冠動脈狭窄のない狭心症

所沢ハートセンター院長

桜 田 真 己

(聞き手 池脇克則)

冠動脈に有意狭窄のない古典的な異型狭心症とされた病態についてご教示ください。その成因の一つに冠動脈攣縮(スパズム)が指摘されていますが、スパズムも内皮の拡張障害から派生するとうかがっています。微小循環型狭心症との差異についてご教示ください。また、両狭心症における薬物療法もご教示ください。

<京都府開業医>

池脇 冠動脈に有意狭窄のない狭心症ということで、異型狭心症や冠動脈 攣縮という表現がありますが、冠攣縮性狭心症でいいのでしょうか。

桜田 冠攣縮の研究は日本がかなり進んでいます。それは日本人に多いということもあったのですけれども、実際には昔、異型狭心症といわれて、心電図でSTが上昇するタイプだったのです。そのときには胸痛発作があって、冠動脈が閉塞していることもわかって、それで異型狭心症といわれたのですけれども、結局病態としては、冠動脈が痙攣を起こして閉塞して、完全な虚血になるからSTが上昇する。ただ、完全に閉塞するまで狭窄しなければ、ST

変化があまり起こらずに胸痛が起こり うるのです。ですから、実際には今、 異型狭心症ではなく、冠攣縮性狭心症 で統一したほうがいいかと思います。

池脇 確かに病態、原因が冠動脈の動脈硬化による有意狭窄ではなくて、 攣縮、スパズムということですね。

桜田 高度な狭窄ではないところが 痙攣を起こすわけです。

池脇 スパズムの程度によっては、 STが上がるだけで必ずしも狭心症ではないことも含めると、今は冠攣縮性狭心症という言葉で統一されていると考えてよいですね。

桜田 はい。

池脇 どうして痙攣を起こすのか、

どの程度わかっているのでしょう。

桜田 血管の内皮機能の低下ということで、血管の造影上、全然動脈硬化がない場所が痙攣する場合もありますし、中等度50~75%とか、25%狭窄未満の軽度なプラークしかないようなところに痙攣が一致して起こる場合もありますし、いろいろなタイプがあります。

ただ、実際には誘発試験をやらないと確定診断はつきません。今、冠攣縮性狭心症は、一般の先生には一番診断が難しい病態なのです。カテーテルの誘発試験以外に、どういう検査をすればはっきりわかるのか、決め手がないのが現状です。

池脇 冠動脈造影ができる施設は少ないので、臨床実地のレベルで冠攣縮 性狭心症を診断するのは難しいですね。

桜田 はい。

池脇 教科書的には労作性の狭心症 と冠攣縮性は、起こり方が違うのです ね。

桜田 労作性の狭心症とは、運動したときに狭窄部分からの虚血が生じて、胸部症状が出現します。一方、冠攣縮性狭心症は、安静時というか、夜間から早朝に多いというイメージがあるのですけれども、過換気などで誘発されたりすることもあるので、朝早く、通勤や散歩で急いで歩くと、ある程度の労作で痙攣が誘発されて、胸痛を生じることがあります。労作性狭心症と診

断されがちですが、実際には労作で誘発されるタイプの冠攣縮性狭心症というものがあるのです。そのタイプになると、労作性の狭心症だからβブロッカーが効くだろうと投与されてしまうと、逆の効果になってしまうことがあるのです。

池脇 なかなか難しいですね。

桜田 運動負荷試験も、午前中行うのと午後行うのでは結果が違うことがあります。ですから、実際には安静時に症状が出現するタイプの狭心症だと冠攣縮性狭心症が疑われるのですけれども、労作時に胸痛が出現する患者さんの中にも冠攣縮性狭心症が含まれることがあるのです。

池脇 検査にしても、労作性の場合 は運動負荷をして虚血を誘発できます けれども、そういう意味では冠攣縮性 はなかなか誘発させるのは難しいです よね。

桜田 実際に患者さんの診察で何が一番難しいかというと、例えばホルター心電図をとったら痛みがあるときにわかるかというと、ホルター心電図では変化が出ない人が大多数なのです。逆にホルターで変化が出るタイプというのは、ほとんどいないと思っていただいたほうがいいぐらい少ないのです。ですから、実際に一般内科の先生のところで、外来でホルター検査を行って、胸痛のときにも心電図変化がない。そうなると、冠攣縮性の狭心症ではない

だろうと判断されてしまう場合があります。

また、一般内科の先生がホルター心 電図で何ともないけれど、患者さんは 胸が痛いからもしかしたら冠攣縮性の 狭心症かなと思って、ではニトログリ セリンを投与しましょうと処方する場 合が多いのです。ところが、ニトログ リセリンが効かないタイプの人もいる のです。そうすると、あなたはニトロ グリセリンが効かないから狭心症では ないといって、昔の教科書的な考えか らいくと、狭心症が完全にルールアウ トされてしまう。そうすると患者さん は「私はこんなに胸が苦しいのに、わ かってもらえない」となって、結局抗 不安剤とか向精神薬とかを出され、少 し精神的なものでしょうと片付けられ てしまう場合が多いのです。

池脇 こういった冠攣縮性狭心症、あるいはこの後説明していただく微小循環型狭心症もそうですけれども、主治医から「あなたは狭心症ではないよ」と言われてしまう。しかし本当は狭心症なのに、ということもありうるのですね。

桜田 はい。

池脇 では、微小循環型狭心症とは どこが違うのでしょうか。

桜田 冠動脈造影で我々が見える血管は0.1mmまでで、だいたい主幹部とか近位部は2~3mmの太さがあります。 心外膜を走っている目に見える太さの 血管が痙攣を起こすと、心電図変化も 出やすく、血管造影上、そこで痙攣が 起こるか起こらないかの診断をするの ですけれども、実際に微小循環型とい うのは見えないレベルの、心内膜の細 い血管の痙攣などが関係するので、血 管造影での誘発試験で大丈夫だからと いっても、微小循環の血管の攣縮は完 全に否定はできないところが難しいの です。

池脇 通常は冠動脈造影は最後の、 もうこれで白黒つけるというときの検 査のようですけれども、それが何もな くても、この微小循環型狭心症の可能 性は残っているということですね。

桜田 そうですね。しかも、例えばアセチルコリン負荷とか、誘発試験を行うのですけれども、アセチルコリン負荷でもだいたい 9割ぐらいは当たると思うのです。ただ、外れる人もいるのです。負荷試験で出ない人。そういう人たちにエルゴノビン負荷というものを行うと、その中でまた何割かは陽性を示すので、エルゴノビン負荷試験に熱心な先生は両方やるところも別に熱心な先生は両方やるところもります。両方やっても、微小循環型かどうかはわからない可能性はあると思うのですが。

池脇 アセチルコリン、エルゴノビンを使っても、それで拾えない狭心症の方がいるということは一応念頭に置いたほうがいいのですね。

桜田 そうですね。一般的にニトロ グリセリンとか亜硝酸剤を、昔、好ん で出す医師がいらっしゃったと思うの ですけれども、治療の根幹はどちらの タイプもCa拮抗剤がファーストチョイ スです。ところが、Ca拮抗剤を出して も効かない場合があります。量が足り ないのか、あとは1種類だけで合わな くて、Ca拮抗剤も2種類合わせて使っ たほうが効く場合もある。ただ、その 方々の中には、動悸がしたり、むくみ が出て、いろいろ変更しなければなら ない場合もけっこう出てきます。それ でも、一般的にはかなりの先生は、狭 心症にニトログリセリンが効くと思っ ているところが難しいのです。

それと、普通の一般的な大きな血管が痙攣するタイプの人は、ニトログリセリンを舌下すると1~2分で効くのですけれども、微小循環型の狭心症はニトログリセリンが効きにくいのです。一般的に閉経前の女性も多いといわれているのですけれども、最近は若い人にも多いのです。そういう若い人に、狭心症を疑って、痛いときにニトログリセリンを含んでといっても、なかなか効かないし、痛みも20~30分、長いときには半日も続いたりとか、典型的ではないパターンが多いのです。

池脇 話がずれるかもしれませんけ

れども、先生は数多く患者さんを診て おられますが、Ca拮抗剤の中で、特に こういうものが効くというのはあるの でしょうか。

桜田 効きにくい薬はあります。ノルバスクとかアムロジンは血圧の薬としては効果があります。アムロジピンは、Ca拮抗剤なのでこの人は効くはずだと思っても、冠攣縮には効かないのです。

池脇 案外だめですか。

桜田 ですから、ヘルベッサー、アダラートとかコニールとかお勧めで、ワソランも一部には効きますけれども、そういうタイプのCa拮抗剤を選んでもらうことと、それと血圧が下がってきて、なかなか使いにくい場合にはCa拮抗剤を減量して亜硝酸剤を併用されてもいいと思うのです。

ただ、Ca拮抗剤を1種類出してもなかなか効かないという場合に、「あなたは狭心症ではない」と言う前に、薬を変更されたり、増量するということを試してもらうのが大事かと思います。

池脇 冠攣縮性の狭心症はなかなか 診断が難しいし、狭心症ではないと思っても、実はそうだということもある ことを頭に入れたほうがいいですね。

桜田 はい。

池脇 ありがとうございました。

基礎疾患のない慢性便秘

横浜市立大学肝胆膵消化器病学主任教授

中島淳

(聞き手 山内俊一)

基礎疾患のない方の慢性便秘について、成人、小児それぞれの最近の治療法をご教示ください。

<埼玉県開業医>

山内 まず、成人、小児、特に学童 レベルを中心にお話をうかがいます。 まず成人ですが、高齢化でだんだん増 えてきている印象があります。これは 事実なのでしょうか。

中島 慢性便秘といいますと、女性の病気と思いがちです。確かに60歳未満では女性の方が圧倒的に多いのですけれども、便秘患者のハイボリュームゾーンというのは60歳以上。60歳から男性が徐々に増えて、80歳になると性差がない、高齢者の病気と考えてよいかと思います。

山内 まず便秘の定義に関してですが、俗に3日出なかったらというのがあります。これは正しいのでしょうか。

中島 半分正しくて、半分間違いだと思うのです。医師の視点から言いますと、お通じがない、排便回数が低下

するというのを便秘ととらえがちなのですけれども、実はほとんどの患者さんはお通じが2日、3日なくてもあまり気にならなくて、排便困難症、便が固いことによる怒責、力み、それから残便感、あるいは1回に出切らない頻回便、あるいは肛門部が締めつけられるような肛門部の閉塞感、こういう排便困難症を訴える方がかなりの割合でいらっしゃいます。

ですから、慢性便秘というと、確かに先生がおっしゃるように、週3回未満という排便回数の減少、これは定義としては正しいのですけれども、排便困難症状だけでも慢性便秘ととらえてよいのではないかと思います。便秘の方のうち7割ぐらいは排便困難症状です。

山内 そうすると、極端な例ですと、

毎日出ているけれども便秘というもの もあるのですね。

中島 そういうことです。そこがまさに重要で、患者さんは毎日出ているのですけれども、すっきり出せないというのが不満で、かかりつけの医師に言うのです。患者さんが毎日出ていると言うと、主治医のほうがそれを翻訳できない。こういう不幸な状況が現実の医療に起こっていると思います。

山内 高齢者で多いというと、一般 的には水分摂取が足りないのだろうと いう印象なのですが、原因としてはほ かにもいろいろとあるのでしょうか。

中島 はっきりはわかっていませんが、患者さんを見ていますと、特に定年退職なされた後の男性が特徴的です。 先生がおっしゃるように、水分摂取量が非常に減ってくる。それから運動量が減ってきます。食事量もわりと減ってくる方が多い。あと不規則になりますので、そういう生活習慣の乱れも一つの原因だと感じます。

もう一つは、どうしても年齢ととも に排便を促す筋肉、腹筋を中心とした 筋肉が衰えてきますので、それも一つ の原因ではないかと思います。

山内 そのあたりを踏まえて、最近 の治療法について早速うかがいたいの ですが、最近、新薬も随分出てきてい るようですね。

中島 わが国の便秘に使う薬という のは、長らく臨床治験を経ない、エビ デンスレベルの低いものだったのですけれども、最近、ルビプロストンという薬が32年ぶりに保険適用になり、治療効果の確立したものが使えるようになったというのがトピックスです。

しかしながら、圧倒的にわが国では酸化マグネシウム、刺激性下剤としてはセンナ系の刺激性下剤が使われていまして、海外とは全く違う、独特の治療状況です。

山内 ちなみに海外と違うといいますと、海外ではどういったものが使われているのでしょうか。

中島 日本での保険適用はありませんが、海外ではポリエチレングリコールが圧倒的に多いです。それから、日本では使えませんが、先ほど言いましたルビプロストン以外に、リナクロタイドあるいはプルカリプライドといった、エビデンスレベルの高い薬が使える状況です。日本ではこれから、この数年でどんどん新しい薬が出てくると思いますので、この分野に精通しておくことも重要ではないかと思います。

山内 ポリエチレングリコールなど は非常に効くのでしょうか。

中島 これはOTCですけれども、海外では、ほとんどファーストチョイスになっています。

山内 そういったものが出てくると、 現在の治療法が一変する可能性もある のですね。

中島 変わってくる可能性がありま

す。

山内 とりあえずそれまでの間になりますが、第一選択薬、ないし最初のステップとしては、どういったものが推奨されているのでしょうか。

中島 いろいろ考えがあるとは思うのですけれども、基本的にはまず便秘の患者さんに会いましたら、緩下剤です。日本で使える緩下剤は幾つかあるのですが、私は酸化マグネシウム、あるいは先ほど言いました新薬のルビプロストン、このどちらかをファーストチョイスで使って、ベースを緩下剤のます。それでも患者さんによっては、例えば旅行に行ったり、いろな状況で出ないことがあります。緩下剤を毎日使ってもお通じがないときには、時々刺激性下剤をのむという使い方が一番スマートではないかと思います。

一方では、刺激性下剤を淡々と毎日 のみますと、それに対する依存性や習 慣性が出てきます。やはり刺激性下剤 は本当に排便回数が少なくて困ったと きだけにするという使い方がよいので はないかと思います。

山内 坐薬で刺激するものもありますけれども、これについてはいかがなのでしょう。

中島 直腸まで便が出ているときに、 重層坐薬で二酸化炭素を発生させて便 意を催すもの、あるいはビサコジルと いう坐薬があります。坐薬を使える方 はいいのですが、日本の患者さんはなかなか坐薬を使うことに対してためらわれる方が多いのが現状で、コンプライアンスがよくないと思います。やはりのみ薬がまず一番よいのではないかと思います。

ただ、寝たきりとか、なかなかのめ ない方には、坐薬は非常に重用すると いうことがあります。

山内 生活習慣も随分言われますが、 これもかなり漠然としたものが多いようです。先生ご推奨の生活習慣はいかがでしょう。

中島 まず通常の便秘ですと、繊維分の多いものを食べるというのが、最初の基本になると思います。意外と繊維分の摂取というのは難しくて、最低でも20gぐらい。20gといいますと、1日でキャベツ1玉とかですから、現在の生活では非常に繊維分が取りにくいのです。我々でも、便秘の患者さんを見ると、1日2gとか、通常量の10分の1しか取っていない方が多いですから、繊維分を取る生活習慣に変えていく。それから水分です。

そして、便秘に関して何といっても 一番重要なのは、便意がなくても朝ト イレに行くこと。普通ですと、まず便 意が来て、「あ、トイレに行きたいな」 となってトイレに行くのですけれども、 便秘の方は便意を自ら抑制した結果、 便秘になっている方も多くて、あまり トイレに行く気がしないのです。です から、ともかく朝、時間をつくってトイレに行く。そこで集中して、排便するという習慣です。

もう一つは排便姿勢です。理想は大腿と背中の角度が35度以下ですから、かなり前のめりです。かなり前屈の姿勢にならないと出にくいのです。トイレに行って、かつ座って新聞を読むなんていう姿勢ではなくて、前屈みになる姿勢が重要ではないかと思います。

山内 重症化した場合、専門の先生 にご紹介するポイントとは、どういっ たものなのでしょうか。

中島 通常ですと、先ほど言った緩下剤と刺激性下剤でお通じがあるのですが、そうやって薬物治療をすれば、軟便ないしは水様便が普通に出ます。ところが、便が非常に軟らかくなっても、非常に怒責が強いとか、頻回に行くようでしたら、直腸・肛門の機能異常が疑われるので、薬物療法は限界です。専門の医師に紹介するのがよいと思います。

もちろん、便秘といいましても、背後に大腸がん、あるいは特に若い女性ですと甲状腺機能低下など症候性の便秘があるので、その辺も常に念頭に置いて、薬が反応しないときには続発性のものがあることも考えなくてはいけないと思います。

山内 今、若い女性という話がありましたが、学童期から若年にかけての女性に、非常に多いような印象もあり

ますけれども、最近増えているのでしょうか。

中島 世界で小児の便秘は非常に増えています。アジア地域は特に増えています。その原因としては、学童期になるに従って、親がまずトイレトレーニングをしない。それから、日本の場合ですと、都市化が進んで、なかなか好きなときにトイレに行けない。特に学校などですと、なかなか行きづらいということで、便意があっても抑制してしまう。そういうことが原因だと考えられています。

山内 そういった習慣づけが非常に 大事になってくるのですね。

中島 はい。

山内 実際に便が詰まってくるといったこともあるのですね。

中島 fecal impaction、便塞栓といいますが、おなかに触れると、便が直腸にたまっているとわかるぐらい我慢しているお子さんがいます。

山内 そういったものは大人になっても、どんどんひどくなっていくのでしょうか。

中島 新生児とか乳児ですと治療をすればいいのですけれども、学童期の便秘は、ひとたびコントロールできないと、高率に成人に移行します。そういうことを考えますと、今後、さらに便秘患者は増えてくるのではないか。特に女性は、女性ホルモンの影響で大腸の蠕動が抑制されることがわかって

いますので、女性で、思春期発症の便くのですね。 秘の方は、気をつけないと、どんどん 中島 大腸全摘をするような方も中 進行することが知られています。 にはいらっしゃいます。

山内 かなり高度なものになってい 山内 ありがとうございました。

低LDL血症

自治医科大学内分泌代謝学教授

石 橋 俊

(聞き手 池脇克則)

健康診断で、低LDL血症がみられた若年の健康な方(例えば20代男性、栄養 状態問題なし、甲状腺機能正常でLDL-C 30mg/dL以下が続く場合)に、精密検 査は必要でしょうか。ご教示ください。

<兵庫県開業医>

池脇 コレステロールの話で、時々こんな方がいらっしゃるように思うのです。健康診断で一見して健康な、比較的若い方で、LDL-コレステロール(LDL-C)が低い。ご質問の場合には30 mg/dLを切っているということで、確かに低い。どうしたらいいのだろうと迷っておられる先生方も多いかと思うのですけれども、どうでしょうか。

石橋 LDL-C 30mg/dLは確かにかなり低いですね。はっきりした基準値というものはないのですけれども、5パーセンタイル未満を異常だとすると、総コレステロールで120mg/dL、LDL-Cで70mg/dL、アポBで50mg/dLぐらいがカットオフ値となり、それらの値を下回ると、明らかに低いということになります。したがって、この方はかなり

低いですね。

池脇 こういった状態はまれかもしれませんけれども、二次的にということもあると思うのですが、どうでしょうか。

石橋 そうですね。まずは鑑別診断が大切です。なぜ低いかを考えなければいけません。続発性(二次性)の原因をまず除外する必要があります。頻度的には肝硬変とか肝機能低下をまず鑑別しなければいけません。次にバセドウ病などのような甲状腺機能亢進症を鑑別します。あとは非常に低栄養の方、やせていて、あまり物を食べていない、下痢をずっとしている方は低い場合があります。まずそういう病気を鑑別する必要があります。

池脇 確かにそれは重要な鑑別にな

ると思うのですけれども、若いとなると、ホルモンを測ってチェックすべき項目かもしれません。可能性はちょっと低そうですが。

石橋 低いですね。LDL-Cが低い以外に大きな異常のない患者さんは、原発性低脂血症といいます。LDL-Cが β リポ蛋白と呼ばれた時代があったので、低 β とか、無 β リポ蛋白血症と呼ばれています。無 β リポ蛋白血症は、LDL-Cが5 mg/dL未満、または感度以下となっています。ですから、この方の場合は無 β ではなくて、低 β リポ蛋白血症を診断できます。

池脇 無 β というと、極端にLDLが低い、場合によっては存在しないという病態で、病因は明らかになっているのでしょうか。

石橋 2種類知られています。1つはマイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン(MTP)という肝臓脂質をリポ蛋白粒子に運ぶ運び屋が生まれつき欠損すると、劣性遺伝といって、両親は正常だけれども、生まれたお子さんが極端に低いことがあります。また、リポ蛋白の脂質を運ぶ蛋白部分であるアポBの遺伝子異常を2つもつと、LDL-Cがほとんど検出できないぐらいに低くなることがあります。こちらはご家族を調べると、1/2の割合で中等度にLDL-Cの低い方がいらっしゃいますので、MTPかアポBの遺伝子異常かはある程度類推できる場合も

あります。

池脇 無 β リポ蛋白血症は、MTP の遺伝子異常なので、おそらく生まれた当初から何らかの異常があるので、成人まで無症状というのはまずないのですね。

石橋 海外からの報告を見ると、脂肪便や下痢、成長不良を契機に見つかる方が多いようです。ただ、私も無βリポ蛋白血症の方を2人ほど経験したことがありますが、20代の女性と男性で、お二人ともピンピンしていて、その時点ではほとんど臨床症状はありませんでした。ただ、脂ものを食べると下痢をするとおっしゃられていました。健診で異常を発見されたのです。日本人の場合は、海外に比べて食事がそんなに脂っこくないせいか、症状がマイルドなのかもしれないですね。

池脇 もう一つ先生が言われた低 β というのは無 β と関連がある病気なのでしょうか。

石橋 今申し上げたアポB100に異常がある方の中で、ヘテロといいますけれども、片方の遺伝子だけ異常な場合に低 β リポ蛋白血症になります。多くの場合は短縮アポBといって、短いアポBしかつくられないと肝臓からのリポ蛋白の合成が低下したり、つくられたあとに血中から消えてなくなるスピードが速まり、LDL-Cが低くなります。昔から知られている低 β リポ蛋白血症の原因としては一番多いですね。

池脇 こうした原発性の疾患では、何らかの遺伝子異常を背景にしているので、生まれたときからLDL-Cは低いと考えてよいですね。

石橋 そうですね。家族性低 β リポ 蛋白血症といわれていますけれども、 生まれたときから低い状態が続いてい て、多少は食事の影響等で変動はしま すけれども、 β リポ蛋白は低くなりま す。多くの場合は、共優性といってい ますけれども、両親やきょうだいがい らっしゃったら、両親のどちらか、あ るいはきょうだいの 2 人に 1 人ぐらい は似たようなコレステロールのレベル である場合が多いですね。

池脇 今回の症例の場合には二次性は考えにくいですけれども、ある時点から低くなった場合には、続発性も検討したほうがいいということですね。

石橋 はい。

池脇 ある程度の鑑別も必要でしょうけれども、質問の意味は、精密検査において、そういった原発性のものをどうやって見ていくのかということになると、あまり日常的に行われる検査ではないように思うのですけれども、特殊な検査になるのでしょうか。

石橋 保険診療でできる検査には限度があります。せいぜいリポ蛋白あるいはアポ蛋白を測るぐらいで止まると思うのです。この原因を調べようとなった場合には、先ほど申し上げたアポBの長さを電気泳動で調べ、短ければ

遺伝子診断をすることになります。

アポBの異常よりも、より頻度は少ないのですけれども、PCSK9といって、LDLの受容体を壊す蛋白があって、これが生まれつきないと、LDL受容体の活性がすごく高くなるので、どんどんLDLが肝臓に取り込まれて血中濃度が低くなる場合があります。

もう一つ、angiopoietin-like 3 (angptl 3) という蛋白が生まれつき低いと、リポ蛋白リパーゼや内皮リパーゼの活性が上がってしまって、LDLと一緒にHDLも低くなります。これらを調べるとなると、PCSK 9 やangptl 3 のような特殊な蛋白の量を調べる必要があります。もし異常があれば遺伝子診断も必要になりますので、専門の施設での検査になると思います。

池脇 高LDL血症が動脈硬化で注目 されていて、LDL-Cが低い病態はあま り注目されていないかもしれませんけ れども、何か新たなことを教えてくれ る意味では重要だということでしょう か。

石橋 低い方が将来的にどうなのかは、日本ではちゃんとは調べられていないのが実情です。海外のデータを見てみますと、例えばPCSK9の異常による低脂血症の方は、アフリカ系の方に多いのですけれども、心筋梗塞等の虚血性心疾患が非常に低く、いわゆる長寿症候群ではないかといわれています。

アポBの異常の方の場合にも多分同様だと思いますが、この場合、つくられたリポ蛋白が肝臓から分泌されにくいので、肝臓に脂肪がたまり、脂肪肝になりやすくなります。そうした方の中から肝硬変に進み、場合によっては肝がんの発症例も海外では報告があります。ですから、超音波検査まで肝臓を調べてみて、脂肪肝や肝硬変がないかどうかを1回チェックをしておくべきでしょう。

池脇 ちょっと話がずれるかもしれませんけれども、最近は強力なスタチンを使って、LDL-Cをぐっと下げる治療、海外の臨床研究ではLDL-Cを50 mg/dL近くまで下げる。以前でしたら、ちょっと下げ過ぎではないかという意見もあったように思うのですけれども、今はどう考えられているのでしょうか。

石橋 薬剤そのものの副作用がなければ、コレステロールが低いことによって起こるデメリットはほとんどない

と思います。先ほどご紹介したリポ蛋白がほとんどないような状況ですと、脂溶性ビタミンの欠乏症になりますけれども、薬を使って下げる場合はそこまで下がらないので、基本的にはあまりデメリットはありません。皆さんが心配されているようなことはあまりないと考えられます。

池脇 聞くところによりますと、より強力な、PCSK9を阻害する注射薬が出ると、もっと下がるような時代が来ると思いますけれども。

石橋 LDL-Cがほとんどなくなってしまい、無 β リポ蛋白血症に近いような患者さんも出てくるらしいですね。開発されてきてまだ数年ですが、現時点では問題になるような副作用は聞いていません。ただ、今後どうなるかはわからないので、慎重に経過を見ていく必要はあると思います。

池脇 どうもありがとうございました。

頸動脈の動脈硬化診断と治療

東京女子医科大学神経内科教授

北川一夫

(聞き手 池脇克則)

虚血性脳、心疾患既往のない生活習慣病患者のスクリーニング検査で頸動脈 超音波検査を行って内中膜壁肥厚、頸動脈プラークを検出した場合の対処(抗 血小板薬など治療の適否)についてご教示ください。

<熊本県開業医>

池脇 頸動脈超音波検査に関しての 質問です。確かに最近は健診あるいは 人間ドックで頸動脈の超音波の検査は よく行われていますね。

北川 そうですね。

池脇 動脈硬化のスクリーニング検査として今普及しているのは、この頸動脈の超音波検査なのでしょうか。

北川 そうですね。頸動脈はとても体表に近いので、超音波で非常に正確に評価できる。超音波は非侵襲的な検査ですので、一般の健康な方に受けていただくには最適な検査だと思います。そういうこともあって、広く普及してきているのだと思います。

池脇 一般に健康診断あるいは人間 ドックでは、血圧や血液学的な検査が ありますが、頸動脈超音波検査は違う 意味で患者さんのリスク評価に重要な のでしょうか。

北川 例えば、脳卒中や心筋梗塞の 危険因子としては高血圧、糖尿病、脂 質異常、いろいろありますけれども、 同じような危険因子を持たれていても、 心筋梗塞や脳卒中になる方とならない 方がいるわけで、なりやすい方をより 選別できるというか、ハイリスクな患 者さんを選別するために、この頸動脈 超音波検査は非常に有用だと思います。

頸動脈超音波検査で、例えば動脈硬化の早期の所見、頸動脈のプラークが見つかった場合、同じようなプラークが心臓の冠動脈あるいは頭蓋内の動脈にある可能性が非常に高いですから、当然、頸動脈にプラークのある方は、プラークのない方に比べると、将来、

心筋梗塞、脳卒中になるリスクが有意 に高いというデータは、これまで多く の疫学研究で証明されてきています。

池脇 全身の動脈の窓ともいわれますね。

北川 そういう点では、今、頸動脈の超音波検査が一番最適の検査です。もちろん以前から、眼底を見るとか、最近ではABI検査もよく使われていますし、PWVももちろん血管の硬さを見る一つの指標ですけれども、やはり一番ダイレクトに動脈硬化の所見を画像でとらえることができる。これが頸動脈超音波検査の一番いい点だと思います。

池脇 最終的には人によって検査がされるわけですけれども、先ほど先生がおっしゃったように、体表に近いところに比較的大きな動脈がほぼ平行に走っているため、ある程度のクオリティが担保されるというのも、普及している一つの理由なのでしょうか。

北川 特に最近、超音波の機器が非常に進歩しましたので、血管の描出が非常にきれいに見えます。熟練した医師あるいは技師でなくても、かなりきれいに見ることができます。そういうことで、体表からとらえることのできる大きな血管としては頸動脈が最適だと思います。

池脇 確かにそのとおりですね。質問は、虚血性の脳、心疾患既往がない、 一次予防の患者さんなのか、この検査 をやって、内中膜壁肥厚、あるいは頸動脈プラークを認めたときにどう対処するのか。肥厚の程度あるいはプラークの程度によっても対処の仕方が違うとは思うのですけれども、どうでしょうか。

北川 頸動脈の超音波検査を施行されて、頸動脈のプラークを検出した場合は、そのプラークが血管を狭窄するぐらいきついものかどうかが一つ大きな区切りになります。通常は、血管を狭窄するほどに至らない、例えば、2mmとか3mmぐらいのプラークが見つかる場合が多いのですけれども、70歳以上の健康な方で超音波検査をすると、ほとんどが1.5mmぐらいのプラークを持たれています。

そういうプラークが見つかったからといって、直ちにそれが脳梗塞の原因になるわけではありませんから、あまり神経質にならなくてもいいのです。ただ、そういうプラークがあることは、もちろん年齢の影響もありますけれども、その方が長年持ってこられた高血圧、脂質異常、糖尿病、いろいろな危険因子の最終的に積算された結果の動脈硬化を、頸動脈で見ているとご判断いただいて、その方が喫煙されていたら、絶対に禁煙を強く勧めるべきでしょうし、高血圧、脂質異常があれば、それに対する積極的な薬物治療になるかと思います。

頸動脈プラークがあるだけでは、抗

血小板薬をすぐに投与しないといけないことは決してありません。どちらかというと、スタチンとか、血圧管理を優先してすべきだと思います。

池脇 高血圧とか高脂血症、糖尿病、あるいは喫煙もそうですけれども、一連の危険因子の上位に、血管内皮障害があるといわれています。頸動脈の壁肥厚やプラークは、もろもろの危険因子が最終的に動脈硬化を起こしているかをとらえるという意味では、上位のリスクと考えてもいいような気がするのですが。

北川 頸動脈に動脈硬化のプラークが少し出てきたということは、今まで健康状態は青信号だったのが、少し黄色になっていると理解されます。赤色になったら、それは心筋梗塞とか脳卒中というイベントです。軽い症状が出だす、例えば脳卒中ですと一過性脳虚血発作とか、心筋梗塞では狭心症とか、そういう軽い発作が出だすのは黄色信号の次で、赤信号が点滅しているぐらいの感覚でいたらいいかと思います。

池脇 では、いわゆるプラークに対する対処ですけれども、そういうものがあったならば、リスクが高いので、その方の危険因子をより厳格に管理するという意味で頸動脈に対する超音波の意義はありそうですね。

北川 やはり患者さんも超音波で自分の頸動脈のプラークを見られると、自分は動脈硬化が少し進んできたなと

いうインパクトがあります。一番効果があるのは、たばこを吸っている方に禁煙していただくとき、頸動脈のプラークを見ていただくと、これが1年後に倍になったら血管が詰まりそうだとか、実際はないのですけれども、そういうことをお話しすると、禁煙するにはすごく効果があります。もちろん、薬物治療もしっかりする契機になると思います。

池脇 次に、どのくらいの間隔でフォローしていったらいいのかについてはどう考えられていますか。

北川 超音波でフォローするのは、かなりきつい狭窄があるときは半年ごととか1年ごとにするのですけれども、もう少し小さい動脈硬化のプラーク、2mとか3mでらいの場合は毎年1回もする必要はないと思います。2~3年に1回チェックしておけばいいと思います。

要するに、小さいプラーク自体は脳 梗塞のリスクにはそれほどなりません。 しかし、狭窄までいきますと、狭窄病 変自体が、ダイレクトに脳梗塞のリス クになる可能性がありますので、より 経時的に、半年とか1年に1回フォロ していきます。小さいプラークはそ こまでフォローしていません。

池脇 頸動脈の動脈硬化の指標として、maxIMTやmeanIMTなどありますが、どう評価したらいいでしょう。

北川 IMTもプラークも、それぞれ

の意味合いがあると思います。IMTは プラークに至らない早期の動脈硬化を とらえるという意味では非常に有用で すけれども、より血管イベント、要す るに心筋梗塞とか脳卒中との関連が深 いのはプラークのほうですので、プラ ークが一番大きなところを測定して、 例えば2mmとか3mmとか、そういった 指標、maxIMTと呼ばれていますが、 その患者さんのイベントとの関連を考 えるうえで、より大事ではないかと思っています。

一番大事なのは、狭窄をきたすぐらいの大きなものがあるか。その次には、1.5mm以上のはっきりしたアテロームプラークがあるか。そして、それよりもさらに軽い段階が、いわゆるびまん性のIMTの内中膜の肥厚ととらえていただいたらいいと思います。

池脇 ありがとうございました。

新型うつ病

立教大学現代心理学部教授

香山リカ

(聞き手 池田志斈)

新型うつ病についてご教示ください。

<新潟県開業医>

池田 新型うつ病について、最近、 このとらえ方はどうなっているのでしょうか。

香山 新型うつという言葉は、医学 用語というよりはマスコミ用語といっ てもいいと思うのですけれども、生ま れてからおそらく10年以上たつと思う のです。いわゆる症状としては、うつ 病のような気分の落ち込みや意欲の低 下、様々な身体症状があるにもかかわ らず、場面によってそのうつ病症状が 非常に動揺しやすい。わかりやすくい うと、職場など、いろいろなプレッシ ャーとか負担がかかるところでは非常 にうつ病の症状が強くなるのだけれど も、そこで医師がいったん休職が必要 と診断書を書いて休み始めると、意外 に早期に回復して元気にいろいろな生 活をしたり、活動をしたりするという、 ちょっと話を聞くと都合のいいうつに

聞こえると思うのですが、そういう方たちをどうとらえるべきか。

いわゆる怠けとか仮病ではない。ご本人も非常に辛い。診察室に来るときには、うつ病のクライテリアを満たすような症状が出そろっている。しかし、そういうふうに状況の負荷を減らしてあげると、わりとすぐにケロッとよくなって、いろいろな活動をし始める。この方たちをどうとらえるべきか。診察室でも医療の現場でも、わりと雑談レベルで精神科医の間でいろいろ話題になっていたのです。

この方たちがいろいろな職場などで 見受けられ、一つの社会現象になって きて、その人に対してざっくりとマス コミのほうで新型うつという病名をつ けたのです。しかし、これがうつ病の 新しいかたちかといいますと、日本う つ病学会などでも、そうではないだろ うと。うつ病というよりは、むしろ職場などに適応できない適応障害という一つの反応性の病気とか、あるいは何か根底に非常に不安定なパーソナリティがあるパーソナリティ障害の人たちの示す一つの症状というか、行動パターン、そういうものではないかということで、うつ病と考えるのは否定されたりしています。

あるいはうつ病の中でもいろいろな 亜型がありまして、その一つに気分変 調症とか非定型うつというような、う つ病なのだけれども、ずっとうつ症状 が続いているわけではなくて、かなり うつが細かく動揺するようなタイプと か、そういうものがありまして、そち らに相当するのではないかといわれて いて、新しい、新型インフルエンザの ような、今までなかったうつ病が出て きたという考えは、一応精神医学の中 では今は否定されています。

池田 簡単にいえば、本人にとって 都合が悪いことがあると落ち込む。し かし、その状態がなくなると元気にな るということですね。

香山 ただ、私たちも仕事の場に行くと楽しくないことがあると思うのですが、そういうレベルではないのです。自殺企図にまでいくぐらい、落ち込みですとか絶望感も深くなったりして、ご本人も決してわざとやっているとか、仕事を逃れたいという意識的な目的があるわけではないところが、この新型

うつといわれる問題を難しくしています。

池田 なりやすいタイプというのは あるのでしょうか。

香山 従来のいわゆるわかりやすいうつ病は、よくメランコリー型というのですけれども、メランコリー性格といわれている、まじめ、几帳面、努力家、勤勉みたいな方が、過労などに伴って、うつ病になる。

ところが、この新しい新型うつは、ある精神医学者たちはdysthymia型うつといいます。いわゆる気分変調型なのですが、この方たちはどちらかというと、まじめ、几帳面というよりは、自分を大事にしてしまう。あるいは、自分は非常に重要な仕事をして当然だとか、自分に対して非常に高い理想があって、何かできなくても、自分を責めるよりも、むしろ人を責めがちなタイプです。

こういう、どちらかというと、私どもの言葉でいう自己愛が強いような人たち、私はもっとできるはず、私は大事にされて当然だと思う人たち、そういう人たちが、それがかなわなくなったような、上司から叱責されるとか、願っていた昇進がかなわなかったとか、そういう場面で、これも非常に平俗な言い方をすると、心が折れるというのですか、そういうことをきっかけにこの新型うつの状況を呈することが多いのです。どちらかというと、周りより

も自分が大事というタイプ、あるいは 自分に対しても非常に理想が高いタイ プ、こういう方がなりやすいといって いいのではないでしょうか。

池田 自分の理想と現実の差を非常 に重く受け止めるタイプですね。

香山 そうですね。

池田 この状態での治療はどのようにされるのですか。

香山 これも難しいのです。これは 私見なのですけれども、この新型うつ は、うつ病なのか否かと論じるべき問 題ではなくて、新型うつ的な状況の人 の中にも、確実にうつ病で新型的なあ りようをしている人もいると思うので す。

でも一方で、やはりうつ病と診断がつけられなくて、状況とのミスマッチで起きている適応障害型の新型うつの方もいる。ですから、わかりにくいのですけれども、幾つもの診断をまたぐ一つの概念かと思っているのです。なので、新型うつタイプであっても、そのベースがうつ病という要素が強い場合は、これは皆さんもよくご存じのSSRIなどの抗うつ薬を使うこともあります。

しかし、適応障害の、状況とのミスマッチ、人間関係のトラブルなどのほうがメインという場合は、これは安易に抗うつ薬を使うべきではなくて、その方の考えを少し修正する認知療法的なカウンセリングですとか、時には会

社の産業医とか上司などと面談をして、その方の状況をちょっと修正してもらうというか、現実的なアレンジをしなければいけないこともあるので、薬物療法なのか、個人的なそういう精神療法、心理療法なのか、それとももうちょっとケースワーキングのような環境の調整なのか、家族や職場との調整なのか、この3本柱をバランスよくやっていかなければいけない。まず治療方針を決めるのが難しいことが多いですね。

池田 基本的に自分のあるべき姿があって、それでうまくいっていないということですが、転職をしなさいとか、転地療法とか、そういうのはなかなか受け入れづらいのでしょうか。

香山 そうですね。なので、環境を 激変させるというよりも、本人のとら え方、例えば会社で一番目立たなくた っていいではないかとか、そんな輝か しい業績をおさめなくても、今の生活 を大事に、家族を大事にするのがいい ではないかというふうに、どちらかと いうと、環境を変えるというよりも、 自分のほうの考えを変えて、自分をそ ちらの新しい価値観に合わせてもらう、 そういうアドバイスをすることが多い ですね。

結局、転職をしても、自分の思いと 違うことが起きると、またそこでミス マッチが起きて、同じような反応を起 こすこともありますから。 池田 なかなか難しいものですね。香山 そうですね。

池田 自分の理想と現実を一致できないというかたちですね。

香山 これは本人だけのせいともい えず、社会的にも、学校などでも教育 で、誰にもできないことをやりなさい とか、自分らしさを大切にとか、いわ ゆる自己実現というのを非常に若いと きから、特に今の若い世代は強要され るというか、強調されてきています。 そのためいわゆるワン・オブ・ゼムに なってしまうことが、それ自体、敗北 ではないかと思っている人たちも多い ようなのです。そういう人たちに「歯 車の一つになれ」というのも乱暴な話 なのですけれども、別に輝いてオンリ ーワンになることだけが生きている目 的ではないのではないかと、そういう ことをわかってもらうことも大事にな ってきます。

池田 先ほど新型うつという中でも、本当のdepressionの一部、あるいは適応障害、パーソナリティ障害、いろいろなスペクトルを持っているということですけれども、何か科学的な診断法などは今、模索されているのでしょうか。

香山 うつ病に関しては、血液検査とか、あるいは脳の画像診断などから、うつ病を判定しようという動きが非常に活発になってきて、一部で実践している医療機関もあります。おそらく新

型うつの場合は、従来のいわゆる生物 学的なうつ病か否かという診断は、これからいろいろな血液検査や画像診断 で行っていくことになるのだと思います。

しかし、たとえ本人がうつ病ではないとわかったからといって、ご本人の辛さ、苦しさなどは変わりないわけで、私ども精神科医はちょっとそこがほかの科と違うと思うのです。「この疾病ではないから、あとは自分で頑張って」とはなれないですね。本人が生きづらい、仕事をしづらいのであれば、うつ病ではなかったけれども、どうすればその方がうまくやっていけるかというところまで、お付き合いするのが私ども精神科医の一つの使命なのかと思っています。

池田 最終的な診断は、長いこと患者さんと向き合って、変化も含めて経過を観察するなかで、ということですね。

香山 そうですね。しかし、実際にはその場で診断をある程度つけなければいけませんので、少しさかのぼって、その方の1カ月前、2カ月前の状況を聞きながら、こちらは少し外縁に線を引くというのか、どういう状況がどれぐらい続いてきたのかというところで診断をするのですが、どうしても診察室での診断なので、その場では「ああ、これはいわゆるmajor depression、中核的なうつ病かな」と思っても、あと

になってから、「ああ、あれは新型、つ 池田 なかなか難しい問題ですけれ まり適応障害の要素が強かったな」と、ども、何となくイメージがわかってき 修正せざるを得ないことも最近非常に たような気がします。ありがとうござ しばしばあります。

いました。

ビタミンB12投与時の注意点

京都女子大学家政学部食物栄養学科教授

田中清

(聞き手 池田志孝)

ビタミンB12摂取時の注意点についてご教示ください。

悪性貧血等のビタミン B_{12} 欠乏症には、ビタミン B_{12} 製剤が投与されます。また、神経病や難聴でビタミン B_{12} 製剤を長期投与されている患者さんの血中ビタミン B_{12} 濃度が基準値で測定できないほど上昇しているケースを目にします。このような場合に有害性はないものかも含めてご教示ください。

<大阪府開業医>

池田 ビタミンB₁₂の適切血中濃度に ついての質問ですが、この測定は保険 診療範囲内なのでしょうか。

田中 保険収載されていまして、155 点です。

池田 これは、いわゆる正常値といいますか、薬をのんだ場合に、ある程度のレンジは決められているのでしょうか。

田中 今回、この質問をいただきまして、改めて大手の検査会社の資料を見たのですが、だいたい200~900pg/mL 程度と書いてあるものが多かったです。

池田 もともと体内にもあると思う のですけれども、薬をのまない方でも このくらいのレンジに収まっていると いう意味なのでしょうか。それとも、のめばこのくらいになるべきだという 基準なのでしょうか。

田中 ビタミンB₁₂は体内にたくさん 蓄積があります。したがって、服用直後、血中濃度は上がりますが、服用後すぐに非常に低いところまで下がるというビタミンではありません。まずまずその人なりの一定の値を保つのではないかと思います。

池田 例えば、薬物治療、ビタミン B₁₂の治療を始めるときに、前もって血中濃度を測っておく必要はあるのでしょうか。

田中 測っていないよりは、あったほうがよかろうと思いますが、先ほど

申し上げました200~900pg/mLといいますのもよく根拠がわからない数字でして、これを1でも下回っていればだめとか、あるいは900pg/mLを1でも上回っていたら障害があるとか、そういうものではないと思います。非常に低ければ欠乏の疑いという程度の参考にはなるかと思います。

池田 内服して様子を見るわけですけれども、ビタミンB₂の吸収の様式はわかっているのでしょうか。

田中 水溶性のビタミンは 9 種類ありますが、おそらくビタミンB₁₂が一番変わっていると思います。まず胃の中で胃酸によって食品から切り出されます。胃酸と同じ壁細胞から分泌された内因子という特殊な蛋白質に結合し、B₁₂内因子の複合体が回腸末端の特異的な吸収部位から吸収されるという、非常に特殊な吸収形態になっています。

池田 例えば、胃酸、内因子、回腸の一部、この3つの一部でも欠けると、吸収が悪くなったり、吸収しなくなったりするという考え方なのでしょうか。

田中 おっしゃるとおりで、例えば 胃を全摘してしまいますと、内因子も 胃酸もなくなります。ご高齢の方です と胃粘膜の萎縮がありますし、あるいはクローン病のように回腸末端が障害 されるような病気ですとか、そういうものは当然B₁₂の吸収障害の重大な危険 因子になってくると思います。

池田 例えば、胃のpHを上げてし

まうような内服薬とか、食物などがありますけれども、そういったものの兼ね合いもビタミン B_{12} の吸収に関係しているのでしょうか。

田中 PPI (プロトンポンプ阻害薬) を長期使う場合には、塩酸分泌低下により、少なくとも食品からのビタミン B₁₂の切り出しがうまくいかないであろうことは想定されます。

池田 PPIをずっとのんでいる方というのは、逆にいいますと、時々ビタミンB₁₂の血中濃度を測ったりすることが必要になるのでしょうか。

田中 おっしゃるように、ほとんど そういうことは臨床で行われていない と思いますし、日本でビタミンB12が足 りない人が例えば高齢者でどれぐらい の割合、というのはあまりデータがな いと思いますが、検討してみる価値は あるかもしれません。

池田 検査値で出てくるビタミンB₁₂ の不足あるいは欠乏だと思うのですけれども、それは貧血というかたちで検出されるのでしょうか。

田中 ビタミンB₁₂欠乏の臨床症状としては、一つは貧血と、もう一つが神経症状になるかと思います。貧血に関しては、大球性・巨赤芽球性貧血になりますので、例えばMCVでいいますと100fLを超えてくるのが一つの目安になるかと思います。ただ、MCVは簡単で、非常にいいスクリーニングの指標になりますが、同時に鉄欠乏を合

併していたりするとMCVは高値とは なりません。ですから、MCVが万能 とも言いにくいところがあります。

あと、海外の文献などには、貧血は 大したことないのに、神経症状が実は Bio欠乏のせいであったという例も少な くないから要注意、ということも書い てあります。

池田 複雑な病態になるのですね。 もう一つ質問したいのは、例えば回腸 の一部がいろいろな状態で失われると、 ビタミンB₁₂の吸収は起こらないのでし ょうか。

田中 先ほど申し上げましたように、回腸末端にB₂内因子の特異的吸収部位がありますので、そこがもし失われてしまうと、そのルートでは吸収できないことになります。ただし、研究があまり進んではいませんが、おそらく小腸全体に非特異的な吸収のメカニズムがあります。こちらは吸収率が1~2%という低い数字なのですが、一応吸収されるので、大量投与した場合には非特異的なルートから吸収しうると考えられていると思います。

池田 そういう意味では、大量にの むのは一つは意味があることですけれ ども。

田中 臨床現場でわりと大量の薬が 処方されているのは、そういうことも あるかと思います。

池田 大量に投与されて、すごく血中濃度が高くなった場合、有害事象は

ないのでしょうか。

田中 まず医薬品に関しては、Bn2製 剤の添付文書を見ても、副作用の欄には悪心とか、そういう非特異的な事象しか書かれていません。それから栄養素としてのビタミンBn2をどれぐらい摂るべきかは、日本人の食事摂取基準という厚生労働省が出している資料に示されていますが、その中でも、ミリグラム単位で投与したが、有害事象は報告されていないことから、これ以上摂らないようにという数値(耐容上限量)は定められていません。そういう意味では非常に安全性の高いビタミンと考えてよいかと思います。

池田 例えば吸収が悪い方もいらっしゃるでしょうし、一方、大量にのんでも副作用も出ないということであれば、ある程度大量に投与したほうが効果も期待できるのでしょうか。

田中 特に高齢の方などですと、大量投与する意味は十分あるかと思います。

池田 B₁₂は吸収されて血中濃度が上がりますけれども、大量のB₁₂はどのように代謝されていくのでしょうか。

田中 まず細胞内に入ると、ビタミンB $_{12}$ は人間の場合、2つの酵素の補酵素として働いています。1つはメチルB $_{12}$ というかたちで、これは葉酸と協同して、ホモシステインからメチオニンへの代謝にかかわってきます。ですから、B $_{12}$ が足りなくなると、ホモシステ

インからメチオニンへの代謝が障害されるので、高ホモシステイン血症が起こり、動脈硬化や骨折の危険因子とされています。もう一つはアデノシルBizというかたちに代謝され、これは脂肪酸の代謝酵素のメチルマロニルCoAムターゼの補酵素です。メチルマロニルCoAムターゼについては、神経系に必要な経路であり、神経障害とかかわっていると考えられています。

池田 体内でビタミンB₁₂をストック している臓器はあるのでしょうか。

田中 1日の摂取量はだいたい、マイクログラムレベルですが、肝臓にミリグラムレベルの超大量が蓄えられています。したがって、例えば胃を切除するとBizの吸収障害が起こり、Bizのバランスは負になりますが、実際に貧血が起こるのは数年後とされています。ですから、肝臓のストックが空っぽになるまでは少なくとも重症の貧血は顕在化しないことになります。

池田 逆に、B₁₂の吸収が悪くなったりすると、肝臓から血中に供給されますが、その際、血中濃度を維持しようとするのでしょうけれども、そういう状態があるということと、例えば帯状疱疹後の神経痛とか、それでビタミンB₁₂を投与するという、この整合性はどうなっているのでしょうか。

田中 先ほど申し上げたように、B₁₂ の欠乏、不足の場合に起こる症状としては貧血と神経症状ですが、神経系に

関しては、例えばホモシステイン高値がニューロンの死につながるとか、アルツハイマー病と関連するという論文もあります。また、例えば軸索の髄鞘形成のところにB₁₂の補酵素としてかかわる酵素がかかわっているという報告があります。したがって、B₁₂が重症に欠乏すると髄鞘形成が障害されることが報告されていますので、神経障害を起こしているときに大量のB₁₂を投与することは、もしかしたらそちらの面から効いている可能性もあると思います。

池田 例えば、B₂吸収障害がない方ですと、肝臓にもストックがあるわけですから、血中濃度はある程度あると思うのですけれども、それをもとに神経の再生を助けるとか、そういうレベルなのでしょうか。正常な方でB₂を摂っていない方の血中濃度ですけれども。

田中 そこはなかなか難しいポイントで、先ほど来話題に出ていますように、肝臓にたくさんのストックがありますので、血液中のレベルが、例えば数日、B₁₂を取らなかったらすぐに低下するということは起こりません。例えば200~900pg/mLを一応基準値としたときに、100pg/mL以下といったら、これは本当に低いと思います。ただ、200pg/mLを超えていたら、その人はB₁₂欠乏の可能性ゼロとはとてもいえないと思います。海外の成書などを見ても、あなたの病院の基準値を一見上回っているように見えても、臨床的に疑

わしければ、試しにBi2をやってみるのも一つの方法とまで書かれています。ですから、Bi2の血液中の濃度の基準値というのは、この範囲から1でもはみ出したら異常という基準値とはとても思えません。安全なビタミンでもあり、必要があったら、投与するのも一つの手かと思います。

池田 それも含めて安全性が高い薬なので、吸収の不良が背後に隠れている可能性も含めて、大量に投与しておいたほうが患者さんにとってよいと。

田中 安全性が高いですから。それ と、先ほどの話に少し戻りますけれど も、重症のB₁₂欠乏では悪性貧血が起こりますが、それより程度が軽くても、ホモシステインが高くなるとか、いろいろ健康上のリスクになる可能性もありますし、高齢者などは非常に足りない人が多いと予想されますので、そういう点からももっとB₁₂は注目されてもいいのではないかと思っています。

池田 どうもありがとうございました。

化学物質過敏症

東海大学医学部生体構造機能学領域教授

坂 部 貢

(聞き手 山内俊一)

化学物質過敏症についてご教示ください。

67歳女性、30年前より、たばこ、香水、蚊取り線香、草花の防虫剤等に過敏症あり。最近は、衣服の柔軟剤のにおいのする人と接すると、皮膚のピリピリ感、頭痛、息苦しさを生じて外出を控えるようになったとの訴えです。

<愛知県開業医>

山内 化学物質過敏症ですが、一般的に化学物質というと、いろいろ悪いことをすると考えられているわけですが、過敏症と名がついているものはまた独特のものと考えてよいのでしょうか。

坂部 シックハウス症候群という言葉を皆さんお聞きになったことがあるかと思うのですが、家の建材とか家具などから揮発してくる化学物質で、一時的ににおいが気になったり、ぐあいが悪くなったりしますが、そこから出てくる化学物質の対応をすれば症状がよくなる。それと非常に似たものです。ただ、化学物質過敏症はそういったものだけではなくて、あらゆる日用品から、特ににおいのするものに対して精

神症状が出たりとか、質問に書いてあるような皮膚の違和感や頭痛、目の刺激感、不定愁訴など、多彩な自覚症状が出るような病気となっています。

ただ症状群であって、いわゆる病ではないので、米国などでもdiseaseという扱いではなく、病、illnessという扱いになり、一つの疾患概念では考えられない、概念としてとらえたほうがいいということです。

山内 シックハウスとは、基本的に どう違うと考えたらよいですか。

坂部 シックハウスは、その場から離れれば非常によくなるということと、もう一つは発生源対策、建材をかえるとか、そういった対策をすれば、健康を取り戻せる状況です。ですから、シ

ックハウスは一般の方でも起こりうる 症候群だと思うのですが、化学物質過 敏症は特殊な、環境に対して少し感受 性の高い人が起こすものと考えたほう がいいと思います。

山内 定義のようなものはあるので しょうか。

坂部 1980年代の終わりにシカゴ大学のカレンという方が、過去に中毒を一度起こしたことがある人とか、中毒ではないけれども、化学物質を長期間にわたって扱った人が何年かしてから、非常に少量の化学物質でも、多彩な自覚症状が出るような症候群を、化学物質過敏症、あるいは多種化学物質過敏症、chemical sensitivity、あるいはmultipleという言葉をつけてmultiple chemical sensitivityという病名をつけたのです。

一方、アリゾナ大学のグループは、 過敏症というよりも、不耐症というべきだろうということから、化学物質不耐症、chemical intolerance、といった概念で提唱しているのです。いずれも疾患概念としては確立していなくて、症状群というか、illnessというか、病の範囲を超えていない概念ととらえたほうがいいと思います。

山内 有機物質ですと、そこそこの 量になりますと、我々でも普通に不快 感を持ったりしますが、この場合は微 量でもそうなのでしょうか。

坂部 そうですね。一般の方、健康

な方であればほとんど気にならない、影響を受けないような量でも、非常に強い、emotionalというか、情動反応が出てしまう。精神症状が前面に出てくるのですけれども、元来、少し不安障害がある方とか、うつ傾向にある方などがこういう病気になると、そういった症状が前面に出てしまうことがあります。

山内 症状の契機となるものとして、 においの要素が多いような感じがしま すが、やはりそうなのでしょうか。

坂部 はい。一般の方でも例えば風 邪を引いてちょっと疲れているときに、 たばこのにおいとか、強い香水などを かいだりすると、時々気持ちが悪くなることがあると思うのです。 普通は、 それだけで終わってしまうのですが、 こういう化学物質過敏症の症状を訴える方は、 そういったことが一つのきっかけで、 その後、同じようなにおいで、 条件付けもあると思うのですけれども、同じような症状が出てしまう。

山内 もともと、においにかなり敏 感だということが基本にあると。

坂部 はい。

山内 アレルギーとまた違うわけで しょうか。

坂部 いわゆるアレルギーの機序というか、そういう免疫系を介した機序とは少し違って、それと合併することもあるのですけれども、基本的には脳のレベルでの話と考えたほうがよいか

と思います。

山内 アレルギー疾患を持っている 方に特に多いというわけではないので しょうか。

坂部 一般の集団でだいたい30~35%ぐらいがアレルギーを持っている方だと思うのですが、この病気の場合は受診される方の70~80%ぐらいが何らかのアレルギーを持っている、あるいはその既往がありますので、アレルギーが何かの成立に関係していると思うのです。ただ、症状をアレルギー機序で科学的にはまだ説明できないところがあります。

山内 独特の疾患グループと考えて よいのですね。

坂部 そう思います。

山内 こういったグループを見分けていく、広い意味でdifferential diagnosisがあるかもしれませんが、コッというとどうなのでしょう。

坂部 一つは、化学物質過敏症といいますか、化学物質不耐症に特化した、米国のグループがつくっている、クィージー(QEESI)という問診票があるのですけれども、その日本語版が出ています。いろいろな項目のアンケートがあって、そのポイントが40ポイント以上ある場合に、症状から化学物質過敏症あるいは化学物質不耐症と判断していいといった問診を主体とした診断基準は現在あります。

山内 主だった症状といいますと、

どちらかというと心身的なものが多いのでしょうか。

坂部 心身的なものですね。電車に乗ったら、洋服の防虫剤のにおいとか、あるいは洗剤のにおいがして、そこで気分が悪くなって、次の駅で降りてしまったとか、その後一日、調子が悪い状況が続いたとか、そういったにおいが症状の大きなトリガーになることがあります。

山内 かなり心療内科的な要素も入っている感じですね。

坂部 そうですね。

山内 ストレスに弱いタイプの方が 多いのでしょうか。

坂部 もともとこういうことを訴える方の、特別なパーソナリティはないのですけれども、ストレスの対処方法がうまくないというか、下手な方が多いということは、今までの研究でわかっています。

山内 最近、いろいろな検査も進歩してきていると思われますが、何か最近のトピックスで、例えば脳のあたりとかでありましたらご紹介願えますか。

坂部 例えば、においをかいで、このにおいを心地いいと思う場合と、このにおいは本当に苦手だとか、健康な方でも、ある特定の脳の場所が、嫌なにおいだと思っているときは前頭前野のある場所とか、海馬のある場所などの脳血流量が非常に変化することがあります。この患者さんたちは特にそう

いった前頭前野とか海馬のある特定の 領域が、嗅覚の刺激によって非常に過 剰に反応することが、今のfunctional MRIや、近赤外光を使ったトポグラフ ィなどでだんだんわかってきています。 どちらかというと、アレルギーという よりも、脳科学で説明できる状況にな っています。

山内 遺伝子レベルの解析などはあるのでしょうか。

坂部 遺伝子レベルの解析も、相当な数を行っていまして、ある特定の化学物質に対してはいわゆる遺伝子多型を持っていることが少しずつわかってきています。こういう患者さん群だけに共通して変動する遺伝子群などもだんだん見つかってきていますので、ただ単に精神的な問題だけではありません。

山内 気のせいだけではないのです ね。

坂部 プラス、何かそういう遺伝的 な背景とか、性格的な個人差とかが強 く関係しているのかと考えています。

山内 最後に対策、対応ですが、いかがでしょうか。

坂部 まずは、それが原因かどうか は別としても、化学物質の影響を受け ることに対して非常に強い不安を持っ ていらっしゃるので、日常生活のレベ ルでは、死ぬようなもの、中毒を起こ すようなレベルではないですよと、安 心させてあげることです。もう一つは、 もちろん発生源対策で、そういうにお いがしてくる場所があるのならば、そ れをなるべく避けるような対応をされ るといいですよとか、そういったこと です。ただ、一番大事なのはストレス・ マネージメントというか、少しカウン セリングをして、話をして、共感して あげて、「たいへんですね」とその患者 さんを理解してあげることです。「い や、気のせいだよ」と言ってしまうと、 なかなかその患者さんは納得しないの で、共感してあげることが重要かなと 思います。

山内 そういったことである程度改善ないし治ることもあるとみてよいのでしょうか。

坂部 十分あると思います。

山内 どうもありがとうございました。

脊柱管狭窄症の病態と治療

東京慈恵会医科大学整形外科准教授

曽 雌 茂

(聞き手 池脇克則)

脊柱管狭窄症の病態と治療についてご教示ください。

<石川県開業医>

池脇 整形外科の医師にとって、脊椎の疾患で最も代表的なものは何かといったら、脊柱管狭窄症とお答えになる方が多いのではないかと思います。

私も整形外科の医師から紹介されて こられる患者さんはだいたいこういう 病気をお持ちの中で、下肢の閉塞性動 脈硬化症があるかどうかというコンサ ルトですが、高齢化に伴って増えてい ると考えてよいのでしょうか。

曽雌 腰部脊柱管狭窄症という病気 自体が、50歳以降の中年もしくは高齢 の方に多いので、当然いろいろな併存 症をお持ちの方がたくさんいらっしゃ います。糖尿病であったり、末梢血管 障害、いわゆるPADをお持ちだったり します。特に、糖尿病やPADは脊柱管 狭窄症と症状が似ているので、そこの 鑑別はすごく大事だと思います。

池脇 そうすると、年齢層として、

もう一つの腰椎疾患にヘルニアがあり ますが、年齢層は違うのでしょうか。

曽雌 ヘルニアは、皆さんご存じのように、比較的若い青壮年期に多いです。40代も多少いますけれども、メインは20代、30代が多い。一方、脊柱管狭窄症は高齢者、60歳、70歳代が圧倒的に多い。

症状も、この2つは全然違って、それぞれに特徴的な症状があります。ヘルニアの場合には腰痛と、下肢痛が出るのですけれども、ラセーグ徴候という、足を上げると痛いというのが特徴的です。一方、脊柱管狭窄症は間欠跛行が特徴的です。脊柱管狭窄症の場合には逆にラセーグ徴候は出ないですし、ヘルニアの人の場合には間欠跛行という症状はあまり出ません。症状をよく聞いていただければ、この2つの病気の鑑別は容易につくと思うのです。年

齢層も違いますし。

池脇 今回は脊柱管狭窄症について の質問ですが、まず、基本的な病態を 教えてください。

曽雌 基本的には、解剖図を思い出していただきたいのですけれども、馬尾が通っている脊柱管が狭くなるのです。その原因は加齢に伴って椎間板の変性が起きてきたり、黄色靱帯の肥厚が起きてきたり、あるいは椎間関節の肥厚、骨棘の形成が起きてきたり、要するに脊柱管を構成している神経の周りにあるいろな臓器が、加齢による変性を伴って肥厚してきたり、出っ張ってくるので、脊柱管が相対的に狭くなってくる。そのため中に走っている神経が圧迫されることになります。

池脇 限られた空間に神経が走っている中で、ほかのものが肥厚したり、飛び出してきたりして神経を圧迫し、そして神経の刺激症状として足が痺れるということですね。

曽雌 そういうことですね。

池脇 動脈硬化では、危険因子という言葉がありますが、こういった脊柱管狭窄症になりやすい人、危険因子、といったものは、年齢以外に何かあるのでしょうか。

曽雌 中高年の人に多いので、それまでどれだけ腰に負担をかけてきたかということだと思うのです。ですから、デスクワークの人よりも、重たいものを持ったり、いわゆる肉体労働をされ

ていた方に多いとか、それから家族歴 といいますか、遺伝する病気ではない のですけれども、顔かたちが親子で似 るのと一緒で、骨格は似ますので、ご 両親に腰の病気をお持ちの人はなりや すいとか、そういう傾向はあると思い ます。

池脇 症状は、ヘルニアのぎっくり 腰みたいな痛みよりも、足の痺れでしょうか。

曽雌 そうですね。特徴的なのは、じっとしていれば、座っていたりすればあまり痛くない。歩くと、最初はいいのですけれども、だんだん症状が出てくる。あるいは、立っていても、最初はいいのですけれども、長時間同じ姿勢で立っていると、だんだん症状が出てくるのが特徴的です。

池脇 弯曲がありますから、脊柱管という空間が体勢によって狭くなる、あるいは、広くなる。それによって症状の出方も変わってくる。

曽雌 先生が今おっしゃられたとおりで、脊柱管というのは腰を反らすと狭くなるのです。ですから、よく洗濯物を干そうとしてグッと反ると足にビーンと来るという人もいますし、逆にスーパーなんかでカートを押すような、ちょっと前屈した姿勢だと、すごく楽に歩けるという人はいっぱいいます。後屈すると悪くなって、前屈すると楽になるというのが、典型的な例だと思います。

池脇 症状の増悪あるいは寛解は体勢によって影響を受けるということですが、画像診断も大事なのでしょうか。

曽雌 大事です。私たちの診断では 基本的に、まずはPADがないかどうか をみます。いろいろな報告があるので すけれども、5~10%ぐらいPADとの 合併があるので、PADを見逃してし まうと、足が壊疽を起こしたり、患者 さんにとってはたいへんな不利益にな ります。一般的にはまずABI(ankle brachial index)を測って、PADをル ールアウトしたうえで、タイミングを 見てMRIを撮ったりして診断していま す。。

池脇 とても重要な点ですね。間欠跛行の原因が脊柱管狭窄症かPADか、そのどちらかではなくて、両方合併していることも念頭に置くということですね。

曽雌 もちろんそうです。それはす ごく大事だと思います。

池脇 MRIによる評価がメインなのでしょうか。

曽雌 そうですね。もちろんレントゲンも撮ります。例えば、腰骨がずれている、いわゆるすべり症のようなものもありますから、もちろんレントゲンもルーチンで撮りますけれども、最終的にはMRIで、どこの部位に狭窄があるのか、あるいはどの程度の狭窄があるのかはきちんとチェックします。

池脇 次は治療になりますが、保存

的な治療にはどういうものがあるので しょう。

曽雌 基本的には薬です。昔から使われているNSAIDsや、最近では神経障害性疼痛に対してプレガバリンという薬が出ていますので、そういった薬も使います。ほかにはアセトアミノフェンとトラマドールの合剤を使ったりもします。プロスタグランジンの誘導体も保険適用になっています。あとはブロック療法です。そういった薬を使ったり、注射をしたり、保存療法をひと通りやって、基本的には生き死ににかかわる病気ではないので、本人がやりたいことができない、要するに日常生活に困るようであれば手術をお勧めしています。

池脇 今はどんな手術が主流なのでしょう。

曽雌 基本的に行うのは神経の圧迫をとることなので、神経を圧迫している骨を削ったり、黄色靱帯を削って取る、あるいは椎間板を取ることになります。今はどの領域でもそうですけれども、手術の低侵襲化がいろいうですけれていますので、小さい皮切で顕微鏡や内視鏡で行ったり、場合によっては局麻で行うようなトライアルもされていますので、手術そのものはすごく低侵襲化されています。今は年齢は関係なく、ご本人がお元気で、併存症がある程度コントロールされていて、手術できる体力があれば、80歳を超えてい

ても手術されている方は多くいますので、困るようでしたら手術をされたほうがいいかと思います。

池脇 画像的には神経を圧迫している。だから手術でそこの圧迫をとった。でも、それで症状が改善するのかどうか。案外そこは関係していなかったなどということはないのでしょうか。

曽雌 それはほぼないと思うのです。ただ、回復に関しては、例えば10症状があったものがゼロになるかというと、それはなかなか厳しくて、10あったものが5とれたけれども、5残ってしまうとか、7とれたけれども、3残ってしまうとか、神経もそれなりに長年の間にダメージを受けていますので、全くの元通りというのはなかなか厳しいと思います。ですが、手術をすること

で、行う前よりははるかに楽になっていただけるのではないかと思います。

池脇 患者さんの生活の質は十分向上、改善が期待できる治療だということですね。

曽雌 逆に、あまり我慢しすぎてしまうと、それだけ神経にダメージがいきますので、手術をしたあとの回復も悪いことになります。病気は何でもそうだと思うのですけれども、早期発見、早期治療が一番成績がいい。手術は嫌だと思いますが、保存療法をきちんとやって、それでもよくならなかった、自分のやりたいことができないときなどには、積極的に手術を考えていただいてもいいのではないかなと思っています。

池脇 ありがとうございました。

小児の吃音

国立精神・神経医療研究センター知的障害研究部長

稲 垣 真 澄

(聞き手 池田志斈)

4歳の女児の吃音についてご教示ください。

私から見れば、家庭的にも親子関係も正常なお子さんです。保育園も2歳頃から通園されています。原因や引き金となるようなことがあるのでしょうか。 対応の仕方とともに治療に関してご教示ください。

<岡山県開業医>

池田 まず、吃音とはどういうもの なのでしょうか。

稲垣 吃音の定義を申し上げると、会話における言葉、語音の流暢性障害を示す発達障害の一つといわれています。これは大きなくくりではコミュニケーション障害に含まれています。2013年にできたDSM 5 という診断基準がありますが、その中で明確に小児期に発症する流暢性障害あるいは吃音症といわれています。

吃音というのは、年齢不相応な流暢性の低下が長期間続くことで診断されます。通常は $2\sim5$ 歳までの幼児期に多く生じ、男女比では、3対1、あるいはそれ以上といわれています。

池田 成人でも吃音の方を時々見か

けますけれども、症状が出るときというのは、 $2\sim5$ 歳までには出ている。 それから、治療がうまくいかないとか、 されていないと、成人まで続く、そういう理解なのですね。

稲垣 はい。

池田 最初は $2\sim5$ 歳の間ということですが。

稲垣 発達障害ということですので、 発症は幼児期になります。

池田 幾つか症状があると思うのですけれども、どのような症状でしょうか。

稲垣 吃音症は3つの主要症状に分けられます。1つは繰り返しという症状です。これは言葉の声、音節の繰り返し、特に語頭音を繰り返すことが特

徴です。例えば「ぼ・ぼ・ぼ・ぼ・ぼ くは」、あるいは「と・と・と・と・ とまと」というふうに、語頭音を繰り 返す場合です。

2番目に引き延ばしという症状があります。これは音声の延長といわれていて、「とまーと」あるいは「ごはーん」というように、本来伸ばさないところで伸ばしてしまう。そういう症状です。

3番目にはブロックという症状がありまして、これは音にならない。お子さんが構音動作をしているのですけれども、声が出ないということで、無声状態になっています。これは一応頭の中ではしゃべっている。前頭葉等で発話運動の企画企図があるといわれていますけれども、それにもかかわらず声にならない状態といえます。

池田 繰り返しから始まって、引き伸ばし、ブロックというように、症状が進行していくという理解なのでしょうか。

稲垣 そうです。最初は繰り返しで始まり、その次に引き伸ばし、そしてブロックというように経過するといわれています。

池田 逆に、繰り返しだけで済んでいるうちはまだいいと。

稲垣 そうですね。

池田 これが伸びたり、止まってしまうと症状が進んでいるという考えなのですね。

稲垣 そうです。

池田 その辺を理解していないで、ただ繰り返しだけで、「ああ、吃音だ、進んでいるんだ」という理解ではいけないのですね。

稲垣 そういうことになります。

池田 どのように進んでいくのでしょうか。あるいは、その背景として何かあるのでしょうか。

稲垣 進展させる要因には、吃音に 対して自分自身がどのように思ってい るのか、そういう感情、態度があると いわれています。多くはこれは小学生 以降に出現するものでして、自分が吃 音をしているという、吃音に気づいて、 それが恥ずかしい、あるいはストレス になってしまう。吃音をきたしてしま う恐怖感や不安、そういったものが高 じると、自分に対して非常に否定的な 態度や自尊心低下になってくることか ら、先ほどの繰り返し、それから引き 伸ばし、そして無声状態、ブロックと どんどん進んでいく。それで本人の中 でだんだんと感情が損なわれていくと いわれています。

池田 そういった患者さんを見て、 今度は診断ということになるのですけれども、実際に診断基準などはありますか。

稲垣 明確な診断基準というものがあるわけではないですが、吃音が正常範囲の非流暢性かどうかが、とても重要になります。先ほども申し上げましたように、2~5歳で出現する吃音は、

健康なお子さんの非流暢性と区別が必要になります。どんな症状かといいますと、時々「えーっと」とか「あのね」とか、あるいは「ぼくがやった」というところを「ぼくをやった」とか言い直しをするような、非典型的な症状がある。そういう場合には正常範囲の非流暢性と考えたりします。

言語の獲得期の子どもというのは、 発話の流暢性が乏しくなることが多い と考えますし、語頭音の繰り返しが1 回ぐらい、「く・くるま」というよう な場合には正常範囲と考えていいと思 います。

池田 そういったことから診断をつけるのですね。もう一つの質問の、原因とか引き金にはどのようなものがあるのでしょうか。

稲垣 まず原因ですけれども、最近の研究によりますと、4年ほど前に、原因遺伝子が発見されたという研究発表がありました。ということで、一つは体質・遺伝がいわれています。

もう一つは、急激な言語発達の副産物という見解も出されています。2年ほど前のオーストラリアの前向きコホート研究で、吃音のあるお子さんのほうが、むしろ吃音のないお子さんよりも言語発達がよいことが知られてきたというものです。

きっかけとしては、例えば引っ越し をしたりとか、両親が別居・離婚され た、あるいは下にお子さんができた、 そういうエピソードがある場合に発症 するということも知られています。

池田 何か遺伝的背景があって、環境の変化が引き金で起こるということですね。

稲垣 はい。

池田 その中で、引っ越し等があるということですね。症状で、例えば出たり消えたりするということはあるのでしょうか。

稲垣 吃音症で非常に特徴的な点は、 1日のうちでとか、あるいは1カ月の 間とか、そういう中で症状が消長する、 出たり消えたりすることだといわれて います。

池田 出たり消えたりすることがあるというと、症状から見て診断が不確定になりやすいと思うのですけれども、何か検査法などはありますか。

稲垣 まずはお子さんが、先ほど言った3つの症状のうちのどの段階に今あるのかがとても大事になってくると思います。繰り返しの段階なのか、それとも引き伸ばし、あるいはブロックまで至っているのかを見極めるのがとても重要になると思います。引き伸ばしあるいはブロックの段階になってきたら治療を考慮しなければいけないと考えています。

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

稲垣 まず一番大事なのは、ご家族

に対して指導が重要になると思います。 先ほども申し上げたように、吃音が一時的によくなったり、悪くなったりすることがありますので、それに反応してお子さんに対して怒ってしまったりすると、非常に本人のストレスにつながって、症状の軽快につながりません。まずご家族への対応が一番重要で、吃音を禁止したり、「わからないからもう一度話してごらん」というような言葉は禁句だと思います。

池田 環境から整えていくということですね。

稲垣 そういうことになります。

池田 何か理学療法のようなことは されるのでしょうか。

稲垣 専門の言語療法士の先生方に よると、流暢性を高めるような間接的 な指導があります。他には直接的に流 暢な言葉を出してもらうというやり方 もありますし、本人の言葉に対しての 親和性を高めるような治療法もいわれ ているようです。

池田 そのような治療をされて、経過としてはどのように推移していくのでしょうか。

稲垣 一般的に吃音は、有病率で申 し上げると、小児期には5%といわれ ているのですが、最終的には1%程度 になって、多くは自然に軽快する、自然治癒するといわれています。しかし先ほどの中核症状、それから随伴症状がある吃音が小児期から青年期に至ってしまう方々が、およそ1%であると考えています。

池田 吃音の治療を始めるのが早ければ早いほど、そういった進展もなくて、治りがいいのですね。

稲垣 そういうことになります。

池田 逆に、成人に達している方は 治療が遅くなっている。

稲垣 成人の方は、いろいろなタイプの方がいらっしゃると思いますので、その症状に合った言語療法が必要になってくると思います。

池田 薬物に関しては何か開発されているのでしょうか。

稲垣 薬物療法は現在、本当に手探り状態で、背景のメカニズムがまだわかっていないという点から、明らかに有効な薬というのは出ていません。SSRIを含めて、抗不安薬が用いられたり、リスペリドンが用いられたりすることもあります。そのような状況です。

池田 まだ確定的ではない、手探り 状態ということですね。

稲垣 そうです。

池田 ありがとうございました。

乳幼児の湿性咳嗽の治療

国立成育医療研究センター呼吸器科医長

川崎一輝

(聞き手 山内俊一)

湿性咳嗽の患児に中枢性鎮咳薬の投与は有益かどうかご教示ください。

<茨城県勤務医>

山内 特殊なものを除いた場合ですが、乳幼児の場合の咳がひどいケース、 普通、急性のものであった場合はどうなのでしょうか。

川崎 皆さんご承知のように、咳は体の防御反応の一つです。なのに熱があるから下げなければいけない、鼻水が出るから止めなければいけない、とが当るない。という公式でいくと誤ったことになってしまうので、ある程度は大人と同じように許容する、許す。咳が出ていても、あまりひどくなければ積極的に止めない。防御反応をあえて抑制しないのが子どもでも原則だと思います。ただ、ひどい場合には、私は少なめに、遠慮がちに投与することはあります。

山内 鎮咳薬の副作用が非常に強く 出て問題になるケースはあまりないの ですか。 川崎 使うとしても、強い鎮咳薬というよりは、軽いものを使われることが多いと思うので、大きな副作用になるようなことは多分ないと思います。

山内 逆に言いますと、それでも使 う必要性はどのようなケースでしょう か。症状から来ているかもしれません けれども。

川崎 咳と一言で言っても、いわゆる痰が絡んでいる湿性咳嗽と、痰の絡みのない、コンコンコンという乾性咳嗽とは大きく分けるべきだと思います。痰の絡んでいる咳については、鎮咳薬で咳を止めてしまうと、一生懸命生体は痰を切ろうとして咳をしているのに、そういう薬を投与するのはかえって痰がたまってしまってよくないという考えがあって、私もそれを支持しています。ですので、痰が絡んでいる場合には、ほとんど咳止めは出しません。一

方、乾いているコンコンコンという場合は先ほど言いましたように、ひどければ鎮咳薬を出します。どういう咳なのかを分けることが、鎮咳薬を投与するうえでは重要だと思っています。

山内 ほかに、乳幼児の場合には、 寝られないために泣きわめくとか、それでよけい症状がひどくなるといった こともあるのでしょうね。

川崎 そうですね。さっきも言いましたように、どうして咳が出るかが重要であって、鎮咳薬を使うよりは、例えば気管支拡張薬のようなものを投与して、少し空気の通りをよくするほうが、より寝られやすいのではないかということです。あるいは痰切りの薬、去痰薬を使うほうが、より合目的なので、咳止めはそんなに積極的には出さないです。補助的に出すというようなスタンスです。

山内 中枢性の鎮咳薬はかなり適応 を絞った使用でしょうか。

川崎 はっきり言って、私は本当に出しません。ただ、家族の方が「これ以上薬はないのですか」と心配されている場合には、少し遠慮がちに出すということです。

山内 この病気では薬の投与もしょうがないだろうという疾病は特にないでしょうか。

川崎 典型的なのは、乾いた咳で有名な百日咳がありますが、これで積極的に中枢性の鎮咳薬を出すかというと、

やはり私は積極的には出していません。 痰の絡む湿性咳嗽に関しては、本当に 出しません。

山内 お母さんが「出してほしい」 というケースは。

川崎 それはかなり多いと思います。 山内 その場合の説明もなかなかた いへんですね。

川崎 体を守るために咳き込んでいるのです。だから、原因のほう、痰が絡んでいるなら痰を出しやすくするとか、加湿をして潤すとか、気管支の通り道を広げて、多少ゼエゼエしている場合も咳が止まらなかったりすることがあるので、通り道を広げてあげるほうが、より実践的というか、より合目的ですという説明はします。

山内 実際に乳幼児で非常に咳がひどくなって呼吸が止まりそうになる、 そういったことはないのでしょうね。

川崎 百日咳に関しては息が本当に 止まります。それ以外で咳をし過ぎて 息が止まるというのはおそらくないと 思いますけれども、一瞬、胃食道逆流 で、のど元にこみ上げてきて、「うっ」 となって、コンコンとやって息を止め ることは、まれですけれども、乳幼児 ではなくて、もっと大きな人でもあり ます。子どもの場合には、息が止まる のは百日咳が多いかと思います。

山内 それでも大きな問題にはならないのでしょうか。

川崎 そこで呼吸停止のままになっ

てしまうのは、本当に赤ちゃんの場合 にはあることです。

山内 薬剤の使い方、あるいはどういう選択をするか。質問は中枢性となっていますが、これにとらわれずに、一般論としてお話し願いたいのですが。

川崎 中枢性の鎮咳薬にはいわゆる 麻薬系と非麻薬系があり、麻薬系では コデインというとても有名な薬があり ます。一方、非麻薬系ではメジコンと かアスベリンとか、みな商品名ですけ れども、あります。私はかなり消極的 なほうですので、私が使うとしたら非 麻薬系のアスベリン程度しか使いませ ん。

ところが、紹介で来られる患者さんの処方を見ますと、コデインが出ていることもまれではないので、けっこう苦労されたのだということがわかることがあります。でも、私がそのままコデインを継続することは多分ないです。コデインは呼吸の抑制とか、便秘とか、そういう作用もありますので、より副作用の少ないアスベリンに替えて、出します。

山内 先ほど少し話が出た気管支拡 張性のものですね。

川崎 どちらかというと中枢性の鎮 咳薬よりも、去痰薬や気管支拡張薬、 加湿をするとか、ほかのケアを一生懸 命指導します。

山内 水分をできれば取る。 川崎 そういうことですね。 山内 気管支拡張薬ですと、どういった種類のものを使われるのでしょうか。

川崎 最近は貼付剤がすごくはやっ ています。のまなくてもいい。子ども が嫌がってのまないのなら貼っておけ ばいいというので、貼付剤が頻用され ています。それでもよいと思いますし、 もちろんのみ薬でも、ロングアクティ ングなものがありますので、どれをお 使いになっても構いません。実際、親 御さんが「これを使うととてもよく寝 られていいんです」というのが一番正 解で、「どちらにしますか」と、とり あえずどちらか出してみて、「ひどか ったです」と言ったらもう一つに換え るとかは構わないと思います。確かに いろいろ種類があります。吸入薬もも ちろんあります。

山内 小児科にそれほど通じていない先生も多いと思われますが、乳幼児ですと、薬の量ですが、体重等々を見ながら調節するのでしょうか。

川崎 薬用量は、年齢あるいは体重によって、大人の何分の1とか、あるいは体重当たり何mgとか、どこを見ても書いてあると思うのですけれども、それを微妙に減らして、いつも少なめに出しています。

山内 期間はどのぐらいでしょうか。 川崎 生理現象なので、期間は、症 状があるかぎり使う必要はないと思う のです。眠りが悪かったのが眠れるよ うになったというぐらいで十分ではないでしょうか。

山内 状態を見ながら、途中でやめてしまうという感じでしょうか。

川崎 そうです。そんなに一生懸命 咳を止める必要はないと思います。

山内 去痰剤に関してはいかがですか。

川崎 去痰剤は、咳止めよりは長めに使います。痰が絡んでいるような咳のお子さんには「しばらくのみなさい」と。どれぐらいになるか、そのときの痰の絡み方によりますけれども、鎮咳薬よりは長い投与になります。

山内 一般論としては、痰を止めた ほうがいい感じがするのでしょうか。

川崎 痰の切れがよくなるほうがは

るかに有益だと思います。

山内 それによって乳幼児も非常に 状態が改善していく。

川崎 そうです。結果として咳も減ると思います。痰が切れやすくなれば咳も減ると思います。

山内 例えば、母乳を飲んでいるようなケースでも、そのあたりでかなりうまくいくようになるとみてよいのですね。

川崎 赤ちゃんの場合は、とにかく 水分、母乳の飲みぐあいがとても重要 なので、それが支障をきたすようだったらたいへん困るので、痰切りや気管 支拡張薬などを積極的に出します。

山内 どうもありがとうございました。

臨床試験のABC(III)

利益相反

新星総合法律事務所弁護士・医師

児 玉 安 司

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 利益相反ということでうかがいます。

この利益相反、近年、学会等で話題 になっていますけれども、まず一般的 にはどういったものなのでしょうか。

児玉 医師や研究者が、企業との関係で有する利益や責務が、患者さんに対する責任や社会に対する責任と衝突するような状況を、非常に広く利益相反という言葉で表現しているものです。

齊藤 私たちが学会等に行きますと、 今、発表の前に利益相反の開示という のでしょうか、そのスライドが必ず出 てきますけれども、どういう意味があ るのでしょうか。

児玉 一番根本にあるのは、いつも 社会と患者さんです。学会の発表、と りわけ医学系の学会の発表は、他の例 えば理学系の発表や工学系の発表と比 べて、直接患者さんや社会に対して大 きな影響を与えることになります。も ちろん、一人ひとりの研究者は患者さんや社会に対する影響を考慮しながら ご発表になっていると思いますが、昨 今重視されるようになってきた利益相 反の考え方とは、もし企業との関係が あって、そこから利益を得ているよう なことがあれば、発表に際してもそう いう第三者からの利益を得ている可能 性があることを聴衆に対し開示してお く必要があるという考え方です。

齊藤 今、企業と医師の関係のお話がありましたけれども、例えばA製薬会社のA1という薬を使ってドクターが研究を行った。そしてそのA1の効果はかくかくしかじかだったということで、この薬は血圧がこれだけしっかり下がりました、いい薬ですということで10年ぐらい前までは話は済んでいましたけれども、今は発表に先だって、A社からの謝礼を得ているというようなコメントを入れることになっているのですね。

児玉 おっしゃるとおりです。基本的には、例えばA社にしても、A1というよい薬を開発して、患者さんにも社会にも貢献したいと思って一生懸命努力されているわけですから、いわば

社会や患者さんとA社との関係は本来ウィン・ウィン、どちらも利益を得られる関係でなくてはいけないはずです。ただ、残念ながら、そういう中で利害関係があるがゆえに、様々なバイアスや歪みが生じている。あるいは、バイアスや歪みが生じているのではないかという疑念を招くような事態が昨今散見されるようになってきました。

とはいえ、疑念を招かれるからといって、A社との関係を遮断してしまったり、様々な学会発表を回避してしまったのであれば、まさに「角を矯めて牛を殺す」ようなことが起こってしまいます。そうすると、むしろA社との関係や金銭的な利害関係をきちんと開示していくことで、いらざる疑念を回避するという工夫が重要になってきたように思われます。

齊藤 これが利益相反のマネジメントということになりますか。

児玉 おっしゃるとおりです。

齊藤 会社との関係が一切ないほうがいいというピュアな考え方もありますけれども、どうでしょう。

児玉 例えば医薬品の開発をすべて 営利企業から遮断してしまって、日本 だけ鎖国をして、日本の公的な研究だ けで賄っていくことがもし可能であれ ば、おっしゃるようなピュアな考え方 も成り立つかもしれません。しかし、 現実に医薬品というのはたいへん国際 的な大きなネットワークと市場の中で 製品開発や研究が行われている経過がありますので、現実の医薬品開発の中では一般的な企業、製薬企業との開発における連携というのはむしろ重要になっていて、さらに昨今では産学連携を促進するという流れにあるわけですから、企業との関係を切断してしまったような研究開発は、もはや現実にはあり得なくなっていると思われます。

齊藤 私たち医師が学会でそういう 発表を聞いた場合には、今の利益相反 開示を含むいろいろなバックグラウンドを認識しながら幅広く理解するという、大人の対応が必要になるということでしょうか。

児玉 おっしゃるとおりです。大人の対応というのはなかなか言い得て妙で、的確な表現のように思います。というのは、利益相反というのは、善か悪か、○か×かというようなものではなく、きちんと背景にある利害関係を、例えば学会の聴衆にも、あるいは社会に対しても開示していくことで、社会の信用を得て産学連携を促進しようという考え方が背景にあるからです。

齊藤 学会等でのお話をうかがいましたけれども、実際に実地医家も臨床研究に参加される。そして、企業からの謝礼を当然受けることになりやすい。一方では患者さんにA社のA1薬を自分の経験からよいとして処方する場合もあり、臨床と研究、利益相反のかかわりが、開業医にも出てくることにな

りますか。

児玉 おっしゃるとおりだと思いま す。実際に治験に関与される医師は、 通常の診療と治験をきちんと区別して、 患者さんに対してその説明をしている はずです。通常の臨床の関係であれば、 開業医の先生方は患者さんのためを思 い、自ら信じるベストの治療をされて いるはずですが、臨床研究や治験にな ると、様々なかたちでそれに制約が加 わってきますし、その後ろにまた経済 的な利害関係も出てくるのです。もち ろん治験等についていちいち報酬額な どを開示する必要はないのですけれど も、治験であること、そしてそれが通 常の診療関係と異なる枠組みで行われ ていることをきちんと説明することに よって、いわば利益相反も含めた開示 が行われていると考えることができる と思います。

齊藤 実地医家もそういう治験に実際に加わって、アクティブに参加することは臨床的な力量への評価がされているがゆえであるという面もあるので、開示はぜひやったほうがいいですね。

児玉 おっしゃるとおりだと思います。利益相反の開示というのは、悪いことだから開示しろと言っているのではなく、むしろそういう研究開発に積極的にかかわり、企業とのかかわりがあること、そしてそのネットワークの中で新しい価値を創出するような活動をしていることを、きちんと対外的に

開示する重要性が改めて見直されているのだと思います。

齊藤 利益相反について、だいぶわかってきましたけれども、最後に、ガイドライン作成に関しての話です。ガイドライン作成委員はどうしても経験の長い先生、あるいはいろいろ仕事をされている先生が多いので、企業とのかかわりの多い先生が多い。そういったグループがガイドラインをつくることについて、そのガイドラインに対しての疑念が生じるのではないかという話がありますが、この辺はどうでしょうか。

児玉 なかなか難しい問題で、世界的に見ても、この基準でやれば絶対大丈夫というような単一のコンセンサスができている状況では必ずしもないと思うのですが、例えば一つ極端な例を挙げると、画期的な新薬を開発し、その開発した知的財産権を自分が持っているベンチャー企業の所有として、もしその新薬がガイドラインに第一選択として挙げられるようなことになれば、ブロックバスターとして大きな利益が得られる。そのような状況になったときに、世間が果たしてそれをどう見るかという配慮が必要になってくるかもしれません。

そういう極めて大きな利益が動くような場面では、それが正しいとか間違っているとかを抜きにして、世間の誤解を招くため、ある部分について大き

な利害関係を持つ先生は、ガイドライン作成に関与しないほうが誤解を招かないということはあるかもしれません。

齊藤 利益相反について最後にまとめていただきますと、どういうことになりますか。

児玉 利益相反は善悪の話ではない。 医学研究、とりわけ社会に大きな影響

力を持っている臨床研究について、きちんとした利益相反関係を開示していくことによって、一層の社会からの信頼の基盤を確固たるものにし、産学連携を進めていく足場をさらに確かなものにしていく、そういう考え方が利益相反の基本だと思います。

齊藤 ありがとうございました。

臨床試験のABC(Ⅲ)

研究審査委員会の役割

慶應義塾大学薬学部教授

黒川達夫 (聞き手 大西真)

大西 黒川先生、研究審査委員会の 役割ということでうかがいたいと思い ます。

初めに、そもそもヒトを対象とする 試験研究が非常に厳しいガイドライン のもとに置かれていますけれども、ど ういった理由からなのでしょうか。

黒川 私たちの社会は、人間は誰で も侵すことができない基本的な権利、 例えばあることをすることや、それを しないこと、それから法律にかなうか ぎり、その人自身が自分の人生を決め る、自分の精神で考えて決定する、こ のようなことが広く受け入れられ、ま た共通の基盤として機能しています。 ヒトを対象とする試験研究の場合、そ の人の体や精神に侵襲が加えられたり、 リスクを背負わせたりするわけです。 その際、たとえ人類全体に役立つ試験 研究であったとしても、それは最初に 申し上げたとおり、何ぴとも強制する ことはできない。こういう認識がすべ てに先立つのです。

これを両者、すなわち試験を行おう

とする研究者と試験が行われようとする被験者が一緒に協力して乗り越えようとする、その手立てがインフォームドコンセントの取得、というステップになります。残念ですが、これまでの歴史の中で医療従事者が被験者にこれから為すこと、すなわち試験研究ですが、これを告げずに、自らの利益や栄誉、目的の達成のために、患者さんあるいは他者の体や精神を利用してきた例や、時には弱い立場にある患者さんに実質的な強制に近いようなかたちで試験参加を求めることが行われてきたのです。

「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」、これは最新のものが 平成26年12月22日に定められています けれども、このようなかたちになるま で何度も改められ、今日に至っていま す。

それから世界的にも、やはり同じような状況が見られ、ご存じのように、世界医師会によるヘルシンキ宣言、直近はフォルタレザ改訂になりますけれ

ども、これがこの考え方の世界的な基盤、よりどころになっていると考えます。

大西 ヒトを対象とする試験研究を 実施する研究者は、必ず試験研究を開 始する前に研究倫理委員会や治験審査 委員会の審査を受けなさいと言われま すけれども、それはどうして開始前に なっているのでしょうか。

黒川 研究者ばかりでなく、人間は すべて名誉や地位、経済的な成功とい った誘惑や、さらに上位にいる管理者 などから様々な誘導や圧力の下で過ご しているのが実態です。神ならぬ人間 でありまして、実際には常にこれらに 打ち克って被験者の人権や安全を優先 できる研究者ばかりではありません。 例えば、先の戦争におけるいわゆる人 体実験、戦後のタスキギー事件や、日 本において繰り返される患者さんに告 げずに行われた試験的な治療など、ま ことに残念な実態ですけれども、人間 を自分の欲望の充実や、栄誉、栄達の 具、あるいは自分自身を守るための材 料に使った例が少なくない。これが私 どもの世界の現実となっています。

これらのたいへん残念な経験を目の前にして、戦後この方、私どもはどのような高名な先生であっても、あるいはどのような実績があった方々であったとしても、人間を無条件に信用することはできないと考え、それを認め始めました。研究者はよき行いを全うす

るであろうと信じてヒトを対象とする 試験研究をゆだねる、それを許すこと は過ちだという直感ができました。そ こに存在するものは、たいへん深い諦 観と一種の絶望であると思います。

そのような過ちを犯すのが人間であり、その限界を克服するために、人間を対象とする試験研究を行おうとする者は、常にその研究自体がほかの人から見守られている、こういうかたちにしてしまう。それ以外に解決の方法はないのではないかということになって、その具体的なかたちが今の研究倫理委員会や治験審査委員会による事前の審査になっていると思います。

もし素晴らしい試験研究結果が得られたとしても、その試験研究が研究倫理委員会の審査を受けずに行われていると、これは試験全体が極めて危険なプロセス、そういった誘惑の下にあったもの、となることから、その結果は非倫理的なものになり、プロセスも非倫理的なものとなります。繰り返しになりますが、結果オーライではないのです。

大西 ここ数年、例えば市販後の医薬品による試験研究の質が問われていますけれども、これはどう考えればよいでしょうか。

黒川 市販後の試験研究であっても、 治験中であっても、患者さんや人の人 権は同じ水準で尊重されなければなら ないと考えます。患者さんや被験者が 試験研究にエントリーを誘われる場合には、常にこれから自分の体や精神になされることの意義やリスク、それからいつでも中止できることなどをしっかり説明されて、自らの精神の中でよく理解したうえで参加する、こういったプロセスは欠くことができません。

試験研究のデザインに科学的な価値があるという条件は、自発的に申し出された参加意思の下、人間の体や精神が無駄に費やされることのないようにするためにも必須の要件になります。

大西 診察の際のいろいろな血液の 検査とか生理学的検査のデータなどで あれば、別ものと考えてよいのではな いでしょうか。そのあたりはいかがで しょうか。

黒川 具体的には、該当する指針は 幾つもあります。それから各施設で 様々な決まりを定められている場合も ありますので、それらを尊重していた だきたいのですが、根本的にはこのデータの持ち主は誰かということになる と思います。すなわち、根源をたどれば、それは実は患者さんの持ち物、患 者さんに属するものであって、それを お預かりして診断や治療に役立てている、こう考えることができます。

ですので、例えば診察の際のスクリーンにデータが出ているとしても、それはお預かりして診断、処方などに役立てているわけですので、勝手に処分することはできないということになり

ます。以上のような考え方から、最近 では非常にその保護が話題になってい ます。個人データということからみて も、適切な注意と取り扱いが求められ るということがいえると思います。

大西 今までのお話で、ヒトを対象とした試験研究はいろいろ難しい点があることがわかったのですけれども、国際的な視点から見た場合、日本の状況だとか、現状などに関してはいかがでしょうか。

黒川 わが国は基礎的な研究については世界のトップレベルにあるといわれています。しかし、臨床研究、ヒトを対象とする試験研究は残念ながら、例えば報告の数や質においてもいまー歩というところがあるといわれています。一方、わが国には様々な新しい医薬品、iPS細胞などの非常にプロミッシングなものもありまして、日本は今まで以上に積極的にヒトを対象とした試験研究に自らチャレンジして、その結果を世界に発信することが求められています。

しかし、私どもの試験研究結果が世界で共有されるための基本的な条件は、いうまでもなく、まずその試験研究の計画の質、プロトコールが非常に科学的なものであり、また全体がたいへん信頼できる、それぞれ確認されたステップを踏み、また被験者に対する適切な人権保護もなされており、きちっと約束事に沿ってまとめられている、こ

ういうことが重要になってきます。

もわかるように、まさしくその舞台が 待されていることと思います。 手に届く目の前にあるわけで、こうい った様々な世界に共通するヒトを対象

とする臨床試験研究についての倫理的 今後、例えばノーベル賞などを見て な基準を守る、これが重要なこと、期

> 大西 どうもありがとうございまし た。

臨床試験のABC(Ⅲ)

臨床試験の支援と質の評価

中央大学理工学部教授 **大 橋 靖 雄** (聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 臨床試験の支援とその質の評価ということでうかがいます。

日本で臨床試験あるいは治験を行っていくことは非常に重要だと皆さん考えているのですけれども、なかなか進まない現状があると思うのです。その辺についてはどうでしょうか。

大橋 基本的に日本の臨床試験、臨床研究の基盤は、治験を何とかできるようにしようというところから始まったので非常に脆弱になってしまったのです。1997年、1998年のGCPに代表されるICH(国際ハーモナイゼーション)、つまり、日本とアメリカとヨーロッパ、産業界、それから日本の場合は厚生労働省になりますけれども、規制当局が、お互いに規制を標準化しよう、海外の患者さんのデータも日本の申請に使えるようにしよう。しかしそれ以前に、動物実験のデータが受け入れられないのでは困りますよね、という標準化の動きが本格化しました。

国際調和を通じて、患者さんによい 薬を早く届けるという大義名分はあり ますけれども、基本的にはアメリカの 製薬会社が日本に乗り込み、護送船団 を崩すという大きな目的があったわけ で、それは達成されたのです。その代 わり、日本の会社も海外で売らなけれ ばいけないことになった。国際化をせ ざるを得なくなったのですが、それが 治験のみを目的としてつくられてしま ったのです。

治験を支えるのは臨床研究です。つまり、研究者が自らのモチベーションで、資金をどこからか確保して、例えばアメリカの場合だったらNIH(国立衛生研究所)、あるいは製薬会社とのコントラクトになりますが、それで自らの組織、あるいは支援組織を使って、試験を行う、いわゆる医師主導の研究、日本だと臨床研究といわれるものです、疫学も含めて。その基盤が日本ではできなかったのです。

齊藤 一応治験は製薬会社が持っている薬を臨床で使えるようにするためのものですね。

大橋 認可を取るためです。

齊藤 そこの部分は製薬会社がお金 を出すということですね。

大橋 治験の基盤はできたのですが、 最近起きていることは、日本人は潔癖 で、細かいところ、細かいところにい きますので、過剰な品質を求めるよう になり、必要以上にお金がかかってし まって、治験の費用が高騰しているの です。これでは国際競争力を保てませ ん。そこに対する反省が今持ち上がっ ています。ただ、これがなかなか難し い。

一番お金がかかるのは製薬会社が CRO (contract research organization) というところにいわば外注するわけで す。何を外注するかというと、大きく 2つ。一つはモニタリング。きちんと 施設が動いているかをチェックするの です。もう一つがデータマネジメント。 特に最近はグローバルな試験が多いの で、全世界のどこかのセンターでデー タマネジメントすることがあるのです が、日本国内の病院に海外から訪問す るわけにいかないので、国内の会社、 CROにモニターを委託するのです。こ のモニターという人たちが、過剰品質 というか、非常に細かなチェックをし て、それが現場にたいへんな負担を及 ぼしています。現実には、調査票に書 かれるデータのもとを全部チェックす るようなことを行っているのです。過 剰品質なのです。そういう問題が、当 初は予想しなかったけれども起きてい

る。

一方で、研究者が自ら、例えば前は 厚生労働省、今だったらAMED(日本医療研究開発機構)などからこうい うことをやりたいと資金を得る。しか し、試験をするにも、人がいなければ できないので、当然支援組織に依頼す るのです。ところが、治験慣れしてい るCROはその単価でやろうとしますか ら、合いません。私の知っている会社 は、要求が10来ても1も受けられない。 それを受けると損してしまうからです。 そうすると、どこが受けるのですかと いう話になってしまうのです。

齊藤 製薬会社主導のものはある程度、今おっしゃったようなかたちで動いていて、もう一つ、臨床試験も非常に重要なものですね。

大橋 臨床研究、臨床試験、医師主 導研究、それを受けるところが基本的 にほとんどないという状況なのです。

齊藤 医師は問題意識を持ってこういう試験、研究をやりたいと思っている。しかしながら、それを実行していくスタッフがいない。

大橋 スタッフがいなかった。今で もいない。

齊藤 それから、資金。

大橋 医師主導治験などは資金はある程度出るのです。あまり語れないことなのですが、結局予算を評価できる人がお金を出す側にいない。ですから、我々も随分臨床試験の支援をやってい

ますが、ひどいときは、予算が減らされたりするわけです。そうすると、人員を充てているのに予算を削られると、動かなくなるのです。予算をどう使うか、使い方の認識があまりないのです。

海外、NIHなどの場合は医師/研究者とデータセンターは別のコントラクトを行うことがあるようです。そうすると、データセンターはデータセンターで維持できるから、相当な人件費を安定的にカバーできる。人にはお金がかかるということと、オーバーへッドもかかる。場所も保険もいりますから給料だけではないのです。そこがなかなか医師もわからないし、お金を出す側もわからなくて、それならそんな危険な仕事ができるかといってCROが手を引いてきたというのがこれまでの現実なのです。

かといって、それでは大学などで今つくっているARO(academic research organization)が自立できるかというと、まず人がいません。ですから自立するということは無理です。臨床研究は人手の波があるわけですから、繁忙期とそうでないとき、それをカバーできるように人を全部抱えられるかというと、抱えにくい。もう一つ、特に多施設の大きな研究になると、事務量が半端ではない。それを大学の事務ができるかということになるのですが、今の状況ではできません。

というので、私のNPO、日本臨床研

究支援ユニットでは、70ぐらいの研究を常時並行して回してきました。だいたい売り上げが年間10億円以上ありました。ところが、そういう大きい研究を受けると資金が回らないのです。準備をするのにもお金がいる。予算がきちんとおりるかどうかわからない。臨床研究は準備に相当時間がかかります。1年なんか簡単にかかってしまいます。

それで、2015年の10月21日に、これではどうしようもないと、そのまま私のNPOのデータセンター、事務局部門は資金を投入して新会社にしてしまいました。NPOは銀行からもお金を借りられない。資本金がないですから。それで資本金を調達して新会社をつくって、そちらに事務を移し、2016年1月からその体制で動いているのです。これで臨床研究を支えていこうと思っていますけれども、それでも今までよりは高いチャージにしないと回りません。

このように臨床研究では金銭的なリスクを考えていかないとならないので、今後は資金を出す側も考えていただかないといけないのと、国の予算だけでは無理でしょう。よって、製薬会社との共同研究、受委託が、今後の臨床研究を支える大きな原資になると思うのです。

製薬会社も体制を整えてきました。 Medical affairsという部門です。営業 の部門を縮小し、そちらから人材をか なり動かしているのです。まだまだ人 材不足で、何をやったらいいかわから ないという感じもあるのですが、そこ が今後は資金も含めて、中立な臨床試 験をマネジメントすることになり、1 年ぐらいで形になるでしょう。

齊藤 今、製薬会社の役割をお話しされていましたけれども、従来は自らのものを売りたいという営業のニュアンスがあるような気がしたのですけれども、今はむしろサイエンスに。

大橋 それから育薬。治験では最小限の情報しか得られないので、発がんなども含めて、市販後の有害事象の情報を得る必要があります。がんなどの場合は薬剤の組み合わせだとか、ファーストライン、セカンドラインといった使い方を検討する必要があります。そういうことに関しては治験ではできない。それは研究者主導なり、受委託なりというところに資金を提供することにならざるを得ないのです。それが国際的に高い評価を得たジャーナルに載って、そしてその薬剤の評価も上がる。それが回っていくとたいへんいいということになるわけです。

齊藤 そういった意味では、自社の 製品がきちんと評価されて、こういう よい使い方があることが評価されてい けば、投じたお金がまた戻ってくると いうことですね。

大橋 そういうことです。それがいい循環になっていくことを期待したいのです。そのためにも資金の受け渡し、

あるいはやり取りのプロセス、それから事務局の機能、施設の力が必要です。なかなかドクターがデータを入れてくれないとか、全部コーディネーター任せになっているのが実態なのです。医師の教育の問題が非常に大きい。それから、どこまでデータの質を求めるか。そこでコストを適正化していって、同じ金額ならば、できるだけ大規模あるいは多くの数の臨床研究を回していく。そういう方向に向いていけばいいと思っています。

齊藤 そういったかたちで製薬会社、 それから支援機関、病院の医師、スタッフの協力関係がうまく回っていけば、 患者さんにもよいということになるのですね。

大橋 そうですね。かなり回っている部分もあるのです。今、研究者主導研究が質の高いジャーナルにアクセプトされていて、研究者の意欲も高いのは、間違いなくがんなのです。ただ、がん以外はちょっと厳しいのが実態です。がんは、ある程度資金があれば相当動いていきます。それが一つのモデルになるのだろうと思っています。

齊藤 がん領域がうまくいきやすい というのは何かあるのですか。

大橋 薬が効かなかったということです。日常診療が研究であったということでしょう。それから国際的にも、アメリカ、ヨーロッパでもがんの共同研究グループというのは1960~1970年

からできていたのです。そういう基盤 がある。ほかの領域はそういう基盤が ありません。それが大きな違いです。

齊藤 そういうところでうまく回り出していて、一流誌にそれが日本からもアクセプトされている。

大橋 私のNPOが関与した研究でも、「ランセット」関係の雑誌に1年で3本ぐらい通っています。

齊藤 それはすごいですね。

大橋 そういうことができるように

なりました。一番すごいのが7万6,000 人の対象者にお願いしたJ-STARTという、乳がん検診に超音波を乗せるかどうかという臨床研究です。これは「ランセット」に載ったばかり、日本では史上最大の研究です。薬だけではなくて、検診の試験まであるのです。がん検診の予防研究は、我々のところで、ほかのものもやっています。これからは予防も大事な研究だと思います。

齊藤 ありがとうございました。

臨床試験のABC(Ⅲ)

データマネジメント

中央大学理工学部教授 **大 橋 靖 雄** (聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 データマネジメントということでうかがいますが、パブリケーションのマネジメントについてもうかがいます。

臨床試験で、データを集めるという ことなのでしょうか。

大橋 データマネジメントという言 葉は、自慢ではないのですが、1985年 ぐらいに私が導入したのです。アメリ カへ行って、あるいはヨーロッパに行 って、そういう職種がある、システム がある、センターがあるというので、 びっくりしたのです。歴史をさかのぼ ると、大規模研究の発祥地というか、 積極的に国策としてやってきたのはア メリカですが、1967年にNIH (国立衛生 研究所)が、あるいはNIHの下部機関 ONational Heart Lung Blood Institute が大規模臨床試験をするときのシステ ムのガイドラインを出しているのです。 そこにデータセンター、コーディネー ティングセンターと書かれています。

アメリカに行かれた医師は多いのですが、臨床試験がどう行われているか

は、特に論文があるわけではないので、 わからず、日本に持ち帰ってこなかっ たのです。ガイドラインを書いたグリ ーンバーグという方が、州立ノースカ ロライナ大学チャペルヒル校というと ころの生物統計学のdepartment head だったのですが、たまたま、私はその 方のところにいたので知っていたので す。「こんなことをやっているのか」と。 巨大なデータセンターで、専門家がた くさん働いているのです。国の予算を 受け、一つのプロジェクトに教授が何 人もいる。私が見ていた循環器系の有 名なLRC-CPPTというコレステロール を落とす試験は、1984年に「IAMA(ア メリカ医師会雑誌) に結果が出てい るのですが、データセンターは60人雇 っていたのです、10年も。

1988年にそういうことが行われていることを紹介し、日本でデータマネジメントという言葉が使われるようになって、製薬会社がデータマネジメントのセクションをつくるようになりました。

一事が万事なのですが、システム化 というのでしょうか、専門家を養成し て、それを適切な場所に置いて、シス テムとして研究を行っていくのが日本 人は下手なのです。専門家はつくらず、 1人で全部やるのが清く美しいみたい な間違った考え方は、最初はいいので すが、効率的ではない。プロとしての 意識がなかなかできてこないのです。 どうしても医師に全部権力が集中して しまって、大きな複雑な研究をやって いくとなると、人がいないということ になるし、経験の蓄積もできない。そ ういうところが日本の臨床研究の基本 的な問題なのかと思っています。パブ リケーションも全く同じです。

齊藤 現場で患者さんを診て、そこからデータを取った医師がそれを処理するというのはなかなか。

大橋 解析はもちろん統計家がやるというのがコンセンサスですが、アメリカのえらいプロフェッサーは論文をゼロから書かないのです。巨大な臨床研究機関にはたくさんのメディカルライターという人たちがいて、その人たちが論文を書くのです。これは当たり前のことで、日本はゴーストライターという言葉があって、間違った認識をしているようなのです。

いい例として、昨年の8月なのですが、Annals of Internal MedicineにGPP3というガイドラインが出たのです。GCPとかGMPとかGLPがありますが、

Good Publication Practice、いかに正確で中立性が高く、透明性が高い論文を効率的につくるかというためのガイドラインです。Annals of Internal Medicineがびっくりするぐらいダウンロードされたようで、今後、世界的にはこのガイドラインが使われます。

何のガイドラインかというと、ちょっと後先になりますが、製薬会社が資金を提供するときの論文の書き方です。 日本ではそういう概念は全くなかったと思うのです。

齊藤 国際的に認められる論文の標準ですね。どんなことが書かれているのでしょうか。

大橋 GPP3では、まずは出版に関する委員会をつくることが勧められています。そこには製薬会社の人が入ってもいい。それから必要な経費は当然払っていい。ただし、論文を書いたことに関する謝金はなし。研究者はそれが業績になるのですから。

それから今、パブリケーションに関していわれていることは、大きな研究になると、細かく細かく分けて論文を出す傾向がある。そのような「薄切り」出版はやめましょうということです。出版前の学会発表とかシステムへの登録はもちろん許される。そういうものは二重投稿とはいいません。それから、ネガティブな結果でも発表すべきである。これはパブリケーションバイアスを避けるためです。論文でなくても、

何らかのシステム、例えばWebで公開することが勧められています。このGPP3は、産業界に対するガイドラインです。

それと別に、そもそも著者とは何であるか。ICMJE(International Committee of Medical Journal Editor)という一流雑誌の編集者と統計家と疫学者のグループが出版の質をいかに上げるかということを20年ぐらい努力してきました。彼らの活動の成果が臨床試験の事前登録制なのです。彼らが事前登録しないと出版させないと言い出したのです。2005年のことです。

その次、彼らがやったのが、もうちょっと後になるのですが、COI宣言です。多分、一流雑誌に論文を書かれた 先生方は「なんでこんなことまで書かなきゃいけない」というCOIの宣言です。あの標準書式はICMJEがつくっているのです。

齊藤 利益相反の開示ですね。

大橋 そうです。それから最近行ったのが、2013年なのですけれども、著者とはどういう要件を満たすべきか。 この提言は大きいです。

齊藤 それはどういうことがいわれているのですか。

大橋 2013年の新しいガイドラインでは4つの条件が必須とされました。第1は研究のアイデアとかデザイン、データを取るといった実質的な貢献をすること。臨床家は資格があるという

わけです。患者さんを診ているから。それから統計解析や解釈に貢献する、これでもいい。それから、第2は論文の原稿を書く、ないし批判的なコメントを与える。書かなくてもいいです。コメントを与えればいいです。第3は原稿に関して承認すること。ここまでは当たり前。4番がたいへんで、これは日本語に訳しにくくて困っているのですが、研究結果の正確性、accuracyと、それからintegrity、統合性というのでしょうか、それに関して何らかの疑問が生じたとき、その説明責任を持つこと。

齊藤 5人なら5人の著者がいて、 皆さんがわかっていなければいけない ということですね。

大橋 責任を持てと。これがたいへんで、お金を持ってきたからといって著者にはなれない。研究室のボスだからといって著者にはなれない。研究室のボスを著者の名前に挙げることを最近はギフトオーサーといいます。ゴーストオーサーではなくて。

メディカルライターに関してはどういう扱いになるかというと、彼らは著者ではないのです。実質的な貢献はしていないのです。彼らはコンテンツには関与していないので、オーサーにはなれない。どうするかというと、acknowledgmentにきちんと書くのです。最近の一流雑誌の論文を見ていただければ、acknowledgmentにどのような

会社や個人がMedical writingやediting をしたか、きちんと書いてあるのです。 そのお金はどこから出したのかも書い てあります。それは許されるというこ とです。

そういうことが普通なのだけれども、なかなか日本ではそういう意識がなくて、結局忙しいドクターが合間に書くと、書けない、出せない。それで日本の発信力が落ちてしまっている。さらに問題は、メディカルライターを育てるところがない。

齊藤 今も日本では著名な先生が、 自ら書くようなことが行われています ね。

大橋 普通ですね。実はライターの会社はけっこうできています。それから、海外のパブリケーション会社の支店ができてきていますが、日本人と日本語で会話ができてということになると、まだ少ないのではないかと思います。大学病院でメディカルライターを持っているのは東京医科大学ぐらいしかないのです。

齊藤 論文にはきちんとしたパターンがあって、それに沿わないといけないわけですが、なかなかそれも。

大橋 理解されていないのです。 ICMJEはCONSORTという臨床試験 論文のガイドラインとか、ほかにも疫 学研究とか診断研究、たくさんガイド ラインを出しているのですが、そうい うことが大学であまり教育されていま せん。まず臨床研究の方法の中でパブ リケーションの作法を教えて、それか らライターを養成していくということ の両方をやっていかないと、発信力は 増えないと思うのです。

メディカルライター協会、私は理事 長を務めているのですけれども、会員 は500人ぐらいで、アカデミアはまだ まだ少ない。大学院レベルでそういう 専門職を育てるコースができるといい と思っていますが、まだ今のところつ くろうという動きは聞いていません。 残念ですが。

齊藤 ライターさんは日本人でもいいし、日本語のわかる方でもいいわけですね。

大橋 バイリンガルでも構いません。 我々がやっているのは、日本人が書い て、内容がわかる方に翻訳してもらっ て、それをチェックするというやり方 ですが、論文としては何とかなると思 うのです。そこは日本人でもいいと思 います。バイリンガルならなおいいの ですが。

齊藤 そういったことで日本から臨床の質の高い論文を、ということですね。

大橋 数を増やさないことには。世界的にはもう後塵を拝しています。一流雑誌の論文の数からすれば、中国やインドが上です。南アフリカもオーストラリアも上です。日本は研究の質は高いのですが、数が出ない。

ですね。

大橋 統計家の必要性は皆さんわか ったのですが、データセンターの位置 づけがよくわからないのと、パブリケ ーションはもっとわからないと思うの です。最後の出口はパブリケーション ですから。

齊藤 今のような支援システムをう **齊藤** そこがないので、日本はまだ まく機能させて出していくということ まだだということになってしまうので すね。

> **大橋** メディカルライターが研究の 最初から絡む、プロトコールづくりか ら絡むと、非常にスムーズにパブリケ ーションが動くのです。

齊藤 どうもありがとうございまし た。

臨床試験のABC(Ⅲ)

臨床試験の信頼性確保

東京慈恵会医科大学臨床研究支援センター長 **畳 山 茂**

(聞き手 中村治雄)

中村 景山先生、臨床試験のABCというテーマで始めた内容に関して、最後、臨床試験の信頼性をいかに確保するのか、まとめていただきたいと思っています。

まず最初にうかがいたいのは、臨床 試験の質に関して、私もよく雑誌のレフェリーをやっていて感じたのですが、 前後で見ていて、コントロールがない、 となってくると、例えば血圧やHbAlc、 コレステロール、幾つかシーズナブル なバリエーションを取るパラメーター があるものですから、どの時期に取っ たかによって、よくなったり、悪くなったり、いろいろではないかと思える のです。そういった点を含めて、まず お話しいただけますか。

景山 今ご指摘のように、注目される新薬が出て学会へ行きますと、その新薬を使った前後の成績はよく報告されています。ただ、まだ比較対照を取っていないという、問題点のある学会報告が決して少なくないというのが現状です。

まず薬効を評価する際には、比較対 照を取るのは必須で、そうでないと今 先生がシーズナルな変化とおっしゃい ましたけれども、そういった様々な要 因、変動要因が関与しますので、比較 対照のない成績を見ますと、その薬を 使わなかったらもっとよくなったので はないかというような、皮肉の一つも 言いたくなるようなことがあるわけで す。まず比較対照を取ることが第一で す。

それと、その際に対照とする薬、被験薬か、あるいは対照薬か、そのどちらを患者さんにのんでもらうかという割り付け方法、これはぜひランダム割り付けをしていただきたいです。そうでないと、そもそも非ランダム化で、主治医の判断で、この患者さんには従来の標準薬というようなことをしていると、そもそもそこにバイアスが入る余地があって、新薬群と標準薬群との間の比較可能性自体ないことが考えられます。ですから、ランダム割り付けは必須の

ことといえます。

それから、評価する項目によっては 観察にバイアスが入りますので、患者 さんと医師の先入観が入ることから、 観察項目によっては盲検化が必要にな ってきます。特に、患者さんにも主治 医にも、どちらにもわからないという 二重盲検試験という手法を取ることが 望ましい場合があります。

中村 そうしますと、まず対照を置く、ランダム化する、場合によってはブラインド化する、その辺が私どもにとって必要だということですね。

景山 はい。

中村 国際的にもそういう臨床試験 の質を評価する際、これらがない場合 にはあまり質がよくないだろうと。

景山 特にEBM (Evidence Based Medicine)が強調されてから、原著論文の批判的吟味、critical appraisalということがよくいわれますけれども、そこでは主にstudy designについて、例えば比較対照はどうか、ランダム化されているか、盲検化されているかということを見ます。それともう一つ、その得られた結果の解析方法については、ITT解析、intension to treat analysis、すなわちそれぞれ割り付けられたとおりに解析することが必要だとされています。

中村 途中外れても除外しない。

景山 外れた患者さんも含めて解析 をするという方法です。これを第一義 的に行う。従来行われていたようなプロトコールに合致した治療を最後まで続けた方のみを対象とする、per protocol setの解析よりも、それ以前にITT解析をします。実際それがなされているかどうかはたいへん重要な点とされています。

中村 その際、かなり大きな数、ナンバーが必要になりますね。

景山 そうですね。目的にもよりますけれども、特にEBMを実践するためのエビデンスをつくる試験となりますと、統計学的な検出力(power)を保つためには大きなサンプルサイズ(N)になることがしばしばです。また、その試験の外的妥当性、あるいは一般化可能性といいますが、母集団への外的妥当性を担保するためにも一定数が必要です。

中村 いずれにせよ、お金がどうしてもかかることになるのでしょうか。

景山 臨床試験はどうしても費用が たいへんかかるところが今後の課題の 一つだろうと思います。

中村 1回目のときにご指摘いただいた最適条件試験、あれが一番Nの数は少なくて済むのですね。

景山 そうですね。限定的な、ある面、理想的な条件下で薬効を見ていますので、N数はそれほどなくても見ることのできるタイプの試験ということはいえます。

中村 それでも当然ランダム化して

割り付けることが必要なのですね。

景山 それは必須条件です。

中村 ただ、初期値というか、基礎のデータが、群に分けていったときに合わないような場合はどうしたらいいのでしょうか。

景山 ランダム割り付けをすれば、 そしてサンプルサイズがある数以上で あれば、例えば100のオーダーであれ ば、患者さんの背景因子に有意な差が つくということは、まず一般的にはあ りません。

中村 最低1群100はいる。

景山 必ずしもそうではなくて、目的によってはもっと小さい数、例えば最適条件試験の代表格は治験ですけれども、この場合には第 I 相試験ですと単回投与の試験、あるいは反復投与試験といったものはもっと少ない数で行っていますので、それでも群間の背景因子に差がつくことは一般にはないと思います。

中村 こういった場合に信頼性をいかに確保するのかということでは、これまたサポートするグループの質も大事なのでしょうし、それこそ1回目でもお話しいただいた透明性も絡んでくるのですね。

景山 そうですね。その辺は、2015 年4月から施行されている「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」 では、侵襲を伴う介入研究については モニタリングを義務づけています。そ して、必要に応じて監査もしなさいということをいっています。ただ、その場合に、モニタリングと監査をすれば信頼性は必ず担保されるのかとなると、これはそうではないだろうと思うのです。

中村 それも第三者がやるのですか。 景山 できればモニタリングは試験 の担当医師でないことが望ましいです。 そういう意味では第三者ですね。

まず、モニタリングや監査をする以前に、臨床試験の科学的な側面が妥当かどうか。それが先ほど申し上げたような、ランダム化されているのか、あるいは比較対照をきちんと取っているかどうか、場合によったら盲検化されているかというようなことです。また、臨床試験の追跡率が高いかどうか。統計解析では適切な解析がなされているかどうか。そういった科学的な側面がまず重要であって、その科学的な面が保たれている、担保されている場合に、そこでさらにモニタリングとか監査をすると、その信頼性は確かに担保されるだろうと思います。

特に、現在のようにエビデンスが重視されている時代には、診療ガイドラインに採用されるようなエビデンスとなる臨床試験成績というのは、科学的な面はもちろんですけれども、それだけではなくて、さらにモニタリング、場合によったら監査を含めて、その信頼性を確保することがとても重要だと

思います。

中村 あと私どもがいつも気になるのは、ドロップアウトをできるだけ防ぎたいのですけれども、時に患者さんが転居したり、いろいろな状況でドロップアウト、場合によってはドロップインもあります。その辺、何か先生のほうでお考えはありますか。

景山 脱落例を防ぐ方策は、おそらく臨床試験の性格や、使っている薬が何かによっても随分異なるのだろうと思います。それは試験ごとに考えていくことと思いますが、むしろ一般論としていえるのは、脱落例も含めて解析をするというITT解析が重要と思いま

す。

中村 ITT解析をしていれば、そういった心配はしないで済む。ただ、これまたある程度の症例数が必要になるかと思いますし、結果としてお金もかかっていく。

景山 そういうことになりますね。

中村 臨床試験は大事なことではあるのですが、経費を使わないで、しかも質の高い臨床試験になっていくような努力を、私どもとしてはしていかないといけないということでしょうか。

景山 そう思います。

中村 どうもありがとうございました。