池田　アンモニアが中心ではなくて、プロテアーゼが中心ということですので、それを逆に治療法に、原因をもとに治療していくということになります

と、どのように治療されるのでしょうか。

佐々木　おしっこよりも、うんちのほう、便のほうをなるたけ速やかに取り除くことがまず第一であるということになると思います。

池田　なるべく接着している時間を短くするということですね。

佐々木　はい。

池田　欧米ではカンジダ皮膚感染症も含まれているということで、カンジダも除外するということになりますね。なるべく接触時間を短くするということです。今、紙おむつが中心に使われていると思うのですけれども、紙おむつの場合、赤ちゃんが便をしたあとに、不快感が少ないので、しばらく訴えがないのかなという気がしたのですけれども。

佐々木　その辺については、おもしろい研究もありまして、訴える内容はあまり変わりがないというデータがあるのです。

池田　布おむつであっても、紙おむつであっても、その辺は変わらないということですね。

佐々木　そうですね。

池田　母親がよく観察して、赤ちゃんが便をしたら、早く取ってしまうのが大事ですね。

佐々木　そうですね。

池田　薬物療法は何かありますか。

佐々木　外用療法としましては、昔からあります白色ワセリンですとか亜鉛華軟膏類、こういったもので軽いおむつかぶれはほとんど治ってしまうことが多いです。いわゆる皮膚のバリアをつくるということが便の刺激を少なくするという意味でいい。炎症を取るという意味では、亜鉛華軟膏のほうがやや取れると思います。それから、非ステロイド系の抗炎症薬、あるいは軽いステロイド薬を抗炎症薬として使う場合も出てきます。

池田　それは反応を見ながらということですね。

佐々木　そうですね。症状に合わせて。

池田　基本的には亜鉛華軟膏とかワセリンを使っていく。かびがいなければ、それでいけるということですね。

それと、紙おむつと布おむつの差について、どのような差があるのかなと思って興味深く見ていたのですけれども、最近は紙おむつが主体で、布おむつはほとんど使われなくなった。こういった最近の流れで、逆にいうと、おむつかぶれは減っているのでしょうか。

佐々木　おむつかぶれは圧倒的に減っていると思いますし、そう言われています。

池田　布ですとどのような影響があるのでしょうか。

佐々木　一つは、布は綿でできています。日に干しますとパリパリになるわけです。紫外線で消毒しようという

ことで、かつてはよく日に干しました。今はそうばかりではないかもしれませんが、いずれにしても綿というのは、毎日お洗濯しますと固くなっていくという性質があるので、それを赤ちゃんのやわらかいお尻、ご老人でもそうだと思いますけれども、お尻の皮膚というのはやわらかい組織なので、そこにあてがいますと、こすれてバリアが壊れやすいというふうに考えられます。

それに比べて、紙おむつと一般的に言っていますけれども、いわゆる使い捨ておむつのトップシートといわれるものは、実は紙ではなくて、不織布といわれるものです。あれはバリアを傷つけにくくつくられているので、それがかぶれを減らしている大きな原因だと思います（**図**）。

池田　紙おむつのほうは表面的な摩擦が少ないということですね。

佐々木　はい。

池田　布おむつは洗えば洗うほど摩擦が大きくなるということで、バリアがだめになって刺激が入りやすいということですね。

紙おむつも、いろいろなメーカーからいろいろなものが出ているのですけれども、特に最近、外国製の紙おむつの機能といいますか、そういったものはいかがなのでしょうか。

佐々木　やはり開発は日本が非常に進んでいまして、特に尿を吸収して凝固するものが中に入っているわけですが、それの開発が非常に進んでいることや、先ほど言いましたトップシートの開発もたいへん進んでいるということで、中国製のものなどは日本のものに比べますとまだ開発が遅れているというのが現状だと思います。

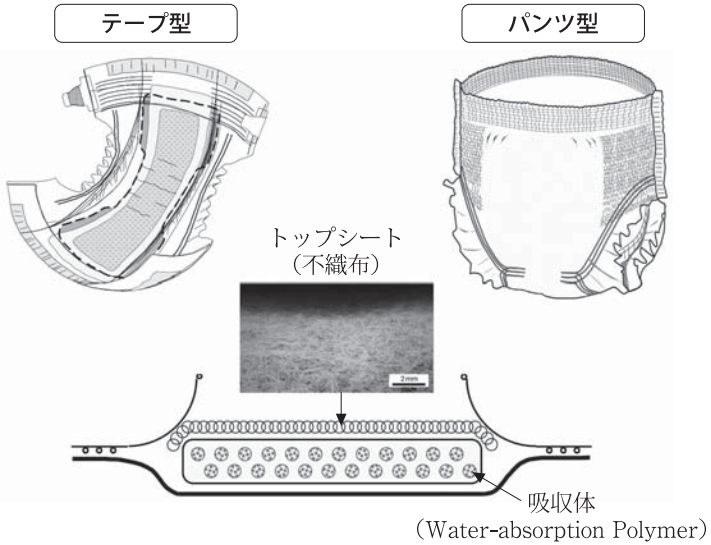
池田　これはもしかすると研究とかはないかもしれないのですけれども、どうしても医療費といいますか、介護費を下げるために外国製のものを使うとか、今後、そういった方向になっていくのではないかという気がします。

もう一つ、単純な質問ですが、従来から布おむつを使ったほうが紙おむつに比べて精神的な発達がいいのではないかと言う方がいらっしゃるのですが、これに関しては何か大きなスタディとかはあるのでしょうか。

佐々木　昭和58年ごろですから、だいぶ古くなりますけれども、一つ、7施設の共同研究がありまして、これにおいては一卵性双生児を使った比較などがあります。布おむつと紙おむつでは成長・発達、精神的な影響、母親の育児に対する影響、それからおむつ外れの期間に差があるかという研究があります。たいへんおもしろい研究なのですが、これにおいては両者、差がないという結論になっています。

池田　紙おむつを使っても、布おむつを使っても、あまり差はないということですね。それを考えますと、紙おむつを使ったほうがおむつかぶれは頻

図　紙おむつ



度がすごく少なくなるということですから、お母さんの労力も考えますと、紙おむつにアドバンテージがあるようなイメージでしょうか。

佐々木　はい。

池田　こういうお話を聞きますと、最近は紙おむつを使っていて、それでおむつかぶれが減ってきているということですね。それと、おむつかぶれの患者さんには、まずは亜鉛華軟膏とか白色ワセリンで治療してみる。ほとんどのものはそれでよくなる。治らないときには、一つはカンジダ皮膚感染症等を疑って調べるということですね。

佐々木　はい。

池田　カンジダがいない場合は少量のステロイド薬あるいは非ステロイド系の軟膏を使っていくということですね。

佐々木　もう一つ、スキンケアという意味では洗い方とか拭き方というのも意外とおむつかぶれには重要で、あまり固い布で拭いたりしますとバリアが壊れますし、一番よろしいのは、ぬるま湯で洗い流すというのがバリアを壊さずいけます。おむつかぶれの予防として、ふだんから拭いた後、洗った後には保湿をしていくということが非常に重要だと思います。

池田　赤ちゃんの場合、口の周りも

そうですけれども、皮膚のワイプ用の布みたいなものがありますけれども、あれだけだとバリアを壊してしまうということですね。

佐々木　そうですね。

池田　保湿で何かお勧めのものはありますか。

佐々木　おむつかぶれには白色ワセリンが一番よろしいと思います。

池田　白色ワセリンで十分だということですか。

佐々木　はい。

池田　今、いろいろな保湿剤が出ていますけれども。

佐々木　実際的にバリア、保護膜をつくる、おしっこや便をはじくという作用ではワセリンが一番よろしいからではないかと思っています。

池田　単純な膜をつくってしまって、すべてをはじいてしまう。

佐々木　そうですね。

池田　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（V）

高血圧緊急症への対応

横浜市立大学循環器・腎臓内科教授
梅　村　　敏
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高血圧緊急症への対応ということで、梅村先生におうかがいします。高血圧緊急症とはどういったものなのでしょうか。

梅村　高血圧緊急症、英語で言うとHypertensive emergencyです。血圧の高度上昇（多くは180/120㎜Hg以上）によって臓器障害が急性に進行している病態です。同じように高度の高血圧レベルのものに高血圧切迫症、Hypertensive urgencyというものがあります。それは急速な臓器障害が起きないという点が鑑別になります。

齊藤　ご自分で血圧を測る患者さんが増えて、高くて心配だという方が時々いらっしゃるのですけれども、その辺はどうでしょうか。

梅村　単に血圧が高いだけでは緊急症ではなく、ポイントは臓器障害が急速に進む点です。典型的なのは脳症です。意識障害、頭痛、悪心嘔吐、けいれん等を伴います。胸痛を伴うものとしては解離性動脈瘤とか、心筋梗塞とか狭心症でも血圧上昇を伴う場合があります。そういう臓器合併症が伴っているような場合は緊急の降圧を要します。事と場合によると入院させて点滴治療も必要になるという症例がいわゆる緊急症ということです。そこまでいかないものは、点滴はしなくてもいいけれども、経口薬でいけるような症例で高血圧切迫症です。

以前は、悪性高血圧のA型、B型とかに分けたのですけれども、タイプBのようなものは、高血圧切迫症とされています。乳頭浮腫のないようなものです。それぞれ治療の緊急性が違ってきますので、開業医の先生方も含めて、ある程度病態、所見を知っていていただいて、緊急のものは専門医のいるところに送っていただく必要があるだろうと思います。

齊藤　臓器障害の症状および検査所見をしっかり見るということになるわけですね。

梅村　そうですね。

齊藤　診断はどういった流れになるのでしょうか。

梅村　基本的には同じなのですけれども、ただ、緊急を要するので、ホルモンを測って、次回にみますなどということはできないわけです。緊急でできる血液の検査等で、例えば腎機能がどんどん悪くなっているとか、尿所見で蛋白が多量に出ているとか、あるいは胸部X線、心電図などで有意な所見があるとか、心不全の症状があるとか、そういうものは開業医の先生でも判断できると思います。その時点で進行性の臓器障害があるということを確認したら、急な対応が必要なので、できれば専門医のところに送っていただくということになると思います。

齊藤　実際、病気としてはどういったものが多いのでしょうか。

梅村　皆さん、聞いたことがあるのは悪性高血圧でしょう。これはどちらに分類されるかですけれども、高血圧ガイドラインなどでも一応緊急症の中に入っています。乳頭浮腫を伴う、いわゆるKWの４度といわれるものです。

齊藤　眼底検査ですね。

梅村　眼底検査です。今は、なかなか眼底検査はすぐはできないですけれども、乳頭浮腫があるような場合は緊急を要するということです。

血圧が非常に高くていわゆる片麻痺、脳卒中とは違うのですけれども、前述のような症状のあるような人でMRIをやると、頭頂～後頭葉の白質部分が血管浮腫を起こしている、RPL（Reversible Posterior Leukoencephalopathy）といわれる所見がある。これは緊急に血圧を下げる必要があるといわれています。MRIがすぐできるところはなかなかないかもしれませんけれども。

ただ、これはいわゆる脳卒中、麻痺があるようなものとはちょっと治療法が違ってきます。麻痺があるような場合は、よほど高い場合は血圧を下げます。例えば220/120㎜Hg以上とか、そのような場合には降圧が必要ですけれども、ちょっと脳症の緊急度とは違う。高血圧性脳症の場合には２～３時間で25％ぐらい、降圧しなければいけない。そのようなものも鑑別しなければいけないということです。

あと、急に下げなければいけないので有名なのは急性大動脈解離です。これは緊急に下げないといけない。もちろん、上行大動脈がやられるタイプと下行大動脈がやられるタイプで違うのですが、いずれにしても血圧を下げるのが基本治療になりますから、そのような場合は緊急に血圧を下げなければいけないというのもあります。

いわゆる狭心症とか心筋梗塞などで血圧がすごく高いような場合は緊急に下げなければいけない。

有名なのは褐色細胞腫です。教科書的ですけれども、クリーゼが起こることがあるので、緊急に血圧を下げる必要がある。そのようなものが比較的有名なのではないでしょうか。

齊藤　そういったものを念頭に置いて診断を進めていくということですね。

梅村　そういうことです。

齊藤　診断を進めながら治療に入っていくのでしょうか。

梅村　そうですね。

齊藤　どういった治療になりますか。

梅村　高血圧緊急症の場合は緊急に対応しなければいけないということで、教科書的には初めの１時間で血圧を25％ぐらい下げる。その方法も静注でやるというのが普通です。それもなおかつ、静注ですから、観血的にモニターしたほうがいいと一般的にはいわれています。したがって、開業の先生方には管理が無理だと思いますので、専門医の所へ送っていただくということだと思います。２～６時間ぐらいかけて目標血圧、160/100～110㎜Hgぐらいに下げていくというのが一般的にいわれています。

それと、先ほど言いました悪性高血圧といわれていたものでも、比較的軽症の乳頭浮腫がないようなタイプでは、高血圧切迫症として、また悪性高血圧で乳頭浮腫があるような場合でもそうですけれども、経口薬で治療して、１～２日でさっき言った160/100㎜Hgぐらいまで下げていけばいいといわれています。

齊藤　点滴薬はあまり使い慣れていないと思いますけれども、どういったものがあるのですか。

梅村　比較的日本人で使いやすいのはCa拮抗薬のニカルジピンの静注薬などは有名で使いやすいです。ただ、教科書的にニトロプルシッドという、日本ではあまり使われていないので経験も少ないのですけれども、世界的には有名です。

さらに、症状によりますけれども、狭心症とか心筋梗塞などがあるような場合はニトロ系の静注薬がありますから、そういうものをうまく使い分けるということだと思います。

齊藤　その場合には血圧を相当頻繁に測るか、あるいは動脈にカテーテルを入れて測る。

梅村　できれば動脈で。

齊藤　かなりたいへんですね。

梅村　たいへんです。ちゃんと鑑別しないと、そこまでやらなくてもいい人を治療してしまうこともありますし、そのキーポイントは臓器障害の進行を認めるということだと思います。以前のデータと比較ができれば一番いい。緊急で初めて見た患者さんで対応するというのはなかなか難しいところもあるかもしれません。

齊藤　場合によっては経口薬を使って、ある程度早めに血圧を下げていくということになるのでしょうか。

梅村　そうですね。

齊藤　これはどんな薬を使うことが多いですか。

梅村　悪性高血圧では腎機能が徐々

に悪化していくというのが一つの特徴です。しかし、多くは圧利尿で脱水傾向になっています。その結果として、レニン・アンジオテンシン系が活性化されていて、アルドステロンも相対的に上がりますから、カリウムは下がっているというような病態がけっこうあるのです。そうすると、今よく使うのはRAS系の阻害薬ですけれども、そこにRAS系がいってしまうと過度の降圧が生じる可能性もあります。最初はCa拮抗薬の経口薬などをのませることが多い。ある程度下がったところでRAS系を少量から血圧、腎機能をみながら加えると非常に効果がいい。

利尿薬を使う場合は、先ほど言いましたように、圧利尿で脱水傾向になりますから、これらが少し改善してきた段階で状態を見ながら使う。心不全を合併したりしている場合はループ利尿薬を併用するのがよいと思われます。

一般的には、皆さん使い慣れていらっしゃるCa拮抗薬。ただ、その場合は、これも教科書的ですけれども、ニフェジピンのカプセルなどをのませたりするのは禁忌になっています。

齊藤　以前は相当頻繁に行われていましたね。ただ、2004年のガイドラインからはしないほうがよいということになったのですが、それはやはり血圧の下がり過ぎがコントロールできないということでしょうか。

梅村　リバウンドが大きい。一過性にはよく下がるのですけれども、またボンと上がってしまう。長期に下がらないですから。それよりも、今経口薬で比較的早く効いて、数時間は効いているというものを１日４回ぐらいに分けてのませます。

齊藤　そうしますと、普通に使う長時間作用型のものはちょっと使いにくいということでしょうか。

梅村　それは急性期にはちょっと。落ち着いたらいいですけれども。そういう意味ではlong actingよりもまず中程度の作用時間型のものをうまく使っていくほうがいいのではないかと思います。

齊藤　それである程度下げて、いろいろデータがそろったところでRAS抑制薬を。

梅村　加えていく。

齊藤　今は患者さんの実数としては減ってきているのでしょうか。

梅村　そうですね。皆さんも経験したことがあると思うのですけれども、トータルの数は減っているのではないかと思います。悪性高血圧といわれたのも、当時は、悪性腫瘍と同じ程度に悪い予後だったからです。原疾患にもよりますけれども今はしっかり治療すれば長生きできます。そういうことで、だいぶ昔よりは降圧薬の進歩も反映し予後はよくなっているのが実情ではないかと思います。

齊藤　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（V）

高血圧診療ガイドライン2014で何が変わるか

札幌医科大学学長
島　本　和　明
（聞き手　大西　真）

大西　島本先生、新しい高血圧診療ガイドライン2014で何が変わるかというテーマでお話をうかがいたいのですけれども、まず2014の前は2009になるわけですね。

島本　そうですね。

大西　JSH2009で何か課題があったのではないかと思いますけれども、そのあたりから教えていただけますでしょうか。

島本　今回、主な変更点はだいたい46あるのですけれども、そのうち最初に整理した点は、前回の2009のときに、整理しきれず引き継いだポイントの３つです。まずここをしっかり整理しました。その１つが家庭血圧の測定、評価法でした。２番目に、2009年ころから合剤、配合剤降圧薬がたくさん出てまいりまして、配合薬を第一選択薬として使えるのかどうか、これが第２の課題でした。第３は、ガイドラインが出る直前に言われたことだったのですが、授乳にあたって、お母さんが薬をのんでいるときに子どもさんに授乳していいかどうか。この３つが前回からの課題で、2014で解決するようにと言われた点で、今回しっかり整理をしました。

大西　そうしますと、明確な推奨レベルがいろいろ出てくるということですね。

島本　はい。

大西　今、第１の点に挙げられました家庭血圧ですが、24時間血圧も関係すると思いますけれども、そのあたりのことをもう少し教えていただけますでしょうか。

島本　最近、いろいろなデータで、病院で測る血圧よりも、家庭血圧とかABPMのほうがいわゆる心血管疾患の発症率とよく相関してくる。つまり、合併症発症予知能力としては、診察室血圧よりも家庭血圧のほうが優れているということがわかってきています。ですから、家庭血圧にウエートを置いて考えていこうという点については今回確認しています。

問題は、2009年のときに実は複数回

（２～３回）測定を勧めているのです。しかし、評価には１回目の値を使うと書いてあったのです。これは前回、最後の委員会までもめまして、結局、複数回派と１回派と意見の調整ができず、両方入れた格好になったのです。それは2014年にすっきりさせる。つまり、１回の値を使うのなら１回測定を勧める。複数回測定を勧めるのなら複数回の平均を取るようにする。いずれかで決着をつけるようにとしました。

もうすでにイギリス、ヨーロッパ、あるいはアメリカのガイドラインでも家庭血圧は、一機会の血圧というのは２回測ってその平均を取るということに国際的になっています。前回もそういう意見が多かったものですから、今回は一機会、朝夕いずれも２回測って、その平均を取るということを原則にしています。

大西　朝起きたときに１回。

島本　朝、１時間以内ですね。

大西　１時間以内に２回測って、夜は。

島本　夜は寝る前１時間以内です。

大西　寝る前に２回測って、平均値を取っていくというかたちになるのですね。

島本　そうです。ただ、前回では、１回と言っているものですから、１回しか測らない方がいると思うのです。２回でなく１回しか測っていない方は１回の血圧値を使ってもいいとしています。逆に、１回目と２回目で、大きく異なることがあります。この場合、患者さんも心配になって３回目を測ることがあるのです。この場合は、３回測っていれば３回の平均を使うということで、原則２回ですけれども、１回でも３回でも使えるように今回整理いたしました。

大西　24時間血圧（ABPM）の測定に関しては何か変わった点はありますでしょうか。

島本　24時間血圧は、当然ですけれども、１時間おきで行っても24回です。日中30分おきを入れると、すごく回数が多いわけです。その分、家庭血圧よりも、より信頼性は増してきます。この点は、もしもABPMと家庭血圧と診察室血圧を測っている場合に矛盾が出たときは、まずABPMを優先させる。次に家庭血圧、それから病院血圧という優先順位も今回ははっきりさせています。

大西　病院だと往々にして高く出ますからね。それでは、実際、検査にあたって、リスクの評価だとか、臓器障害の評価など、いろいろやると思うのですけれども、どういった検査をどこまでするのかとか、スクリーニングをどうするのか、そのあたりの考え方はありますか。

島本　まず高血圧は診断が大事です。血圧を測って高血圧を診断します。その次にタイプ分けになるわけです。本

態性という原因が不明の高血圧なのか、頻度５～10％の、二次性の高血圧なのかをはっきりさせます。二次性であれば原因がはっきりしていますから、この場合、特に内分泌性でしたら腫瘍を摘出して高血圧を治療することになりますし、腎性の場合は腎臓にウエートを置いて治療していきます。ですから、二次性の除外がたいへん重要になってきます。

特に高齢者が最近増えてきて、腎血管性高血圧が増えています。腎血管性高血圧に対して、超音波検査、ドプラーを使って診断することがむしろ信頼性が高いということがわかってきましたので、今回はまずエコー検査を第一に持っていくことにしています。

よく外来で皆さん苦労されるのは、内分泌性高血圧のときのホルモン測定のための採血の条件をどうするかという点です。特にレニン・アンジオテンシン、アルドステロンは起立、歩行で上がります。

大西　測定の仕方が難しいですよね。

島本　病院で２時間寝て採血するということを原則にしていたのですけれども、これが現実的かどうか議論しました。

大西　難しいかもしれませんね。

島本　それで、診察室の場合には坐位も含めて30分ほど安静にしていただければ、まずそこで測って、高い値に入ってきたときには専門家に紹介して、そこできちっとした検査で確定診断をしてもらう。あまりきついことを言っていますと、結局検査しないということになってしまいかねません。

大西　そうなって見逃されるということになるわけですね。

島本　はい。ですから、実地医家の方が使いやすいようにということで、今回、検査、採血法もかなりやりやすく変えてあります。

大西　それでは次に、減塩の指導も重要かと思いますけれども、そのあたりのポイントで何か強調される点はありますでしょうか。

島本　日本の場合、だいぶ減ってはきたのですが、女性でも10gを切るぐらいで、男女平均して10gちょっとです。それでも目標の６gにはほど遠いのです。いかに減塩を推進していくか。高血圧学会で減塩委員会というものもありまして、ここで減塩サミットとか、いろいろな取り組みをしています。日本人はどちらかというと、やはり塩分の多いものが好きなのです。ですから、ここについてはメディアを活用する、保健師さん、特定健診の保健指導とタイアップする、そして国の行政を動かすなど、多面的に対応しなければいけないと思います。

一番重要なのが食品の表示がナトリウムで書いてあるということです。食塩と書いてないのです。この点は厚生労働省とも交渉して、何とかわかりや

すいNaCl、食塩で表示してもらえるような、行政的なアプローチも含めて積極的に取り組んでいこうとしています。

大西　よりわかりやすくなりますね。実際の降圧目標に関してはいかがでしょうか。

島本　今、世界で降圧目標が緩くなってきています。特に、昨年の６月に出たヨーロッパ高血圧学会では、すべての高血圧患者は原則降圧目標が140/90㎜Hg未満。例外に糖尿病の下が85㎜Hg、高齢者80歳以上で150㎜Hgというのがありますけれども。それから薬は５つの薬、どれを使ってもかまわない。第１という縛りはせずに、どの薬でもいいから140/90㎜Hgを切ればいいというふうになってきました。

しかし、日本の場合、脳卒中を予防するためには、高リスクの方にはもうちょっと厳しい降圧目標を作るべきだろうということで、今回、アメリカやヨーロッパとは異なっていますが、糖尿病合併高血圧、CKDで蛋白尿（＋）の方の場合には130/80㎜Hgを維持するとしています。これは脳卒中予防のためにということで、欧米と違う考えをあえて残すことにしました。

それから、高齢者高血圧は、もともと日本の場合、後期高齢者で75歳以上、中間目標として150㎜Hg未満と高めにしていたのです。そんな中、エビデンスがHYVETや日本のJATOS、VALISHとそろってきました。さらに、今回はむしろ欧米が150㎜Hg未満に上げてきていますので、日本も75歳以上は150㎜Hg未満を降圧目標とするとしました。ただ、忍容性があって可能な方は140㎜Hg未満のほうが脳卒中など合併症は少ないから望ましいとしています。

したがって、今140㎜Hg未満で管理されている方の血圧を上げろという意味ではありません。その方たちは、管理されているのであれば、そのまま維持してくださいということも記載しています。

大西　そうしましたら、第一選択に関しては。

島本　第一選択薬は今回変わりました。ヨーロッパでは第一選択薬をなくしたのですが、イギリスは５つあったうち、2011年にすでに利尿薬とβ遮断薬を落とし、Ca拮抗薬とRAS阻害薬だけを第一選択薬としていました。こういったことがありましたので、日本も十分議論して、今回日本ではβ遮断薬を第一から落として、４つ、ARB、ACEIとCa拮抗薬と利尿薬にしています。ただし、β遮断薬は狭心症とか心不全、頻脈性の不整脈では積極的適用として、第一選択薬として使用できるとしています。

大西　合剤はいかがですか。なかなかさじかげんが難しい場合もあるかと思いますが。

島本　今回も160/100㎜Hg以上の２度高血圧では初めから併用してもいい

としています。合剤は併用だから第一でいいのではないかという意見がありました。これについては、厚生労働省とも相談して、安全を優先させて決めました。ガイドラインでは少量の降圧薬同士の併用はいいと書いています。少量同士の合剤というのは多くありません。ほとんどが標準量と少量なものです。したがって、過降圧を避けるため、安全性を第一にして、合剤は第二選択薬とするということで整理をしました。

大西　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（V）

高血圧治療の基本方針

東京大学病院検査部講師
下　澤　達　雄
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高血圧治療の基本方針ということでおうかがいいたします。

まず、日本の高血圧の疫学の状況は今どうなっているのでしょうか。

下澤　相変わらず高血圧は圧倒的に多い疾患のうちの一つでして、特に脳梗塞、心筋梗塞などのリスクであるということから、日本では非常に重要視されている疾患のうちの一つだと思います。ガイドラインが出てからずっと減塩ということが強く言われてきて、また健康日本21といった政策も行われてはいるのですが、残念ながらまだまだ日本の塩分摂取量は多いのが現状です。生活習慣の改善が重要だというところは変わっていないのではないでしょうか。

齊藤　高血圧が脳卒中、心筋梗塞の非常に重要なリスクファクターであるということですが、東洋人は脳卒中のほうがまだ多いと考えていいのでしょうか。

下澤　はい。特に脳梗塞、脳卒中が非常に高いです。そして、なぜか東洋人では血圧との関連が非常に顕著に現れやすいというところは相変わらず変わっていないところだと思います。

齊藤　高血圧患者さんを診た場合に、どのように患者さんのリスクを評価していくことになりますか。

下澤　やはりリスクの層別化、血圧値とリスクに応じて治療方針を立てていくというのは前回のガイドラインと大きく変わっていないのですが、今回のガイドラインで一番大きな変更点は、前回のガイドラインでは血圧値が正常高値高血圧の患者さんたちをリスク層別化して治療方針を立てていたのですが、今回は１度、２度、３度といった本当の高血圧の患者さんたちにおいてのリスクの層別化を行おうということで、正常高値高血圧の部分が削除されているところかと思います。

齊藤　そこが変わってきたということですね。リスクを高・中・低と決めるところで、リスク因子の検査についてはどうですか。

下澤　今回のガイドラインでは、一

般的な検査、高血圧の患者さんを初診で診た場合に行うべき検査といったことと、リスクを層別化するための検査というのを大きく分けて書かせていただきました。特に初診の患者さんの検査におきましては、保険診療というものを念頭に置いて、例えば生化学項目などでは保険診療上、10項目という一つの縛りを考えたうえでの項目の選択でありますが、一方、リスクを評価するというところにおいては、少しそこを踏み越えた細かな検査が必要となります。特に血管病変の検査においては、PWVであるとかCAVIといったような新しい検査、それから、まだ十分エビデンスがあるとはいえないのですが、中心動脈、AIといったようなものも評価の参考になるということを書いています。

また、脳に関しては、特に画像診断の重要性といったものも挙げられていますので、必要に応じてそういったものを病診連携などを用いて評価していただければと思っています。

齊藤　脳と血管、あと心臓と腎臓がありますけれども、どうでしょう。

下澤　心臓、腎臓に関しましては、従来どおり、まず心臓においては心電図、心エコーといったものを重要視しています。特に心電図におきましては、心肥大の評価を、非常に簡便に行うことができるということでお勧めしているわけです。

一方、腎臓に関しては、あとで治療方針を決めるうえでも非常に重要なファクターになる蛋白尿があるかないかといったところが重要視されています。残念ながら、高血圧という病名では尿中のアルブミンを測ることができませんので、試験紙法での蛋白が（±）あるいは（＋）となったときに、初めて治療方針が変わってくるというところが非常に重要なので、試験紙法による尿の検査が重要視されているのではないでしょうか。

齊藤　血液の検査と検尿は必ず行う。それから、心電図をさらに少し難しい検査項目に入れるということですね。

下澤　はい。

齊藤　ということでリスクを決め、治療の流れができるということでしょうか。

下澤　そうですね。リスクに応じて治療の強度、あるいは降圧目標値といったものも大きく変わってきますので、まずここをしっかり評価しないことには治療方針が立てられないのではないかと思っています。

齊藤　治療は、まず生活習慣の修正ですね。

下澤　そうですね。それは従来どおり。また、血圧の評価も、別な回ですでにご紹介があったかと思いますが、家庭血圧あるいは24時間血圧というものを非常に重要視し、本当に血圧が高いのかどうかといったことを評価した

うえで、また治療のマーカーとしても家庭血圧を用いて治療方針を決めていきたいということです。

齊藤　血圧の目標値はどうでしょうか。

下澤　従来ですとかなり厳しい降圧目標値が設定されていまして、特に若年・中年者では低い血圧値が設けられていたのですけれども、今回は若年・中年、あるいは前期高齢者の降圧目標値は140/90㎜Hgということで少し緩めに設定されました。

一方、リスクが高いCKD、特に蛋白尿が陽性のCKD患者である、あるいは糖尿病があった場合には130/80㎜Hg未満ということで、従来どおりの厳しい降圧目標値となっています。これを達成するのは非常に難しいところではあるのですけれども、これが日本における脳梗塞、脳卒中の予防に非常に有効であるといったところから取り入れられて、欧米あるいは海外のガイドラインとはちょっと降圧目標値が違うところになっています。

齊藤　降圧目標値の達成はなかなか難しく、今の達成度がだいたい40％前後ですか。

下澤　そうですね。40％ぐらいになるでしょうかね。

齊藤　それを何とか引き上げていくために、今回のガイドラインをうまく使ってやっていくことが重要だということですね。

下澤　はい。

齊藤　生活習慣の修正をやっていただいて、さらに目標値に達しない場合には薬ということになりますか。

下澤　そうですね。第一選択薬として、臓器障害がないような場合であれば、利尿薬、Ca拮抗薬、レニン・アンジオテンシン系抑制薬、この３つがまず第一選択として選ばれるということになっています。一方、臓器障害がある場合には、それに応じた薬ということですので、先ほどお話ししましたとおり、リスクの評価、臓器障害の評価というのは非常に重要な観点になってくると思いますので、そこをきっちり評価したうえで治療方針を立てていただきたいと思います。

齊藤　患者さんは、「薬を始めましょう」と言うと少し嫌がる方が多いと思うのですけれども、抵抗感をやわらげるような工夫はありますか。

下澤　高血圧というのは、今何か自覚症状があって困っているというものではなくて、サイレントキラーですので、将来を見据えて、未来を予知するようなものである。「あなたが10年後に元気でいていただくために今から治療を始めましょう」といったことをはっきり申し上げるのがよいのではないかと思います。

高いからすぐ血圧を下げるのは必ずしも正しくない。ゆっくりゆっくり血圧を下げていかなければいけない場合

もありますし、ゆっくり下げて十分な場合もありますので、そこをあらかじめ十分説明する。そして、なかなか１剤では降圧目標を達成できないことも多いので、最初は生活習慣の改善、そして薬物も１剤、２剤使う可能性があること、そして毎日服薬することの重要性をお話しされることが重要かと思います。

また、そのうえで、患者さんが服薬しやすいような、アドヒアランスといったことに関しても今回のガイドラインには書かれています。これも非常に重要で、医療側から、服用しやすいように薬の処方を考えてあげるといったことも重要なのではないでしょうか。

齊藤　今、いわゆる医療否定本がすごく売れていて、高血圧もそれに多少巻き込まれている部分があって、患者さんは「とにかく薬は嫌だ」「一生のむんでしょうか」ということを言う人がかなりいらっしゃるのですけれども、今のような基礎的なことに立ち返って、しっかり説明していただくということが大切でしょうね。

下澤　最初はどうしても時間が取られてしまうかもしれませんけれども、納得してもらって初めて患者さんに薬をのんでもらえると思いますので、患者さんにわかる言葉で、わかりやすくお話しされるのがよろしいのではないかと思います。

齊藤　丁寧に高血圧とはどういうものかということを、時間をかけて説明していくということでしょうね。

下澤　そうですね。

齊藤　患者さんはそういうことを最初聞いても、忘れてしまうことが多くて、途中で何のために来ているのかわからなくなっている方もおられると思うので、その辺も時々振り返っていくということでしょうね。

下澤　そうですね。また、ドクターだけではなくて、スタッフの方々も巻き込んで、いろいろなかたちで患者さんの教育をするのがよいのではないかと私は常々思っています。例えば、栄養士の先生、あるいは薬剤師の方々、あるいは看護師さん、スタッフみんなが一人の患者さんにいろいろな面から繰り返し指導することが非常に有効で、これは生活習慣の指導においても有効だと思いますし、服薬指導についても、すべてを薬剤師に任せるのではなくて、みんなでお話しされるのがよいのではないか。そういう意味では、高血圧はチーム医療がうまくいく疾患のうちの一つかなと思っています。

齊藤　今回のガイドラインも、栄養士の方、薬剤師の方などが入って、かなり包括的にできているということですね。

下澤　そうですね。レビューワーとして入っていろいろ貴重なご意見をいただき、また高血圧学会としてもそういう方と一緒のセッションあるいは教

育講演を続けていますので、ぜひそういったものにもご参加いただいて、スタッフの方の教育にも役立てていただければと思います。

齊藤　幅広いアプローチで高血圧患者さんをより安全に導いていくということでしょうか。

下澤　そのとおりだと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

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９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」シリーズの最終回として、５篇を収録いたしました。
※〔海外文献紹介〕欄には、糖尿病・動脈硬化の２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（V）

高血圧治療の医療経済

慶應義塾大学名誉教授
齊　藤　郁　夫
（聞き手　大西　真）

大西　齊藤先生、高血圧治療の医療経済ということで、経済的な側面をいろいろおうかがいしたいと思います。

初めに、高血圧治療の経済的要因を考える必要性、そのあたりからお話をうかがえますでしょうか。

齊藤　高齢化に伴って高血圧患者さんはどんどん増えて、今、4,300万人といわれています。医療費は無制限ではありませんから、臨床家は費用と効果を考えながら治療しているはずなのですけれども、ご自分の患者さんにしている治療が費用対効果という面からどうかは意外とわかりにくいところが問題です。

大西　そうしますと、費用や効果をどのように数値化したらいいかという、費用対効果の評価ですか、そのあたりはどのようにすればよろしいでしょうか。

齊藤　例えば高血圧の場合は薬を使って血圧が下がる。そうすると、降圧薬の値段と血圧の低下が見えるのですが、高血圧の治療の目的は、それによって起こる心臓血管系合併症を予防し、病気、あるいは死亡しないということで、これらが効果としては最重要なわけです。また、費用にしても、降圧薬の値段もありますけれども、合併症を起こすと、かなりのお金がかかるので、それらも含めて、その人の生涯にわたる費用も考えるということになります。

そこでこれまでやってきた治療と新しい治療を比べる場合に、新しい治療のほうが費用が多くなるけれど、効果もよいということがあります。お金もかかるけれども効果もよいという場合が多くて、それを評価していかないといけないわけです。その場合、血圧が下がる、脳卒中が減るというのも効果の一つですけれども、いろいろの病気で共通して使える効果として質調整生存年があります。

quality adjusted life year（QALY）なのですけれども、100％のクオリティで１年間生きるのが１×１で１QALYになります。クオリティ50％で２年間生きる。そうすると、0.5×２で、これ

も１QALY。そういったかたちで、効果を標準化して見ていこうという動きがあって、１QALY延ばすのに幾らお金がかかるのかということになり、これを増分費用効果比といいますが、米ドルで５万ドル、日本では500万円ぐらいならば新たな治療を認めて採用していいという動きがあります。

大西　なかなか難しいようですが。

齊藤　そうなのです。ただ、計算自体はそんなに難しくはないのですけれども。

大西　実際、海外でいろいろ分析されていると思いますけれども、海外での分析事例をご紹介いただけますか。

齊藤　高血圧について、海外では大規模な臨床試験が行われていまして、今の数値がどうなのかということも報告されています。例えばCa拮抗薬とACE阻害薬の併用とβ遮断薬と利尿薬の併用を比較したASCOT-BPLAという研究があるのですけれども、その研究では、Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用が費用対効果から見てよい。

もう一つ、ALLHATというアメリカの研究があるのですが、利尿薬もよいのですけれども、Ca拮抗薬も費用対効果がよい。

それから、LIFEという、ARBとβ遮断薬の比較の試験があるのですが、ARBも増分費用効果比５万ドル以下という成績が出ています。

大西　そうしますと、実際、日本の診療ガイドラインでの現状はどのようになっていますか。

齊藤　日本では数万例の比較試験というのはまだ行われていないので、先ほどのようなかたちでは数値が出てきません。そこで、私たちが以前から試みてきたのが、人の一生をモデル化して見ていこうということです。

日本での疫学研究が、薬を使った小さい研究もアメリカでの研究結果を日本人の疫学に合わせて調整することなどを組み合わせますと、日本人の高血圧患者さんが治療を受けていくと、どのぐらいの確率で脳卒中、あるいは心筋梗塞になり、生存あるいは死亡する、あるいはどのぐらいの確率で介護が必要になるとか、あるいはどのぐらいの確率で糖尿病になって、糖尿病とその合併症の治療をしなくてはいけないとか、モデル化できるわけです。臨床家はそれらをだいたい想定しながらやっているのです。マルコフモデルというのですが、人の一生がどういくのかということを推定する。

それを例えば１万人の集団になった場合に、何人がどういう病気になってどうなるとか、いえるわけですから、それに伴ってお金もどうかかるということがいえるということで、計算を行いましたところ、日本ではCa拮抗薬、あるいはARBを中心とする治療、あるいはその併用が多く用いられているのですけれども、費用対効果から見ると

妥当である。

高血圧の治療をしないという選択肢もなくはないのですが、治療をしないで、お金がかからないでよいとはいえない。脳卒中で倒れた場合には治療が行われる。無治療では脳卒中が増加するので、高血圧治療をしないほうが得ということではない。治療をしたほうが費用対効果から見ると妥当ということもわかっています。

日本の高血圧治療ガイドラインは2009年にJSH2009が、2014年にJSH2014が出ましたけれども、その２つのガイドラインでは、費用対効果の分析から、日本で行われているARB、Ca拮抗薬を中心とした治療が妥当と書かれています。

大西　2009年と2014年で少し考え方が変わった点はあるのでしょうか。

齊藤　例えば後期高齢者の降圧目標が少し高めになった。これは費用対効果から見ても、支持できるところです。

大西　先生のお話は非常に重要な視点だと思いますけれども、これからますます高齢者も増えて、きっといろいろな合併症の方も増えると思います。実際の日々の現場ではどのように考えながらやっていったらよろしいでしょうか。

齊藤　日本の先生方はすごくまじめで、費用と効果、副作用を考えながら行っているわけです。ただ、日本での降圧薬の使い方は、どちらかというと新しく高いものを使うともいわれています。

大西　そういう傾向はありますね。

齊藤　費用対効果という意味からいっても、必ずしも無駄遣いしているわけではないということです。イギリスのNICEから費用対効果を重視した高血圧ガイドラインが出ているのですけれども、そのガイドラインでも日本と同様に、Ca拮抗薬を中心とした治療を推奨しています。

大西　現場では適切に行れていると考えてよろしいですね。

齊藤　そういうことですね。

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（V）

臨床研究の課題と展望

順天堂大学循環器内科教授
代　田　浩　之
（聞き手　中村治雄）

中村　代田先生、臨床研究の課題と展望というテーマで、このシリーズの最後になるのですが、先生に忌憚のないご意見をちょうだいしたいと思います。

近ごろ、ある種の降圧薬をめぐって、その臨床研究の質が問われるような事態が発覚しまして、私ども臨床家はたいへん寂しいというか、恥ずかしい思いをしているわけですけれども、こういった点に関して、どういった背景があるからなのでしょうか。

代田　幾つかの課題があったと思います。一つは、研究をする主体となる医療者、あるいは医師が主体になるわけですけれども、その臨床研究、特に大規模介入研究を行ううえでの必要な知識が十分でなかった、あるいはその教育がされていなかったということがあるだろうと思いますし、一方で介入試験をするにあたって、それを実施していく組織あるいは施設自体にも環境が整っていなかったということもあると思います。ひいては研究を実施する施設や組織を指導する立場にある行政であるとか、あるいは学会であるとかも、十分な教育システムが構築されていなかったという背景もあるのではないかと思います。

もう一つ申し上げると、サポートするほうの。

中村　お金ですか。

代田　研究費ですね。サポートするほうの姿勢も問われるということが、この大規模臨床研究、日本において大きな問題が起こった背景であろうと思います。

もう１点はCOI（利益相反）の問題です。これは研究をやっていくうえでの、技術的なことよりも、倫理的な側面も大きいと思いますが、その点についての教育も必要だったのではないかなと思っています。

中村　私ども、20年ぐらい前になるのですが、プラバスタチンを使った大規模臨床試験を行ったときに、例えば入力をしたり、データを転記するときに、えてして間違えるということもあ

りうると思ったものですから、あの当時から私どもは２人で、あるいは３人ぐらいでペアを組んで入れたりしていたのですが、当時は改ざんとかそういうことなどは思いも寄らなかったのです。今になってみると、ああやって２人で行っていたのがそういった問題に対する一つのリスクマネジメントになっていたかなという気がするのですが。

代田　確かにそうです。先生もメガスタディをなさって、私たちもそばで拝見していましたし、また幾つかの臨床研究を中村先生と一緒にさせていただきましたけれども、あの当時は臨床試験の実施の仕方がしっかり記載されたものもなく、手探りでやっていたわけですけれども、結果的にはどうやって客観性を保とうかとか、しっかりしたデータを集めようかという認識がみんなにあって、先生にご指導いただいたために、きちっとした、クオリティのあるものができたのではないかと思います。それが現在まで、少なくとも日本においてはその文化が継承できていなかったということは極めて残念なことのように思います。

中村　倫理という面では、従来、患者さんへの倫理といいますか、患者さんにマイナスをかけないという問題が強調されていたかと思うのですが、こういった場合には臨床研究を行う研究者の倫理ということも極めて大事ですね。

代田　そうですね。行っている側が倫理観を持って研究を進めていく。それから、実際には研究費がなければできないものですから、それがどういうかたちで透明性を持って開示できるか。あるいは、試験の遂行やデータに対して、もちろん中立性を持って実施する必要があるわけですけれども、読むほうからはいろいろな要素を読み取りながら研究データを読んでいただく必要もあるということから、しっかりした倫理観と情報開示ということが必要だろうと思います。

中村　実際には、透明性を保つということは極めて大事なことだと思いますけれども、研究者の倫理を育てるというのは、どういうふうにしたら、あるいはどこでやったらいいのでしょうか。

代田　今、倫理指針もいろいろ出ていますが、実際には私たちはもともとそういう倫理を持っているはずなのです。人間としての倫理観があり、それが研究の様々な場面で出てくるだろうと思います。そうすると、そこは小さいころからの教育ということになりますが、医学の研究という意味合いでは学生教育の時代から、臨床研究にしても、基礎研究にしても、倫理をどういうふうに保つ、あるいは理解してそれを遂行していくかということの教育が必要だと思います。

中村　これは教えるものなのですか。

それとも、私はむしろ本人が体験していかないとわからないのではないかと思うのですが。

代田　おっしゃるとおり、人が育つうえで倫理というものは身についてくるものだろうと思いますし、先ほどおっしゃったデータの改ざんであるとか、そういうことになると、教育というよりは、その手前にある問題のようにも思います。

ただ、技術的には先生がおっしゃったデータの監視であるとか、データの入力をどうするか、クリーニングをどうするかについては、そういうすきを与えないシステムがきちんと出来上がっているということも極めて重要だろうと思います。

中村　そうすると、プロトコルを組んだとき、例えばどういうふうに行っていくのかということも決めて、きちっとリスクをマネージしていく必要がどうしても出てくるわけですね。

代田　日本においては、治験はGCPにのっとってきちんとやることが定められていますし、そのためにデータのモニタリングであるとか監査であるとか、あるいはデータベースにログをつけるとか、いろいろなことが規定されているわけですが、残念ながら、自主研究などの臨床研究においてはそこまでの規定もされていませんし、逆にあまりGCPに沿うこと、遵守を締めつけてしまいますと、自由な研究ができない。少なくともそれだけのサポートが今のところはないわけですから、そこをうまく調整できるようなことが必要ではないかなと思います。

中村　そうすると、医学での教育、ならびに卒業して医師になってからの体験、経験でしょうか。

代田　そうですね。研修医教育、あるいはその上の若い人たちも、論文を読む、あるいは小さな研究に参加する、あるいは大規模研究の初めは端っこのほうかもしれませんけれども、そういうものに参加することによって、少しずつ臨床研究の手法を覚えていく機会があるのではないかと思います。もちろん学生教育や臨床研修の指導の中でも基本的事項を教える必要があると思います。

中村　あと、代田先生にご指摘いただいたファンディングでしょうか、サポートの問題で、これもどうしても少額ではできる研究でないものが多くなったわけですが、かなり大きなお金をいただく。それに関して、どういうふうに透明性を保つのか。

代田　特に企業との研究費のやり取りについては、今後はきちっとした契約を結んで、それをオープンにして研究を遂行する。そういうシステムも必要でしょうし、あるいは企業から一定の公的機関にお金をプールして、その機関から、よりしっかりした研究を支援するシステムが必要だと思います。

中村　第三者機関に。

代田　そうですね。そうしてその時代に必要な研究を提案させ、選択して実施していく。そのためには、第三者機関が、何が今現在必要か、どういうプロジェクトが重要かということを長いスパンで見ていく必要があります。

中村　そこがまたしっかりしていてくれないと困りますね。

代田　そうですね。そういうことも重要だと思います。公平性と、ニーズをきちっと把握できるしっかりした機関が必要ではないかなと思っています。

中村　あと、COIの問題があろうかと思いますが。

代田　COIにつきましては、COIのガイドラインもきちっと出ておりますし、すべてを開示するということが極めて大事です。開示したものを見ながら研究の結果を皆さんが読めるという環境が必須で、決して隠す必要はないわけですから、しっかりしたCOIの開示、マネジメントさえあれば、研究費をどういうかたちでもらったとしても、それを皆さんに理解していただけるのではないかと思います。

中村　今おっしゃられた先生のお考えがぜひ早く広まってほしいなと思うのですけれども、外国人と会うと、日本人の研究はおかしいのではないかと言われたりすることが時にありますね。

代田　今は若干、心配な状況にあるかと思いますが、COIも含めて、いろいろな研究の指針が出てきていますので、日本はこれから大きく飛躍していくのではないかと思っています。

中村　ぜひそうあってほしいと思いますけれども、多少時間がかかるのでしょうか。

代田　そうですね。信頼の回復までには少し時間がかかるだろうと思います。

中村　私どもとしては、きちっとやっていく方向に皆そろってスタートしなければいけない。

代田　そういうことですね。スタートしたばっかりだと思います。

中村　ありがとうございました。