カテーテル挿入部の消毒法

東京都立多摩総合医療センター感染症科医長
本　田　　仁
（聞き手　池田志孝）

手術時や留置型カテーテル挿入部の消毒法についてご教示ください。

私の勤務する施設では、上司の意向により現在も術者の手指はポビドンヨードスクラブを使用し２回ブラッシングします。一方、患者さんの手術部位（術野）はポビドンヨードとハイポアルコールを塗布するだけです。また最近、ようやく長期留置カテーテル刺入前および刺入後の消毒に0.5％クロルヘキシジン液の使用を認めてもらえるようになりました。ところが、留置カテーテルを設置して紹介してくる高次医療機関によっては、挿入部消毒の患者指導として①0.5％クロルヘキシジン連日を継続する、②消毒は２週間のみでそれ以降は全く不要、③ポビドンヨード消毒を継続、④50倍希釈ポビドンヨード、⑤電解酸性水などが混在して困っています。妥当な方法に統一するにはどうすべきでしょうか。

＜栃木県勤務医＞

池田　手術の場合や留置カテーテルの挿入部の消毒について質問が来ています。まず手術時の術者の手指衛生についてうかがいたいのですが、質問の先生はポビドンヨードでスクラビングを２回ブラッシングしているということです。今のガイドライン等でこれはどうなのでしょうか。

本田　歴史的に術者の方がブラッシングをして丁寧に手を洗うことはされてきたと思うのですが、実際は過度なブラッシングによる皮膚の破綻が問題になる可能性があります。適切な製剤を使った石けんおよび流水での手洗い、さらにアルコールハンドラブ、アルコール製剤による十分な手指衛生をし、滅菌手袋を装着して手術に入るかたちが現状、推奨もしくは許容されている状況だと思います。なので、以前に比べると、ブラッシングする必要性に関

しては減少しているというのが現状だと思います。

池田　例えば、ポビドンヨードの石けんでなくてもいいのですね。

本田　そうですね。アルコール製剤であればアルコールハンドラブを使う。あとは、石けんと流水のときにはヨードが含まれている石けんを使用している施設もあるかと思いますので、それでも問題はないと思います。

池田　逆にいうと、普通の石けんでもいいのでしょうか。

本田　通常、固形石けんは病院には置いていませんので、液体石けんというかたちで使われることが多いと思います。液体石けんで、その病院で採用されているものであれば、適切な商品ですので、手術のときの手指衛生用の製剤が入っていると思います。それを使って手術に入るというかたちでよいかと思います。

池田　アルコールの場合、アルコールゲルなどがよくありますね。ああいったものをまんべんなく、あるいは適切に広げていく。

本田　そうですね。特に今、アルコールもそうですが、かなり短い時間で行ってしまうと十分な手指衛生が得られない可能性があるので、爪の間や手の指と指の間等に十分なすり込みをすることが必要になってくると思います。

池田　従来のイメージとだいぶ変わってきていますね。次は患者さんの手術部位、術野ですが、質問ではポビドンヨードとハイポアルコールを塗っているということです。いかがでしょうか。

本田　実際、手術部位のガイドライン、創部感染症のガイドラインが、世界的な機関である世界保健機関（WHO）や、米国の疾病管理予防センター（CDC）などから出ていますが、術野の消毒に関しては基本的にはアルコール製剤を含む製剤での消毒が推奨されています。世界的に使われているのはクロルヘキシジンアルコールで、クロルヘキシジンとアルコールが含まれている製剤、それもクロルヘキシジンの濃度0.5％を超えて１％とか２％のもの、プラスアルコールの製剤が使われています。

実際、ポビドンヨードは、日本でもよく使われていますし、ほかの国でも使われていると思うのですが、ポビドンヨードだけではアルコールを含まないので、ヨードとアルコールを別々に塗布する消毒は、一応許容されると思います。ただ最近の研究で、手術部位の消毒で最も効果が高いのはクロルヘキシジンアルコール製剤であるというのが一般的な理解と思います。

池田　日本ではクロルヘキシジンアルコールがあまり入っていない施設があるのでしょうか。

本田　最近は急性期病院や大規模病院ですと、クロルヘキシジン製剤で手術前の消毒をしている施設も多々ある

と思います。ただ、例えば米国だと２％のクロルヘキシジンアルコール製剤などが採用されているのですが、日本だと２％の製剤は、私の記憶しているかぎり、現時点では販売されていなかったと思います。なので１％の製剤と、あとは0.5％クロルヘキシジンアルコールの製剤があるので、クロルヘキシジン製剤の濃度に関しては少し議論があるのではないかと思います。

池田　例えば、１％のクロルヘキシジンがあって、100％のアルコールと混ぜますね。そうすると、単純にいって0.5％クロルヘキシジンと50％アルコールになってしまいますね。これは意味がないですね。

本田　アルコール自体、一番作用を発揮するのは70％前後だといわれているので、ほとんどの製剤は70％のアルコール製剤と、そこにクロルヘキシジンの濃度としてはおそらく0.5％を超える１％とか２％使用の製剤が合わさったものを使っていると思います。

池田　それが売られているのですね。私もそれぞれ売られていたらどうしようもないと思ってうかがったのですが、クロルヘキシジンアルコールが世界的なスタンダードということですね。

本田　現状ではそうだと思います。

池田　次の質問に関係するのですが、この病院では、長期留置カテーテルの刺入前後の消毒に0.5％クロルヘキシジン液を使ってもいいといわれるようになったということです。実際にこの消毒法はいかがでしょう。

本田　ここでいわれている長期留置カテーテルが具体的に何なのか、想像するに透析カテーテル等だと思うのです。短期の留置、いわゆるICUセッティングで使われる短期の中心静脈カテーテルではないもので、刺入前および刺入後の消毒は何が最適か。大きく、留置カテーテルの刺入時に何を使うか、刺入後、早期に何を使うか、数週間から数カ月留置されると思いますので、刺入後、時間が経過してから通常のメンテナンスのときに何を使うか、に分かれると思います。

刺入前のときに使う皮膚の消毒で現状最もエビデンスレベルの高い消毒薬は、先ほど申したとおり、クロルヘキシジンアルコールになると思います。

池田　最初はそうしますよね。一度刺入すると、毎日消毒するのでしょうか。

本田　刺入した後、刺入部位から少し滲出液や出血があるという状況であれば、きちんと観察して、汚染がある、もしくは汚れがあるときに、ドレッシングの交換をそのたびに行う必要があります。特に、透析カテーテルなどは留置してから滲出液等がなくなって落ち着くまで、おそらく数週間かかる可能性があります。使用のときに必ず刺入部をチェックして、汚染がある、もしくは滲出液がある状況であれば、そ

こはそのたびに消毒をしたほうがいいと思います。その消毒の製剤としては、先ほど言ったクロルヘキシジンアルコールがおそらく推奨されている状況です。

ただその後、長期にわたって落ち着いた状況での皮膚の消毒に関して、通常どれぐらいの頻度で行ったらいいかは、正確にはわかっていないのが現状です。末梢のカテーテル挿入でいわれている内容によると、72時間おきに毎回交換する群と、破綻したときや汚れたときに交換する群では、血流感染症の頻度等に大きな差はなかったといわれています。通常、CDCのガイドラインなどでいわれている内容は、透明のドレッシングをそこに張りつけて、毎日観察して、落ち着いているときは7日おきにきちんと消毒する。7日たったら、それをはがして、また消毒して、新しい透明性のあるドレッシングをそこにあてがう、というかたちが標準的なメンテナンスのときのプラクティスになると思います。

池田　質問にポビドンヨード消毒液を使う場合、50％希釈ポビドンヨードを使うなども書いているのですが、この使用についてはいかがですか。

本田　クロルヘキシジン自体が粘膜に対して易刺激性がある場合があります。ですので、クロルヘキシジン製剤が使えない状況のときには、ポビドンヨードやアルコールの使用が代替の製剤として推奨されるかたちになると思います。

池田　クロルヘキシジン自体が、あるいはポビドンヨード自体がカテーテルに対して何か作用を持つことはあるのでしょうか。

本田　カテーテル自体が消毒薬もしくは消毒製剤によって変性したりすることがあります。特にクロルヘキシジンに関しては、そういったことがあるかどうか、使用しているカテーテルのメーカーにきちんと尋ねて、そういったことがないことを確認してから使用することが推奨されます。

一般にヨードに関して、カテーテルの変性というのは私自身、それに対する知見というか、認識はしていません。

池田　長期、おそらく透析のカテーテル挿入の場合、最初はクロルヘキシジンアルコールで消毒する。それが使えない方はヨードでやってみる、アルコールでもいいということですね。

本田　そのとおりです。

池田　透明なドレッシングで、中を見て毎日観察することが重要なポイントなのですね。

本田　はい。

池田　もしそこに膿や滲出液があるような場合、消毒した後に透明なドレッシングにしてもいいのでしょうか。

本田　刺入部のところから滲出液もしくは血液が非常に多く付着するような状況であるときには、透明なドレッ

シングの代わりに、ガーゼでのドレッシングケアが推奨されます。ガーゼはそういう滲出液を吸収してくれると思うのですが、そこに細菌の定着が高率で起こります。その場合、先ほど言った透明のドレッシングのときは７日おきだったのですが、ガーゼ交換でのドレッシングの場合は48時間おきを目安に、頻回な局所のケアが必要になると思います。

池田　滲出液等が消えてしまえば、また透明なドレッシングに戻して観察していく。

本田　そうですね。

池田　おうかがいすると、クロルヘキシジンあるいはクロルヘキシジンアルコールが今のところCDC等で勧められているものということですね。

本田　はい。

池田　日本は古くからの習慣があるのでしょうか、ヨードがよく使用されているようですが。

本田　ヨードだと茶色い液体ですので、目に見えて消毒されていることがわかると思うのです。クロルヘキシジン製剤は元来透明なのですが、最近は、色のついたクロルヘキシジンアルコール製剤も出ています。そういったものを上手に使って、患者さんに最善の消毒薬を使用することが求められていると思います。

池田　ありがとうございました。

血清クレアチニン値の測定法

東京医科大学腎臓内科学分野主任教授
菅　野　義　彦
（聞き手　池脇克則）

血清クレアチニン値の測定法の違いについてご教示ください。

薬物の添付文書の多くに、投与量をクレアチニンクリアランスで調節する記載があります。クレアチニンの測定法について、日本はより正確な「酵素法」、欧米はやや高値で表示される「Jaffe法」と聞きました。「Jaffe法」で測定し算出したクレアチニンクリアランスのほうが、かえって真のGFRに近似しているなど、複雑な問題があります。eGFRとの使い分けなども含め、ご教示ください。

＜栃木県開業医＞

池脇　血清クレアチニンの測定法は、欧米ではJaffe法、日本ではより正確な酵素法です。しかしより正確だから、腎機能の値も正確かというと、そうではないらしいという複雑な状況の中で、いろいろと解説をいただきたいと思います。最初に確認したいのは、腎排泄性の薬を腎機能で調整する場合、クレアチニンクリアランス、あるいはGFRの２つの指標があります。両方とも腎機能をあらわしているとは思うのですが、厳密な意味ではちょっと違うのですね。

菅野　腎機能は非常にとらえるのが難しいものです。ゴールドスタンダードとしては昔からイヌリンという物質を使ったイヌリンクリアランスが、いわゆる糸球体ろ過量、GFRと全く等しいものだということになっています。しかし本物のGFRを患者さんで実際に測定するのが非常に難しいので、その近似値をいろいろなかたちでつくっています。イヌリンは外部の物質なので、注射をして、蓄尿して、そのクリアランスをしなければいけないということで非常に手間がかかります。その近似値として最もよく使われているのがクレアチニンクリアランスというものです。

クレアチニンはご存じのとおり、筋

表　主なGFR推算式

- Cockcroft-Gault式
  Ccr（mL/分）＝（140－［Age］）×［BW］/（72×［Cr］）（女性は×0.85）
- 日本人のGFR推算式
  eGFR（mL/分/1.73㎡）＝194×［Cr］$^{-1.094}$×［Age］$^{-0.287}$（女性は×0.739）
- 日本人のCysCを用いた推算式
  男性：eGFR（mL/分/1.73㎡）＝（104×［Cys-C］$^{-1.019}$×0.996$^{[Age]}$）－8
  女性：eGFR（mL/分/1.73㎡）＝（104×［Cys-C］$^{-1.019}$×0.996$^{[Age]}$×0.929）－8

［Cr］：血清クレアチニン濃度（mg/dL）、［Age］：年齢（歳）、［BW］：体重（kg）、［Cys-C］：血清シスタチンC濃度（mg/L）

- C＝U×V/P

（C：クリアランス、P：血漿中濃度、U：尿中濃度、V：尿流量）

肉のごみですので、これを測定することで、注射の手間を省くのですが、一般的にはやはり24時間の蓄尿が必要ということで、すべての外来患者さんにこれをやるわけにはいかないだろうということです。このクリアランスというのは、腎臓がろ過した分、それから体の中に余ったクレアチニンの比率から、腎臓が本当にどのぐらい、何％ぐらい働いているのかを知ることができます。尿として出た分を考えないで、体の中に残った分、これを測定しているのが血清クレアチニン値です。これは採血だけで15分ぐらいで出ますし、非常に簡便で安いことから、これまでは血清クレアチニンが腎機能の大まかな指標として使われてきました。

池脇　クレアチニンを使ってクレアチニンクリアランスを推定する式がありますが、クレアチニンの測定法が、日本と欧米では違うというのはちょっとびっくりしました。具体的にどのように違うのでしょうか。

菅野　クレアチニンという物質を測定する技術として、19世紀ぐらいから使われてきました。ただ、これが腎機能の指標だとわかってきたのは1970年代、比較的最近のことです。19世紀に発見したドイツのJaffe先生の名前をつけたJaffe法というのが長い間伝統的に使われてきたのです。これは色素反応ですので、クレアチニンのほかにも、アスコルビン酸やピクリン酸といった有機酸も同じ色素に反応してしまい、クレアチニン以外のものも測って、クレアチニンの数値だとされてきました。

それがわかっているものの、ほかにいい方法がないことから、わが国でもずっと使われてきたのですが、1995年ごろ、私たちが研修医だったころに、日本では酵素法というものに入れ替わりました。クレアチニンの数値が0.2とか0.3とかずれますので、当時、現場はすごく混乱していたのですが、それから25年以上たちまして、今日本ではすべて酵素法が使われています。

池脇　そうすると、日本ではJaffe法か、酵素法かを選べるのではなくて、100％酵素法なのですね。

菅野　そうですね。Jaffe法で測りたいといっても、まず難しい。下手すると自分で測らなければいけないとか、そういうことになってしまうと思います。

池脇　しかも、よりクレアチニンをきちんと測れる、いかにも日本が開発した正確な方法ですが、クレアチニンクリアランスを求めると、実際高めに出てしまうのですか。

菅野　そうですね。それはクレアチニンそのものが理想的な腎機能の物差しではないというところに由来していて、クレアチニンはほんのわずかですが、尿細管で再分泌されます。臨床的にはほとんど問題ないといわれてきたのですが、その分と、それからJaffe法のほうは、血液の中には有機酸が入っているのですが、尿中には入っていないのです。ですので、尿中ではJaffe法で測ってもクレアチニンそのものをしっかり測ってくれることから、誤差が出てくるのです。その誤差がちょうど相殺して、クレアチニンクリアランスとしてはむしろJaffe法でやったほうが近いものが出るといわれています。

池脇　いわゆるクレアチニンクリアランスというのは、コッククロフトゴールドという方が考案しました。その分母に血清クレアチニンがあるので、Jaffe法のほうが高く出るのですね。ですから、結果的にコッククロフトゴールド法の値は低くなって、もともとのクレアチニンクリアランスとGFRを比べると、クレアチニンクリアランスが高めだから、結果的に誤差を相殺しているということですね。

菅野　より正確なGFRに偶然近くなってしまうのです。コッククロフトゴールドという話が今出ましたが、これも腎臓病学者が長年苦労してきたマイルストーンの一つです。このコッククロフトゴールド法を使うと、蓄尿しなくてもクレアチニンクリアランスの近似値が出るのです。身長、体重、そういった筋肉の量を補正するいろいろなファクターからこのコッククロフトゴールド法でクレアチニンクリアランスに近い数字が出ますが、先ほどのJaffe法で測ったもので行うと、これにさらに近いようなものが出てくるという、非常に不思議なことになっていました。

池脇　ここまででクレアチニンクリ

アランスに関しての経緯が、読者の皆さん方もわかってきたと思うのですが、日本腎臓学会が出したGFRの式の中には、たしか体重だとか、そういうものは入っていないですね。

菅野　入っていないです。というのは、コッククロフトゴールド法を使えば非常に近い数字は出るのですが、実際に身長と体重をいろいろな外来の現場で測っている機会が少ないということです。そうすると、出せない式を普及させてもしかたがないので、腎臓学会としては、クレアチニンを測ったときの年齢と性別、関数をすごく少なくしてGFRの近似値を出す式をつくりました。これはeGFR、推算GFRという名前になっていますが、比較的、いいかげんな数字ではあるので誤差が多い。それで現場の医師も混乱しているのだろうと思います。

池脇　簡単に出る数字だけれども、目の前の患者さんの体重などのファクターが入っていないので、一部、状況によっては本当のGFRからちょっとずれるということもあるのですね。

菅野　だいたい年齢がすごく大きなファクターになっています。歳をとればとるほどeGFRというのは低めに出ています。これはCKDという慢性腎臓病の考え方からきています。昔はクレアチニンが悪くなってから、偉い先生がみるのが腎臓の管理だったのですが、それではあまりうまくいかなくて透析患者さんが増えてきたということもあり、全世界的に腎臓病は初期からアプローチするもの、初期の人を見逃してはいけない、という考え方がCKDのもとです。

そうすると、血清クレアチニンというのは、それだけだと初期の腎機能を非常に見逃しやすいのです。非常に緩い物差しというか、甘い物差しなのです。それを補うためにeGFRをつくったのですが、これは逆に厳しすぎる物差し、敏感すぎる物差しとなった。間がなかなかうまく取れないので、実際は専門医が、例えばeGFRが低く出ても、蓄尿してクリアランスを測ったり、ほかの方法で正確な腎機能を評価するというかたちで、かかりつけ医と専門医がコミュニケーションを取りながら見ていく。それが正しいCKDの管理の仕方だという考え方にもつながっているのです。

池脇　eGFRは簡単に出るけれども、注意して解釈が必要だということがわかりました。私はシスタチンCを測ることがあって、これはクレアチニンの短所を補うところもあるということですが、どのように使われているのでしょうか。

菅野　シスタチンCは2000年ごろから腎機能の指標として使われ始めました。これは今おっしゃった短所を補うような、初期の腎機能低下も敏感に検出できるようなものですが、現在あま

り普及していません。一つは保険診療の査定が厳しくなっていて、地域によっては３カ月に１回、もしくはそれ以下しか測れないのです。もう一つは、最近はよくなってきたのですが、標準物質がまだ確定していなかったので、測定会社のキットによってある程度数字がぶれてしまう。それで腎機能低下と解釈されることもあったようなので、今標準化が進んでいて、前よりはいい状況になっています。このシスタチンCを測定し、そこからeGFRを出すという式も腎臓学会が出しているので、そのほうが初期の機能低下を検出するにはよいと私どもは考えています。

池脇　ありがとうございました。

ムカデ咬傷の治療

公益財団法人日本中毒情報センター理事　メディカルディレクター
奥　村　　徹
（聞き手　山内俊一）

ムカデによる咬傷についてご教示ください。

通常、虫刺症では冷却するのが基本だと考えていますが、ムカデによる咬傷の場合、その部位を43℃くらいのお湯で温めるとよいと聞きますが、温めてよいのでしょうか。

＜福岡県開業医＞

山内　私も子どものころ、九州にいたものですから、オオムカデといいますか、10㎝ぐらいの非常におどろおどろしいイメージがあるのですが、ムカデは日本中にいる虫と考えてよいのでしょうね。

奥村　生態がよくわかっていない部分もあるようですが、特に東北以南にはよく生息しているようです。

山内　おそらく種類としては何種類かあるのでしょうが、だいたい被害の報告は大型のムカデで出ていると考えてよいのでしょうか。

奥村　はい。

山内　実際にムカデにかまれたときの状況なのですが、痛みなのでしょうか。

奥村　直後に生じる激しい痛みが一番の症状です。それだけに患者さんの不安や、不快感といいますか、とにかく痛いということで、それをなるべく楽にしてあげようといろいろな方法が試されてきたと思います。日本でもそれほどたくさんの報告があるわけではないのですが、43℃程度の温水に浸すという温熱療法で疼痛が速やかに軽快したという報告をされた医師がいて、話題になって以降、ネット等でもムカデの場合には温めたほうがいいという言い方をされてきたようです。

山内　質問の43℃というのはなかなか微妙な温度ですが、意味があるのでしょうか。

奥村　おそらくは実際に温度計のあ

る環境で温めることはなかなか困難だと思いますが、よくカサゴやオコゼやゴンズイといわれるような魚のヒレで刺されてしまった場合には、同じく45℃弱の温度で温めればいいということ、これは非常に広くいわれているところで、結局やけどしない程度、耐えられる程度の熱さの温度がちょうど43℃というあたり。その意味では耐えられる程度のお湯につける。できるだけ熱いお湯だけれども、耐えられる温度。みるみるやけどしてしまうような温度ではまずいので、そういったところでおそらく43℃あたりの数字が出てきたのではないかと思います。

山内　熱湯ではないですから、やけどはしないので、痛みを痛みで抑えるというわけではなく、メカニズム的に何か意味があると考えてよいのでしょうね。

奥村　一応想定されている考え方は、毒成分が蛋白成分であれば、それが熱変性する、失活することを期待している方法と考えられます。

山内　実際に、先ほど魚の話をされましたが、魚では痛みは和らぐのでしょうか。

奥村　実際に私も経験がありますが、あっという間に「ああ、よくなった」という感じです。一般の方々には意外にほとんど知られていなかったりもするのですが、その意味で治療を開始してすぐに温めて、「ああ、楽になりました」と言っていただける感じがします。

山内　これに関して、例えばほかの昆虫なりで、海外の例なども含めてですが、温める効果に関して何か報告はあるのでしょうか。

奥村　エビデンス的にどうかというところはあるのですが、例えば野外活動をする人たちのために、万が一虫に刺された場合、かゆくなる前にこれを当てなさいという、金属板の先が50℃程度に温められる器具があります。アウトドア用品としてアメリカやドイツではこういったものが売られているようです。

山内　そうしますと、かゆいというと、蚊も対象に入ってくるのですか。

奥村　温めると楽になるからこそ、それが商品として成立して売れているのだと思いますが、エビデンスになるとちょっと弱いかもしれません。

山内　実際、このあたりはエビデンスは構築困難と考えられるので、実際には結果といいますか、経験ということになるのですが、経験上、先生のセンターで推奨されているのでしょうか。

奥村　現在、公益財団法人日本中毒情報センターではもう一つのリスクを考えていまして、それがいわゆるアナフィラキシーショックです。ムカデの場合、アナフィラキシーを起こすことがあり、その意味では、毒成分を温めて失活させたとしても、抗原性はその

まま残る。そこの血流だけをよくすると、かえってアナフィラキシーに対して悪さをするのではないかという懸念があります。これも特に証拠はないのですが、医療をなるべく患者さんに不利益がないようにすることから考えると、温めるのはちょっとリスクがあるかなということです。

別にアメリカの中毒情報のデータベースにポイズン・インデックスというものがあり、それには冷やす、温める、鎮痛剤の筋注、いずれの処置も局所の疼痛状況に対する効果は同等であったという記載があります。ということは、結局冷やしても温めても、鎮痛薬を使っても、それほど変わりはない。変わりがないのであれば、アナフィラキシーのことも考えて、リスクの少ない冷やす方法を取ったほうが無難であろうと思われるのです。

山内　痛みを取るという意味では、冷やしても温めても、また薬を使っても、だいたい変わらないと考えてよいのでしょうね。

奥村　はい。

山内　冷やすほうが簡単といいますか、一般的にやりやすいといえばやりやすいですね。さて、医療機関に来られた場合ですが、冷やすのは別にして、本格的に医療として、局所療法としてはどういった処方がなされるのでしょうか。

奥村　局所的には、アナフィラキシーの場合は除き、いわば局所療法として、局所の腫れている炎症の箇所にステロイド剤を使ったり、かゆみに対して抗ヒスタミン剤を使ったりというかたちだと思います。痛みがひどければ鎮痛薬を注射することもあるようですが、痛みを抑えるために患者さんに注射を我慢していただくのもなかなかバランスが難しいところです。添付薬の局所麻酔薬というのもありますが、これはまた適応が変わってくると思います。いわゆる保険適応の適応症の中に入っているかはそれぞれの商品でご確認いただきたいと思うのですが、そういった貼り薬で鎮痛ができるのだったら、試してみる価値はあるのかもしれません。

山内　昔、アンモニアがいいという話もありましたが、これはいかがでしょう。

奥村　1970から90年代にかけて、複数の書籍にムカデ毒は酸性なので、直後であればアンモニアを使うと有効、という記載があるのですが、実はムカデの毒成分というのも、その本体が実は詳細にわかっておりません。その意味ではアンモニア水塗布の有効性は明らかでないということです。科学的に理詰めで考えますと、ヒスタミンやセロトニンなどには効きませんし、あるいは皮内に注入された毒に対して皮膚の表面にアンモニア水を塗っても果たして効くのかどうか疑問です。さらに

はアンモニアを塗ることによって皮膚炎を起こしてしまうのではないかという懸念があり、現在では推奨されないといった位置づけのようです。

山内　むろんアナフィラキシーがあった場合にはエピネフリン等の対応になると思いますが、それ以外で注意点は何かありますか。

奥村　あとは破傷風の予防を心がけていただければと思います。破傷風は、いったんかかってしまうと命にかかわる病気ですので、予防に努めるべき病気ということで、必要に応じてトキソイドの投与などを行うべきであろうと考えます。

山内　ありがとうございました。

脳動脈瘤の治療経過

東京慈恵会医科大学脳神経外科主任教授
村　山　雄　一
（聞き手　池脇克則）

脳動脈瘤（破裂、未破裂）の治療経過をご教示ください。
手術やコイル術を行っても再破裂の危険性が残り、患者は不安を持ちながら生活をしなければいけないと聞いたことがあります。そのあたりのことも含めて教えてください。

＜京都府勤務医＞

池脇　脳動脈瘤の治療では、開頭クリッピングと血管内治療のコイル塞栓術の２つ、また脳動脈瘤は破裂と未破裂の２つがあります。先生はアメリカにいらっしゃるときから血管内治療で実績を積まれていますが、一般的に破裂と未破裂はどのぐらいの割合なのでしょうか。

村山　以前はもちろんクモ膜下出血になって運ばれてくる患者さんの急性期治療が多かったのですが、破裂動脈瘤の頻度も少しずつ減ってきまして、その分、未破裂動脈瘤の治療がだんだん増えてきているという現状です。これは日本のすごくいい点だと思うのですが、アメリカに比べるとかなり安い値段でMRIが撮れるものですから、脳ドック等で破れる前に、未破裂の動脈瘤が見つかる。

それはプラスに考えると非常にいいことなのですが、未破裂動脈瘤の場合、みんなが破れるわけではありません。しかし本当に危ない患者さんと、様子を見ても大丈夫な方がいるというのが非常に難しいところです。一般論でいうと、だいたい５㎜を目安に、５㎜以下は経過を見ることが大事になってきます。逆に、５㎜を超えると年間破裂率が１％、２％というオーダーで上がってきて、10㎜を超えると10％を超えるので、私は患者さんに５㎜以下は青信号、５～10㎜の間が黄色信号、10㎜以上は赤信号という表現をして、黄色になったら治療を考えましょうとお話

をしています。

池脇　脳ドックが比較的普及しているのは、海外ではあまりない現象なのでしょうか。

村山　そうですね。アメリカでMRIを撮ると20万円ぐらい取られるのはざらです。日本は脳ドックでも３万円程度で受けられることから、検診として受けられるメリットは大きいと思います。

池脇　無症候性の脳動脈瘤が見つかったら、どうするか。どういう状況で手術するかというお話もされましたが、多くの症例では経時的にMRI等で見ていくのでしょうか。

村山　私たちはそれを原則にしていて、2018年１年間の統計を見ると、新規の紹介患者さんが800人近く、未破裂動脈瘤だけで来ています。この十数年で累計6,000人以上の紹介患者さんが来ているのですが、そのうちの７割は経過観察なのです。もちろん、日本には見つけたら全部手術、という先生もいるのですが、流れとしては、小さいものはそれほど危険ではないということはわかっていますので、まず小さいものは経過観察。それから血圧管理。そして、不安を取ってあげることが一番重要です。あまりドクターが「あなたは頭に爆弾がありますよ」というような説明の仕方で不安をあおってしまうと、大きくならない、破れないものまで破れてしまうことにつながります。

池脇　患者さんの不安という話でしたが、経過観察の方も、やはり同じように不安だから、きちんと不安を取ってあげることも重要なのですね。

村山　それが医師としては一番重要だと思います。

池脇　患者さんによっては、「先生のところに来たんだから手術してほしい」という人もいるかもしれません。きちんと先生が判断をして、そろそろ手術したほうがいいといったときに、２つの方法があるわけです。どういう基準で選択していくのですか。

村山　従来は、頭を開ける開頭クリッピング術か、コイルで行うカテーテル手術か、形状によって大きく分かれていました。簡単にいうと、くびれがしっかりある、ネックといいますけれども、ネックの小さいものはコイルに向いていますし、入り口が広いものはコイルはどうしても母血管にはみ出てしまうので、開頭したほうがいいといわれていました。また、場所でも、中大脳動脈という比較的脳の表面に近い場所は開頭に回ることが多かったのです。

ところが、近年、非常に細いカテーテルを通るステントが開発され、そういったものを使うとかなりの動脈瘤がコイルでできるようになってきました。ただ、それはあくまでも未破裂の動脈瘤の話であって、ステントを使う場合には抗血小板剤をだいたい２剤、最低

でも１年ぐらいのんでいただくことが多いです。ですから、未破裂動脈瘤だと、かなりの患者さんが今は開頭しなくても、カテーテルで治療が可能にはなってきています。

池脇　私もちょっとかじっただけなのですが、コイルに高分子吸収性のポリマーを塗布して、瘤の中でこれがexpandすることによって早く充満する、血栓化する。そういうデバイスの進歩があるようですね。

村山　そうですね。私たちがアメリカで開発したのは吸収性のポリマーですし、今先生がおっしゃった膨らむというのはハイドロゲルというタイプです。そういったコイルの素材にも多少見直しは進んできたのですが、今の治療のトレンドとしては、流体力学という学問があって、整流効果といってステントのメッシュのデザインを工夫したことによって、動脈瘤の中に血流が入らなくするようなステントが非常に注目されています。

池脇　そういう新しいものは通常のコイル塞栓術だと難しいようなときに使うのでしょうか。

村山　質問の中にもあった再発の問題ですね。これはカテーテル治療と開頭手術のメリット、デメリットになるのですが、開頭手術のデメリットは明らかに頭を開けなければいけない。合併症率も、同じような動脈瘤だったらカテーテルのほうが合併症が低いことはランダム試験等で十分世界的なコンセンサスになっています。ただ、カテーテル治療の最大の弱点は再発があるのです。未破裂動脈瘤だと、だいたい６％の方に１年後ぐらいに２回目の追加治療が必要になります。これがステントを使うと、６％のものが３％程度に半減してくるのです。ですので、そこがメリットではあるのですが、再発という問題がカテーテル治療ではどうしてもゼロにはなっていません。治療した患者さんも術後の経過観察、年に一度ぐらいのMRI画像評価は受けていただいたほうがいいと思います。

池脇　2000年に入ってから、こういう開頭と血管内治療のhead to headの無作為の介入試験で、血管内治療のほうが予後がいいと理解したのですが、先生のお話を聞くと、それぞれにメリットとデメリットが存在するのですね。

村山　そうですね。まだ完璧な治療というわけではないです。あらゆる医療で弱点は当然あるので、その弱点をどうやって克服するかが我々臨床家、研究者としての課題になっています。

池脇　開頭の場合には、手術の周術期の合併症をいかに減らすかに注力する一方で、血管内治療の場合は再発率が術後の１年間起こるとすると、そこを注意深く観察していくことで、それぞれのデメリットを、より少なくすることは可能なのですね。

村山　そうですね。今未破裂の脳動

脈瘤の話ですが、破裂動脈瘤はまたちょっと顔つきが違うのです。というのは、クリップにしても、コイルにしても、治療して10年ぐらいたったところで、また動脈瘤のわきから新しい動脈瘤ができてしまったり、従来だったらクリップしておけば、「もう病院に来なくていいよ」と言っていたのですが、実際はそうでもないことがわかってきています。ですから、脳動脈瘤の患者さんは、がんでも同じだと思いますが、やはり定期的に検査は受けていただいたほうがよいかと思います。

池脇　今回の質問では、手術の後に患者さんがすごく不安な生活をしなければいけない、どうしたらいいか、ということです。先生の今のお話を聞くとそうでもないのでしょうか。

村山　そこまででもないです。

池脇　何も起こらないわけではないけれども、定期的にMRIを行うことでそういったリスクはおそらく回避できると考えてよいですね。

村山　再発イコール破裂ではありません。多少すき間ができていても、それを定期的にみていくことが重要で、定期検診だけは受けておいたほうがよいと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

夜間多尿

国際医療福祉大学糖尿病内分泌代謝科教授
石　川　三　衛
（聞き手　山内俊一）

夜間多尿についてご教示ください。

夜間多尿には、抗利尿ホルモン剤の就寝前投与が有効なようですが、全症例には使用できないようです。BNP測定、電解質の測定など、投与可能な症例についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

山内　人間は、日中にトイレに行って、夜はトイレにあまり行かないのがごく普通ですが、これは抗利尿ホルモンが働いていると考えてよいのでしょうか。

石川　もちろん抗利尿ホルモン（バソプレシン）が働いて体液を保持するということですが、余分な水分が尿中に出てくるので、日中と夜でバソプレシンの分泌に差があるかというと、そういうことはありません。

山内　違いはない。

石川　違いははっきりしていません。ただ、我々の日常生活の中では、しっかり熟睡すると夜はトイレに行かないというのは若い人の場合で、加齢に伴って、夜間トイレに１回、２回行くようになると思うのですが、これも尿量にバソプレシンが直接関与するかはわかっていません。

山内　サーカディアンリズムでもないし、また寝るという行動も、シフト制で働いている方などは、昼・夜、違うときがありますが、そういう行動体系で違うというわけでもないのでしょうか。

石川　睡眠をしっかりとれないときにはトイレに行きたくなるという傾向があるので、そういうときバソプレシンの分泌が弱くなる可能性は十分あります。しかし、そういうことを詳しく調べた研究は見当たらないと思います。

山内　そうすると、今のところは夜間多尿に抗利尿ホルモンは薬としてあ

まり使われることはないとみてよいのでしょうか。

石川　夜間多尿という言葉が質問に入っているのですが、我々、あまりそういう言葉は日常診療、研究用語としても使っていません。ただ、１日、のべつまくなく多尿になるような患者さんが急に症状が出た場合には、夜間多尿として実感する、あるいは症状に気づくことはよくあると思うのです。日中は多尿があっても、さほど気にしないと思いますから。

山内　高齢になって睡眠が少し悪くなるといったところで起きてしまう。ここには多少絡むかもしれないけれども、心理的なものもけっこう大きいと考えてよいのでしょうか。

石川　そう思います。

山内　高齢者で夜、トイレが近くなるのは何が原因なのでしょうか。

石川　高齢者の場合の排尿回数は、尿量それ自身でなく、いわゆる頻尿といいますか、頭と膀胱の関係だと思うのです。それはホルモンの関係しているところではないと思うのです。

山内　あと、水の飲み方も関係しますね。

石川　もちろん関係します。誰でもそうですが、水を飲んで一番尿が出やすくなるのは、飲水後１時間くらいなのです。ですから、夕食後から就寝時までに水分を多めに取ると、どうしても夜中にトイレに行きたくなる。

山内　たくさん飲んでしまうというケースもあるのでしょうか。

石川　あると思います。今、世の中は熱中症にならないように、脱水症にならないように、高齢者は水分を十分取るようにというおすすめがたくさんみられます。皆さん、そのことは頭によく入っていますから、水分はちゃんと取っておかなければと思うのです。そうすると、知らず知らずのうちに過剰に飲んでいる。それが多尿の原因になっているということは往々にあると思います。

山内　何となく、外来での印象ですと、高齢者はむしろ飲み方が足りないのではないか、BUNが上がっているケースもあるのですが、けっこう過剰に飲んでいる方もいるのでしょうか。

石川　いますね。私も外来をやっていると、心不全も何もないのに下肢のむくみが軽く出るような患者さん、あるいは別に病気はないと思われるのに血清ナトリウムが130mmol/Lを割るような患者さんが、80代の後半になるとけっこういます。こういう方についてきた奥さんに、「どのぐらい飲んでいますか」と聞くと、「たくさん飲んでますね。２リットルじゃききませんね」、こう表現される場合が多いですね。

山内　２リットルというのはよく出てくる言葉ですが、これは食べ物の中に含まれている水を含めてですから、実際に水として飲むとすると１リット

ルぐらいが適正でしょうか。

石川　おっしゃるとおりです。そういう低ナトリウム血症を起こしやすいような方は、水として２リットルぐらい飲んでいる人が多いのです。

山内　今のお話ですと、そういった方で、浮腫が来ている方もけっこういるのでしょうか。

石川　けっこうではないですが、ぽつぽつといます。外来でみていて夏の間でそういう方が４～５人はいます。

山内　そういった方々も含めて、この質問に多少は絡むのですが、何かメルクマールとして参考になるような指標はないかということですが。

石川　多尿には、低張尿と高張尿があるのですが、低張尿は尿の濃縮が悪いので薄い尿になるのです。これはバソプレシンが出ないか、飲水量が多いかのどちらかです。高張尿は、例えば先生のご専門である糖尿病の未治療のときの多尿、あるいはケトアシドーシスの場合には溶質となるブドウ糖がたくさん尿中へ出て高張になります。したがって、糖尿病とかそういうものがないのであれば、尿の浸透圧や尿の比重を調べると利尿状態の評価に役に立つと思うのです。

我々の体の血漿浸透圧は285～290mmol/kgぐらいですから、尿の浸透圧が300mmol/kg以下、あるいは尿の比重が1.010以下ぐらいであるならば低張尿であるということになりますので、これは飲み過ぎの可能性がある。もう一つは、血清ナトリウムを測って、ナトリウム値が正常の下限なのか、正常の上限に近いのかで水分の量が多いか少ないかを考えることができます。

山内　外来だと、なかなか蓄尿ができないものですから、どうしても来たときの血液所見になりますね。血液の所見としてはナトリウムが一番注目すべき点と見てよいでしょうか。

石川　血清ナトリウムはルーチン検査項目の１つですが、この血清ナトリウム値で見つけることができる。基準値は135～145mmol/Lぐらいの間だと、140ぐらいが中央値となりますが、多尿傾向でたくさん飲んでいる方は135mmol/Lに近いような数値になってくる。あるいはそれより悪い、もっと低くなるかもしれない。それから、飲水量が不十分な方はナトリウムが145mmol/Lに近いような数値になってくるかもしれない。そういう見方は役に立つと思います。

山内　確かに、高齢者の方で、これといった病気は見つからない。むろんレニン・アルドステロン系も特に問題ない。けれども、なぜかナトリウムが少し低い方がいらっしゃいます。こういった方は要注意ですね。

石川　そうですね。ですから、どのぐらい飲水しているかを必ず聞いてみることが重要です。そうすると、皆さん、「のどが渇くといけないからたく

さん飲んでいます」という雰囲気の話をされる。あるいは、そばについてくる奥様がされる。女性であれば、ご主人が「おまえ、たくさん飲んでいるじゃないか」ということもあるので、話を詳しく聞いてみると役立ちます。

山内　高齢者であまりのどが渇かないという現象がよくあるのですが、こういったことにはこのバソプレシンはあまり関与していないのでしょうか。

石川　体液量の減少には、まずバソプレシンの分泌が起こり、腎から水の再吸収を増加させます。その後に渇中枢が作動して、のどの渇きに応じて飲水を促します。ですから、バソプレシンの分泌が第一の防御機構になります。

山内　そのあたりのところは心因性も入ってくると、なかなか鑑別は難しいかと思うのですが、最後に先生のご専門の尿崩症というのは、我々、あまり一般的に見ないような気もするのです。隠れているようなケースが実はあると見てよいのでしょうね。

石川　それはあると思います。患者さん自身がそのことに気づかないことで隠れているのです。

山内　今回の質問のようなケースで、尿崩症の初期ということもありうるのでしょうか。

石川　多尿は間断なく尿量が多くなる状態です。尿崩症の患者さんは多尿のため体液量が失われてしまいますので、飲水をしないといけない。ですから、尿崩症の患者さんはおしっこが出ると必ずその帰り、水を飲んで自分の部屋のベッドに、あるいは布団に入るという繰り返しをするのです。そういう場合には尿崩症の可能性が高いです。

山内　実際にそういった生活習慣などを聞けば、先ほどのナトリウムとの組み合わせで、だいたい心因性か否かの鑑別はつくと見てよいのですね。

石川　そうですね。血清ナトリウム、それから尿の浸透圧、尿の比重が非常に簡単にわかりますので、薄いようであれば尿崩症を疑って話を聞いてみるのが重要だと思います。最近、尿崩症が出た方は、症状が急に出たのですから必ず何かの訴えがあります。ところが、５年前から尿崩症だと、もう多尿は当たり前だと思ってこれが症状とは考えない。それで見つけた人もいます。

山内　今のお話で、尿崩症というのは急に来ることもあるのでしょうか。

石川　大部分の方は比較的速やかに起きるので、「何月何日ごろから多尿になりました」と言うことができます。

山内　原因ははっきりわかっていないのでしょうね。

石川　特発性と続発性とあるのですが、特発性は原因がわからない。続発性は脳内に腫瘍などの占拠性病変があってバソプレシンの分泌が障害されます。

山内　どうもありがとうございました。

乳幼児の便秘

岡田小児科クリニック院長
岡　田　和　子
（聞き手　山内俊一）

器質性疾患の考えられない乳幼児の便秘について、治療方法と生活指導の要点を具体的にご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

山内　まず、乳幼児の正常な便の回数というのはどのあたりが目安なのでしょうか。

岡田　乳児期の早期と後半で変わってくるのですが、母乳とミルクの違いというのがまずあります。生後３カ月までの母乳児では週に５～40回、１日平均2.9回ですが、ミルクだと週５～28回で、１日平均２回です。６カ月からはもう少し減ってきて、人工栄養と母乳栄養の差がなくなります（**表**）。

山内　１日２回ぐらいが中心的と見てよろしいのでしょうね。

岡田　そうですね。ただし、１日４回ぐらいあっても異常ではないということです。

山内　かなり幅があるのですね。

岡田　そうですね。

山内　そうしますと、大人と同じようになるのは…。

岡田　３歳以上では一緒です。

山内　実際になかなか便が出ないと、こより浣腸といって、肛門を綿棒で刺激する方法もよくあるようですが、この方法はどうなのでしょうか。

岡田　「便秘治療の診療ガイドライン」によると、エビデンスはないといわれているのですが、貯留便をちょっと刺激しただけで出るのだったらいい、とは思います。でも、やり方の問題もあるので、軽くやってみて出なかったらやめてくださいというほうがいいのかもしれないですね。熱心にやりすぎて、肛門を傷つけてしまう人もいるぐらいなので、一般的にちょっと言いにくいです。

山内　やりすぎはけっこうあるのですね。

岡田　そうですね。熱心すぎて。

山内　お母さんだから、本当に神経質になっているかもしれません。逆にいうと、あまり積極的には勧めていないのですね。

岡田　そうですね。お腹が張って食欲がなくなったり、嘔吐が始まったときは、受診したほうがいいでしょう。

山内　そうしますと、現状で一番よく行われているものは何なのでしょうか。

岡田　まずは貯留便を完全に排除することで、浣腸とか坐薬系の刺激性下剤ですね。便の性状も見たいし、小さい赤ちゃんに関しては肛門の問題がないかどうかを診察するということもあります。

山内　このあたりの浣腸なり坐薬ですが、これは小児科に行けば処方されると見てよいでしょうか。

岡田　そうですね。坐薬が一般的には使いやすいです。

山内　年齢に応じた量がありますね。そのあたりは先生に選んでいただくのですね。

岡田　こういう状態が１カ月以上続く場合には、４歳未満では慢性便秘として治療が必要とガイドラインでもいわれています。

山内　その場合の治療ですが、便秘にもいろいろなタイプがあると思うのですが、乳幼児、生後例えば３～４カ月ぐらいから出てくるとして、便の性状もいろいろなのでしょうね。

表　健康小児の排便回数

年齢	排便回数（/週）	平均（/日）
０～３カ月		
母乳栄養	5～40	2.9
人工栄養	5～28	2.0
６～12カ月	5～28	1.8
１～３歳	4～21	1.4
３歳以上	3～14	1.0

Acta Paediatr Scand 1989 ; 78 : 682

岡田　どろどろの便なのになかなか出ないという、ちょっと特殊な、乳児排便困難症というのがあります。まだ赤ちゃんの未熟性が残っている状態で、本人はいきんでいるのですが、排便時に必要な直腸肛門の協調運動がうまくいかないのです。それでも成長とともに自然に成熟してくれば出るようになり、何か問題があるわけではないものです（Rome Ⅳ分類　Infant Dyschezia, Gastroenterol 2016 ; 150 : 1450）。

山内　浣腸や坐薬が効くといいますと、大人でいうと直腸性の便秘にかなり近いのでしょうか。

岡田　そうですね。

山内　浣腸、坐薬以外の薬といいますか、治療法にはどのようなものがあるのでしょうか。

岡田　小さい乳児では、便性が軟便よりも少し粘土質っぽくなってくるだけで全然出せないのです。そういう場

合に、浸透圧性下剤、乳児ではマルツエキスなどを使って少しどろどろにしてあげるだけでも自力で早く出せるようになったりするので、便性をよく見ることが大事かと思うのです。もう少し大きい幼児でも、やっぱり粘土質や硬い便しか出なければ、踏ん張っても出ないわけで、浸透圧性下剤を毎日のませて全体に便を軟らかくして、腸の蠕動運動を活発化させて出やすくしてあげる。

山内　今回は乳幼児についてなのですが、大人と違ってきちんと薬を口に入れてくれるかどうか、このあたりはどうなのですか。

岡田　せっかく処方してもきちんとのめないと困るのです。赤ちゃんは糖類下剤がよく使われるので、甘くてわりあいのめるのですが、塩類下剤は味がないけれども、ざらざらしてのみにくい。特に２～３歳の幼児は難しい年ごろです。そういうときは工夫をしてあげてほしいです。薬そのものは味がほとんどないので、何かに混ぜてのませやすくする工夫は大事だと思います。「のめ」といって渡すだけのお母さんもいたりするのですが、上手にイチゴジャムか何かと混ぜてのませるだけでも、お母さんが手をかけてくれたという愛情表現でもあるし、励ましながらきちんと上手にのませることが大事かと思うのです。

山内　通常よく使われる酸化マグネシウムには小児用のものもあるのですね。

岡田　はい。

山内　細かい粒になったような感じのものですね。

岡田　83％の細粒は、水で白濁ぐらいには溶けます。

山内　味もよくなっているのでしょうか。

岡田　味はないです。

山内　甘くしているものはないのでしょうか。

岡田　甘いものは、浸透圧性下剤の中でも糖類下剤といって、ラクツロースなどは甘いのですが、塩類下剤と比べるとやや効果が弱いので、４歳、５歳ぐらいの子どもになると、酸化マグネシウムなどの塩類下剤に変えていかざるを得ない場合もあります。

山内　大人でしたら整腸剤という手もあるのですが、いかがでしょう。

岡田　最近、皆さん整腸剤は便秘にもいいと言うのですが、きちんと便が消化管で流れている状態だったら、腸内細菌叢を整える意味で、プロバイオティクス、整腸剤はいいと思うのですが、便がすでにたまっている状態の便秘の人にそれを排除せずに整腸剤だけをのませても効果はないです。

山内　最近の新しい下剤では何かありますか。

岡田　ポリエチレングリコールというのが最近出ました。浸透圧性下剤の

一つですが、欧米では何年も前から使われていますが、日本では2018年にやっと保険収載になりました。

山内　これが今後出てくるのですね。

岡田　そうですね。浸透圧性下剤の中の塩類下剤に属するので、酸化マグネシウムと同じ系統ですが、小児外科などで使っている医師の感触を聞くと、酸化マグネシウムでなかなかうまくいかなかった子も調子がいいようなことを言っています。水に溶いてのむタイプなので、やや軽い塩味はありますが、ザラザラした舌触りが苦手なお子さんにはいいかもしれません。

山内　お子さんが少し大きくなると、便が出ないと排便が怖くなるということがあるのでしょうか。

岡田　１回硬い便で苦労して出して、出血などをして痛い思いをすると、痛かったことを覚えているのです。便意があってもその場をしのごうとするので、便をしないという方向にいくようです。そのようなとき、よくある我慢ポーズは立ったままが多いのですが、両足をクロスさせ大腿部に力を入れて肛門を締めているので、本人は必死の形相で汗だくになっています。治療を開始してもそんな状態で、酸化マグネシウムなどいろいろ使っているので、便意はかなりあるはずなのに、我慢していて刺激性下剤を使わないと出ないというお子さんもいるのです。

山内　そういったものも気をつけなければならないのですね。

岡田　そうですね。便意があるときにどういう姿勢をしているかよく観察することが大切です。３歳ぐらいだったら、親御さんが向かい合わせ抱っこをして、足を開脚させて、抱き締めていてあげると肛門が閉じられないので便が出てきます。薬をのんでいると苦痛なく便が出せることをだんだん学習して、「あ、痛くないんだ」とわかると便意を我慢しなくなります。

山内　それはなかなかいいですね。最後に生活指導は食べ物になってしまうと思うのですが、通常、やはり繊維質なのでしょうね。

岡田　繊維質のものを与えたほうが便は軟らかくなるというエビデンスはあります。しかし、便秘治療に有効な繊維質の量は大量になってしまいます。成長期の子どもたちには、蛋白質や脂質、炭水化物もバランスよく必要なので、サラダや根菜類ばかり食べさせるわけにはいかないです。また、食事中に食べる、食べないで親子で嫌悪になっているご家庭もけっこうあるので、そういうときは、サプリメントのファイバーの粉末を利用するといいですね。さっと入れるだけで、みそ汁も飲めますし、何の味もないので、工夫して上手に使って楽しい食卓にしてあげたらいいのではないかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

小児の起立性調節障害

東海大学耳鼻咽喉科准教授
五　島　史　行
（聞き手　池脇克則）

小児の起立性調節障害についてご教示ください。
1．最近の診断法と分類
2．薬物療法における薬剤の選択と投与方法、投与期間

＜埼玉県開業医＞

池脇　小児の起立性調節障害（orthostatic dysregulation、OD）に関する質問です。成人の起立性調節障害というと、神経調節性失神などはなじみがあるのですが、ODが小学生で５％、中学生だと、なんと10％もあるというから、すごい数ですね。

五島　そうですね。潜在的な患者さんはかなりいて、それが病気として認められているか、病気ではなくて、日常生活を普通に送っているかというところだと思います。

池脇　あとから出てくると思うのですが、自覚症状、立ちくらみ、朝なかなか起きられない、だるいなど、いわゆる怠け病と、誤診されるという問題がありますね。

五島　そうですね。この病気は、実際、先生がおっしゃるように、循環器疾患、体の疾患としての部分と、あとはストレスなど心理・社会的な状況によって症状が増強してしまうことがありますので、体がどれぐらい悪くて、心がどれぐらい寄与しているかという、その割合ですね。純粋に本当に循環器だけの病気で、心の問題は全くないのか、あるいは循環器は全く問題ないが、心の問題が非常に大きいのか。多くはその両方がある程度の割合で入っていて、時と場合によって、あるいは季節によって体の症状が強く出て、心の問題が上にちょっと乗っている。あるいは逆に、心の部分が大きくて、体の異常はあまりないということが、時期等によって変わってくるところが診断上難しいですね。

池脇　思春期に多いと聞いていますが、長い目で見るとだんだんと落ち着いてくる病気なのですか。

五島　「一生このままだったらどうしよう」と思われる親御さんが多いのですが、ほぼ大人になれば治ります。そのあたりはあまり治療を急がないで、「大きくなれば治りますよ」というように対処していくことが大事だと思います。

池脇　そうはいっても、中学、高校の大事な時期に、場合によっては学校に通えないとなると、本人あるいは親御さんもすごく心配されるのでは。

五島　心配されますね。最終的には、無理に起こして学校に行かせるよりは、通信制でもいいから、最終的に大検で大学に行かせるとか、そこまで指導するケースも重症例ではあります。ある程度無理しないというか、受験の時期が過ぎると急に治ったりすることもありますから、そうであれば時期を待つしかない、そういう説明をすることもあります。

池脇　診断法と分類はどうなっているのですかという質問ですが、最初の診断基準が1960年ですから、だいぶ古いですね。

五島　そうですね。

池脇　どのように変わってきたのでしょうか。

五島　昔は本当に自覚症状のみで、質問紙を用いて、それに該当すれば起立性調節障害という、ざっくり、症状からの診断でした。それが10年ぐらい前に変わって、まず問診でスクリーニングをした後（**表１**）に、あくまでも新起立試験、起立試験で心拍数、血圧を、仰臥位から起立後１分、３分、５分、７分、10分のときに測り、その心拍あるいは血圧の変化を見て、きちんと体の部分からの診断を行う。さらに最終的にはもう一つスクリーニングの質問で、心身症としての起立性調節障害、心理・社会的な影響を見る質問紙を組み合わせて、体と心の両面から診断するようになりました。

池脇　成人の失神の鑑別では、神経調節性失神でもいろいろなパターンがあって、なかなかわからないのですが、お子さんに起立試験を行って、血圧の下がる時期や、あるいは心拍数の増え方で病態が違うという理解なのでしょうか。

五島　多くは大きく分けて起立直後性低血圧と、体位性頻拍症候群の２つです。起立した後に血圧が下がって、戻るまでの時間が非常に長くかかるパターンが起立直後性低血圧で、もう一つの頻拍は、今言った血圧が下がるのに合併していることもありますが、主に脈拍数が増加して、それが元に戻らないのです（**表２**）。

池脇　失神までいく子どもさんもいるのでしょうか。

五島　非常にまれですが、完全に失

表１　起立性調節障害の身体症状項目（日本小児心身医学会）

・下記11項目のうち３項目以上（症状が強ければ２項目）が「はい」「ときどき」の場合にODを疑い、起立試験を行う。

1　立ちくらみ、あるいはめまいを起こしやすい
2　立っていると気持ちが悪くなる、ひどくなると倒れる
3　入浴時あるいは嫌なことを見聞きすると気持ちが悪くなる
4　少し動くと動悸あるいは息切れがする
5　朝なかなか起きられず、午前中調子が悪い
6　顔色が青白い
7　食欲不振
8　強い腹痛をときどき訴える
9　倦怠あるいは疲れやすい
10　頭痛
11　乗り物に酔いやすい

表２　４つのODサブタイプ

（1）起立直後性低血圧　instantaneous orthostatic hypotension（INOH）
起立直後の血圧低下からの回復に時間がかかるタイプ。

（2）体位性頻脈症候群　postural tachycardia syndrome（POTS）
血圧の回復に異常はないが、起立後心拍の回復がなく上昇したままのタイプ。

（3）神経調節性失神　vasovagal syncope（VVS）
起立中に急激な血圧低下によっていきなり失神するタイプ。

（4）遷延性起立性低血圧　delayed orthostatic hypotenstion（delayed OH）
起立を続けることにより徐々に血圧が低下して失神に至るタイプ。

起立性調節障害の中で（1）、（2）が多く、（3）、（4）は少ない傾向にあります。
しかし、（1）や（2）に引き続き（3）の神経調節性失神を起こしたり、
経過中にタイプが変わることもあります。

神して意識を失って転倒して頭部にけがをしていることもあります。頻度としては低いですが、その可能性もきちんと考えないといけないと思います。

池脇　確かに循環器系に何かの異常があって調節障害をきたす病気ですが、メンタルな要素が加わるということですので、分類できたとしても、お子さ

んごとに背景が違うのですね。

五島　そうですね。なので、その子が置かれている家庭環境とか社会的な背景を十分問診し、きょうだいとの関係、両親との関係や住んでいるところ、生活習慣、早寝早起きのようなことが守られているかどうか、そういったことまで介入しないと、簡単にこういう症状だからこういう薬で治しましょうとはいかないです。

池脇　学校に通っているお子さんでは、学校に通うかどうか、また学校の対応まで含めると、たいへんですね。

五島　医師の側として学校生活にどこまで介入するかという問題はあります。ただ長時間の起立で血圧が下がって転倒してしまうことがありますから、明確に診断がついた後は学校に対しても、朝礼での起立が長いときはなるべく避けるとか、体調が悪いときには、特にマラソンなどの運動は避けるように、コメントしたほうがいい場合もあると思います。

池脇　今回の質問は、どういった薬を使ったらいいのかということですが、当然最初は、非薬物療法からのアプローチなのですか。

五島　まず、最近多いのはスマホなどを見ていて夜更かしをしてしまうケース。スマホが悪いのは２つありまして、１つはブルーライトを長時間浴びることで睡眠の深度が浅くなってしまうこと。それから、夜更かしをして遅寝遅起きになり、生活習慣が乱れてしまうことで自律神経が乱れ、ODになりやすいということがあります。まずは基本的な生活ができるように指導することです。

池脇　非薬物療法として水分を十分取る、あるいは塩分も十分取る。起立性低血圧に対する対処ですね。

五島　そうですね。そういった治療の効果が出るのにはある程度の期間がかかりますから、今先生がおっしゃったような塩分摂取、水分摂取は、毎日必ず続けていく必要があるので、まずそれが治療の基本部分になります。

池脇　成人の神経調節性失神では、足をクロスさせるとか、壁に寄りかかって10分ぐらい立つようなリハビリをやります。これはお子さんにも効果があるのですか。

五島　そうですね。そういった対応も有用です。

池脇　そういう循環器系疾患としての対応プラス、ストレス、家庭環境も含めて、担当の先生はそこに関しても同時にやっていかれるのですか。

五島　そうですね。

池脇　時間はかかっても、徐々に立ち直ってくるのでしょうか。

五島　きちんと正確に診断をし、今お話ししたような体の部分の異常と心の部分の異常を見てあげながら経過を見ていれば、ほとんどのお子さんは皆さん治ります。まずはそういったこと

表３　年齢ごとに推奨できる処方

	７～９歳	10～12歳	13歳～
ミトドリン塩酸塩（１錠＝２mg）	１～２錠/日	２錠/日	２～３錠/日
アメジニウムメチル硫酸塩（１錠＝10mg）	0.5錠/日	0.5～１錠/日	１～２錠/日

を親御さんにお話しして安心させてから治療に移るというのがよろしいかと思います。

池脇　お子さんによっては非薬物療法でも調節障害がとれないときに薬を使う。こういうときにどういう薬を使われているのでしょうか。

五島　一番使われるのはミトドリン塩酸塩（以下ミトドリン）（**表３**）だと思います。プラセボ効果も含めて、先生がおっしゃるように、お子さん用の薬だと思うこともありますが、わりと奏効することもあります。ミトドリンの量がだいたい12歳ぐらいだと朝１錠、夜１錠ぐらいの量ですが、その量であれば副作用もそんなに出ません。ただし、効果発現まで２～３週間から１カ月かかりますから、長い目で見て生活指導を加えながら投薬をするのが一つの方法だと思います。

池脇　これはお子さんに対して、お子さん本人あるいは家族の方に、そういった薬を出すのは受け入れてもらえるものなのでしょうか。

五島　一つは、薬をのませることで治療に前向きになるという効果もあります。「薬はいりません」という場合には無理に出しませんが、「薬も使いたいです」と言われた場合には、１錠からまず使って１カ月ぐらいで２錠に増やすとか、あくまでも新起立試験を見ながら、その効果を判定しつつ薬剤を調節していくことも必要かと思います。

池脇　ミトドリンは交感神経のトーンを上げる薬ですが、そういった系統の薬なのでしょうか。

五島　もう一つ使うとすると、アメジニウムメチル硫酸塩（**表３**）がありますが、こちらは頻拍の副作用があるので、体位性頻拍にはちょっと使いにくいです。起立直後性低血圧には用いられますが。

池脇　徐脈のときによく使ったりしますが、そのあたりは大人の薬と多少オーバーラップしているのですね。

五島　はい。

池脇　まずは非薬物療法、そして必要な場合には薬物療法ということですが、薬物を始めたとしても、ずっと続くわけではないですね。

五島　症状がよくなってくれば減量して中止することが十分可能です。

池脇　ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅵ）

冠動脈疾患に対する脂質低下療法の意義

順天堂大学保健医療学部学部長／
順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学特任教授
代　田　浩　之
（聞き手　中村治雄）

中村　代田先生、冠動脈疾患のある患者さん、あるいは将来起こりそうな人に対して、脂質をどう調整するか、先生のご意見を承りたいと思います。

一次予防、二次予防という分け方はどうかと思いますが、いずれにせよスタチンが基本になって使われています。それにエゼチミブを加えるとか、最近はPCSK９阻害薬を加えるという方法があると思うのですが、代田先生はどの辺までLDLコレステロールを下げておられるのでしょうか。

代田　今回は特に二次予防の患者さんのお話をするとのことですので、私自身は目標70mg/dL未満がだいたいのところだと考えております。以前のガイドラインも一緒ですが、今回のガイドラインをご覧いただきますと、二次予防は原則的には100mg/dL未満になっていて、その中でさらにリスクの高い人、急性冠症候群や家族性高コレステロール血症などを合併した人たちは70mg/dL未満という記載になっています。二次予防はだいたいそういうハイリスクな人たちが多いので、一般的に考えると70mg/dL未満ぐらいを目標とするのがよいかと思っています。

中村　一般的には、下げれば下げるほどいいという考え方で、欧米などは10mg/dLなど、かなりのところまで下げているかと思うのですが、先生はそういう例はありますか。

代田　特にPCSK９ inhibitorが出始めて、非常に低いLDLコレステロールに到達することが可能な時代になってきました。実際にこういう薬を使うことによって、30mg/dLを切ったり、先生がおっしゃるように、10mg/dLぐらいになる方もいます。

中村　数はそう多くはないと思いますが、もしベースにスタチンが使えないような患者さんの場合は、先生はどうされますか。

代田　まずエゼチミブなどのスタチン以外の薬を使うことが最初だろうと思いますが、それでも十分に下がらない場合はPCSK９ inhibitorがもう一つの選択肢になるだろうと思います。

表　リスク区分別管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防　まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する	低リスク	＜160	＜190	＜150	≧40
	中リスク	＜140	＜170		
	高リスク	＜120	＜150		
二次予防　生活習慣の是正と薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	＜100（＜70）*	＜130（＜100）*		

＊家族性高コレステロール血症、急性冠症候群、およびハイリスク病態を合併した糖尿病のときに考慮する。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-C値が180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。
- まずLDL-Cの管理目標値の達成を目指し、その後Non-HDL-Cの管理目標値の達成を目指す。
- これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防においてはLDL-C低下率20～30％、二次予防においてはLDL-C低下率50％以上も目標値となりうる。

中村　実際にそうなってきても、まだCHDを発症する人たちが出てくるわけです。それに対してよくresidual riskなど、幾つか脂質に関していわれていますが、トリグリセライド、レムナント、あるいはnon-HDLコレステロールをどう扱っていますか。

代田　中性脂肪も当然リスクであるという考え方が一般的ですし、最近では幾つかの疫学研究もそれを支持しています。一方で、中性脂肪をターゲットにした薬がイベントを抑制するかどうかについては、特にフィブラートなどではまだ決定的な結果になっておりません。私はスタチンをベースにしながら、中性脂肪が高い人はフィブラート、最近ではSPPARMαという新しい薬も出てきていますが、中性脂肪に関してはそれらを使っていきます。私たちのデータを見ましても、空腹時の中性脂肪が100mg/dL未満の方から見て、200mg/dLを超すと10年の死亡率がだいたい2.2倍ぐらいになりますので、治療する必要があると考えています。

中村　たしか、先生のところでLP（a）もリスクだという仕事があったかと思いますが。

代田　私どもは、LP（a）を随分昔からやっていまして、独立したリスクであることと報告しています。二次予防のフィールドでもLP（a）が長期予後を規定するということを、最近も報

図1　Residual risks associated with CV events from the Juntendo PCI database

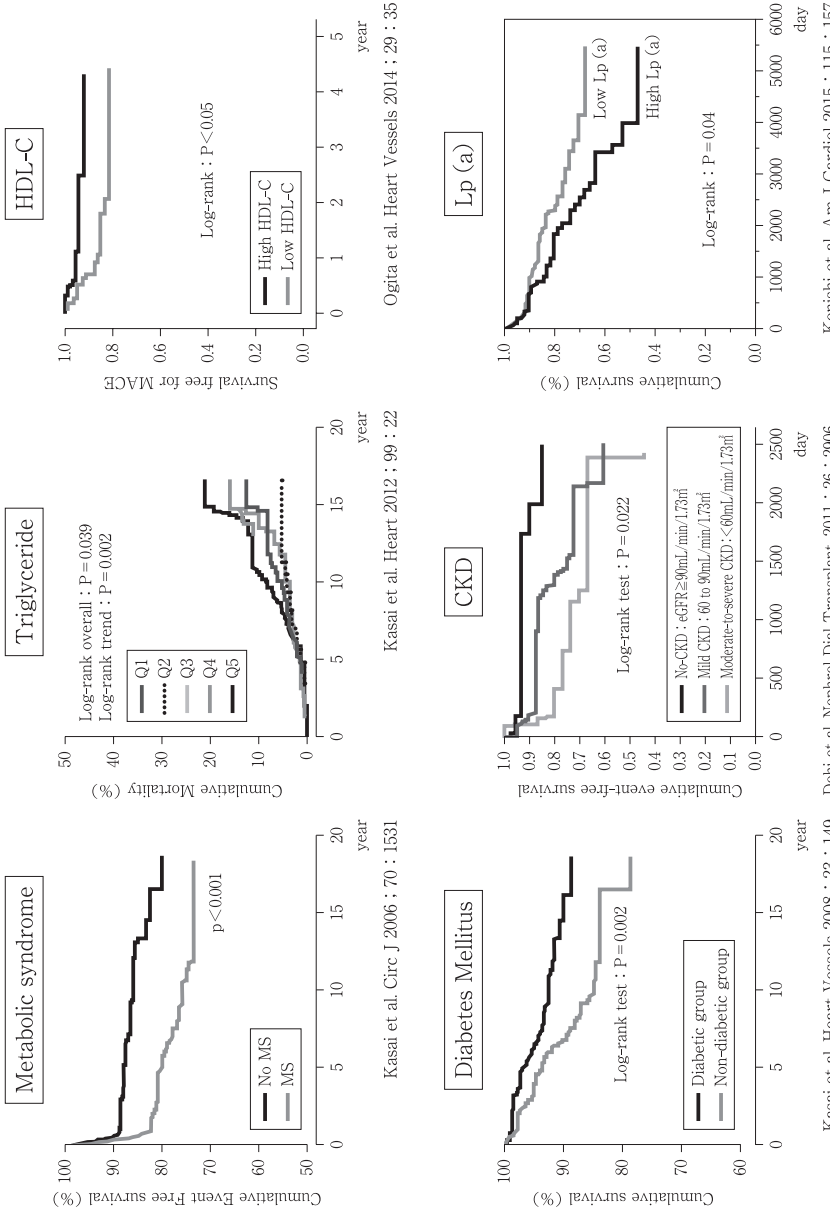
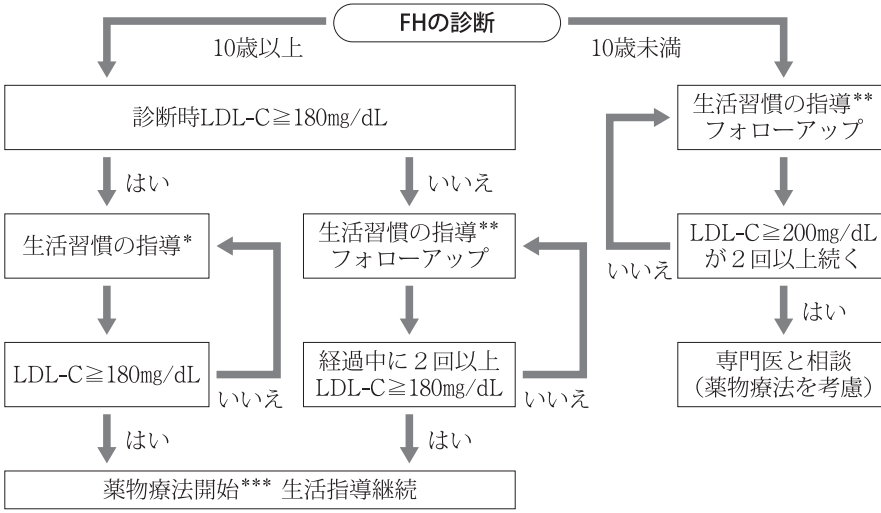


図２　小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート



*　１カ月程度の指導後にLDL-C値を評価する。180mg/dL未満であれば、定期的にフォローアップする。
**　生活習慣の指導を継続し、年に３回程度、LDL-C値を評価する。
***　第一選択薬はスタチンとする。最小用量から開始する。早発性冠動脈疾患の家族歴または糖尿病を合併している場合は、確実に管理目標値である140mg/dL未満を維持する。

告いたしました。ただ、LP（a）を下げる薬というのはなかなかなくて、かつてはニコチン酸を使うこともありましたが、それほど有効ではなく、それだけのエビデンスがなかったように思います。最近はPCSK９ inhibitorがLP（a）も下げることがわかってきましたので、まだエビデンスがあるわけではありませんが、今後、十分に検討する価値があると思います。

中村　CETP inhibitorが開発中にLP（a）もかなり下がって、僕らもこれは有望かと思ったときがあったのですが。

代田　CETP inhibitorは私たちもそれなりに興味があった薬でしたが、いずれの開発も中止になりました。臨床的有効性が示されていませんので、この薬は残念ながら今のところ、私たちの視野には入っていません。

中村　セラミド、リン脂質に近い粒

子でしょうが、最近、フィンランドの人たちがあれもリスクだと言い出しているのですが、何かこの辺に関して先生のご意見はありますか。

代田　私どもはリン脂質に関して仕事を持っていないので、今後の報告を見なくてはいけないと思いますが、それを下げることでどの程度のメリットがあるかを証明して、それから臨床に入っていくのだろうと思います。

中村　コレステロールなどと同じぐらいの濃度を持っているのですから、何か働きをしているのかなという印象は持つのですが。

代田　確かに膜の中にもたくさんリン脂質があり、そういうものが機能的にも重要なものだろうと思いますが、リスクとしてどれくらいのものかということは、詳細に調べる必要があると思います。

中村　あと問題は家族性高コレステロール血症（FH）かと思いますが、代田先生はどう対応されているのでしょうか。

代田　FHについて、循環器の医師はこれまで必ずしも十分に診断をしてこなかったのです。私どもも幾つかの施設で調べてきましたが、急性冠症候群を発症した方の中で、特に60歳未満の方になると、５％ぐらいの方がFHであるという報告をいたしました。これは極めて高い率ですが、ハイリスクなグループを集めているので、当然そういうことになります。それでなくても、日本はFHの患者さんの診断率が極めて低いという報告もあり、循環器の専門医がこの病態をしっかり把握して治療することが必要であると思います。それに加えて、その方のご家族のリスクも十分にサーベイし、啓発をしながら、必要であれば治療するところまで踏み込む必要があるのではないかと思っています。

中村　やはり基本的には治療はスタチンで始めて、順々に加えていくという方策になるのでしょうか。

代田　スタチンの高用量、そしてエゼチミブ、そしてPCSK９ inhibitorということになります。必要があればLDLアフェレーシスも併用する必要のある症例もあるかもしれないと思っています。

中村　ターゲットは、先ほどご指摘いただいた70mg/dLを割るほうですね。

代田　今のガイドラインではFHを合併した二次予防は70mg/dL未満ということになっています。ただ、こういう方で発症されているのは病型としてさらに重症ですので、もう少し低いターゲットでもよいのではないかと私自身は思っています。

中村　子どもではどうされますか。

代田　私たちはお子さんを拝見することが少ないのですが、FHの患者さんでも、10歳を超える方はガイドライン上も薬物治療の適応になると考えら

れて、ピタバスタチンが認可されているようです。これがファーストチョイスというのが今のガイドラインだろうと思っています。

中村　成長期の子どものコレステロールを下げることはどうかという疑問を呈している人たちもいましたが。

代田　そうは言っても、FHは若年から動脈硬化が進行する病態ですので、そこのところは十分に理解していただく必要があると思います。

中村　親の承諾を得てということになりますか。

代田　そうですね。

中村　若い女性ではいかがですか。

代田　一次予防のことになりますが、これは以前から議論があって、前のガイドラインでは女性でもリスクを高く評価しすぎるのではないかという意見もありました。今のガイドラインでは、女性も絶対リスクを評価して、リスクが高ければ加療するということになります。一般的には閉経前の女性のコレステロールが高いだけで、ほかにリスクがなければ薬物治療の適応にならないと思っています。

中村　単にコレステロールが少し高くて、例えば年齢が20～30歳ぐらいの若い女性は、食事療法か何かでいくのでしょうか。

代田　そうですね。これは原則的には非薬物療法で対応していただくことになります。

中村　あと、実際にスタチンを使って運動すると、たしかCKが上がりやすい方がいて、CKが高いのはスタチンのせいではないかといわれる場合もあるかと思うのですが。

代田　CKは運動でしばしば上がりますので、それだけをもってスタチンの副作用であると考える必要はないように思います。

中村　いずれにせよ、患者さんがどういうLDLコレステロールの経過を取るのかによって、スタチン＋エゼチミブ+PCSK９ inhibitorをさじ加減していく。さらに、他のリスクを考えて治療する、ということになるのでしょうか。

代田　はい。

中村　最後に、炎症の関与に対してのお考えを教えてください。IL-１β治療でCHDが減った試験がありますが。

代田　CANTOS試験は、LDL-Cがコントロールされていながら、高感度CRPの２㎎/L以上の２次予防患者に対する抗IL-１β抗体カナキヌマブの心事的抑制効果を示したものです。動脈硬化の炎症を治療して心事故が予防できたことは、貴重なエビデンスだと思います。しかし、すぐに臨床応用できるかというと、感染症のリスクやコストの問題など解決することが多いと思います。加えて、日本人は欧米人と比べて、CRPは低い傾向にあり、その適応症例の観点からも慎重な議論が必要です。

中村　ありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅵ）

再生医療による心不全の現状

慶應義塾大学循環器内科教授
福　田　恵　一
（聞き手　大西　真）

大西　再生医療による心不全治療の現状について最新のお話をうかがいたいと思います。

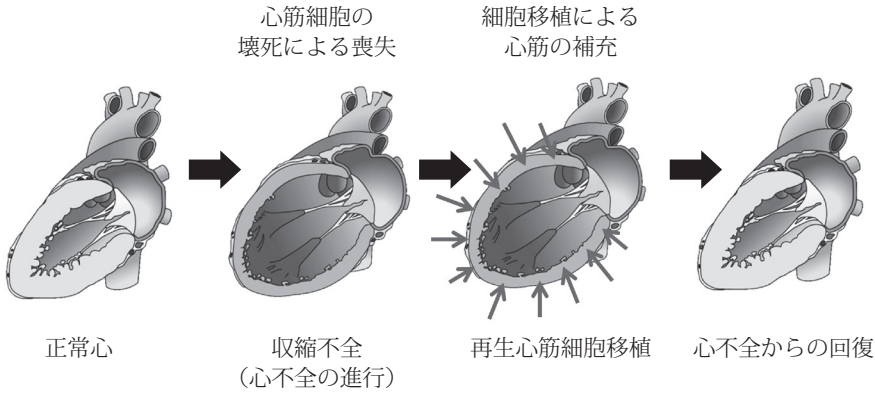
まずはじめに、心不全治療における再生医療の位置づけですが、これは今後どのようになると考えられますか。

福田　心不全治療は、現在、薬物による治療法と、ペースメーカーの一部ですが、心臓再同期療法という治療法があります。これで多くの心不全の方は何とか治療をしのぐことができますが、それよりも重症になった方は基本的には心臓移植をしなければ根治的な治療にはならないということになります。ただ、心臓移植は、もちろんドナーが必要な治療ですし、年齢的に基本的には65歳以下の方が対象となります。心不全の患者さんはむしろ65歳を超えてから多くなるものですから、心不全の根本的な治療はないのです。

心不全というのは大きく分けると心臓の筋肉の一部が失われてしまって収縮が落ちることによる収縮不全といわれるものと、どちらかというと高齢者に多い心臓の拡張が十分に行われないタイプの拡張不全、その２つに分かれることになります。例えば、心筋梗塞や心筋炎など、幾つかの心臓の病気では心臓の筋肉の細胞が失われてしまうことで心不全になっていきます。従来はこれに対して治療法がなかったのですが、それを治療していこうというのが再生医療と考えられると思います。

より具体的に申し上げますと、いわゆるiPS細胞を用いて心臓の筋肉をつくる。特に、心臓の筋肉といっても、実は詳しく見るといろいろ種類があり、心房の筋肉、心室の筋肉、それから刺激伝導系といわれるものの心筋細胞など、種類は異なっています。このうち心室筋の細胞を選択的につくり出して、これを細胞移植というかたちで移植をしていくのが、心不全の再生治療になると思います。そして、この心不全の再生治療では、現在、かなりの成果が挙げられており、少なくとも動物実験ではかなり期待ができるところまで来ているといえます。

図１　再生心筋細胞移植による治療の到達点



大西　iPS細胞を使った開発の利点、あるいは何か課題のような点はありますか。

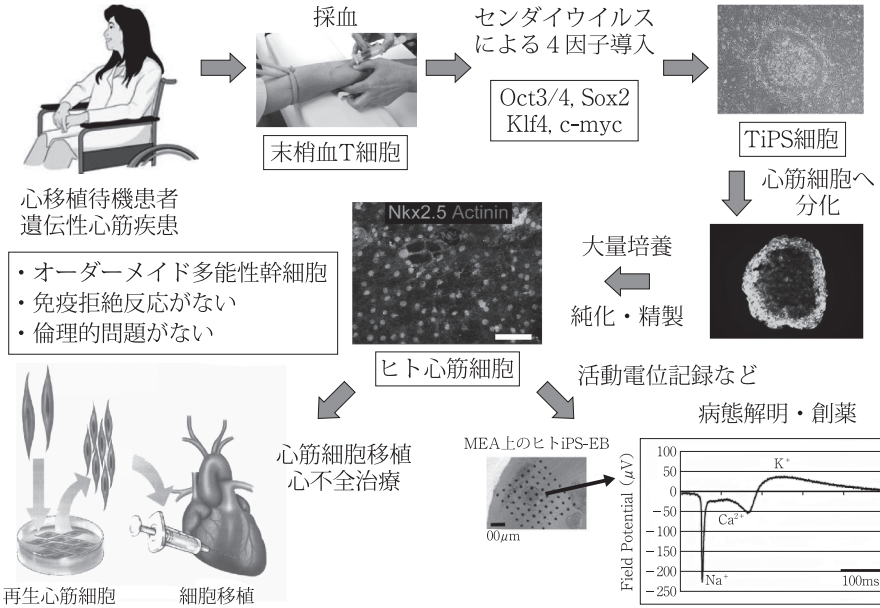
福田　iPS細胞は、京都大学の山中先生がノーベル賞を取られた画期的な研究です。もともとは皮膚の細胞、あるいは血液等の細胞に対して、いわゆる受精卵からつくられるES細胞が発現している４つの遺伝子を入れることでES細胞と同じような細胞ができるというのが最大の特徴です。この技術を何とか医療応用したいと我々は研究を進めているのです。

その際、現状においては各個人からiPS細胞をつくって、それを再生医療に応用するにはまだちょっと時間がかかると思います。iPS細胞を一人ひとりつくるというのは時間がかかる。あるいは、お金がかかるため、それは将来の課題だろうと考えています。

現状で最も現実的な路線は、HLAを一致させたiPS細胞を用いて臨床応用する方法です。赤血球の血液型はABO型で規定されていますが、いわゆる白血球や、それ以外の細胞の型はHLAというもので規定されています。日本人は、このHLAが一致している方が非常に多い。最もHLAの頻度が多い方、それがたまたま父親から来たHLAと母親から来たHLAが一致しているような方がいらっしゃいます。こういう方を、山中先生は、スーパードナーと呼んでいますが、その方からiPS細胞をつくって、これを医療に応用すると、だいたい日本人の30％ぐらいの方にiPS細胞の治療がうまくいくといわれています。

iPS細胞は、拒絶反応なく移植ができるという面では大きな利点があるわけですが、現時点においては技術的な

図２　iPS細胞を用いた難治性心筋疾患に対する病態解析・治療法開発

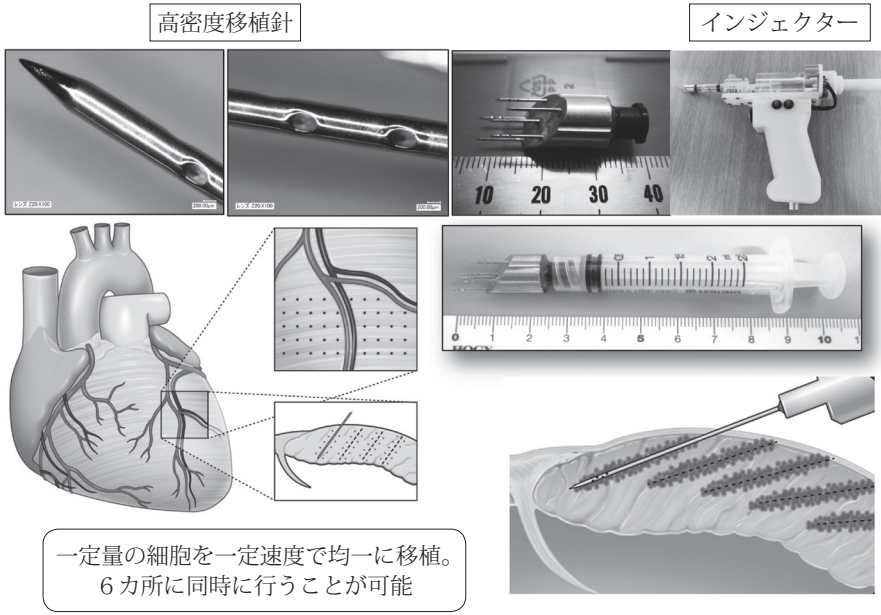


課題もあります。iPS細胞そのものが残っていると腫瘍形成をしてしまうというのが問題となっています。ただ、これに対しては、我々はかなり技術開発を進めましたので、iPS細胞から心筋細胞をつくって、さらに残っているiPS細胞を完全に消失させることができる、こういう技術を開発しています。これを使うと純度が99％以上の心筋細胞をつくることができるようになっています。これを免疫不全マウスに移植したところ、１年間たっても腫瘍形成が起きず、心筋がきれいに生着していたため、それで臨床応用のめどが立ったのではないかといわれているのです。

大西　それでは実際、具体的にどのように心臓の再生医療は行われていくものなのでしょうか。

福田　現在、山中先生がつくった、HLAの頻度が最も高いiPS細胞から心臓の筋肉をつくり、これを完全に心筋細胞だけに純化精製することができます。これを心臓の中に移植をする。最近、はやりの言葉でオルガノイドというのですが、心筋細胞の塊にして、それを心臓の中に移植すれば非常に効率的に心臓の筋肉に生着することができる。移植した心臓の筋肉の細胞が周り

図３　高密度・均一に細胞を移植するデバイスの開発



の心臓と非常によくなじんで、しかも移植をしたときには胎児型の心臓の筋肉ですが、移植をして数カ月たつと完全な大人型の心臓になっていることから、心臓の収縮に貢献できることを確認しています。

大西　再生医療による心不全治療の現在の状況と今後の展望について、教えていただけますか。

福田　現在はPMDA、これは国の審査機関ですが、ここで審査を行っています。国の基準を満たすような、前臨床安全性試験を行う必要がありますが、これを順次進めているところです。そうすると、心臓の筋肉が大量にできるようになる。移植するためのデバイスというか、移植するための道具もすでに準備されています。こういったものを用いて、ブタやサルなどの大動物でも前臨床試験が進められていて、極めて良好な成績が得られています。ですから、これを基にして、最初の段階では安全性を担保するための医師主導の臨床試験を行う。安全性が担保された後に臨床治験を行うというかたちでこの医療を普及していきたいと考えています。

大西　かなり進歩してきているので

すね。近い将来、臨床応用できそうですか。

福田　我々が実際に移植した心筋細胞がその後どうなっているのかを観察しています。心筋細胞は非常におもしろい細胞で、胎児のときには細胞分裂して数が増えてくるのですが、出生後、心筋細胞は細胞分裂することはありません。生まれた後、心筋細胞の数は増えないのですが、一個一個の心筋細胞が大きくなることで大人の心臓が形づくられてきます。そこでたいへん興味深いのは、我々が移植した心筋細胞は、最初の段階では非常に小さな細胞なのですが、移植をして時間がたつと、この心筋細胞がどんどん大きくなって、やがて数カ月後、あるいは１年たったところでは、心臓の組織に非常になじむようになります。心筋細胞は、切片をつくってみると、短冊形をした長細い細胞なのですが、こういった再生心筋細胞を移植した組織を観察すると、完全に大人型の心筋細胞ができています。これを使って安全に移植ができることがわかっています。

大西　今後、高齢の方の心不全も増えると思うのですが、そういう高齢の方にも安全にできそうな気がしたのですが、いかがでしょうか。

福田　当初は、不整脈が起こるのではないかとか、いろいろ懸念があったのですが、実際にやってみると、それほど副作用がなく、大きな問題もなく移植することができることがわかってきて、今後の臨床応用が楽しみです。

大西　たいへん期待できますね。どうもありがとうございました。

循環器疾患診療の最前線（Ⅵ）

循環器疾患診療の将来展望

慶應義塾大学名誉教授
小　川　　聡
（聞き手　中村治雄）

中村　小川先生、先生に企画いただいた24回にわたるシリーズの最後を飾るものとして、先生に将来展望というかたちでうかがいたいと思っています。

私ども素人の立場から見て、診断ができて、そういった状態になった患者さんの治療はよくわかるようになってきたと思います。予防的な立場で、「将来あなたはこの病気になる」と、そういった人を見つけ、その人たちに予防的な処置を講じる対応というのは、循環器の領域ではできないものかと思うのです。例えば高血圧にしても、将来、血圧が高くならないようにする方策はきっと出てくるのではないかなと思います。その辺はいかがお考えでしょうか。

小川　なかなか難しいことだと思うのですが、私の理解しているところでは、いわゆる遺伝性疾患があります。循環器でも、先天性QT延長症候群とか、心房細動でも家族性の心房細動があったり、同じ遺伝子異常を持っていながら発症していない方もたくさんいる。そういう方に、どういう介入をしていけば発症が予防できるのか、そういうところはそう遠からず対応可能になるのではないかと思います。

かなりの部分で疾患の遺伝子異常は解析されてきています。高血圧についてもきっと何かの遺伝子異常、家族性も多いですから、高脂血症もそうでしょうし、どの遺伝子に異常があるのかを解析して、それを治していくことが発症予防につながる可能性はあるかもしれないと思っています。

中村　確かに高脂血症で、いわゆる家族性高コレステロール血症（FH）という家族性のものも、子どものときから治療を始めていると、大人になっての心筋梗塞の発症などが減っているといわれていますから、何かわかれば、その方策が取れるのでしょうね。

小川　先ほどの先天性QT延長症候群で、まだ症状が起こっていないけれども、遺伝子異常を持っていて、なおかつQTが長いという方に対して、それを抑えるような治療を早めから施行

していくことは、突然死の予防になっています。

そういう意味で、今のiPSというのは再生医療が強調されていますが、疾患病態の解析、患者さん自身の細胞を取ってきて、どういう遺伝子異常があるのか、それにどういう介入が可能なのかをみる非常にいい手段だと思うのです。それが今後発達していくと、先生がおっしゃるような予知、予防につなげていくことができるのではないかと思います。

中村　そういう方向で予防的な対応が取れると、そういった患者さんにはある程度メリットになると思います。あと、いろいろなデバイスが新しいものとしてでき上がってきているのですが、この辺の進歩は将来さらに進んできますよね。

小川　さらに進むと思います。ただ、デバイスも含めた侵襲的治療というのはメリット、デメリットがあります。そのデバイスを導入することによるリスク評価とか、あるいはそれを使ったときの予後がどのぐらい改善するのかというデータが十分集積されないうちに、臨床現場にどんどん新しいものが入ってきてしまうということもあります。技術の革新はすばらしいものがあって、日進月歩で期待はできますが、我々、現場で患者さんを診ている立場からいくと、どの治療選択肢を選ぶかが重要です。先進医療をどう個別化医療に結びつけるかが課題ではないかと思っています。

今回お話しいただいた冠動脈疾患、第３世代のDESについても、すばらしいかたちができたのですが、将来的には入れたステントそのものが溶解してしまって何も残らない。再狭窄もしないし、そのステント自体による障害も起こらないようなものも考えられているようです。そういうものが臨床応用されると、今は、ステントを入れた後、抗血小板薬を半年とか１年のまなければいけないのですが、そういうものも一切いらない、新しいタイプのステントができてくる可能性があって、それも本当に期待されています。

中村　ご専門の立場といいますか、先生は広い領域をカバーされておられますが、例えば抗凝固薬、AFでアブレーションをやるかやらないかは別として、どのくらい継続してのんでいくことになるのでしょうか。

小川　今、新しい抗凝固薬というのはワーファリンと比べると出血のリスクが非常に少ないので、適応が広く考えられています。適応があっていったん始められた方は生涯のみ続ける。ただ、生涯といっても、最近の高齢社会で、80歳超え、90歳超えで、腎機能が悪くなってくる、出血しやすくなってきた段階で、どのようにそれを中断していくかは将来の課題だと思います。当面は適応がある方には一生ずっとの

んでいただく。心房細動が完全に治ってしまっていれば別ですが、再発する可能性が常にありますので、再発予防という意味では抗凝固薬は継続していったほうがいいのではないかと思います。

中村　私も患者さんから時々そういう質問を受けます。

小川　出血が一番怖いのですが。

中村　そうですね。それから最近、循環器の領域では遠隔診療が行われるようになったようにうかがいますし、心電図そのものの読影にしろ、画像診断にしろ、いろいろできるのですが、これも将来広がっていくでしょうか。

小川　間違いなく広がっていくと思います。ただ、一番の問題は経費がかかること。その部分を保険がまだカバーしきれていないので、持ち出しの部分が多いのです。とはいえ在宅で患者さんの情報をきちんと集められて、それに対して治療の指示ができるというかたちは、ものすごく有望だと思います。

不整脈の領域では植え込み型の除細動器が作動したかどうかモニターします。無意識のうちに作動する方もいますが、作動すると遠隔で病院のほうに情報が送られてきて、もうすでに患者さんにフィードバックできるという状態になっていますし、心電図でも全部転送されて、そのときの心電図が読めるようになっています。診療所での診察時間は数分ですので、その間で得られる情報よりもはるかに多くの情報が在宅にはあります。

中村　お金のかかる話ですね。

小川　かかりますが、かなりの施設で取り組んでいるようです。

中村　これがさらに進んでいくのですね。あともう一つ気になるのは、高齢化にも伴うのですが、他科との合併疾患を持った患者さんの治療といいますか、例えば先生に企画いただいたオンコロジーの領域などもそうだと思うのです。

小川　まさにこれまで循環器というと、循環器の病気になった方だけを診るということでしたが、そういうわけにいかないので、やはり全身の疾患を患っている方に対する循環器のサポートもやっていかないといけません。まさにカルディアック・オンコロジーというのは、そういうところに循環器の医師が入って、心不全の予防や心筋の保護をアドバイスできるようにしていく領域ではないかと思います。

中村　サーキュレーションなどにも、心不全になると、がんの発育因子といいますか、そういったものが出てくるという成績が出ていたりして、これは心不全で亡くなるか、がんで亡くなるのか、両方のリスクが出てくるのだと思いますが、そういったことも含めてですね。

小川　チーム医療というのが今後の

課題かもしれないですね。

中村　いろいろ連携して治療していくということですね。最近、あまり移植の話を聞かないのですが、将来これはどうなるでしょうか。

小川　ドナーがどうしても少ないということと、移植待機患者さんがものすごい数いて、どうしても追いつかないのです。それに代わる人工心臓、そのほかのデバイスに依存する度合いが増えているのではないかと思うのですが、なかなか心臓移植のゴールが見えないまま、そういう待機的な治療という位置づけになっているので、あまり大きな進展は見られませんね。

中村　例えば、私どもが耳にするのは、植え込み型の人工心臓でしょうか。

小川　開発が進んでいますが、いろいろ問題が残っていると思います。

中村　24回のシリーズを終えるにあたりまして、先生に感謝を申し上げたいと思います。ありがとうございました。