ホルター心電図

東海大学循環器内科教授
吉　岡　公一郎
（聞き手　池脇克則）

ホルター心電図の装具、および測定の意義についてご教示ください。
＜福岡県開業医＞

池脇　ホルター心電図、循環器領域では必須の検査ですけれども、そもそもホルター心電図の歴史といいますか、背景から教えてください。

吉岡　ホルター心電図とは、つくられた先生の名前から取られている名称です。米国の物理学者だったNorman Holter先生が、1940年ごろに人間の心電図を送信、受信、いわゆるテレメトリーという方法で記録したことをきっかけにして、その後、小型のテープレコーダー、磁気を使った記録装置、そして昨今のデジタル方式というかたちで進歩してきたのです。

池脇　その当時から長時間心電図の必要性を感じて、医師ではない学者がそういったものを導入されたのは驚きです。

吉岡　時代から見ると、戦争が背景にあるのではないかと思います。Holter先生は水爆研究にも関与されたらしく、患者さんあるいは兵士を対象とした記録をするうえで「伝送」というシステムを開発されたとうかがっています。

池脇　質問では、ホルター心電図の装具ということですが、以前に比べると、今は非常に形態が進んでいるのでしょうか。

吉岡　２誘導、３誘導という限られた誘導数にはなりますが、通常の心電計で短時間しか取れないものを24時間記録することができます。開発当初はランドセルよりもはるかに大きな箱型の機器を背負っていましたが、1970年代になると弁当箱程度の大きさの機器を腰にぶらさげて記録し、だんだん小さくなってきました。今ではたばこサイズから、さらに２㎝×２㎝ぐらいの小さなものまであります。

池脇　背負っているのならば、通常

の日常生活とはちょっと違う１日を過ごしていたかもしれないのが、ほぼ同じ生活を送れるように軽量化されたのですね。

吉岡　そうですね。通常の生活環境で心電図記録を取るのがこの機器の目的ですが、昔は器械が大きくて重いために高齢者は動けない状況になっていました。しかし、現在は装着していることに気づかないぐらいに軽量化され、電極も改良されて装着に伴う不快感も軽減されていると思います。

池脇　ホルター心電図を測定する意義を確認したいのですけれども。

吉岡　一過性の心電図異常の場合に、来院されたときだけでは異常が見つからないことがよくあります。異常が出現するのが、自宅にいるとき、就寝中、排尿時、排便時などの場合、こういった一過性の変化をとらえることについてホルター心電計は非常に適していると思います。

池脇　一過性とは、動悸ということでしょうか。

吉岡　そうですね、不整脈が関連する場合は動悸が主な症状になります。そのほか眼前暗黒感、狭心痛、呼吸困難などもあります。一過性意識消失発作を起こす方では、心原性失神も鑑別に入れる必要があるため、ホルター心電図はたいへん有用な検査法だと思います。

池脇　行うことになった場合に、できるだけ多く正確な情報を取りたい。そういう意味で、医療サイドあるいは患者サイドで気をつけることはありますか。

吉岡　24時間心電計を装着した際に、症状日誌というものをお渡しします。これは自覚症状と行動の記録メモになりますが、異常所見と突き合わせるうえで重要な情報を与えてくれます。例えば食事をした時間、トイレに行った時間、あるいは就寝や起床といった内容を明確に記載していただくと、所見との因果関係を読み取ることができます。症状の有無にかかわらず、診断の役に立つのです。

池脇　時間を正確にとらえるということは、ホルター心電計を取り付けるときに、ホルター心電計の時間と患者さんの時計を合わせるのでしょうか。

吉岡　先生がおっしゃるように、時間をしっかり合わせることは重要です。当院では、記録開始前に患者さんの持っている時計と記録器の時間を合わせます。さらに、可能な限り24時間の装着を推奨しています。24時間過不足なく取っていただくことで、より正確な情報を得ることができます。われわれは１日におよそ10万回心拍を打ちますので、記録が例えば15時間で終わってしまうと、残念ながら残りの所見は推定することしかできません。

池脇　22時間あるいは20時間前後でも、まあいいかと思っていたのですが、

これは大事なことなのですね。

吉岡　我々の立場としては、ホルター心電図を別の機会に取ったときに、総心拍数や期外収縮などの出現頻度を前回値と比較することが可能です。またブルガダ症候群のように夜間に特徴的な所見が出る場合、あるいは日中の労作時に出現する虚血性ST変化など、異常所見を細大漏らさず把握することができます。

池脇　時々基線が上下したり、あるいはちょっとノイズが入ったりするのを軽減する方法はあるのでしょうか。

吉岡　どうしても呼吸による変動が出てしまいますが、電極を軟部組織に留置すると、基線の動揺が大きくなります。臨床技師が取り付ける際、なるべく肋骨の上に電極を装着し、筋電図が混入しやすい腹部や軟部組織は避けることがコツです。電極を装着する前には、接着面の皮膚に対してしっかり前処置を行うことも重要です。体表に軟膏などが塗ってあると接着面が緩むので、十分に拭き取ります。場合によっては、体毛処理をすることもあります。

池脇　付ける場所、あるいは付け方が多少影響するとなると、例えば単純に、冬場に比べて夏場は汗をかいて、けっこう異常が出やすいのでしょうか。

吉岡　作業をされる方は大汗をかきますので、その場合は電極が外れてしまう場合もあります。さらに皮膚が敏感な方はかぶれを起こしますので、「夏の検査は勘弁してほしい」と言われる方も少なくありません。しかし、夏の時期に特有の脈拍の促進や心電図異常もあるので、患者さんに話をして、どの時期に検査を施行するか相談をします。

池脇　ホルター心電図検査を１回行うことによってどの程度所見というか、診断がつくのでしょうか。

吉岡　非常に重要な質問だと思います。実は、頻拍性不整脈が１回のホルター心電図検査で診断できる割合は10％以下、おそらく５％程度だと思います。この理由の一つに、患者さんが検査で緊張してしまうことから、定常の生活に近い環境になりにくいこともあると思います。

自覚症状が明確な場合には、われわれは医療機関向けの携帯型心電計を患者さんに貸し出し、症状があるときに記録ボタンを押していただく方法をとります。さらに２～４週間の連続記録が可能な小型のイベントレコーダー（SPIDERFLASH）をつけると、頻拍性不整脈の診断率は40％程度まで上昇します。人によっては８割、９割という高い割合で検出できますので、病状から考えうる疾患によって検査機器を使い分けるのも、一つの方法かと思います。

池脇　今先生が言われた携帯型心電計、もう一つは小型のイベントレコー

ダーですが、携帯型心電計は病院から貸し出すのでしょうか。市販されているように思いますが。

吉岡　市販されているものもありますので、それも可能だと思います。ただし患者さんの自覚症状すべてに異常所見が伴うわけではないので、何回、何十回と記録を取ってくると、外来主治医の負担が増します。市販の機器に対する診療行為は保険点数も算定できないため、記録を全部チェックすることになるという問題点もあるかもしれません。症状が頻回にある方や自宅で症状が出現する方は、自己管理の観点から購入するのであればよいと思います。

池脇　２つ目の小型のイベントレコーダーですが、２～４週間連続してですから、診断率、発見率は上がりますね。

吉岡　入浴時に電極を外して、入浴後に自分で付けなおす作業は必要です。しかし長時間装着できますので、診断率が向上します。我々の経験では装着から１週間以降に不整脈が記録されることが多く、これは患者さんが機器に慣れることで自然発生的に不整脈が出現しやすくなると考えています。

池脇　最後に、今は何といっても心房細動です。心房細動を見つけたら抗凝固療法で、脳塞栓予防ということになると思うのですけれども、その際のホルター心電図の役割はどうでしょう。

吉岡　CHADS２スコアで２点を超えると抗凝固療法が必要になります。そうしますと、高血圧、糖尿病などの患者さんでは、症状に限らず、一度ホルター心電図検査を受けていただく必要性が高いと思います。今まではどうしても症状がある方を中心に検査が行われてきましたが、無症候性の心房細動も３割程度はいるので、脳梗塞予防の観点では非常に重要と考えます。

池脇　ありがとうございました。

口唇浮腫と遺伝性血管性浮腫

順天堂大学腎臓内科助教
眞　野　　訓
（聞き手　山内俊一）

口唇浮腫、血管性浮腫についてご教示ください。

高血圧、脂質異常症で定期的に通院中の52歳の男性です。突然、瘙痒感を伴わない口唇浮腫が出現し、同日に自然消失。その後も何度か同様の浮腫が再発したため、定期外に受診されました。アレルギーを惹起させる食物等の原因は見当たりません。治療法、今後の方針などをご教示ください。

＜大阪府開業医＞

山内　口唇部のむくみ、これは非常に特徴的なもので、我々も時々目にするものですが、実際にかなり多い疾患なのでしょうか。

眞野　全体的な頻度は判明していませんが、よく目にする機会がある診療科は、皮膚科、あと歯科領域。この２科の先生方は、ほとんどの方が血管性浮腫について認識を持っているのですけれども、まだまだ一般の内科では、わりと認知度が低いという傾向が見られるようです。

山内　そうかもしれませんね。非常に特徴的な症状なので、症状からすぐに血管性浮腫だと診断をつけてしまいがちなのですが、その前に少し確認しておくべき、落とし穴的なものというと何かありますか。

眞野　まず血管性浮腫を考える際には、浮腫という全体的な見方から考えていただいて、全身性疾患の有無というのは最初に鑑別しておく必要があります。そのうえで局所的にむくんでくるような場合には、原因物質が生活環境の中になかったかを問診していただくのが大事だと思います。特に、経口で内服されている薬にどういったものがあるのか。あるいは日常生活の中で、女性の場合は、顔がむくむということをよく訴えられるのですけれども、化粧品が何か影響していることはないか。そういう疑いのまなざしで見ていただ

くのがよいかと思います。

山内　今、具体的に出た薬と化粧品、特に薬に関してはどういったものがありますか。

眞野　最近、高血圧を対象にした薬としては、ACE、ARBといわれるようなRAS系阻害薬が、特にブラジキニンの産生経路に影響を及ぼしますので、そういった薬をのんでいないかを必ず確認していただきたいです。

もう一つ、糖尿病で、ガイドラインの中でも第一選択として使われているDPP-４阻害薬についても、それほど高い頻度ではないですが、やはり血管性浮腫を起こしてくることがありますので、定期内服していないかどうかを確認していただきたいと思います。

山内　あと化粧品、それから女性に多いということで、女性ホルモンなども関係するのでしょうか。

眞野　先ほどちょっと話が出てきたブラジキニンの産生やそれの組織での働きを高めてしまうような作用が女性ホルモンのエストロゲンにありますので、女性に症状が強く出やすい傾向があるようです。

山内　そうすると、薬剤性をまずきちっと除外しておく必要があるのですね。

眞野　そうですね。

山内　薬剤性以外のものとなりますと、何か分類されているのでしょうか。

眞野　現在、きれいに分類された方式は、まだ一定の評価を得ていない部分もあるのですが、一つは先ほどから出ているブラジキニンを介して血管性浮腫が発作のように現れるというようなタイプのものと、あとはアレルギー機序にいわれるような肥満細胞を介在して起こるアレルギー機序型の血管性浮腫、あとはその他分類不能のもの。薬剤性を除いた場合、そういうことになります。

山内　なかなかわからないものも多いのでしょうね。

眞野　実際に臨床上で経験するのは、全部鑑別して調べても、結果として分類不能型に分類されるほうが圧倒的多数というのが現状です。

山内　ブラジキニン介在型ですけれども、特別に診断に役立つスクリーニング、そういった何かいいものはあるのでしょうか。

眞野　ブラジキニン介在型の場合ですと、一つには遺伝性血管性浮腫といいまして、常染色体優性遺伝の形式を取る遺伝性に血管性浮腫を起こしてしまう家系の方がいます。そういったものを鑑別するために、一つは補体成分のＣ４というもの、もう一つは、これも補体成分なのですけれども、Ｃ１インアクチベーターというものの活性を見ていただくのが、スクリーニングに非常に有用ではないかと考えています。

山内　一つは補体成分のスクリーニングがポイントだということですね。

眞野　そうですね。

山内　次に、実地臨床現場でよくいわれるのですが、喉頭浮腫で息が詰まってしまって大ごとになるという一種の恐怖感、患者さんにも医師にもあると思うのですけれども、実際に多いものなのでしょうか。

眞野　我々は、遺伝性血管性浮腫を中心にみている専門外来をやっているのですが、遺伝性血管性浮腫の中では、喉頭に浮腫を自覚したという訴えは２人に１人ぐらいの割合で見られるのです。しかし、通常の血管性浮腫ですと、ほとんど気道の、何となくのどが腫れぼったい感じがするということをおっしゃるぐらいの方はいても、気道閉塞というようなイベントを起こしているような既往のある方はいらっしゃらないと思います。

山内　実際に本当に重篤な、最悪の事態に陥ることはあまり多くないのですね。

眞野　ほとんどないと思いますけれども、誘発因子が複数あると、先ほど言った遺伝性の要素を持っていなくても重篤になる可能性はあるので、そこだけ頭の片隅には留めておいていただければと思います。

山内　一番初めに話がありました、歯医者さんが比較的よく知っているというのは、歯科治療のときに起こりやすいことに関係するのでしょうね。

眞野　口腔周囲で、外科的な侵襲を体に加えることがありますので、それに誘発されて、のどに炎症が進んで血管性浮腫を起こすことはよく経験されることです。歯科治療の際には非常に注意が必要で、遺伝性血管性浮腫を持っている方の場合には、専門の医療機関、どこで診療を受けられるかということをHAE情報センターで公開していますので、きちんと調べてから受診していただくのがいいと思います。

山内　治療はいかがでしょうか。

眞野　現在、遺伝性血管性浮腫に対しては特効薬のような、体でつくれなくなっている蛋白を補充するC１インアクチベーターの補充療法があります。それ以外の血管性浮腫の場合には、従来いわれているアレルギー機序を抑えるための抗ヒスタミン薬であるとか、時にはステロイドを少量試みたり、あるいはのどの炎症、咽頭炎でもよく使われるトラネキサム酸などを使うことが、臨床の場では多いと思います。

山内　こういったもので、通常のものなら抑えられるとみてよいでしょうか。

眞野　なかなか難しくて、患者さん本人の満足度でいうと、すっきりとまではいかず、もっとすっきり抑えてほしいという要望を承るのですが、血管性浮腫自体の性質上、数時間から数日後には症状がほとんど取れますので、その期間のひどい状況、最重症化を抑えるというような考え方で薬を使って

いるのが実情です。

山内　自然に消退してくれるところもありますから、ちょうど薬が効いたかなという印象も若干はある。

眞野　そういうようにおっしゃる方もいらっしゃいますね。

山内　よくエピネフリン系も使うような話がありますが、これはいかがでしょうか。

眞野　喉頭浮腫の際にはエピネフリンを使ったりするケースはよく聞きますが、遺伝性血管性浮腫の場合にはあまり有用には作用しないので、何よりも遺伝性血管性浮腫があるのかないのかをあらかじめ見極めておいたうえで、診療にあたるというのが大事になってくるかと思います。

山内　例えば、遺伝性は別にして、普通の方ですと、やはり怖いですから、予防的に自己注射ができればと思うのですが、いかがでしょう。

眞野　アレルギーをお持ちだったりする方の場合には、エピネフリンを常備しておく方法も選択肢の一つに上がるのではないかと思います。けれども、遺伝性血管性浮腫の場合、自己注射によって発作予防する薬は市販されていません。そちらは今後の開発を待っていただくよりほかないのが現状です。

山内　ただし、理論的にはあるということですね。

眞野　海外ではすでに発作を誘発しないため、あるいは発作予防のための薬ということで開発が済んでいるものもあります。そういったものを何とか日本でも使えるようにしていきたいと、仲間の研究者みんなで頑張っているところです。

山内　最後に、誘因というのはおそらく全体としてはっきりしないというのが正直なところだろうと思うのですが、特にこういったケースで多いというのはありますか。

眞野　先ほど言った侵襲を契機にして起こるということがわかりやすいところです。そのほかとしてはストレス、かなり疲労がたまっているとか、あるいは女性の場合は月経を契機にとか、そういった何かの契機に起こしてくることがよく見受けられます。個々の患者さんで発症の仕方がちょっと違いますから、自分はこのようなときに起こりやすいというのを患者さんの中で見つけておいていただけると、症状を悪くせずに済ませられるのではないかと考えています。

山内　どうもありがとうございました。

クレアチニンクリアランスの評価方法と治療への活用

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター腎臓・高血圧内科診療部長
池　田　雅　人
（聞き手　池脇克則）

クレアチニンクリアランスを、Cockcroft-Gaultの式を用いて計算する際のクレアチニン値は、酸素法そのままの値で計算すると少し高めに値が出ますが、ヤッフェ法にして（酸素法の＋0.2）計算したほうがいいのでしょうか。腎機能を評価して投与量を調整する薬の場合、どう考えたらよいでしょうか。ご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池脇　非常に具体的な質問をいただいているのですけれども、最終的には腎機能をきちんと評価して、適切な薬物治療をしたいために、いろいろ具体的な内容が挙げられています。一言で腎機能といっても、いろいろな指標があると思うのですが、まず基本的なところから教えてください。

池田　クレアチニンクリアランスの評価方法と治療への活用ということで、特に腎排泄性の抗がん剤など、治療域と中毒域が近接している薬剤について、GFRの推算式の選び方、腎機能の評価方法と実際の投与量設定について、カルボプラチンなどを例に挙げてお話しさせていただこうかと考えています。

池脇　抗がん剤の中でも、カルボプラチンは微調整が必要な薬ということですね。

池田　そうですね。シスプラチンなどに比べて外来で安易に使いやすい薬のようで、質問のCockcroft-Gaultの式を用い、比較的簡単にGFR推算式を使って投与量を設定することが、けっこう頻繁に行われているようです。おそらく質問された先生も、こういう薬を念頭に置かれているのかと思って考えました。

池脇　腎臓内科の先生方はきちんと実測で測られますけれども、私も含めて多くの先生方は、GFRはeGFR、クレアチニンクリアランスはこのCockcroft-

図

クレアチニンクリアランスの計算式

$$\text{クレアチニンクリアランス（mL/min）} = \frac{\text{尿中クレアチニン（mg/dL）} \times \text{1分当たりの尿量（mL/min）}}{\text{血清クレアチニン（mg/dL）}} \times \frac{1.73}{\text{体表面積（m}^2\text{）}}$$

Cockcroft-Gault（コッククロフト・ゴールト）の計算式

$$\text{推定クレアチニンクリアランス（mL/min）} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重（kg）}}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}} \times 0.85 \quad \text{（女性のみ）}$$

Gault法を用いた推察式、推定式というか、簡便な方法で測っているのが現状だろうと思います。そもそもGFRとクレアチニンクリアランスというのは、必ずしも同じものを見ているのではないのですね。

池田　そうですね。クレアチニンクリアランスはGFRよりも少し高めに出ることが多くて、薬剤、特に副作用の強い薬剤を正確に投与するためには、クレアチニンクリアランスそのものを投入するのではなく、少し補正を加えて、副作用が出にくいような正確な値に近似して、GFRに近似したものを使う必要があるのだと思います。

池脇　基本的にはGFRが、いわゆる腎機能、特に薬物を投与するときの腎機能のゴールドスタンダードと考えていいのでしょうか。

池田　おっしゃるとおりです。

池脇　そうはいっても、GFRはなかなか測るのがたいへんですよね。

池田　はい。

池脇　先生方は専門の立場では、煩雑でしょうけれども、イヌリンを使ったGFRを行っているのですか。

池田　実際はほとんどその機会はないですね。GFR、イヌリンクリアランスを測定するのには、イヌリンを持続点滴しなくてはいけないのと、30分おきの排尿が必要だとか、かなり煩雑で、一般の患者さんにそういったことをするニーズもあまりないので、腎臓内科で行うことは実際にはあまりないです。

池脇　一方で、クレアチニンクリアランスに関しては、尿と血液中のクレアチニンの濃度を測る、蓄尿での測定をされているということでしょうか。

池田　24時間蓄尿でクレアチニンクリアランスを測定しているのですが、日本では酵素法と呼ばれる方法でクレアチニンを測定していて、欧米で行われていたヤッフェ法に比べると数値が0.2ぐらい低い数字になっています。正確ではあるのですが、欧米で行われているいろいろな薬剤の治験に用いられているクレアチニン値とは、少し異なっている。ここに注意が必要です。

池脇　歴史的にはヤッフェ法というのが古くからある測定法ということなのでしょうか。

池田　そうですね。

池脇　新しい酵素法、これは日本で普及しているとおっしゃいましたけれども、それがずれるというのはどうしてなのでしょうか。

池田　ヤッフェ法というのは血清中の非特異物質の影響を受けるために、血清クレアチニンは真の値よりも0.2ほど高くなってしまうのです。クレアチニンクリアランスを測定した場合に、クレアチニンというのは糸球体でろ過されるだけではなくて、尿細管でも20〜30％分泌されていまして、その分だけクレアチニンクリアランスはGFRよりも高値になってしまうのです。結果的にヤッフェ法で測定した真の値よりも約0.2高いクレアチニンを投与したクレアチニンクリアランスは、GFRにほぼ近似した値となっているのです。

池脇　クレアチニン値は分母のほうに入りますので、ヤッフェ法が酵素法よりも若干高いということは、結果的にクレアチニンクリアランスがやや低く出る。

池田　そうです。おっしゃるとおりです。そのことがイヌリンクリアランス、GFRに近似した状態に、たまたまなるのです。

池脇　非特異的な古い方法が最終的にはゴールドスタンダードのGFRに近いという現象が起こるのですね。

池田　そういうことです。

池脇　これまでのエビデンスが古いヤッフェ法でつくられているとすれば、それを酵素法に置き換えていくというのは、なかなかたいへんのような気がしますけれども。

池田　そうですね。ですから、欧米で行われた治験をもとにした抗がん剤であるとか、腎排泄性の薬剤では治験時に使用されたクレアチニン測定法や推算式を基準に計算して、個々の患者さんに投入していく必要があるのだと思います。ただ、日本でそういうデータを取られたものについては、日本の酵素法によるクレアチニン値をもとに測定されていますから、それに対応していく必要があるのだと思います。

池脇　確認になりますけれども、酵素法そのままの値とヤッフェ法と、どちらがいいのでしょうか。

日本ではほぼ酵素法で測定されていると考えてよいですか。

池田　そうです。

池脇　先生のお考えとしてはどちらがいいのでしょうか。

池田　今回の質問はまさにそのとおりで、正解になるのだと思うのですけれども、Cockcroft-Gaultの式で計算した推定クレアチニンクリアランスは、酵素法で測定した日本の場合、血清クレアチニンを投入すると、実際のGFRより高めに出てしまう。酵素法の血清クレアチニンに0.2を加えて補正して、実質的にヤッフェ法に近似した補正値で、そういう計算をした推定クレアチニンクリアランスのほうが、本来のGFRに近似した値が得られる、ということになると思います。

池脇　酵素法で測定したクレアチニン値に0.2を加えたほうが、患者さんのGFRに近似する可能性が高いのですね。

池田　そうです。

池脇　もう１点、このクレアチニンクリアランスのCockcroft-Gault法の式を見ると、分子のほうに体重が入っていますね。そうすると、肥満の方だと過大評価というのか、そういう欠点があるかと思うのですけれども、臨床上、問題になることはあるのでしょうか。

池田　体格が大きく異なる患者さん、やせていたり、肥満の方、そういう方はGFRを過大に評価したり、過小に評価したりすることになるので、その場合はそれぞれ少し補正を加えていく必要があるかと思います。

池脇　その点に関して、高齢の小柄な方でクレアチニンがすごく低い方がいらっしゃるとすると、そういう数字はこういった推定式について、eGFRもそうでしょうけれども、気をつけなければいけないのでしょうか。

池田　先生がご指摘のとおり、筋肉量が多い少ない、そういうのが著しい患者さんについては、クレアチニンクリアランスは、どうしても感度という点で少し劣るのです。そういうケースでは、シスタチンCという、比較的最近測られるようになったタンパクがありまして、それをもとにした推定GFRが比較的汎用されています。

池脇　シスタチンCでもそういう推定のGFRが計算できるのですね。

池田　そうです。

池脇　シスタチンCだと早期の腎障害を反映するということも聞きますけれども、そういった長所はあるのでしょうか。

池田　血清クレアチニンは食事や筋肉量、運動の影響を受けるのですが、血清のシスタチンCは食事や炎症、年齢、性差、筋肉量などの影響を受けにくいために、筋肉量の増減が著しい症例、先生がご指摘のとおり、るいそうなどを認めるがん患者さんなどで非常に有用と考えられています。

池脇　腎機能で薬の投与量を調整するという意味では、非常に重要な問題ですね。ありがとうございました。

水素水の飲料効果

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科准教授
頼　高　朝　子
（聞き手　山内俊一）

現在、水素水は、スポーツ選手の間や健康目的で広く愛飲されています。以下の点についてご教示ください。

1．水素水の習慣的飲料がなぜよいのか。
2．水素は飲料水の中に長期間、溶存させることは可能か。
3．コップに入っている飲料水の中へ水素発生装置（電極棒）を挿入して水素を発生させて水素水を作って飲むことは可能か。

＜石川県開業医＞

山内　頼高先生、水素水はいろいろなところで話題になりましたが、先生は神経内科の立場で、こういったものに関する二重盲検試験をなさっているということで、専門外の部分もあるかもしれませんが、うかがいます。

まず、先生が行われているスタディの概要はどういったものなのでしょうか。

頼高　まずパイロット試験としまして、パーキンソン病の患者さんで、比較的軽い方ではなくて、ちょっと進んだ方で、水素水を１日１L、48週間飲んでいただきました。UPDRSという臨床評価スケールがあり、これを比較しました。二重盲検試験をしたところ、水素水を飲んでいただいた患者さんのほうが有意差を持ってよい結果が得られたのです。

山内　改善度の程度からいうと、軽度ということですか……。

頼高　軽度です。見ていてわかる程度ではなくて、スケールを取ってみないとわからないぐらいの感じで、震えによかったとか、歩きによかったとか、個別の症状に対して具体的によかったということはありませんでした。

山内　そうしますと、単独での治療薬までには至らないけれども、何らかのメジャーな薬と併用する意義はあり

そうだということでしょうか。

頼高　本来の治療は続けていただき、こういう治療でさらに改善できれば、というかたちになると思います。

山内　効果に関してはまだこれからさらに検証が必要としても、先生のなされたスタディ自体は医学的なメソッドにのっとったということで、これを軸に少しお話をうかがいます。まず水素水というのは、水の中に水素を入れたものと考えてよいのですね。

頼高　はい、そうです。

山内　普通、素人的に考えると、すぐ水素は抜けてしまうのではないかとか、そういった問題があるのですが、このあたりはいかがなのでしょうか。

頼高　普通にコップに入れて放置しておけば、あっという間に、３時間しないぐらいで半分以下に減っていきますので、長期間溶かしておくことは不可能ですし、特殊な保存方法が必要になると思います。世の中でよく売られているのがアルミパウチのものですけれども、それはおそらく入れたときは書いてある濃度が入っていると思うのですが、徐々に少なくなってくるのではないかと思います。

山内　そうしますと、買ったアルミパウチの例えば製造上の技術レベルとか、あるいはどれだけ保存されていたかによって、効果は相当差があるのでしょうか。

頼高　企業努力になると思うのですけれども、ふたを開ければ抜けてしまいますので、ふたの部分の作り方であるとか、入れるときの問題などもあると思います。私どもが試験で使ったものは、器械で、患者さんのご自宅で飲んでいただくものなので、水素分子の濃度が、作った時点でも、飲む時点でも、ほぼ一定の飽和の状態、1.6ppmという状態で飲んでいただくことができました。

山内　この質問の中にありますが、水素発生装置を使って作製した水素水を飲むのは可能でしょうかという、それに当たるのですね。

頼高　いろいろな水素発生装置がありまして、すごく簡単な、ただ棒を入れるだけのものから、非常に大がかりなものまであります。簡単な棒のものではどのぐらいの濃度になっているか、かなり低いのではないかと思いますが、ある程度の濃度はあるのだと思います。臨床、研究などで使われている濃度には至っていないと思います。

山内　そのあたりに関しては、現時点ではまだ玉石混淆のレベルということですね。

頼高　そうですね。いろいろあります。水素は食品に当たるのですが、その濃度の基準が特別ないので、規制されていないことになります。

山内　そうすると、質の悪いものを飲んでしまったら、全然効かないという話も出てきてしまいますね。

ちなみに、水素というのは飲んで腸から吸収されるものなのでしょうか。

頼高　胃のグレリンを介して吸収の効率が上がるらしいのです。吸収されると、飲んだらすぐ呼気から水素分子が出てくることがわかっていて、血中にも当然行くのです。ただ、水素は吸入もできるのですけれども、吸入が終われば、濃度は急激に下がってきますし、水素を飲んでしばらくは上がっていますが、すぐ下がってきますので、体の中から出ていってしまっています。

山内　変換もされるでしょうから、血中の半減期は非常に短いと考えてよいのですが、一応腸から吸収されて呼気に出てくる。呼気試験では確認済みということで、全く怪しげなものとも言えないのですね。

頼高　そうですね。脳内にどれぐらい行っているかはわかっていないのですけれども。

山内　また元に戻りますが、先ほど１日１Lという話がありましたが、この量の根拠はあるのでしょうか。

頼高　根拠は特にないのですけれども、だいたいマウス、ラットの実験から始まって、パーキンソン病のモデルマウスがいまして、これでこのぐらい飲んでと計算していって、１Lぐらいかと。飲める上限も１Lぐらいかと。

山内　そうしますと、普通に１日飲んでいる水の半分ぐらいを、これで飲むという感じになりますね。

頼高　そうですね。ほかにスープだったり、お味噌汁だったり、飲まれると思うので、沸かしてしまうと当然消えてしまうので、水として飲んでいただく量としてはそのぐらいかなと考えました。

山内　この水素水が効くというメカニズムのバックグラウンドとしては、抗酸化かと思いますが、それでよいのでしょうか。

頼高　抗酸化から始まっているのです。もともと2007年の大澤先生の虚血の実験から抗酸化がメインであろうといわれています。最近はいろいろなデータが出てきまして、抗酸化だけではなく、抗炎症作用であるとか、そういうところに働きかけていて、効果を発揮しているのではないかとか、いろいろ実験されています。

山内　メカニズムに関しても、いろいろと検証されているところですね。

頼高　そうですね。いろいろ検証されています。

山内　抗酸化ということだけに絞ると、普通は運動後や食後といったあたりが一番酸化度が高まると思います。そこに合わせて飲んでいったらという感じもしますが、先生のスタディではそこまで絞ってはいないのですね。

頼高　いつ飲んでもいいとして飲んでいただきました。

山内　１Lですから、完全に時間を設定しては難しい……。

頼高　設定してしまうと飲めなくなってしまうので。

山内　先生のスタディでは有意な効果が出たということで、今後はより長期のスタディのほうに向かわれますか。

頼高　今、多施設共同試験の二重盲検試験をやっていまして、今度は１年半、患者さんに同じ１Lを飲んでいただき、行っています。

山内　その長期スタディの結果が待たれるところですね。

頼高　そうですね。

山内　最後に、質問の中に、スポーツ選手の間、あるいは健康目的で広く愛飲されているというのがありまして、一般的には病気以外にも、むしろいろいろな目的、特に美容関係で使用されているのかという印象がありますが、このあたりに関する研究はいかがでしょうか。

頼高　いわゆるダブルブラインドであるとか、RCTで行ったものはなく、オープン試験でしかないのと、健常人でRCTでやっている試験がありましたが、それでは残念ながら抗酸化マーカーに関しては有意差は出なかったという結果でした。症状はわかりませんけれども、酸化的ストレスのマーカーに関していうと、健常人に関しては差は出なかったという結果でした。

山内　そのあたりは若干話題先行かもしれないですね。

頼高　そうだと思います。

山内　また医学のほうに戻りますが、パーキンソン病以外で今トライアルが進行中というのにはどのような疾患があるのでしょうか。

頼高　心筋梗塞であるとか、心停止であるとか、くも膜下出血、糖尿病の脂質代謝異常などできちんとしたRCT、ダブルブラインドの試験が計画、または現在なされていると聞いています。

山内　今、かなりの数の試験が進行中ということでしょうか。

頼高　20近い試験が、一部は終わっていると思いますけれども、進行していると思います。

山内　ありがとうございました。

味覚の異常

東京歯科大学臨床検査病理学講座主任教授
井　上　　孝
（聞き手　池脇克則）

65歳の女性、約１年半前から味覚の異常があります。甘い、しょっぱいをわずかに感じる以外、ほとんど味覚を感じないと訴えています。他に疾患はほとんどありません。誘因となる病態、治療についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

池脇　今回は、味覚についてという、比較的珍しい質問をいただきました。65歳の女性で、約１年半前から味覚が異常だとのことです。味も、甘い、塩辛い等々、いろいろありますが、基本的なところから教えてください。

井上　味に関しては、まず塩辛い、酸っぱい、甘味、苦味、それからうま味といったものがあります。最近では、脂肪味といったようなものも遺伝子的に解明が進んで、脂肪味を感じない人は肥満と関係があるというアメリカのデータも出てきていますが、塩味・酸味・甘味・苦味が４基本味です。

池脇　これは味蕾細胞にそれぞれの味を感じる受容体があるのでしょうか。

井上　そのとおりで、味蕾は舌の側縁、ないしは軟口蓋に存在しています。その中で、今先生がおっしゃったように甘味と苦味に対しては受容体が、塩味と酸味に対してはイオンチャンネルといった２種類があると考えられています。

池脇　このあたりは最近わかってきたところで、新しい領域なのだろうと思いますけれども、味覚異常の分類はどうでしょうか。

井上　今回の患者さんは、甘味と塩味をわずかに感じるとおっしゃっていますが、いろいろな患者さんがいまして、口の中が常に何らかの味を感じている自発性味覚異常。それから特定の味が識別できないという解離性味覚異常、さらには味が識別しにくい味覚減退があり、これがこの患者さんに相当するかもしれません。もう一つは本来

の味と違う味覚、例えば苦いものを甘く、甘いものを苦く、ないしは酸っぱいものを塩辛いとおっしゃる味覚錯誤があります。この辺をまず症状としてよく聞いておくことも大切だと思います。

池脇　味を違って感じてしまうというのは、甘味と苦味ですね。

井上　そうです。

池脇　あと、塩分の塩味と酸味を間違ってしまうのですか。

井上　そうですね。ご承知のように、塩はNaClですので、イオン化します。酸も、例えば酢酸であればCH_3COOHですので、こちらもイオン化して、イオンチャンネルを持った味細胞が感知することから、たまたまそれが間違って錯誤を起こすことがあります。

池脇　いろいろな種類の味覚異常があるというお話をいただきました。次は原因ですが、どうでしょうか。

井上　まず医科の先生はなかなか口の中をご覧にならないかもしれませんが、口腔ケアが悪く、プラークや舌苔がついているなど、口の中が汚れている患者さんの場合には、味孔といって、味細胞の味を受け取る部位に汚れがついてしまうと、そこに味が到達できないため、細胞で電位が発生しないということがあります。ぜひ口の中の状態を見ていただいて、もしわからない場合は歯科の先生に紹介されてもよいかと思います。

池脇　これは口を開けて、舌を前に出してもらえればだいたいわかるのでしょうか。

井上　そうですね。あとは、医科の先生でも、歯の周りの汚れとかをみていただくとよいかと思います。

それから口の中には、真菌のカンジダ菌がたくさんいます。こういう患者さんの場合には、常に口の中がかび臭いとか、味覚がおかしいとおっしゃる方もいるので、私はとりあえずスクリーニングとして、アムホテリシンBシロップのようなものを試してもらうと、10～20％の患者さんは改善するようです。ですから、まず口の中がきれいかどうかがチェック項目かと思います。

池脇　プラークの話が出ましたが、それ以外はどうでしょうか。

井上　今、高齢社会に伴い、唾液の分泌が少なくなってきています。ドライマウスというような状態になっています。味物質を味細胞まで運んでくれるのが唾液ですから、唾液がうまく出ない方は味を感じにくいということがあります。これは、一種、加齢と関連があるといってもよいかと思います。

池脇　ほかはどうでしょうか。

井上　お年寄りに非常に多いのは、多くの薬をのんでいらっしゃるということです。味を感じる味細胞は、DNAを構成する塩基の１つチミンの動態をつかさどる亜鉛が欠乏してくると、味細胞の代謝が悪くなって味を感じなく

なってくることがあります。おくすり手帳などを見ても何種類も服用されていて、さらにサプリメント、漢方薬等をのんでいると、亜鉛がキレートされて使えなくなり、その結果、味細胞が代謝しなくなっていくことが明らかになってきています。

池脇　確かに高齢者の場合には複数の薬をのまれているので、そういったものが味覚異常につながってはいないか。あとは、確認ですけれども、味蕾はけっこう新陳代謝が早いのですね。

井上　非常に早くて、およそ２週間程度で代わるだろうといわれていますが、それが亜鉛不足であるとなかなかうまくいかない。最近では若い方でも、いわゆるファストフードのようなもの、そしてソーセージやハム、チーズなどにはポリリン酸ナトリウムなどの物質が入っていて、これがやはり亜鉛をキレートしてしまう。このような食事をしている方の場合には、亜鉛のサプリメントを投与すると、ある程度よくなることもあります。

池脇　今回の質問では、基礎疾患はないと考えてよいかと思いますが、全身性の疾患も含めて、味覚異常につながるということもあるのでしょうか。

井上　それもあると思うのですが、少し前後しますが、本当にこの患者さんが甘い・しょっぱいをわずかに感じているのかを検査しないといけません。実際、客観的に検査する方法として、濾紙ディスク法と、電気味覚検査があります。濾紙ディスク法では先ほどお話ししました甘い・苦い・塩辛い・酸っぱい、この４つの味質を濃度で検査することができます。例えば、この患者さんは、もしかすると苦いものを与えても甘いと感じていらっしゃるかもしれないという診断ができます。そのうえにもう一つ、亜鉛不足。例えば食事の偏りによって亜鉛が取れていない場合は、血清亜鉛値を見ればいいので、血液検査をすることをお勧めしたいと思います。

池脇　井上先生に検査、診断のほうに話を進めていただきましたが、濾紙ディスク法と電気味覚検査、そして血液検査で亜鉛の濃度を測る。場合によっては、先ほど言われた細菌検査で、カンジダ菌を確認するところが必要な検査ということになってきますか。

井上　はい。もう一つは、歯科独特のところですが、金属がたくさん入っている患者さんは、イオン化傾向の差で口の中で電流が起こることがあります。例えば、アルミ箔をちょっとなめていただくとピリッとするような感じ、あれと一緒で、唾液を媒介として中で電流が起こる。それによって口の違和感から味覚に通じてくると感じていらっしゃる方もかなりいます。

池脇　最後に治療についてはどうでしょうか。

井上　まず歯科的に口腔内ケアが第

一です。血液検査でもし亜鉛がなければ、亜鉛を投与する。亜鉛が入っているような薬を投与していくこともあります。また、カンジダ菌の場合には、アムホテリシンBシロップといったようなものを投与する。

また、比較的このごろ増えているのは心因性のものです。患者さんによっては舌痛症があるかどうかと味覚障害が比較的関連している場合がありますので、そういった場合には心療内科の治療も必要かと思います。

池脇　ストレスからの味覚異常があるということですね。

井上　はい。

池脇　あとは、唾液の分泌が落ちているような場合にはどういう方法があるのでしょうか。

井上　もちろんシェーグレン症候群のようなものの場合には、そちらの専門家に紹介するほうがよいですが、年をとってきた場合には、筋運動であるとか、それでも足りない場合は分泌を促進するような薬を出したりすることがあります。

池脇　味覚といっても、これが食事の摂取量にも関係して、取れないと全身状態が悪くなるという意味では、非常に重要だと考えてよいですか。

井上　はい。

池脇　どうもありがとうございました。

腫瘍マーカー

栃木県立がんセンター研究所技幹 がん予防遺伝カウンセリング科長
菅　野　康　吉
（聞き手　池脇克則）

腫瘍マーカーについてご教示ください。
現在、人間ドックや各種健康診断で腫瘍マーカーが測定されていますが、臨床的に有用な腫瘍マーカーはありますでしょうか。

＜兵庫県開業医＞

池脇　私の個人的な印象では、以前に比べると、健診でCEAを含めた腫瘍マーカーはあまり見なくなったように思います。質問は、そういった人間ドック、あるいは健康診断で腫瘍マーカーが測定されていますが、果たして有用なのかどうかということですが、どうなのでしょうか。

菅野　人間ドックとか、そういったところで腫瘍マーカーを測るのは、任意の項目になっています。つまり、本人が心配で希望すればそれを測ることができるということで、必ず全員測りなさいとか、そういう目的で使われている腫瘍マーカーはほとんどないのです。

池脇　早期のがんが腫瘍マーカーで引っかかってくれれば、ありがたいことなのですけれども、現実的にはなかなか難しいと考えてよいですか。

菅野　主な使い方は２つあります。１つは進行したがんを見逃さない最低限の目安にはなります。腫瘍マーカーが非常に高いときに進行したがんが見つかるのは、よくあることです。逆に、ある臓器に特異的なマーカーが高いとき、その臓器に病変があることを知るために役立ちます。

ただし、非常におとなしいがんがたまたまそれで見つかってしまう例があり、例えば前立腺がんなどは、むしろそうなのです。一定の年齢の方で前立腺の生検を取ると、かなり高い確率でがんが見つかってくるわけですけれども、PSAが高いときにそういう生検をしたことで見つかったがんが、本当に

治療が必要ながんかどうかという問題があります。

ですから早期で見つけるといっても、早期がんがそもそもどういう生物学的な特性を持っているのかを考えていく必要があるわけです。

池脇　そうすると、少なくとも腫瘍マーカーが上がっていれば、進行しているがんを見逃さないという意味での有用性はあるかもしれないけれども、採血から早期のがんが見つかるというところまではちょっと難しい。

菅野　一概に役に立つとか立たないとか決めつける前に、そもそもどういう方を対象にそういうものを測って、どう評価したらいいのかという基本的な考え方が大切だと思うのです。

池脇　確かに、今先生がおっしゃったように、対象が若い方か、あるいはお年寄りか、これによって当然がんの罹患率も変わってくるでしょうし、そういったことを含めて、腫瘍マーカーの使い方、最近の考え方をうかがっていきたいと思うのですけれども。

菅野　がんという病気は非常にありふれた病気と考えていいと思います。日本人の場合、だいたい一生の間に約２人に１人、50％の人ががんになるのです。男の人だと約６割、女の人が４割ちょっとという数字があります。

どうしてがんになるのかというと、一番の原因は人口が高齢化したことです。国立がん研究センターのホームページによると、現在の年齢から、10年後、20年後、30年後に、何％ぐらいがんになるのかという非常に詳しいデータを見ることができます（**表１**、**表２**）。

それを見ますと、例えば60歳の男性の方、10年以内にがんになるリスクが16％、20年以内であれば39％という数字が報告されています。でも、若い方で30歳の人が10年後に何％がんになるかというと、0.6％なのです。20年後で２％。ですから、今30歳の人は50歳になるまでにがんになる人は50人に１人しかいないのです。でも、60歳の人は20年以内に10人のうち４人ががんになる。そういう時代なのです。

池脇　年齢が大きながんのリスクであるから、そういうものを効率的に見つけるとなれば、腫瘍マーカーをある一定以上のリスクの方に対して使っていくという流れなのでしょうか。

菅野　どういうふうにリスクを評価するかについては、腫瘍マーカーはすべて、実は感度と特異性というものがあるのです。基準値、あるいはカットオフ値というのがありますけれども、このカットオフ値を使ったときに、がんの患者さんの何％が陽性になるのか、健康人の何％が陰性になるのか。それが感度と特異性です。

もともと1,000人に１人しか、がんになる人がいなければ、どんなに優れたマーカーを使っても、陽性のときに見つかってくる人のほとんどは、健康人

表１　日本人男性の現在年齢別がん罹患リスク

現在の年齢	10年後	20年後	30年後	40年後	50年後	60年後	70年後	80年後	生涯
0歳	0.1%	0.3%	0.5%	1%	3%	8%	22%	42%	63%
10歳	0.1%	0.4%	1%	2%	8%	22%	42%		63%
20歳	0.3%	0.8%	2%	8%	21%	42%			63%
30歳	0.6%	2%	8%	21%	42%				63%
40歳	2%	7%	21%	42%					63%
50歳	6%	20%	41%						64%
60歳	16%	39%							63%
70歳	30%								61%
80歳									54%

国立がん研究センターがん対策情報センターHPより引用
（http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html）

表２　2012年のがん罹患数（全国推計値）ランク

	１位	２位	３位	４位	５位
男性	胃	大腸	肺	前立腺	肝臓
女性	乳房	大腸	胃	肺	子宮
合計	大腸	胃	肺	乳房	前立腺

国立がん研究センターがん対策情報センターHPより引用
（http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html）

の偽陽性ということになってしまいますので、それは常に考えておく必要があります。

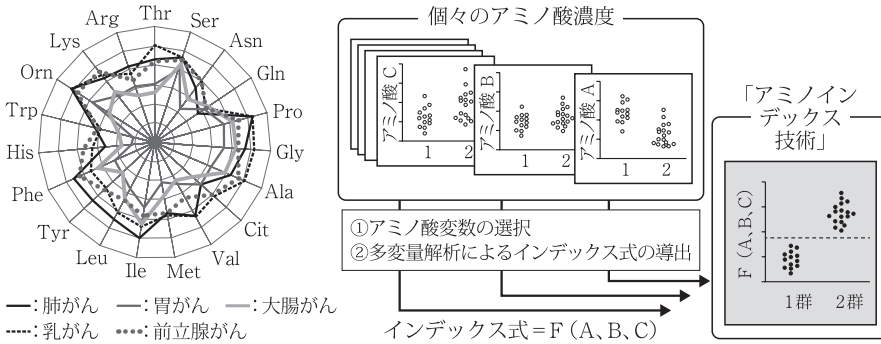
池脇　感度と特異度、先生がおっしゃるこの言葉はいろいろなところで聞くのですけれども、腫瘍マーカーに関して、どの程度わかっているのでしょうか。

菅野　実はほとんどすべてのマーカーは基準値しか書いていないのです。本当に知りたいのは患者さんの測定値が幾つという値が出てきたときに、そのときの感度と特異性が本当はわかっているといいのです。たまたまそういうものが非常に詳しく書かれているバイオマーカー（**図１**、**２**）を見つけましたので、それをもとにお話しいたします。

池脇　従来のマーカーとはちょっと違うものなのでしょうか。

菅野　これは血液中のアミノ酸を質量分析という機械を使って定量するア

図１　がん患者血漿中遊離アミノ酸濃度の測定によるAICS値の算出とがん腫別感度・特異性（その１）



（医療従事者向けアミノインデックス®がんリスクスクリーニング（AICS）解説書より引用）

ミノ酸分析法です。今、健康診断とか人間ドックで使われています。自費の検査なので、保険診療には使われていないのですけれども、これは血液中のいろいろなアミノ酸の濃度を非常に正確に測ることができます。

がんになると増えるアミノ酸と減るアミノ酸があるのです。胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、前立腺がん、いろいろながんに、それぞれの特有のプロファイルがあります。そういうものを総合してスコア化し、特定のスコアが出たときに、感度が何％、特異性が何％ということが表示できるようになっているのです（**図１**）。

池脇　何となくイメージとしては、傘を上から見た図があって、それぞれのアミノ酸が振ってあって、どれがどのくらいあるか。それががんに特異的な形を示すような感じなのでしょうか。

菅野　特定のアミノ酸の濃度の分布が、どういうがんにかかっているのかを、ある程度示しているということです。

池脇　血中のアミノ酸分析というと、栄養だとか、そういったものと関係するのかと思ったのですけれども、がんなのですね。

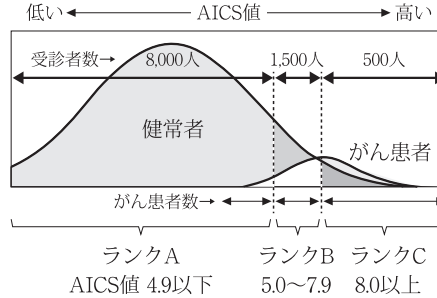
菅野　がんも低栄養になったりしますから。しかも、それはけっこう早期の段階から起きていることが最近わかってきているのです。

池脇　これはまだ保険のきかない、自費の検査ということですけれども、実際に使われ始めているのでしょうか。

菅野　ドックとか、検診で患者さんの希望で、任意の検診項目としては、かなり使われているようです。

図２　がん患者血漿中遊離アミノ酸濃度の測定によるAICS値の算出と がん腫別感度・特異性（その２）

がん腫別	AICS値			
	5.0		8.0	
	感度	特異度	感度	特異度
胃がん	75%	80%	51%	95%
肺がん	73%	80%	45%	95%
大腸がん	60%	80%	41%	95%
前立腺がん	64%	80%	32%	95%



（医療従事者向けアミノインデックス®がんリスクスクリーニング（AICS）解説書より引用）

池脇　これで、例えば「あなたのアミノ酸分布は胃がんのパターンに似ているようです」ということになれば、その後、どういう流れになるのでしょう。

菅野　１回血液中のアミノ酸を測ると、複数の種類のがんのリスクを予測できるのです（**図２**）。その中で、胃がんのリスクが高い、大腸がんはそれほどでもない。その結果に応じて、どのがんの精密検査を受けようか判断をしていく一つの目安になります。

池脇　年齢という大きなファクターと、こういったものを組み合わせることによって、より効率的に行うということでしょうか。

菅野　例えば、60歳の男性の方が10年以内にがんになるリスクは16％ぐらいと、さっき申し上げましたけれども、それに例えばアミノ酸のスコアを測って、一番高いリスクのスコアが例えば胃がんについて8.0のCランクであった場合の感度は51％ぐらい、特異度は95％となります。

あくまでも予測ですが、もし60歳の男性でCランクに入るような値が出てきたときは、もともと16％のリスクだったものが66％ぐらいまで跳ね上がります。つまり３人に２人、10年以内にがんが出てくる可能性があることになりますので、胃がんの精密検査を受けるべきです（**表３**）。

逆に30歳の男性で、そういうリスクが0.5％しかないとすると、これがもしスコアが陽性でCランクの場合は4.98％、つまり、陽性でも20人に１人しかがんを発症しないことになりますから、その人が今何歳で、今後のリスクがどのくらいあるのかを見たうえで、こういうものを測っていくと、その後の精

表３　AICS値による年齢別がん発症リスク（Bayes法による推定）

1）60歳男性の場合

	60歳男性	がん発症予備群	健康群
先験確率	10年以内にがんを発症する割合	16％	
条件確率	AICS値8.0（ランクC）	感度 51％	特異度 95％
複合確率	AICS陽性時のがん発症リスク	16％×51％＝8.16％	（100－16）％×（100％－95％）＝4.2％
帰納確率		8.16/（8.16＋4.2）＝66％	

2）30歳男性の場合

	30歳男性	がん発症予備群	健康群
先験確率	10年以内にがんを発症するリスク	0.5％	
条件確率	AICS ランクC	感度 51％	特異度 95％
複合確率	AICS陽性時のがん発症リスク	0.5％×51％＝0.26％	99.5％×（100％－95％）＝4.98％
帰納確率	AICS陽性	0.26/（0.26＋4.98）＝4.96％	

注）AICSの対象　胃がん・肺がん・大腸がん・乳がん25～90歳、前立腺がん40～90歳、子宮がん・卵巣がん20～80歳の日本人

密検査をどう進めていったらいいのか一つの目安になると思います。

池脇　いろいろなものと組み合わせることによって、より確実にがんのリスクを予測できるということですね。

若い方のがんは進行が早いとか、そういったところまでチェックしていくのはなかなか難しいのでしょうか。

菅野　すでに進行したがんであれば、こういったマーカーが異常な値を示す可能性は高いわけです。ただ、一見早期のがんに見えても、マーカーが非常に高い値を示すとか、そういうものは生物学的に何か進んでいることを示す一つのサインかもしれないので、常に念頭に置いて見ていく必要があります。

池脇　最後に、確認ですけれども、人間ドックあるいは健康診断での腫瘍マーカーで、早期発見が可能でしょうかということですが、現時点では難しいということでしょうか。

菅野　不可能ではないのです。毎年検査を受けることです。というのは、例えば便の潜血反応というのは陽性率が、大腸がんですと60％ぐらいです。でも、40％偽陰性になるわけです。２年間続けて受けると、偽陰性は16％になります。さらに３年間続けて受ける

と、さらに40％掛けますから6.4％になります。つまり、５～６年連続して受けていけば、少なくとも97～98％の確率で１回ぐらいは陽性になる可能性がある。そのときに必ず精密検査を受ければいいのです。

池脇　とても重要な考え方だと思います。ありがとうございました。

基礎疾患のある患者の麻酔

国立病院機構災害医療センター麻酔科医長
窪　田　靖　志
（聞き手　山内俊一）

基礎疾患と麻酔についてご教示ください。

加療中の基礎疾患の内容により、麻酔をする際に注意すべきことは異なりますか。眼科からは白内障の手術、歯科からは抜歯の際などに意見を求められることがあります。

糖尿病でHbA1cを目安にした場合は、どのくらいの割合で手術可能でしょうか。心筋梗塞の場合は、心機能、罹患枝数により、また心筋梗塞後どれくらいの期間が過ぎれば可能となるかなど、目安はありますか。高血圧の場合は、どれくらいの数値になっていれば可能でしょうか。

＜埼玉県開業医＞

山内　窪田先生、この質問の内容は臨床現場では非常によく問題になる話なので、まず最初のほうからお聞きしますが、白内障とか抜歯、これは手術の中では非常に軽いものと考えてよいのですね。

窪田　そうですね。本人にとっては重大事かもしれませんけれども、白内障とか、表面の手術、体表の手術、歯科の抜歯に関しては、非常に低リスクの麻酔といわれていますので、術後の心臓の合併症などを起こす確率は１％程度といわれています。

山内　リスクサイドから見た場合には、よほどいろいろなものが悪くないかぎりは大丈夫だとみてよいのでしょうか。

窪田　手術そのものはそれほど本人に負担をかける手術ではないと考えていいと思います。

山内　例えば糖尿病ではぐらぐらの虫歯を積極的に抜歯していただくと血糖値がよくなることもけっこうあります。そういった意味ではあまり怖がらないで、ということが言えるかもしれませんね。

窪田　はい。

山内　本題としては後半部分なのですが、各種疾患でいろいろと問題になるものがあると思います。まず糖尿病についてうかがいたいのですが。

窪田　皆さんが血糖値をコントロールする際に、HbA1cを指標にされていると思うのですけれども、実は手術とか麻酔のリスクに関してHbA1cと比較したものはあまりデータがないのです。実際には、我々は血糖値で術前のリスクを把握しています。今言われている血糖値は140～180mg/dLぐらいにコントロールしていただくといいかと思います。

山内　このあたり、歴史的には一時期、かなり低い血糖値が求められた時代もありましたね。

窪田　そうですね。2000年ごろにはけっこう厳格な血糖値コントロール、例えば80～110mg/dL程度にしましょうと言われていましたけれども、その後、2009年に大きな調査が行われまして、それによって、ある程度緩めにしたほうがいいのではないかということになっています。

山内　緩めにしたほうがいいという理由は、やはり低血糖ということでしょうか。

窪田　一番怖いのは周術期の低血糖ですので、そういう意味ではある程度安全性の高い領域を選んだのではないかと思っています。

山内　実際に術場で血糖値180mg/dLとしても、これを維持するのにはそこそこのスキルが麻酔科の先生方に要求されると思うので、これができるかどうかというのも一つ大きなポイントになるかと思われますね。一方、麻酔科の側からするとこの血糖値以上ですと麻酔困難になるといった目安の血糖値はあるのでしょうか。

窪田　保険上の決まりなのですけれども、空腹時で160mg/dL以上、または随時血糖で220mg/dLを超えるか、HbA1cで8.0を超えると麻酔困難症例ということで加算されます。

山内　それよりも高くなってくると、当然術後を含めて各種リスクがかなり上がってくるのでしょうね。

窪田　術前および術後の高血糖値というのは、周術期の死亡率を上昇させることがわかっていますので、術前の平均血糖値で300mg/dLだとすると、初発見の方の場合には術後の死亡危険度が約16倍に増えるといわれています。不思議なことに、もともと糖尿病だとわかっている患者さんの場合は、平均血糖値が300mg/dLだとしても、オッズ比で危険度は５倍しか上がらないこともわかっています。

山内　むろんいろいろな因子が働きますし、もともとわかっているといろいろなものが管理されていたということもあるかもしれませんから、単純には言い切れないのですが、なかなか興

味深いデータといいますか、不思議なデータですね。

窪田　そうですね。

山内　次に、これは非常に大きな問題で、心筋梗塞後の方々への対応ですがいかがでしょう。

窪田　心筋梗塞は、昔は３カ月以内に手術をすると再梗塞の発生頻度が17～35％ぐらいといわれていたのですけれども、最近ではPCI、例えばバルーン血管形成術後ですとか、ステントを留置するとか、そういった技術が発達してきたので、むしろ安全に行えるのではないかと考えています。

山内　安全性がかなり増してきたということですね。

窪田　はい。ただし、それぞれ処置を行った後に、ある程度危険な期間がありますので、それを空けてから手術を予定していただけるといいと思います。

山内　具体的にはどのぐらいの間隔でしょうか。

窪田　例えばバルーンで血管を形成した後の場合は２週間、それからステント、いわゆる金属むき出しのベアメタルステントというものを入れられた場合には移植後６週間、冠動脈のバイパス術を行った場合には１カ月空けて、非心臓の手術を行っていただけるといいと思います。

山内　細かいことを言っているときりがないのですが、大ざっぱに言えば、緊急性があるものは別にして、だいたい４～６週間、だいたい１カ月前後空けたら、かなり安全性は高まってくるとみてよいのでしょうか。

窪田　そうですね。そう考えていただいていいと思います。

山内　あと、最近では珍しいかもしれませんけれども、未治療の心筋梗塞、あるいは何らかの理由でPTCAなどの治療がなされなかった例に関してはいかがでしょう。

窪田　初発見のものも含めて、未治療の冠動脈疾患に対しては、術前の心機能を評価していただくのに、心臓の超音波検査で心臓の動きを見ていただくということと、あとは運動耐容能というものがあり、４ METs以上、これはmetabolic equivalentsという単位ですけれども、一般的にいうと、普通に通勤・通学できたりとか、階段を上っても平気なぐらいであれば、それほど心配しなくていいということが言えます。

山内　それはある意味非常にわかりやすいですね。

窪田　そうですね。

山内　とにかく歩いて病院に来られた方というのは、原則的にはそう大きなリスクはないと考えてもいい、そういったニュアンスになりますか。

窪田　そうですね。そう言っていいと思います。

山内　最後になりますが、高血圧に

関しては多少腎臓障害との絡みもあるかとは思いますが、まず血圧自体としてはどうなのでしょう。

窪田　日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインというものがありまして、その中では術前のリスクをそれぞれ１度、２度、３度と分けています。３度高血圧というのは、上が180㎜Hg、下が110㎜Hg以上の場合ですけれども、その場合はほかの因子にかかわらず、非常に高リスクとなります。この場合には、もし待てる手術であれば、いったんちょっと待っていただいて高血圧の原因を検索する、あるいは血圧をコントロールしていただくことが必要になると思います。

山内　大ざっぱに言って、多くの先生方が目標とされている収縮期血圧が160㎜Hg、おおむねこれに沿ったところが妥当な感じはいたしますね。

窪田　そうだと思います。

山内　降圧薬で特に注意すべきものは何かあるのでしょうか。

窪田　我々、麻酔をかけるにあたって、続けてほしい薬と、やめていただきたい薬があります。続けてほしい薬というのは、一つはカルシウムブロッカー、それからα_1ブロッカーに関しては、麻酔をかけるうえでは非常に有利になってきます。それから、βブロッカーを使っている方の場合は、やめることによっていろいろ有害な事象が起きることがわかっていますので、その場合も続けていただくほうがいいかと思っています。

山内　今一番よく使われているARBあるいはACEはいかがでしょう。

窪田　これは続けることによって術中の血圧が下がってしまうことが起きやすいので、我々としてはやめていただいたほうがいいかと考えています。

山内　最後に、腎不全、CKDと呼ばれるものですと、大まかにどのあたりが手術可能な目安と考えてよいでしょうか。

窪田　我々としては、手術可能といえば可能なのですけれども、危険な領域というか、我々が意識して使う薬を減量しなければならないような値というのは、eGFRにすると40を切るような場合になります。

山内　腎不全が非常に進んでいる場合は、手術の必要性の有無が非常に重要になってくると思われますが、最近は麻酔の技術が上がってきて、かなり対応できるようになったと考えてよいのですね。

窪田　そうですね。薬がかなりよくなってきましたので、かなりシビアな腎不全でも麻酔がかけられるようにはなっています。

山内　ありがとうございました。

SGLT2阻害薬による薬疹

昭和大学皮膚科教授
末　木　博　彦
（聞き手　山内俊一）

SGLT２阻害薬の薬疹についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

山内　末木先生、SGLT２阻害薬の薬疹については皮膚科学会でも大きく取り上げられ、このたび中間発表が出ました。まずその概要についてお話し願えますか。

末木　SGLT２阻害薬は、2014年にイプラグリフロジン、商品名でスーグラというものが発売されまして、当初、非常に多くの患者さんに使われたのですけれども、発売された時期がちょうど春から夏にかけての時期だったこともあり、かなりの高頻度で皮膚症状が出ました。皮膚にいろいろな発疹が出るということで非常に注目されて、薬疹の多い薬ではないかという印象を持たれたのです。

特に、スティーブンス・ジョンソン症候群という重症薬疹の１型ですが、これが１例報告されたということで、当局のほうでも注意喚起がなされて、2014年８月29日に「適正使用に関するリコメンデーション」の改訂が行われました。「SGLT２阻害薬の投与後に薬疹を疑わせるような紅斑などの皮膚症状が現れた場合は、速やかに投与を中止して皮膚科医にコンサルテーションすること」というリコメンデーションが出たものですから、それが現場の先生方にも広く浸透したのです。

山内　この薬疹の特徴はどういったものなのでしょうか。

末木　SGLT２阻害薬による薬疹というのは、投与を開始してほんの数日、特に１週間以内にほとんどの症例で皮疹が出てくる。もちろん、１カ月、２カ月たってから出る例もまれにありますけれども、多くの例はだいたい１週間から10日ぐらいで出てきます。

薬疹といいますと、狭い意味ではアレルギー機序で起こるものを指します。

そのほかに、薬自体の何らかの作用機序を反映して皮膚にいろいろな症状が出てくる場合があります。こういうものは広い意味で薬が原因ですから、薬疹といっても間違いではないのですが、「皮膚障害」とか、あるいは「薬剤関連の有害事象」という言い方をします。

近年ではいろいろな分子標的薬、すなわち特定の分子を阻害するという作用機序を有する薬の場合には、薬の作用機序自体を反映していろいろな皮膚症状を起こすことがあります。

山内　使い始めて比較的短期間に出てくるというのが特徴と見てよいですか。

末木　短期間に出るといっても、アレルギー機序で起こる場合は、初めてある薬が体内に入ると、普通はそこのところで感作が起こって、さらにそこにまた同じ薬が入ってくると誘発反応が起こってきますので、少なくとも飲み始めてから１週間ぐらいで起こってくるのが普通です。そういう点から見ても、SGLT２阻害薬による皮疹はアレルギー機序によって起こっている薬疹としてはちょっと出現時期が早すぎるということになります。

私は本当にSGLT２阻害薬による薬疹がアレルギー機序で起こっているかどうかに疑問を持っていたのですけれども、その後の解析というか、疫学的なデータを見ると、春から夏という脱水が起こりやすい時期に一致していたということです。

山内　脱水が絡んでいるかもしれないということですか。

末木　そういうことがあるのです。当初は肥満の方だけではなくて、やせた方にも、いろいろな方に使われたと思うのですが、脱水が起こると皮膚にはどういう影響が起こるか、この点に関しても十分科学的な解明がなされていない部分があります。

汗が出ないと、要するに皮膚の中に汗がたまる。エクリン汗腺という汗をつくる腺でできた汗が、たまってしまうことが考えられます。それが皮膚の中に漏れ出すのです。真皮に漏れ出すと、それが刺激になって炎症が起こることが最近わかってきていて、皮膚の中に汗がたまる、あるいは出口のところで詰まってしまうということが起こると、皮膚疾患として一番似ているのは「あせも」です。あせもはよくみられますが、涼しくなると治ってしまうのですけれども、暑くなって汗をすごくかいて、出きらないと起こるということが言われていて、それと似たような発疹が見られます。

山内　そういう発疹は薬疹としては珍しいものなのですね。

末木　そういうことです。今まで汗に影響を及ぼすような薬はあまりなかったものですから、私自身もこれは初めての経験なので、今お話ししたような機序はあくまで仮説といいますか、

推測にすぎません。本当に今申し上げたようなことで起こるのかどうかは、いま一つ証明はできていないのですが、その後、内科の先生方が脱水にとても注意を払っていただくようになって、しかも対象とする患者さんに関しても選んで使っていただくようになって、2015年、2016年と明らかに発疹を起こす患者さんの数は少なくなったという事実があります。

山内　確かに臨床サイドからいいましても、当初は幅広く使われたのですが、少なくとも現在は、高齢者の特にやせ型の方には、まず使われなくなってきているというところもあります。著しい高血糖、脱水がかなり進んでいるようなケースには、ほとんど禁忌というか、使われない状況になっているので、脱水に絡むという話はかなり説得力があるというところです。脱水がらみの薬疹というか、皮膚炎とアレルギー機序の薬疹、この２つの間には皮膚科的には発疹の現れ方に特徴があるのでしょうか。

末木　これは明らかにあります。本来は皮膚生検をするなど、病理学的に見るとはっきりするのです。一般の内科の先生方がご覧になってわかりやすい鑑別方法としては、こうした汗で起こっているようなものですと、アレルギー機序の薬疹のような、体幹、四肢のかなり広範囲に播種状に、種をまいたように全身に広がっている、そういう症状は起こりにくくて、ある程度場所が限られます。上肢だけとか、背中だけとか、一部分に限られます。しかも、もちろん左右対称性のこともあるのですけれども、片側性に起こることが多いというような、分布の違いが一つわかりやすい鑑別法かと思います。

そのほかには、アレルギー機序で起こる薬疹の場合は、特に重症化する場合、スティーブンス・ジョンソン症候群というものがあります。重症の薬疹になる場合は、発熱であるとか全身倦怠感とか、全身症状をある程度伴ってきます。さらに粘膜の症状、口の中が赤くなる、少しただれて、食べたものがしみるとか、目が充血するとか、そういった粘膜にも症状を伴ってくることがあります。皮疹がかなり広範囲に出ていて、しかも全身症状、あるいは粘膜に症状を伴う、こういうものは明らかにアレルギー機序の薬疹を考えていただいて、早く原因薬は中止したほうが良いのです。

しかし、先ほどから申し上げているような脱水を原因として起こっているような、そういう機序による発疹であれば、これは薬を継続しても何ら問題はないわけです。もちろんほかの糖尿病の薬はたくさんあるからよいのかもしれませんが、あわてて中止してしまうと、本当に有効な方、肥満があって有用性の高い方には、少し発疹が出たからすぐやめてしまうのは、かえって

患者さんの利益を損なう場合もあると考えます。

山内　ということは、そういうケースに関しては、脱水を十分補正すれば継続も構わないのですね。

末木　そういうことです。あとは発疹がどういうふうに変化していくか。継続していてもおさまっていくのか、またさらにどんどん範囲と紅斑などの症状が悪くなっていくかどうかを見ていただきたいと考えます。もちろん悪化していく場合や、どんどん範囲が拡大していく場合にはまた考え直さなければいけません。脱水に対する処置、皮膚の症状でいえば、もちろん炎症が起こっていればステロイド軟膏を塗っていただいてもいいのですが、保湿剤でもいいと思います。表面に湿気を与えるだけでも発汗が改善することがあるようなので、保湿剤を塗るとか、今申し上げたようなステロイド外用剤を塗るとか、そういうことで少し様子を見ていただいても良いと思います。

山内　実際に薬疹が出てしまうと、患者さん自身が非常に不安を感じてやめてしまうケースもあるのですが、大方のケースに関しては継続も可能であろうと。ただ、一部には重症化することもあるということですね。

末木　重症化することがないわけではないので、その辺は少し注意していただかなければいけないと思います。この薬に限らずDPP-４阻害薬など、ほかの糖尿病の薬でも、ごくまれには重症薬疹を発症しますので、同じことが言えると思います。

山内　どうもありがとうございました。

感冒後の嗅覚障害

東京大学耳鼻咽喉科准教授
近　藤　健　二
（聞き手　山内俊一）

風邪症状（鼻づまり、嗅覚脱失、発熱37.5℃前後×５日間）のあと、半年後も嗅覚回復がありません。どういった原因があるのか、また回復にはどのような治療を行ったらよいかご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　近藤先生、この嗅覚障害は我々の一般の外来でも時々見受けられる病態ですが、実際問題として、この症状の原因というと、どういったものが考えられるのでしょうか。

近藤　風邪症状があって、鼻づまりがあって、あとで嗅覚が落ちるという場合は、大きく分けると２つ考えられると思うのです。一つはいわゆる鼻炎、副鼻腔炎で、粘膜が腫れてしまったために、いわゆる嗅神経まで気流が届かない。こういったものは呼吸性嗅覚障害と呼んでいるのですが、これが原因としては非常に多いものだろうと思います。

ただ、これは通常、鼻づまりがよくなってくると、可逆的によくなるはずのものですので、半年間、嗅覚がないということはあまり典型的ではないかなと思います。

もう一つの考えられる病態としては、いわゆる上気道のウイルス感染が嗅神経自体を障害するという現象が古くから知られています。これは感冒後嗅覚障害と呼ばれています。この質問の先生の患者さんは、どちらかというと、こちらのほうがより考えやすいかという気がします。

山内　副鼻腔炎で嗅覚が落ちてくるというのは、副鼻腔の変化がだんだん鼻腔に及んでくると考えてよいのでしょうか。

近藤　いわゆる上気道のウイルス感染ですと、鼻腔と副鼻腔にまたがって炎症が起こることが多いので、鼻副鼻腔炎とまとめて呼ばれることもありま

す。特に、においの神経のある嗅裂という部位は、鼻の中でも非常に狭いすき間ですので、わずかに粘膜の浮腫が起こっても、かなり気流が障害されてしまう。それで風邪の後で嗅覚が一時的に悪くなることは、わりとよく経験されると思います。

山内　粘膜の浮腫が出てくるという感じでとらえてよいのですね。

近藤　そうですね。

山内　それは比較的治りやすいのでしょうか。

近藤　通常、鼻の症状が消えてくると嗅覚もだんだん戻ってくると思います。

山内　そうしますと、患者さん自身があまり問題にすることもないですね。

近藤　副鼻腔炎による嗅覚障害は、通常は比較的治りやすいものだと思います。

山内　３～４カ月ぐらいと見てよいでしょうか。

近藤　例えば、もともと慢性的に副鼻腔炎がある方で、それが顕在化する場合は少し長くかかることもありますけれども、鼻症状がもともとない方で、急性鼻副鼻腔炎で嗅覚が落ちた場合はそれほどかからず、１カ月ぐらいでかなりの方は嗅覚が回復してくると思います。

山内　質問の症例は半年後になってくるので、そちらはあまり考えにくいということですか。

近藤　そうですね。どちらかというと、ウイルス感染で、例えばインフルエンザウイルスは嗅神経を障害する可能性があることははっきり知られていますし、それ以外に、ライノウイルスですとか、いろいろな風邪症候群を起こすウイルスがありますが、そういったもので嗅神経が障害された可能性がかなり考えられるかと思います。

山内　こちらは比較的長引くのでしょうか。

近藤　神経障害ですので、かなり長くかかることが多いです。においの神経というのは、視神経とか、聴神経と比べると、再生能力が非常に高く備わっていまして、実際に神経が脱落したあとも、幹細胞から新しい神経細胞ができるという、非常に全身の中でも特異な部位であることが知られています。そういった神経再生というのは非常に時間がかかるものでして、ウイルス障害ですと、半年とか１年半という単位で、ゆっくり治っていく方が多いと思います。

山内　年単位だけれども、ほかのものに比べるとまだ望みがあるというところですね。

近藤　いわゆる視力障害とか難聴と比べると、回復能力の高い部位であるとは思います。

山内　嗅覚障害は実際に検査でわかるものなのでしょうか。

近藤　こういった場合に耳鼻科で行

う検査は、２つあります。一つは画像検査といいますか、CT写真を撮ることが多いです。もちろん、鼻副鼻腔炎で嗅覚障害が起こっている場合は陰影が出ます。そういった方は炎症が原因なのかと考えるわけですが、典型的なウイルス感染の嗅覚障害は、半年ぐらい経っていますと、ほとんど陰影がありません。鼻副鼻腔に陰影が全くないにもかかわらず、全くにおわないという方は神経障害なのかと考えます。

もう一つは、いわゆる嗅覚検査というものがあります。嗅覚検査も耳鼻科で行うものは２つあるのですが、一つは基準嗅覚検査といって、実際にいろいろな濃度で薄められている基準臭というものを患者さんにかいでいただいて、どのぐらいまでわかるかという検査です。こちらはそのときの患者さんの状態をそのまま表しているので、実は原因にかかわらず、嗅覚が落ちている方は値が悪く出ます。もう一つ保険適用の嗅覚検査でアリナミンテストというものがあります。

山内　昔から聞きますね。

近藤　かなり古い検査ですけれども、いわゆるビタミンBのアリナミンを静注しますと、静注されたアリナミンがまず肺から呼気に乗りまして、後鼻孔を通って鼻に入ってくる。鼻の後ろ側からにおいの神経を刺激して嗅覚が出るという検査なのですが、通常、気流でにおいの感覚が落ちているだけの鼻副鼻腔炎による嗅覚障害というのは、基準嗅覚検査で非常に嗅覚が落ちている方でも、アリナミンテストはほぼ正常に出るということが知られています。

山内　いい鑑別になるのですね。

近藤　そうですね。一方、ウイルス感染の場合は、アリナミンテストのにおいの感覚が非常に落ちてしまいますので、こちらである程度見分けることは可能だと思います。

山内　神経障害を起こしやすいような体質や性別などはあるのでしょうか。

近藤　実はこのウイルス感染による嗅覚障害は非常に性差が強いことがわかっています。おそらく耳鼻科の疾患の中でも、喉頭がんが男性に多いのは知られていますけれども、この感冒後嗅覚障害は女性に圧倒的に多いことが知られています。だいたい男女比が１対５ぐらいといわれています。

なぜ女性に多いかということは、残念ながら完全には解明されていないのですが、女性の中でも40～70代ぐらいの方に急増する。若い方は非常に少ないのです。ですから更年期といいますか、そういったホルモンバランスなどと関係があるということも古くからいわれていますけれども、正確なところはまだわかっていません。

山内　嗅覚障害の中には異臭といいますか、少し違ったにおいがするという訴えもありますけれども、このあたりはどうなのでしょう。

近藤　異臭が起こる場合は、ほとんどの場合、何らかの神経障害が起こっていると考えられます。嗅覚障害の中で異臭が起こる確率が高いのはウイルス感染後の嗅覚障害と、もう一つは頭部外傷による嗅糸の物理的な損傷です。一方、粘膜が腫れて気流が障害されているだけの鼻副鼻腔炎による嗅覚障害は、ほとんど異臭が起こらないということもありますので、こちらも患者さんの病態の鑑別に非常に役立つ症状だと思います。

山内　最後に治療ですが、いかがでしょう。

近藤　神経障害ですので、残念ながら特効薬といえるものは今のところなかなかありません。国内で使われている治療薬としては、ステロイド薬の点鼻ですとか、あとビタミン剤、亜鉛製剤、最近では漢方薬がかなり使われるようになってきています。

山内　漢方薬とは具体的には何なのでしょう。

近藤　漢方薬の中でも特によく使われているのは当帰芍薬散という、更年期障害で女性の方に処方されることが多い薬だと思うのですが、こちらが嗅神経の活性化を行ったり、神経の再生を促したり、そういう基礎研究がありまして、かなり使われるようになってきています。

山内　慢性副鼻腔炎の場合でもそれによってさらに早く治すことができると考えてよいのでしょうか。

近藤　副鼻腔炎による嗅覚障害の場合は、副鼻腔炎の治療そのものが嗅覚障害の治療になりますので、適切な抗生物質を使います。また、ステロイド点鼻薬というものがかなり普及しています。粘膜の浮腫をとるという目的で使うのですが、この２つを組み合わせて治療することが多いと思います。

山内　どうもありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅵ）

循環器の立場からみた心腎連関

順天堂大学循環器内科教授
代　田　浩　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高齢社会でCKDの患者さんが増えていて、循環器疾患の方も多いのでしょうか。

代田　そうですね。世界中で透析の患者さんが相当増えてきていますし、その手前のいわゆるCKDの保存期の方も増えていて、日本では透析の人が32万人とか、CKDの方が1,300万人というような話があります。特に高齢社会を迎え、そして糖尿病が増えていることからも、CKDの患者さんはさらに増えていく可能性が高いのではないかと思います。私どものカテーテル患者さんのデータベースで見ても、CKDの患者さんは全体のだいたい20％ぐらい、これは経年的に増えてきているという状況です。

齊藤　腎臓と心臓との連関が、ますます重要ということですね。冠動脈疾患が増えているということですけれども、そのリスクとしてCKDは重要ということでしょうか。

代田　CKDは冠動脈疾患のリスクという、最近では残存リスクの一つとして特に注目されています。動脈硬化学会のガイドラインでも、CKDを2012年に新しくリスクとして強調したのですけれども、そもそもCKDがリスクであるということは、2004年の「ニューイングランド・ジャーナル」上で、カリフォルニアのグループから、eGFRの程度によって将来の心血管系の事故が増えていく、との発表があって注目され、久山町の研究でもCKDの方たちはリスクがだいたい２～３倍といわれています。

齊藤　旧来の古典的なリスクに加えて、非常に重要なリスクになっているのですね。

代田　先ほどのカリフォルニアのグループの報告を見ますと、腎臓病の末期の患者さんは、死亡が正常の方に比べて６倍近いという、極めて大きなリスクだと報告されています。

齊藤　CKDと心臓との関連のメカニズムはどういうことなのでしょうか。

代田　CKDの原疾患として、例えば高血圧による腎硬化症であるとか、あ

るいは糖尿病の糖尿病腎症であるとか、基礎疾患としての糖尿病や高血圧も重要なリスクであることは間違いありません。さらに、CKD自体がリスクであるということは、それらの因子を調整しても明らかになっているのです。

そのメカニズムとしては、CKDのある患者さんでは炎症や、交感神経の亢進、レニン・アンジオテンシン系の亢進、NOの阻害因子であるADMA、そういうものがあることによって内皮障害が起こる。それから、体液調整が障害されていることは明らかです。血圧や、ナトリウム貯留、カルシウム・リン代謝も含めて、このような因子が動脈硬化を促進性に働かせるということもあります。

さらに、腎性由来の貧血が循環器疾患の増悪因子になっていることもわかっており、そういうものが合わさってCKDがリスクになっているということかと思います。

齊藤　非常に複合的なメカニズムで、心臓に対して影響しているのですね。治療の戦略からすると、どういった点からいけばいいでしょうか。

代田　CKD自体の進展を予防する、あるいは発症を予防する意味合いでの生活習慣、これは禁煙とか食事とか運動も当然でありますけれども、それに加えて最も重要な因子は血圧をコントロールすることだろうと思います。もちろん減塩が重要ですので、6gの減塩ということをきちんと指導するとともに、血圧のコントロールのためのレニン・アンジオテンシン系の抑制剤に加えて、カルシウムチャンネルブロッカーやサイアザイド系の利尿薬を使って、適正に血圧をコントロールすることが極めて重要な要素になるだろうと思います。

私どもが診ている冠動脈疾患の患者さんでは、このような内科治療に加えて、血行再建をすることが多いのですが、その場合でも、この患者さんの特徴であるびまん性の血管のリモデリング、あるいは石灰化を起こしている人たちに対しては、血行再建をタイミングよく選択し、特にバイパス手術とカテーテル治療をうまく組み合わせながら、腎機能を悪くしないタイミングで血行再建をすることも、極めて重要ではないかと思っています。

齊藤　まずは血圧のコントロール、循環系のコントロールですね。先ほどのレニン・アンジオテンシン系に加えて、交感神経については何かありますか。

代田　血圧のコントロールという意味合いでのファーストチョイスに、βブロッカーは必ずしも入ってきませんが、確かにCKDの患者さんは交感神経が活性化していることから、βブロッカーや中枢性の交感神経阻害薬を、症例を選んで使っていく。特に冠動脈疾患の場合、心筋梗塞の後の患者さんな

どは、βブロッカーはそれだけでも有効性が示されていますので、そういうものを選択していくことは極めて意味があるだろうと考えています。

齊藤　炎症に対して、何かアプローチは可能でしょうか。

代田　この辺はまだまだ十分に議論が尽くされていないと思いますけれども、特にCKDの保存期の患者さんには、動脈硬化に対してスタチンが有効であることが示されていますし、スタチンの抗炎症作用はこういうところでも有効であると考えてよいかと思います。

齊藤　一方、CKDが進展して腎機能が悪くなった場合の薬の使い方も、注意が必要になりますか。

代田　例えば、最近では心房細動に対する抗凝固薬などについて、新しい抗凝固薬は腎機能が悪いとなかなか使いづらいように、幾つかの薬は腎機能が悪いことによって使えない、あるいは使いづらくなります。腎機能に合わせて選択する必要があるだろうと思っています。

齊藤　NOACの投与量は腎機能を見て決めるということですね。

代田　そうですね。

齊藤　一般量をただ漫然と投与するのは危険もあると。

代田　出血を助長しますので、その方のクレアチニンクリアランス、あるいはeGFRを計算して、それによって用量を調節します。末期の腎障害になればワーファリンになりますけれども、透析の患者さんに対してワーファリンを使うことの有効性については、かなり議論が残っていると思います。これも症例に合わせて主治医が判断するところだと思います。コントロールについても、出血リスクが極めて高いという認識でコントロールする必要があるだろうと思います。

齊藤　糖尿病の新しい薬は、腎機能が悪くなると注意しなければいけないものがあるのですね。

代田　糖尿病の薬も幾つか新しいものが出てきていますけれども、腎機能に合わせて用量を調整すること。それから、SGLT２阻害薬などは腎障害が進んでいくと有効性が必ずしも明確でない場合もありますので、そういう意味合いでは腎機能に合わせて治療薬を選択する必要があるし、用量を調整する必要があると思います。

齊藤　SGLT２阻害薬も、ある種類のものは腎機能の悪化を抑制するデータも出ているようですが、その辺はなかなか難しいところですね。

代田　最近の介入試験で明らかになったところです。SGLT２阻害薬が腎保護作用をもつ可能性があることが報告されています。非常に楽しみな報告ではありますが、腎障害が進んだ患者さんにおいて、それが有効かどうかはまだわからないと思います。

齊藤　心腎連関について、かなりい

ろいろなメカニズムがわかってきているのですね。薬の使い方、腎機能に合わせて注意しなければいけないポイントがたくさんあるということで、漫然と使わないことが一番のポイントでしょうか。

代田　そう思います。的確に腎機能を評価することが必要だろうと思います。

齊藤　まずはそこですね。ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅵ）

排尿の異常を感じたら、過活動膀胱

東京都リハビリテーション病院副院長
鈴　木　康　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　今回は、「排尿の異常を感じたら、過活動膀胱」ということでうかがいます。

過活動膀胱とは、どのような疾患なのでしょうか。

鈴木　過活動膀胱という用語は古くからあったのですが、2002年に国際禁制学会が高齢化時代に合うように定義を変更しました。それによりますと、「過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須症状とし、通常は頻尿や夜間頻尿を伴う症状症候群であり、同様の症状を呈する局所的な疾患を除外する必要がある」となっています。簡単に言いますと、原因不明の尿意切迫感で困っている状態といえます。尿意切迫感とは、突然に起こる我慢できないような強い尿意のことです。

齊藤　これは前立腺肥大症とは違うのでしょうか。

鈴木　前立腺肥大症では、約半数が過活動膀胱を合併しているといわれています。また、切迫性尿失禁とも近いといわれていますが、過活動膀胱はウェットタイプとドライタイプに分かれ、ウェットタイプの過活動膀胱が切迫性尿失禁と同じ意味になります。

齊藤　どのぐらいの頻度で日本での症例はあるのでしょうか。

鈴木　2003年の日本での有名な調査があります。それによると、40歳以上の12.4％、約810万人がこの過活動膀胱であると判明しています。この疾患は加齢とともに罹患率が上昇しますので、現在ではもっと多いはずで、実際の日常診療でも、高齢者で最も一般的に訴えられる臨床症状の一つになっています。

齊藤　局所的な疾患を除外するとのことですけれども、どのような検査で診断していくのでしょうか。

鈴木　過活動膀胱は高齢者の普通の病態であるため、一般の医療施設でできる程度の検査が念頭に置かれています。

第一の検査は検尿です。検尿で、膿尿や血尿があったら、同様の症状を呈する局所的な疾患を疑います。膿尿は

一般に膀胱炎などの尿路感染症を疑う所見です。もし膿尿で膀胱炎が疑われる場合には、短期の抗菌薬治療が勧められます。これで治癒しなければ、複雑性尿路感染症として専門医紹介が勧められます。

血尿は、肉眼的血尿と顕微鏡的血尿に分かれますが、両者の臨床的意義は大違いです。高齢者の肉眼的血尿は膀胱がんなどの重大疾患が高頻度で認められるため、速やかな紹介、精査が必要になります。一方で、尿潜血陽性や顕微鏡的血尿だけの場合には、重大な疾患が潜んでいる可能性は低いのですが、超音波などで尿路の画像診断や尿細胞診検査が推奨されます。

これは私見なのですが、容易で非侵襲的な尿細胞診検査の有用性は高いと考えています。一般に、尿細胞診を３回施行して異常がなければ、膀胱がんなどの尿路上皮腫瘍は否定的です。逆にクラスⅣ以上が１回でも出たら、早急に泌尿器科受診をさせなければなりません。また、尿路結石の場合にもしばしばクラスⅢなどが出て、腹部CT等で大きな結石が同定されることをよく経験しています。

検査法に戻ります。次に行うべき検査は残尿測定です。本来、残尿測定は、排尿後にカテーテルで導尿して測定されましたが、現在では排尿後に超音波で膀胱の直径を縦・横・高さで測定し、これを掛け合わせて、さらに半分にすると残尿量が測定できます。例えば、縦・横・高さがすべて６㎝ならば、残尿量は６×６×６×0.5＝108ccとなります。正常機能では膀胱排尿後の尿である残尿量はゼロなのですが、加齢等で尿排出機能が低下します。臨床的には残尿量は50cc以下では問題になることは少なく、100～150ccを超えると尿路感染の遷延、複雑化で臨床的に問題になります。

この２つの検査である検尿、残尿測定で異常がなければ、尿路に放置できない疾患がある可能性はあまり高くないということが推定されます。これに、尿路エコー等の画像検査と、採血時にクレアチニンと電解質に合わせ、前立腺特異抗原（PSA）も測定していれば、一般臨床として泌尿器科的スクリーニング検査は十分といえます。

齊藤　尿排出機能障害はどのような病態なのでしょうか。

鈴木　膀胱機能は、蓄尿機能と尿排出機能の２つに分けられます。尿排出機能は生命維持に必須の機能といえます。尿は基本的にヒトの老廃物ですから、確実に排出することが絶対に必要です。尿が十分に排出されないと膀胱内に残尿が生じ、それが進行・悪化すると複雑性尿路感染症や膀胱尿管逆流から水腎症につながります。これが持続すると、最終的には腎盂腎炎から敗血症や腎不全にまで発展します。この経過を早期からとらえるためには、自

覚症状では不十分で、検尿や残尿測定のような他覚所見が必要になります。

尿排出機能の評価には尿流率、つまり尿の勢いの正確な測定が必須ですが、これを判定するのは特殊な機器を必要とします。一方で残尿量測定は、前記のごとく超音波機器さえあれば容易です。排尿後の膀胱の直径が５～６㎝未満であれば、残尿量が50～100ccを超えていることがないと判断でき、これは最低限の尿排出機能が担保されているといえます。

齊藤　蓄尿機能障害はどんな病態ですか。

鈴木　もう一つの膀胱機能である蓄尿機能の目的は尿失禁の予防です。失禁予防は、生活の質や人間の尊厳維持に不可欠ですが、ヒトの生命維持には基本的には無関係です。生死に関係しない機能は容易に障害されます。蓄尿機能障害の臨床症状で最も高頻度なのが過活動膀胱です。

現在の日本では過活動膀胱の主因は加齢です。そして過活動膀胱をより重度に、より早期に起こす要因として、メタボリック症候群や動脈硬化が関係していることが判明しています。

齊藤　それでは、過活動膀胱の治療はどうするのでしょうか。

鈴木　治療の基本は生活指導、膀胱訓練、骨盤底筋体操などの行動療法ですが、十分な診療報酬がなく煩雑なので現実的には施行困難なため、詳細は専門書に譲ります。

薬物療法はエビデンスに基づく高い有効性が実証されていますが、男女で少し違います。女性の場合には、イミダフェナシンなどの抗コリン薬やβ_3刺激薬が適応になります。抗コリン薬はアセチルコリンの作用を抑制する薬剤のため、口渇、便秘などの副作用が問題になることがありますので、複数用量がある薬剤では少量から開始して、ゆっくりと増量するよう注意が必要です。

男性の場合には前立腺があることを考慮し、タムスロシン、ナフトピジル、シロドシンなどのα遮断薬、もしくはPDE-５阻害薬のタダラフィルが第一選択になります。前立腺肥大症で過活動膀胱を合併している場合には、これで約半数の過活動膀胱が治癒するといわれています。これでも過活動膀胱が残る場合には女性と同様に、抗コリン薬やβ_3刺激薬が追加適応になります。また前立腺が30g以上に大きく肥大している場合には、デュタステリドなどの５α-還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬が有効です。また、伝統的にエビプロスタットなどの生薬や漢方薬の有効性も広く知られています。

齊藤　効果がある方は服薬してどのぐらいで改善するのでしょうか。

鈴木　内服を始めて１日、２日で改善する方が半数以上います。

齊藤　そのように治療がうまくいっ

た場合、その後の経過観察はどうしたらいいでしょうか。

鈴木　定期的に検尿と残尿測定は行ったほうが無難と思います。膀胱機能で大事な尿排出機能は副交感神経に支えられています。過活動膀胱治療の主役は抗コリン薬とβ_3刺激薬で、副交感神経を抑制する方向に働きます。よって、経過とともに尿排出機能が障害され、残尿が増加する危険がないとはいえません。また抗コリン薬では、繰り返しになりますが、口渇、便秘などの消化器症状が進行し、摂食障害をきたしていないかの情報収集は重要です。

齊藤　この疾患について、ガイドラインはどうなっていますか。

鈴木　2015年、過活動膀胱診療ガイドラインの第２版が発刊されました。このガイドラインには、これまでの排尿障害研究の集大成がわかりやすく記載されていて、排尿障害診療全般にも通じる内容です。要点は今述べましたが、高齢者に一般的な排尿障害の理解のためにもご一読をお勧めいたします。

齊藤　最後にまとめますと、どうなりますか。

鈴木　過活動膀胱に対しては、抗コリン薬やβ_3刺激薬の効果が非常に良好であるということですが、副作用には注意してくださいということです。

また、ヒトの生命維持には適量の水分、塩分、栄養分の摂取が必要であることは常識です。しかし、一方で過剰摂取の害は、塩分、栄養分で十分知られています。実は、水分もむやみな過剰摂取は、多尿から、無駄な頻尿、尿意切迫を起こします。頻尿や難治性過活動膀胱で専門施設を紹介される患者さんの３割近くが、実は多飲多尿であることがわかっています。尿意切迫や頻尿は転倒、骨折の引き金になり、運が悪いと寝たきりにもつながります。

多尿の鑑別には、毎回の尿量を数日間測定し記録する排尿日誌という作業が必要になりますが、スクリーニングとして、尿が水のように薄いことが鑑別点として重要です。もし頻尿、過活動膀胱の患者さんを見たら、無駄な水分摂取はないか、尿は薄くないかもチェックいただけたらと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅵ）

尿路感染症の治療（膀胱炎、腎盂腎炎）

東京慈恵会医科大学感染制御部教授
堀　　誠　治
（聞き手　大西　真）

大西　堀先生、尿路感染症の治療ということでうかがいたいと思います。

まず初めに、尿路感染症もいろいろあるかと思いますけれども、そのあたりを具体的に教えてください。

堀　尿路感染症を分類すると、まず感染の部位から、膀胱炎、腎盂腎炎と分けることができますし、単純性なのか、それとも基礎疾患のある複雑性なのかというところでも分類することができると思います。特に、基礎疾患を有する複雑性の尿路感染症ですと、ステロイド薬を使っている方とか、糖尿病のある方、あとは尿流に障害のある腎結石のある方ですとか、腫瘍をお持ちの方、そういう方も含めて複雑性になりますし、尿路感染症を考える場合には男性も複雑性になってしまいます。

大西　分類というのはある程度症状から推測できるものなのでしょうか。

堀　尿路感染症の症状として有名なのは、頻尿、排尿痛、残尿感、下腹部の不快感などがあります。それは膀胱炎、腎盂腎炎で共通に見られると思いますが、腎盂腎炎になると熱が出ますし、いわゆるコスト・フレニック・アングルという、背骨と肋骨の角のところをたたくと痛い、叩打痛があるというのが特徴的だと思います。

大西　そのように分類する意義について教えていただけますか。

堀　実は、同じ尿路感染症といっても、膀胱炎と腎盂腎炎、また単純性と複雑性で原因菌がだいぶ違っています。そうすると、治療をスタートするときに、感染部位がどこなのか、単純性か複雑性かを分けることによって治療薬が決まります。ですので、どこなのかということをきちんと見て、患者さんを診断していくことが大事だろうと思います。

大西　分類によってかなり分かれてくるのですね。そうしますと、尿路感染症の実際の診断と、さっき出た細菌学的な検査、そのあたりの意義を教えていただけますか。

堀　膀胱炎では、単純性の膀胱炎ですと、大腸菌がその原因菌の大部分を

占めています。大腸菌が70％とか80％とかを占めているという報告があります。一方で、セラチアとか緑膿菌などは非常に少ない状況なのですが、これが複雑性の膀胱炎になると、大腸菌の頻度が減って、緑膿菌やセラチア、場合によってはエンテロコッカスなども増えてきます。

この単純性と複雑性の違いは腎盂腎炎でも同じような傾向があります。単純性の腎盂腎炎ですと大腸菌が多く、複雑性の腎盂腎炎になると原因菌が多彩になってくるということです。

また、さらに耐性の度合いを見ていくと、どうしても単純性の尿路感染症のほうが感受性のいい菌が出てきますが、複雑性の尿路感染症になるとどうしても耐性の度合いが高くなってきますので、治療薬を考える際に、また入院・退院を考える際には重要なポイントになるのだろうと思います。

大西　臨床症状でもある程度推測はつくというお話だったのですが、実際の尿の検査で、これは腎盂腎炎であるとか、膀胱炎であるとか、そういう補助的な診断はあるのでしょうか。

堀　尿路感染症の診断には、尿検査、尿培養が大事になってきます。尿で考えると、私どもが学生時代、30年ぐらい前ですと、antibody coated bacteriaが出ると腎盂腎炎だという話がありましたが、このごろはあまりそういう検査はしなくなりました。ただ、膀胱炎では、末梢血液の白血球やCRPなどはあまり上がらないのですが、腎盂腎炎では、発熱とともに白血球の増多、CRPの増多、全身症状でだるいとか、そういうものが出てきますので、区別は比較的つけやすいと思います。

大西　それでは、次に治療の話に移りたいのですけれども、一般的な尿路感染症の治療について教えてください。

堀　尿路感染症は、今お話ししましたように、単純性、複雑性と、それから部位でみますと膀胱炎、腎盂腎炎で原因菌が違います。それを考えて抗菌薬を選ばなくてはいけないと思います。

まず単純性の膀胱炎で見ると、やはり大腸菌が多いですし、比較的感受性のよい菌が多い。よく使われるのがキノロン薬などの経口で、それも短期間の経口でよいようになっていると思います。逆に複雑性の膀胱炎になると、今度は大腸菌だけではなくて、そのほかの菌も出てきますし、耐性化も考えられることから、キノロン薬などを使うこともありますが、投与日数は７～14日ぐらい、長く使うことになります。

腎盂腎炎ですと、単純性の腎盂腎炎は大腸菌などが多いのですが、そうすると経口キノロン薬などで４～５日でいいだろうということになりますが、複雑性ですと１週間～10日、場合によっては点滴による抗菌薬投与も考えなければいけない状況だろうと思います。

大西　しっかりと治療しなければい

けないのですね。

堀　途中でやめると、再燃がありますので、きちんとした期間使っておかなければいけないだろうと思います。

大西　ごくポピュラーにある普通の膀胱炎とか、比較的よく見るものがありますが、その場合、どれぐらいを目安にされていますか。例えば、症状が消えたらやめていいのか、あるいは念のためにもうちょっと使うのか。時々迷うのですが。

堀　女性の単純性の膀胱炎が一番多いと思いますけれども、これですと、例えばキノロン薬であれば３日ぐらいは使っておいたほうがいいだろうと思います。

大西　こういった抗菌薬の使い方のガイドラインはある程度できて公表されているのでしょうか。

堀　日本化学療法学会と日本感染症学会が合同で感染症治療のガイドラインをつくっていまして、尿路感染症については、一番新しいのがついこの間の化学療法学会誌、あるいは感染症学会誌に載っています。これは学会のホームページからアクセスできるはずですので、ご利用いただければと思います。

大西　学会員でなくてもホームページで見られるのですか。

堀　見られると思います。

大西　公開されているのですね。

堀　公開になっています。もし見られないようでしたら、学会に連絡していただければと思います。

大西　抗菌薬に本当に感受性があるかどうかの結果も重要かと思うのですが、どのようにしたらよろしいでしょうか。

堀　いかに単純性の膀胱炎が大腸菌が多いといっても、違う場合もありうることですので、抗菌薬を使う前に細菌学的検査、いわゆる尿培養と、感受性の試験はオーダーしていただきたいと思います。その結果が返ってきたところで適切な抗菌薬に代える。例えば、カルバペネムを使っていたらペニシリン系に代えるとか、いわゆるデー・エスカレーションなども必要になってくると思います。そのためにも、感受性の試験は重要なものになると思います。

大西　つい最初の段階で検査をしないこともあるのですけれども、やはりきちんと行ったほうがいいのですね。

堀　そう思います。

大西　感染対策上も尿路感染は重要だと思いますが、今、耐性菌が非常に問題になっています。そのあたりはいかがでしょうか。

堀　複雑性の尿路感染症とか、カテーテルを留置されている方の感染症ですと、何らかのかたちで抗菌薬が入っていますので、やはり耐性菌の頻度は高くなります。中でも、基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）をつくっている菌とか、そういう菌が出てくること

が多いので、これは感染対策として、その菌が他の患者さんに広がらないようにすることが大事ですし、怪しいと思ったら、ちゅうちょなく感染対策をしておくことが大切です。感染対策を外すことは簡単ですけれども、遅れるのは大きな問題になりますので、なるべく早く危険を察知したほうがよいかと思います。

大西　ESBLなども時々大きな問題になっていると思うのですけれども、具体的にはどういった対策が重要と思いますか。

堀　ESBL産生菌などですと、接触感染ですので、きちんと手洗い・手指消毒をする。それから、患者さんにさわるときには手袋、ガウン、必要に応じてマスクをするなどという、いわゆる感染対策をきちんとすることが大事だろうと思います。

大西　現場で口を酸っぱくして言っても、なかなか十分でないことがあるのですけれども、地道な啓発が必要なのでしょうか。

堀　うっかりしていると病棟中に広がる危険がありますので、面倒くさいと思ってもきちんとやらなければいけないことだろうと思います。

大西　今後、尿路感染は多少様変わりしていくことも考えられるのでしょうか。特に、高齢者も増えてきますが。

堀　高齢者、それから高齢者の施設もありますので、耐性菌の問題がこれから大きな問題になってくるだろうと思います。

大西　十分気をつけなければいけないということですね。どうもありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅵ）

患者の立場からみて腎臓病診療に何を望むか

石橋由紀子記念基金発起人
石　橋　由紀子
（聞き手　大西　真）

大西　患者さんの立場からみて腎臓病の診療に何を望むかということを中心にうかがいたいと思います。

初めに、石橋さんは公益財団法人石橋由紀子記念基金の発起人ということでよろしいでしょうか。

石橋　はい。

大西　公益財団法人石橋由紀子記念基金について、どういったものなのかご紹介いただけますか。

石橋　腎臓病で透析までいくと、治りません。患者のほうはだんだんクレアチニンが上がって、「そろそろ透析ですね」と言われたまま、透析に入っていくわけです。昔、50年ぐらい前にちょうど透析医療が始まった頃は、年間数千万円かかって、透析ができる人とできない人がいまして、そのときに私の友人が自殺したのです。途中まで透析していて、年間2,000万円ぐらいかかった。自費だったものですから。途中から透析のできなくなった友人は苦しくて、寝ていられないから、夜中ふらふらしてらして、そのうちに「ああ、おられないわ」と。

そういう経過をみてきていますので、透析を受けるようになったときに、本当はその瞬間が死の宣告だったと思うのです。自分の力だけで生きていけないわけですからね。

でも、今は「クレアチニンが上がって、とうとう透析になってしまった」というところから始まるのですね。そうではなくて、自分の力だけでは生きていけないのだ。それを皆さんに助けていただいていると考える。そう思えば医療への患者側の態度も違ってきます。

あまり行状のよろしくない患者さんも多いので、先生方もご苦労されているでしょうね。言うことを聞かない患者さんがいることをずっと自分で治療を受けながら見てきたものですから、きちっと患者側が自覚することによって医療へ感謝できる。それを見た先生方も、「ああ、あの患者さん、頑張っていたな」とか、「この患者さん、何を思ってるんだろう」と、相互の理解

が高まっていく。

現在、透析者数は約30万人、1人500万円として医療費が今1兆5,000億円ぐらい使っているそうなのです。年間100兆円の予算ですよね、国家の規模が。その中で1兆5,000億円使っているとはすごいことだなと。

私は55年、腎臓病で、ほかにいろいろな病気を起こして、助けていただいているので、70歳目前にちょっとでもお役に立てていければと思いまして。「私たちは死んでるにも等しい状態なんですよ」ということは患者しか言えないと思って、「ですから感謝しましょうね」という運動が本当のところなんです。ですから、患者さんとお話しさせてもらったり、知り合いを通じてお話に行ったり。病院でお話しすると、病院のほうも「患者さんは疲れていますし」ということになりますから、終わったあとに患者さんとお茶飲みましょうよと。

話していくと、私たちは透析になるときに、そんなふうに教わらなかった。「次、透析よ」というだけで、「いやだ、いやだ」と思っていたけれども、死んでしまうところを助けてもらったのだとなると話は別です。そういう教育をされなかったという声が多くて、ちょっとはこの活動をやっていてよかったかなと思うのです。

大西　この基金は、実際にはいつごろから始まったのですか。

石橋　2011年に、私のゴルフ場の資産を寄付して財団をつくって、それから2年かかって公益財団法人の認定をいただいたのです。

大西　名称は石橋さんのお名前そのものをつけて。

石橋　私、ちょっと恥ずかしがり屋なので、石橋由紀子なんてとんでもない、恥ずかしいと言ったのですが、私、腎臓の移植を4度やっているのです。妹の腎臓をもらって、弟のももらって、あとはアメリカで2度。ですから、4回やって生きている人ってそういないのだそうです。

それで、どこへ行っても、「石橋由紀子でいいじゃないですか」と、そんな感じで、何となくきてしまったのです。

大西　具体的にその基金ではどのような活動をされていらっしゃるのですか。

石橋　若い先生方の研究のきっかけになるような、本当に小さな寄付ですけれども、お一人50万円で、2016年は34名の応募がありました。

大西　研究費ですね。

石橋　このごろは大学の教室もタイトになっているようですね

大西　今なかなかたいへんですからね、学術活動も。

石橋　本当に貧者の一灯ですけれども、「そういえば、あの基金のおかげでちょっとアメリカに行ってこれたな」

とか思っていただけたら嬉しいですし。

大西　石橋さんの今までの体験ですが、今までどのような病歴といいますか、経過をたどられたのか、さしつかえない範囲で、少し教えていただけますでしょうか。

石橋　15歳のとき、卒業式の直前に一気にむくんだのです。それがきっかけで、ネフローゼ症候群だと判明しました。それから、新潟県ではちょっと治療が難しいだろうということで、千葉大学に移って、そこでできたてのアルダクトンという薬をヨーロッパから輸入して治療しました。

大西　当時は珍しい薬だったわけですね。

石橋　そうですね。とても高くて、結局、私のうちも家を売ったり、医療費もそのころは半額ぐらいだったのでしょうか、家族５割負担ということで。ずっとそれをのんで、20歳ちょっとぐらいまで、病院を出たり入ったりしていたのです。その後、はしかをやったあとに元気になりまして、結婚して、子どもも、男の子が２人います。

その後は、32歳ぐらいでいきなりまた今度はどーんとクレアチニンが上がって、透析だということになりました。その原因はちょっとわからないのですけれども、シャントをつくったのですが、エーラス・ダンロス症候群というのがありまして、針が刺さらないのです。穿刺に非常に苦労しまして、そんなことがあって、弟の腎臓をもらって、次は妹の腎臓をもらいました。透析も非常に難しくて、透析不足で消化管出血を起こしたこともありました。

大西　いろいろな経験をされていらっしゃいますが、様々な経験をもとに、腎臓病の患者さんに何かお伝えしたいことはありますか。

石橋　何度もしつこいのですけれども、昔に比べたら、今は生きていけるのよ、私たちということでしょうか。

大西　昔は死の宣告みたいだった。

石橋　それも、亡くなるとき、すぐには死ねないのです。苦しい期間が続くのです。

大西　水もたまったり、いろいろありますからね。

石橋　50年前は随分そういう方たちを見てきました。

大西　一方で、医療従事者に何か、患者さんの立場からこういったことを伝えたいということはありますか。

石橋　特に透析に限っていえば、まず申し訳ないなと思いますね。何キロ以上体重を増やしてはいけないというのを、「だって増えちゃうんだもん」とか、「もう苦しいから、透析終わらせてください」とか言うのですね。言う気持ちもわからなくはないのです。やはりお水が飲みたいのに、おしっこが出ないから制限されますし、わかるのはわかるのですが、「本来なら死んでいるのよ」というのがおなかに落ち

たら、もうちょっと態度も違ってくるのではないかなと。

私も随分やんちゃでしたから、そういう私たちを先生方はよく診てくだすって、体重が増え過ぎたら、加減しながら器械を動かしてくださったり。ただ、これがずっと続いていたら、先生方のモチベーションも下がるのではないかというようなことを日々感じていました。

大西　貴重なお話、ありがとうございました。

腎・尿路疾患診療の最新情報（Ⅵ）

腎・尿路疾患診療の将来展望

東京大学腎臓・内分泌内科教授
南　学　正　臣
（聞き手　中村治雄）

中村　先生に企画いただいた29本のシリーズの掉尾を飾りますが、腎・尿路疾患診療の将来展望ということで、先生の夢も含めてお話をいただければありがたいと思います。

診療の面、特に治療の面で進歩する可能性のある領域から、教えていただけますか。

南学　泌尿器科の観点からいうと、外科的にはダ・ヴィンチの導入などロボット手術が盛んに行われるようになって、目覚ましく進歩しています。一方、内科的な慢性腎臓病に対する治療としては、依然としてレニン・アンジオテンシン系の阻害薬、あるいはスタチンといった、他領域でできた薬の力を借りて患者さんの治療をしなければいけないというのが現状です。

ただ、現時点で幾つか新しい機序の薬で、直接腎臓病に効くような、期待の持てる薬の臨床試験が行われています。例えば腎臓の低酸素に対して、低酸素の防御機構をつかさどる転写調節因子を直接活性化する薬、あるいは腎臓病の進行の非常に重要な原因である酸化ストレスに対する防御因子をつかさどる転写調節因子の活性化を行って腎臓病を治療しようという化合物、こういった新しい薬の臨床試験が行われており、今後、こういった開発が進むことによって、腎臓病に対して開発された直接の治療薬が、臨床の現場で使えるようになることを非常に強く期待しています。

中村　transcriptionalなステージの前に、一般的に抗酸化という話となると、ビタミンEとかアスタキサンチン、リコピンなど、幾つか出てくるのですが、そういったものではあまり効果がないのでしょうか。

南学　これまでも幾つかそういった臨床試験が行われていて、結果がポジティブに出たものとネガティブに出たものがあり、なかなか結論がつきませんでした。数年前にアメリカ腎臓学会で抗酸化療法がなぜコンスタントに有効性が示されないのかという企画のセッションがあり、結論としては、酸化

ストレスというのは、これを測るマーカーとしてのゴールド・スタンダードがない。例えばeGFRや蛋白尿のように、万人が「これだったら」と納得するようなマーカーがなく、１点目は治療している対象が、本当に酸化ストレスがある患者なのかがわからない。２点目は、治療がうまくいかなかったときに、患者の選択が不適切であったのか、あるいは薬自体が有効でなかったのかがわからない。そういったことで、なかなか有効性があるという結果とないという結果が、ないまぜになるのではないか、そういったセッションの結論でした。

今回の薬に関しては、直接転写調節因子を刺激することによって抗酸化能を活性化する薬ですので、かなり強力に抗酸化作用を示すのではないかということが期待されています。

中村　それは今、実際にinvestigational stageにあるというものですね。

南学　欧米ではすでに臨床試験が行われています。糖尿病の患者さんに対して、PhaseⅡの治験ではeGFRを上げることが示され、「ニューイングランド・ジャーナル」に論文が載って、すごく話題になりました。しかし残念ながら、欧米のPhaseⅢの臨床試験で有害事象で心不全が出たために、開発がいったん中断されました。その後、いろいろこの結果について検討がなされて、日本人は心血管系の合併症の起こる率が欧米より少ないので、日本人を対象として臨床開発を続けるのが妥当であろうという結論に達し、今、日本でPhaseⅡが再開されている段階です。

中村　抗酸化ですと心不全にはいいように思いますけれども。

南学　おっしゃるとおりなのですけれども、なぜ心不全が増えたかという原因についてもまだはっきりわかっていません。この薬が同時にエンドセリンの経路に作用するのではないかというspeculationもなされていますが、はっきりと証明はされていない段階です。

中村　エンドセリンですと、１にしろ、２にしろ、お小水で調べられますね。

南学　おっしゃるとおりです。

中村　ある程度のマーカーに影響を与えうる十分な量なのか。

南学　この薬に関しては、残念ながら、当初のclinical studyが尿中のエンドセリンを調べるようなデザインにはなっていなかったのです。後の動物実験でそういった機序が関与していたのかもしれないといわれています。ただ、日本で臨床試験を再開するにあたっては、心血管系のハイリスクの方は除外して慎重に行うということで、現時点まで明らかな有害事象はないと聞いています。

中村　なるべくeGFRが落ちないうちに行ったほうがいいのでしょうか。

南学　おそらくそうだと思われます。

ただ、従来の薬はレニン・アンジオテンシン系の阻害薬も含めて、すべてeGFRが低下するスピードを緩める薬だったのに対し、この薬は低下を逆転させて、eGFRを上げることができることを臨床試験で示し、とても話題になりました。

中村　どのくらいからどのくらいまで上げられるのですか。

南学　いわゆるCKDのステージで、G3bとかG4、eGFRが例えば30とか、それぐらいの方のGFRを、５ぐらい上げてしまう薬です。

中村　移植などにいくまでの期間を延ばせるのですね。

南学　そういったことを期待して臨床試験を行っている段階です。

中村　楽しみですね。肝障害とか、ほかの問題は起こらないのですか。

南学　現在まであまり大きな問題はないようです。

中村　あと、デバイスみたいなものでの進歩はいかがでしょうか。

南学　デバイスに関しては、透析では非常に機械工学が発達していて、進んでいる分野です。欧米ではポータブルの透析器などの開発も行われています。

再生医療に関しては、これは逆になかなか進んでいません。腎臓というのは高次構造が非常に複雑な臓器です。糸球体だけを見ても、真ん中にメサンギウムがあって、その周りに毛細血管が網の目のように走っていて、その外側に糸球体上皮細胞、podocyteが置かれる。その先に近位尿細管、遠位尿細管、集合管等が正しく置かれないと機能しないのです。

中村　それぞれの働きが違いますからね。

南学　おっしゃるとおりです。ですので、再生医療はとても難しいといわれています。一部の再生専門の先生方は、透析に関しては機械医療がすごく発達しているので、ひょっとしたら再生医療で腎臓が再生できるより前に、体内埋め込み式の透析器ができてしまって、再生医療自体の出番がないかもしれないとおっしゃるぐらいです。

中村　先生が今指摘されたポータブルな透析機器であると、普通の人の生活にも十分メリットがあるのではないかなと思います。透析をしながら仕事もできるということになりますか。

南学　そのとおりです。最大の問題点は、通常の血液透析ですと１回に120Lの水を使用します。そういったタンクをガラガラとつけて歩くわけにはいきませんので、ポータブルの透析器を開発している人たちは、何か特殊なフィルターみたいなもので血液を通すことによって尿毒素を吸着させ、それで補正をするといったようなメカニズムを考えて開発をされているようです。

中村　ある程度埋め込むこともできるのですか。

南学　現時点ではベルトのようなものをおなかの周りに巻いて、そこに機械をくっつけるというタイプのものが試作品として使われています。例えばそれで数日間、あるいは１週間程度、透析をやってみたというような報告がされています。今後、さらにこれが進んでいくと、体内埋め込み式になって万々歳というところかと思っています。

中村　それはどのくらい先に期待できるのでしょうか。

南学　難しいですけれども、例えば腎臓の再生ができるまでに10～20年といわれていますので、逆に10年以内ぐらいでそういった体内埋め込み式ができれば、機械工学が勝つのかなと思っています。

中村　20年、患者さんに頑張って生きましょうというのも難しい場合もありますしね。

南学　再生医療、そして機械工学の研究の方々が、一生懸命新しい治療法の開発に現在いそしんでいるところです。

中村　そうしますと、私ども一般の医師として期待するのは、先ほど先生が指摘された薬物でしょうか。

南学　抗酸化に対する薬物、それから低酸素に対して臓器を抵抗性にする薬物、こういったものに非常に期待ができ、かつおそらく数年以内に実地臨床で使えるようになるのではないかということで、とても期待しています。

中村　ありがとうございました。将来をぜひ期待したいと思います。