心房粗動の内服治療薬および抗凝固療法

横浜市立大学附属病院循環器内科教授
石　川　利　之
（聞き手　池脇克則）

心房粗動の内服治療薬および抗凝固療法についてご教示ください。
＜神奈川県開業医＞

池脇　最近は、心房細動と抗凝固療法の質問をいただくことが多いのですけれども、今回は心房粗動です。まずは、心房粗動の基本的なところから教えてください。

石川　心電図上、P波が認められなくて、Ⅱ、Ⅲ、aVFで、300/分程度の等電位線がない、これが鋸歯状波ということになるわけですけれども、下向きの鋸歯状波が認められる場合、コモンタイプ、いわゆる通常型心房粗動と呼んでいます。Ⅱ、Ⅲ、aVFで下向きの鋸歯状波が認められない場合はアンコモンタイプ、非通常型心房粗動として区別されます。

しかし、その後、コモンタイプの通常型心房粗動は三尖弁輪の周囲をぐるぐる旋回するリエントリーであるということがわかってきました。そのため、高頻度心房ペーシング等、誘発および停止が可能です。心房を下から見て三尖弁輪を反時計方向に旋回すると、Ⅱ、Ⅲ、aVFで下向きの鋸歯状波が認められます。逆に三尖弁輪を時計方向に旋回すると、Ⅱ、Ⅲ、aVFで上向きの鋸歯状波が認められることになります。

池脇　心房粗動には２種類あって、場所的には三尖弁輪の周りを刺激が回ることによる頻脈性の不整脈という理解でよろしいでしょうか。

石川　それが心房粗動ですけれども、非通常型心房粗動にはそういう三尖弁輪を回るものと、どこか別のところを旋回し、リエントリーであることは変わらないが、三尖弁輪ではないものがあります。ところが、非通常型といわれていた心房粗動には、三尖弁を時計方向、つまり通常型とは逆方向に回る心房粗動と、全く別のところを回るものが実は一緒くたになっていたのです。

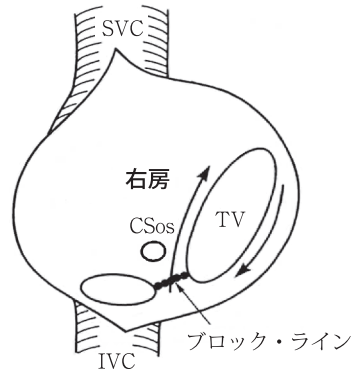
ということで、三尖弁輪を通常とは反対側に回るアンコモンタイプの粗動というのは、治療などを考えると実は通常型と全く同じです。そこで、これをリバーサルコモン、反対側のコモンと呼んで、狭義の非通常型はそれと分けるようになりました。これはちょっと治療が変わってくるということになります。

池脇　三尖弁輪の周囲で刺激が１分間に300回ぐらい出ている。300回も心臓は動けないですよね。そうなると、ブロックが起きて、心拍数は様々に変わるということですか。

石川　300がもしそのまま心室に伝導すると、心室細動を起こしてしまうとか、おそらく事故が起こります。しかしながら、房室結節というありがたい組織があるために、普通はそうなりません。不思議なことに、偶数域の伝導域をとることが多くて、通常、ほうっておくと２対１、つまり２個に１個です。したがって、心房粗動というのは150のレギュラーな頻拍になります。そのために、発作性上室性頻拍との鑑別が必要になります。

そこが心房細動と違うところで、心房細動は心房自体がもっと速く興奮をランダムに繰り返しているわけですけれども、そのうちの幾つかが時々伝導するということで、イレギュラーになります。粗動とはイレギュラーになるという点が違います。

図１　通常型心房粗動のシェーマ



通常型心房粗動は心臓を下から見て、三尖弁輪を反時計方向に電気興奮が旋回する。高周波カテーテル焼灼術でブロック・ラインを作成すると、三尖弁輪を電気興奮が旋回できなくなる。

TV：三尖弁輪、SVC：上大静脈、
IVC：下大静脈、CSos：冠静脈洞開口部

池脇　２：１伝導で150だと、おそらく患者さんは動悸を訴えるし、あまり長く続くと心不全の危険もありますね。

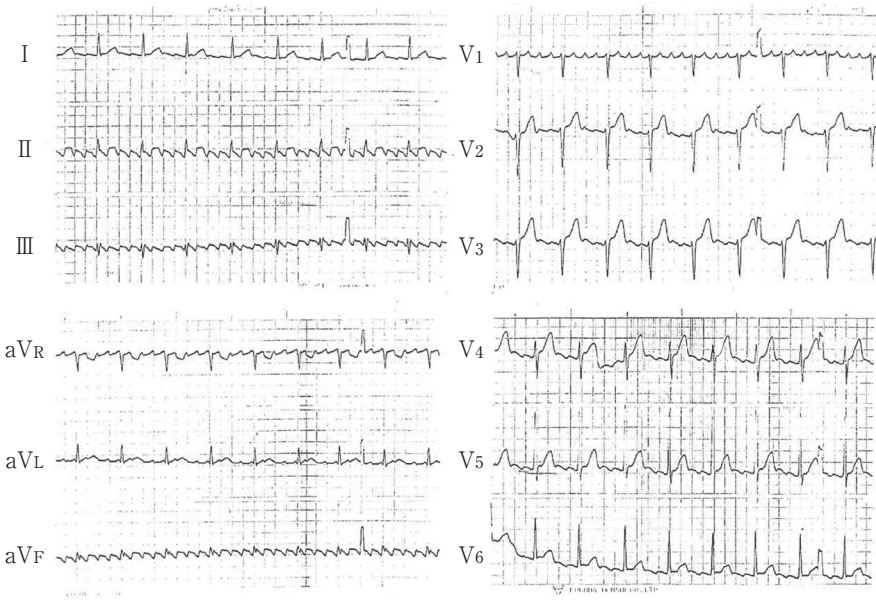
石川　そうですね。そこが心房粗動の嫌なところで、それが続くと心房細動に崩れていくということもあるので、心房粗動の患者さんは心房細動を高率に合併しています。

池脇　そうすると、２：１伝導の場合にはほかの上室性の頻拍との鑑別。

石川　そうですね。

池脇　逆に、４：１の場合は通常の

図２　通常型心房粗動の心電図



Ⅱ、Ⅲ、aVRで下向きの鋸歯状波が認められる。

心拍数ですので、なかなか難しいですね。

石川　４：１になると、脈が75になります。しかもレギュラーですから、患者さんはそれほど苦しくなくなります。しかし、４：１にするのはけっこう難しいのです。心房細動にはレートコントロールという考えがあります。心房細動そのものは治さなくても、脈拍だけコントロールする。それを心房粗動に当てはめると、こういう飛び飛びの数字しかとらないので、間がないのです。そのために薬でレートコントロールすることが非常に難しくなります。

池脇　後半話される治療の難しさにもつながってくると思うのですけれども、そういうことなのですね。

途中でもおっしゃいましたけれども、心房粗動と細動は合併しやすいのでしょうか。

石川　交互に移行するのです。それがいやらしいところで、あるときは粗動、あるときは細動。ただ、細動というのは、今、全人口の１～２％ぐらいの方が持っているといわれていて多い

のです。ただ、粗動を見る機会というのはあまりありません。粗動は、ある特殊な状況が起きないと起こらない。昔、心房細動はよく基礎心疾患のない孤立性心房細動という考えがありましたけれども、粗動を持っている方というのはほとんどが基礎心疾患を持っています。

池脇　今回の質問は治療についてです。不整脈に対する治療と血栓予防のための抗凝固療法ということだと思いますが、例えばレートが150ぐらいの粗動には、基本は内服よりも注射薬によってレートを下げる治療になるのでしょうか。

石川　とりあえずは脈を下げてあげないと苦しい、ということになります。設備のある病院ですと、粗動というのはリエントリーなので、実はペーシングで止まるのです。電極を飲み込んでいただくと、左房が食道の前にあるので、高頻度心房ペーシングで停止させることができます。ただ、これは限られた施設でしかできませんので、実際には薬を使います。そこで使われる薬はジギタリスとかβブロッカーとかCa拮抗薬ということになります。経口で出したのではすぐに効かないので、やはり静注が必要になるケースが多いと思います。

池脇　そうすると、一般の医師が心電図で心房粗動で頻脈だというときには、専門の施設に送るのが原則ですね。

石川　大学病院などでは、実は細動の緊急入院というのは通常ないです。粗動は入院させるというのが、私が駆け出しのころ、先輩から習ったことでした。

池脇　不整脈に対する治療は、心房細動と同じように、リズムコントロールとレートコントロールと考えてよろしいのでしょうか。

石川　最初にお話ししたのがレートコントロールということになりますけれども、そこからちょっとお話をさせていただきますと、昔はよくジギタリスを使ったわけですけれども、心房粗動にジギタリスを用いると、しばしば心房細動になります。ジギタリスには房室伝導抑制による心房細動の心拍数低下作用はありますが、心房細動の停止効果はなく、むしろ持続させる効果が薬理学的にあります。

また、βブロッカーやCa拮抗薬には心収縮力の抑制効果がありますから、心拍数が抑制できなかった場合、むしろ残るのは心機能抑制効果だけなので、心不全を起こしてしまう危険があるので、けっこう注意が必要になります。

池脇　なかなか難しいですね。リズムコントロールも難しいと考えてよいのでしょうか。

石川　リズムコントロールは心房粗動そのものを止めるという方法ですが、それにはボーン・ウィリアムズ分類のⅠ群とⅢ群抗不整脈薬が使われます。

Ⅲ群抗不整脈薬というのは不応期。心筋というのは一度興奮すると、しばらく興奮できない時期があるわけですけれども、これを延長させて心房粗動を停止させます。しかし、実際にはその有効性は低いといわれています。

伝導抑制により効果を発生するボーン・ウィリアムズ分類Ⅰ群抗不整脈薬、これはナトリウムチャンネルをブロックします。しかしながら、ナトリウムチャンネルブロッカーを使いますと、むしろ細動を粗動化させてしまうことがあるのです。そのときには伝導遅延が起こるので、粗動は300ではなくて、220とか240とかに下がってしまいます。そうなると、むしろ１：１伝導を起こしやすくなるので、とんでもない頻脈が起こってしまう。仮に２：１でも、110～120ぐらいが続くということになるので、これはけっこう注意が必要で、特に一番強力なⅠ群抗不整脈薬が使われるとしばしば起こるので、Ic flutterという言葉があります。

ではⅠa群、ナトリウムチャンネルブロックは１よりちょっと弱いわけですけれども、これがいいかというと、Ⅰa群の薬には抗コリン作用があるので、房室伝導を促進するのです。そのために、むしろ１：１伝導を起こしやすくする危険があるのです。

池脇　心房粗動に対するリズムコントロール、レートコントロールはけっこう難しそうで、今回の質問とはずれるかもしれませんけれども、むしろカテーテルアブレーションのほうがいいのでしょうか。

石川　心房粗動に対する抗不整脈薬の効果は限定的ですので、心房粗動には高周波カテーテル焼灼術が有効です。三尖弁輪と下大静脈の間は、だいたい２㎝くらいしかないので、そこを線状に焼灼すれば完治することができます。これは比較的安全に施行が可能で、成功率も高いので、抗不整脈薬に固執するよりも、高周波カテーテル焼灼術を考慮してもいいのではないかと思います。

池脇　私、素朴な疑問がありまして、心房粗動はレギュラーな不整脈なのに、血栓のリスクは増えるのですか。

石川　300ぐらいで心房が収縮すると、心電図では見えますけれども、心房収縮のポンプの機能はほぼ失われていると考えられます。そのために血栓が形成されて、心原性脳梗塞や全身性血栓塞栓症を起こすリスクが無視できないと思われます。

池脇　そうすると、心房細動と同じように抗凝固療法ということなのでしょうけれども、すべての症例に抗凝固療法なのでしょうか。あるいは、リスク評価があるのでしょうか。

石川　抗凝固療法には出血の副作用がありますから、一律に出すのは危険があって、常にリスク・ベネフィットを考えなければいけません。残念ながら、

心房粗動というのはそう多いものではないので、心房粗動だけのエビデンスというのはないのですけれども、心房細動にはCHADS２スコアとかCHADS VAScスコアというのがありますから、それを利用して、リスクに応じた抗凝固療法が行われているというのが実情だと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

原発性アルドステロン症と高血圧治療

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院副院長
方波見　卓　行
（聞き手　池脇克則）

原発性アルドステロン症を疑い、造影画像を含む精査後、「腫瘍性ではない」とされた46歳の女性の高血圧症例についてご教示ください。

併発症に高コレステロール血症（T-Ch 277、HDL-Ch 120、TG 112）があります。外来随時血圧166/104㎜Hgと常に高値。家庭血圧138/97㎜Hg、脈拍78/分、胸部X線撮影にて大動脈弓の突出像を認めます。外来AR比285（血中アルドステロン513pg/mL、レニン活性1.80ng/mL/hr：無投薬下）、低カリウム血症：3.7、3.6meq/L（＜4.0）を認めます。MRブロッカーのセセラ50㎎×１錠を開始しています。同じステロイド骨格を有するスピロノラクトン錠へ変更することのメリット、デメリットがあればご教示ください。MRに対してより選択性が高いことでエプレレノンはよいとされていますが、いかがでしょうか。スピロノラクトンにはMRを介さない働きはあるのでしょうか。

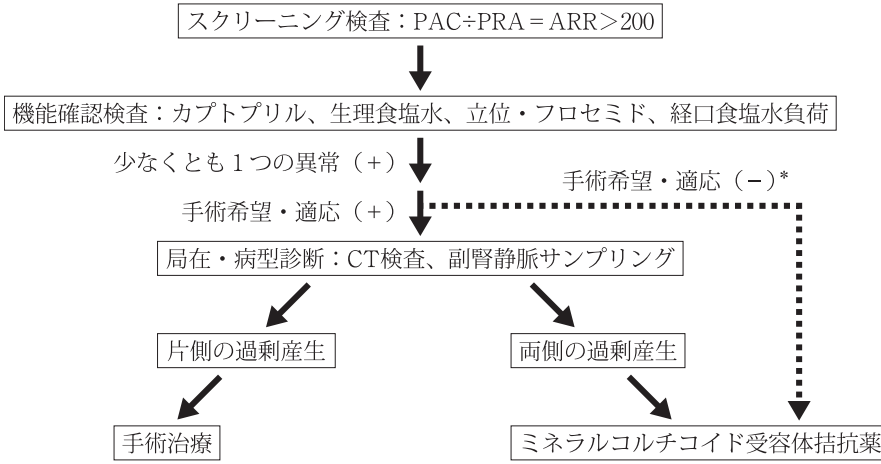
＜京都府開業医＞

池脇　原発性アルドステロン症は続発性高血圧症の中ではけっこう頻度が高いと聞いていますけれども、実際にどのくらいの頻度なのでしょうか。

方波見　統計により幾つかデータがあるのですけれども、一般的にはすべての高血圧患者さんの５％ぐらいは少なくとも原発性アルドステロン症ではないかといわれています。

池脇　そういう意味では初発の高血圧の患者さんが来られたときには、まず念頭に置いて診断していくということが必要な二次性の高血圧、そのことに関しての質問で、そういった原発性アルドステロン症を疑って、アルドステロン、レニンを測りました。アルドステロンは513pg/mL、けっこう高い数値。一方でレニンもそんなに低くはない、1.8ng/mL/hr、そのホルモンの数字と造影画像、おそらく造影CTの

図　わが国における原発性アルドステロン症の診断手順



PAC：血漿アルドステロン濃度、PRA：血症レニン活性、ARR：アルドステロン・レニン比
＊：手術希望または手術適応がなければ薬物治療を行うが、副腎腫瘍の有無をCT検査等で確認する。

ことではないかと思うのですけれども、そういったもので調べて、腫瘍性ではない。おそらく腺腫ではないという46歳の高血圧の患者さんです。十分な情報量ではないかもしれませんけれども、まず私がお聞きしたいのは、この方が原発性アルドステロン症と言えるのか、言えないのか。そのあたり、どうでしょう。

方波見　典型的には日本のガイドラインに沿ってお話をさせていただきたいと思うのですけれども、まずこの質問のように、スクリーニングですね。原発性アルドステロン症がありそうかどうかということは、血中のアルドステロンをレニン活性で割ったアルドステロン／レニン比、AR比で200を超えた場合がスクリーニング陽性ということになりますので、この患者さんの場合はアルドステロン症が疑われるというところまでは、ガイドライン上は問題ないと思います。

ただし、一般的には、先生が今ご指摘のとおり、レニン活性が1.8ということで、典型的には１未満が多いという問題はあるかと思います。その一方で、血中のアルドステロン濃度は513と高く、カリウムも3.7、3.6と書いてあります。測定会社によってリファレンスが違い、一般には下限を3.5で切ってい

るのではないかと思うのですが、少なくともlow normalですので、アルドステロンの過剰はありそうだと考えられます。

あとは、原発性なのか、あるいは続発性なのかですね。レニン活性が少し問題として残る。これは外来での測定と書いてありますので、一般のクリニックの先生方で10分とか20分、横になってから採血するということをされていなかったからかもしれないなと想像いたしました。

池脇　その後、精査をされて、その中には画像も含んでいるということですけれども、ここで最終的にアルドステロン症だったのかどうか、なかなかはっきり書かれていないのでわかりにくいのですけれども、ここはどう評価されますか。

方波見　スクリーニングの次のステップは機能確認検査、すなわち原発性アルドステロン症の確定診断ですね、生化学的な。これをまず行うというのが通常の手順です。そしてCT検査などの画像検査はさらに次のステップの局在診断ですね。片側性か両側性かということになりますので、ガイドラインどおりにやれば、機能確認検査が必要かなと感じました。

池脇　それはカプトプリル試験ですとか、立位・フロセミド負荷試験、あるいは生理食塩水負荷試験というようなもので、確かに臨床実地医が負荷試験をやるのはけっこうたいへんだろうと思うのです。画像で腫瘍性ではないということなのですけれども、最近、原発性アルドステロン症でも必ずしも画像に引っかからないものもあると聞きますが、どうでしょう。

方波見　おっしゃるとおりで、アルドステロン症の特徴というのは、腫瘍性の場合、だいぶ画像の感度がよくなりましたけれども、CTで写らないような、５㎜とか７㎜未満のアルドステロン産生腺腫が相当数あることです。CTで見えないからといって、腺腫なしとは言えません。

池脇　ほかの検査の根拠があって腺腫ではないという可能性もあるかもしれませんけれども、画像だけでは、腫瘍性ではない、すなわち腺腫ではないとはなかなか言い切れないのがこの病気の特徴でもあるので、どうしても診断あるいは治療に結びつけていくとなると、先ほど言われた機能検査、あるいは副腎のサンプリングも必要になってきますか。

方波見　この方の場合は少しレニンが高めですので、やはり機能確認検査ですね。先ほど先生が指摘された３つの負荷試験、日本のガイドラインでは４つの試験が推奨されていますが、最も簡便なのはカプトプリル負荷です。カプトプリル負荷は大きな有害事象も少ないので、クリニックでも行っているとうかがっています。カプトプリル

を今は50㎎負荷して、その後、２時間ぐらいかかるわけですけれども、可能ならクリニックでも一番やりやすい検査だと思います。

池脇　原発性アルドステロン症の場合には難治性の高血圧というイメージがあります。果たしてこの症例がそうなのかどうか、先生のご意見をうかがいたいのですけれども、外来では収縮期圧が160㎜Hg台、拡張期圧が100を超えて、家でも140/100㎜Hg前後ということです。また、MRブロッカー（ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー）を始めたということなのですけれども、同系統の薬で昔からあるスピロノラクトンもあって、どう使ったらいいのかという質問ですけれどもいかがでしょうか。

方波見　まず血圧をどう考えるかということですけれども、確かに昔は治療抵抗性の高血圧の方から探すというやり方が言われていたと思いますが、最近の報告では私たちの多施設共同研究のデータも含め、普通の本態性高血圧と臨床的あるいは生化学的なプロファイルが極めて類似している症例もかなり多いことが示されています。糖尿病などもそうだと思うのですけれども、探せば探すほど軽症例が見つかるようになりまして、そういう方が占める比率がどんどん高くなってきている。おそらく申し上げたようなプロファイルだけでは全く鑑別がつかない方が多数を占めるのではないかと言われています。

治療ですけれども、この患者さんはアルドステロン症と高血圧があるという前提でお話しさせていただきますが、降圧薬を使うのであれば、やはり第一選択はMRブロッカーを使う。先ほど生化学的あるいは臨床的なプロファイルというのはなかなか本態性高血圧と鑑別がつかないと申し上げましたが、心血管合併症で見ますと、これは日本の多施設共同研究のデータでも、脳梗塞や心房細動、こういった疾患のリスクは血圧などをマッチさせた本態性高血圧の患者さんより明らかに高いことがわかっていますので、やはりスペシフィックな治療としてのMRブロッカーが強く推奨されるということでよろしいかと思います。

池脇　先生方のような専門家は、以前からあるスピロノラクトンか、あるいは選択性の高いエプレレノンなのか、どちらを使われているのでしょうか。

方波見　一つは両剤のメリットとデメリットの観点から考えることが多いと思います。一般的に言いますと、スピロノラクトンの特徴は、降圧作用が強いということがメリットとして挙げられます。一方、デメリットは、エプレレノンに比べてミネラルコルチコイド受容体、MRに対する選択性がスピロノラクトンのほうが低いことで、例えば女性ホルモンの受容体に対しては

アンタゴニストではなくて、アゴニストとして作用してしまいます。この方は女性ですのでほとんど問題ありませんが、男性の場合は女性化乳房など、あるいは性腺機能低下が起きやすいとされています。女性では、私の経験ですと、不正性器出血を起こした患者さんが少数いらっしゃいました。私も最初は本当にこういうことがあるのかなと思っていましたが、薬をやめてみたら、不正性器出血がぴたりと止まりました。

池脇　降圧の強さと副作用を考えながら、どちらかを使っていく。最後の確認ですけれども、スピロノラクトンにはMRを介さない働きがあるでしょうか。これははっきりわかっていないということでよろしいのですね。

方波見　おっしゃるとおりです。

池脇　ありがとうございました。

潜在性甲状腺機能低下症のホルモン補充療法

獨協医科大学感染制御・臨床検査医学教授
菱　沼　　昭
（聞き手　山内俊一）

潜在性甲状腺機能低下症のホルモン補充療法についてご教示ください。慢性甲状腺炎にて2008年より加療中の55歳女性。体重93.5kg、身長164.0㎝、BMI 34.7、TSHの上昇（補充しなければ６μU/mL）とF-T４、F-T３が基準値に留まります。チラージンSを漸増し、現在75μg/日、空腹時服用中です。高コレステロール血症があります。特にこの３年間ホルモン過剰補充を避けるように努め、TSHが下がっても2.54μU/mLまでで大多数は4.0〜6.36μU/mLです。6.36μU/mLでもF-T４ 1.2、F-T３ 3.0。直近の検査データは、TSH 4.94μU/mL、F-T４ 1.5、F-T３ 3.1でした。臨床的には、「意欲が湧かない、体が重い」と訴えますが、仕事も家事もこなせています。アキレス腱反射はいわゆるスローリターンを認めています。補充量を増やすべきでしょうか。下腿は圧痕を残さない浮腫とも言えますが、肥満やリンパ浮腫かもしれません。

＜京都府開業医＞

山内　まず潜在性の甲状腺機能低下症は比較的多い疾病といいますか、病態と考えてよいのでしょうか。

菱沼　統計的に見ると、文献にもよりますが、３％から、多くて十数％です。日本でいうとだいたい４〜５％ぐらいは一般人口の中にあるといわれているので、そんなにまれではないと思います。

F-T４、F-T３が基準範囲内で、TSHが基準範囲よりも上がっているというのが診断で、症状はあってもなくてもよい。この方の場合には軽度の、意欲が湧かないとか、体が重いという症状があるようですが、この症状も非特異的なものなので、本当にそれでなっているかどうかはなかなか難しい判断になると思います。

山内　自覚症状があったら使いましょうとよく教科書には載っていますが、

これが本当にこの病態から来ているのかどうかを断定するのは難しいところがありますね。

菱沼　難しいですね。この方の場合には慢性甲状腺炎で治療されているとのことですが、慢性甲状腺炎の軽症な方が一番頻度が高いということになります。

山内　そうしますと、こういったケースは抗体は必ず測定しておいて、治療対象になり得るかの可能性を見ながら経過を見るということでしょうか。

菱沼　そうですね。抗体が出ていれば治療対象にしてもいいかと思っています。あとTSHの測定、日本医師会が毎年行っているサーベイなのですが、それによるとキットによって値がちょっと違ってくるというデータが出ています。低いキットは高いキットに比べて随分低くて、高いキットだと低いキットの1.6倍ぐらいの値が出るというデータが出ているので、この方の測定もどのキットで行われているかチェックしたほうがいいかもしれないと思います。

ただ今、ハーモナイゼーションが行われていまして、今後、日本で販売されている10社の甲状腺TSHのキットがハーモナイゼーションされて同じ値が出るようになる方針です。

山内　さて、この病態ですが、高齢者に多い印象がありますが、いかがでしょうか。

菱沼　高齢者になるとTSHは生理的に上がってくるというデータがあります。高齢者に関してはTSHがちょっと高い状態でも様子を見たほうがいいと。逆に高齢者はTSHがちょっと高いほうが生命予後がいいというデータもあり、ほかに原因がなければ、積極的に治療しないで様子を見ているほうがいいという所見もあります。

もう一つ、この方は肥満でBMIが34.7ということですが、体重によってもTSHがちょっと違うというデータがあります。TSHが少し高い原因かもしれないので、そこら辺を考慮されたほうがいいかもしれません。

山内　この方はもうすでに治療中なのですが、未治療の場合もそういったあたりは念頭に置いて、原則的にはまず、経過観察をするところから入っていくのでしょうか。

菱沼　そうですね。

山内　また、高齢者に関してですが、どのあたりから治療したらいいのでしょうか。

菱沼　アメリカとかヨーロッパはガイドラインが出ていまして、一応、TSH 10μU/mLで区切っています（**表**）。10μU/mL以上の場合には、心血管の症状があったら治療したらどうかというガイドラインがありますが、そこら辺は、日本甲状腺学会で潜在性甲状腺機能低下症のガイドラインを今作成中ということなので、そのうちにまた出る

表　カットオフ値による治療指針

TSH μU/mL	10以下	10以上
米国　2012	以下の場合、治療を考慮すべき 機能低下症状の存在 TPO抗体陽性 動脈硬化性心血管病変	心不全または心血管死亡が増加するので補充療法を考慮すべき
欧州　2013	＜65～70歳 機能低下症状がある場合、補充療法をトライする ＞80～85歳 治療せず経過観察	＜65～70歳 症状の有無にかかわらず補充療法を推奨する ＞80～85歳 明らかな機能低下症状または血管イベントが高い場合、補充療法を考慮すべき
日本　2008		持続的低下症である場合、積極的に補充療法を行う

と思います。

山内　先生のお考えですと、現時点では、10μU/mLあたりを突破したからすぐに使うというものでもないが、20、30μU/mLになるとさすがに使ったほうがいいと。

菱沼　20、30μU/mLになれば使うべきと思いますが、お年寄りで、10μU/mLいくか、いかないかぐらいだったら様子を見ていてもいいのではないかと思います。

山内　もう一つ、このあたりで話題になるのは妊娠ですね。このケースはいかがでしょう。

菱沼　妊娠の場合には2.5μU/mLが一つの目安になっていまして、2.5μU/mL以上だと流産などの確率も上がってくるという話があるのですが、先ほども申しましたように、キットによってちょっとずつ値が違うので、厳密に2.5μU/mLで区切っていいかどうかは今後の問題だろうと思います。

山内　2.5μU/mLというのはかなり低い値ですね。

菱沼　かなり低い値です。これはHCGが関係しており、HCGがTSH様の作用を少し持っていますので、妊娠第１、３半期の場合には少しTSHが低くなるという生理的な問題があると思います。

山内　妊娠の場合はもう少し低い段階で、例えば４μU/mLとか５μU/mLだったら使ってもいいとお考えですか。

菱沼　私としては、依頼されれば使ってもいいかと思います。あと不妊治療をされている方などの場合には、産

婦人科、不妊治療をされている先生から紹介が来ると思うので、そういう場合には使ってみてもいいのではないかと思っています。

山内　初期投与量ですが、これはどのぐらいの量なのでしょうか。

菱沼　少量からいってもよいかと思うので、普通は25μg/日などぐらいから始めると思います。人間が１日につくるF-T４の量としてはだいたい75～100μgぐらいといわれていますので、その1/3とか、場合によっては今１錠でも1/6、12.5μgがありますので、そこら辺から始めてもいいのではないか。それでデータを見ながら増量していくのが一般的な方法だろうと思います。

山内　例えば、先ほどのTSHがけっこう高い、40、50μU/mLというところでも、ほかのF-T３、F-T４が正常ですと、やはり少量からでいいというお考えですか。

菱沼　40、50μU/mLになると、多分F-T４、F-T３も下がっているはずなので、それは潜在性というか、顕性の甲状腺機能低下症だろうと思うのです。そのときは別ですが、そのときも最初から多量にいくと心臓に悪い影響があるので、少量から使って、だんだん増やすのが原則になっています。

山内　治療上のリスクがあるのですね。

菱沼　心臓に対して、特に高齢者の場合には負担がかかるので、少量からだんだん増量していくのが一般的な方法だろうと思います。

山内　このケースですが、75μgを毎日使っていて、なかなか潜在性の甲状腺機能低下症の状態が改善しないので、次にどうしたらよいですかということです。いかがでしょう。

菱沼　この場合、１日量の下限はもう使っていらっしゃるので、この吸収がきちんとできているかどうかも一つのポイントだと思います。食後にのむと吸収がちょっと悪くなるということなので、空腹時に投与するのが一般的です。この方は空腹時投与されているということなので、それはクリアされています。あとH_2ブロッカーやPPIを使われている方は吸収がちょっと悪くなるというデータもあるので、薬の関係なども一応見られたほうがいいのではないかと考えています。

山内　基本的にはこの状態でもいいと先生はお考えですか。

菱沼　無理に増やさなくても、いろいろな条件を考えて、それで行動されてもいいのではないかと思います。先ほど言いましたようにTSHのキット差もありますし、肥満でもってTSHがちょっと上がるということもあります。それから吸収の問題もありますし、少し別の観点としては、ヨードの摂取量でけっこう違うので、ヨードをたくさんいつも摂取されている方は甲状腺機能が下がります。例えば根昆布を毎日

食べている方だとか、イソジンのうがい薬を使っている方とかもTSHは上がってきます。そこら辺をちょっと注意されるのも一つの手かと思います。

山内　海藻の摂取は時々話題になりますが、あまりむきになって毎日食べるのはよくないのですか。

菱沼　そう思います。和食のスープの昆布だしにも相当な量が入っているというデータがあります。日本人は慣れているので、それでそんなに影響があるかどうか、なかなか難しいところもありますが、根昆布は要注意です。また、逆にいろいろなやせ薬に甲状腺ホルモンが入っていることなどもあるので、その辺はちょっと気をつけていただいたほうがいいと思います。

山内　ありがとうございました。

高度の高TG血症

井上記念病院健康管理センター副センター長
小　林　淳　二
（聞き手　池脇克則）

高度の高TG血症についてご教示ください。

最近２例続けて、30歳代男性の高TG患者が来院され治療に難渋しておりますため、ご教示ください。１例は家族歴なし、飲酒なし、肥満あり、HbA1c 6.5％前後のDMあり、ストロングスタチン、フィブラート製剤を使用していますが、TG 1,500～2,500㎎/dL、TCは150～180程度、最近急性膵炎で２回目の入院となりました。入院絶食中はほぼ正常であったようですが、外来では元の木阿弥です。日本医師会の講義では「専門医への紹介」とありますが、当地域に該当機関はない状況です。もう１例はDMなし、痩せ型、家族歴、入院既往歴なし、飲酒の多い方で、TG 1,000～2,000（フィブラート内服中）ほか脂質は正常、肝機能障害もγGTPの軽度上昇（100前後）、断酒でやや軽快するも持続があります。

＜三重県開業医＞

池脇　今回は、２人、高中性脂肪血症の患者さんがいて、治療しているのだけれどもなかなか、という質問です。確かに私自身の印象としても、最近はスタチン、エゼチミブ、PCSK９等々、高LDL血症の管理は比較的容易になった半面、高中性脂肪はなかなかコントロールできないという印象があります。どうしてなのでしょうか。

小林　今おっしゃったように、コレステロールに関してはスタチンがかなりよく効くということでどんどんエビデンスが確立されていますし、いろいろな種類のスタチンが手に入ります。しかし、一方で中性脂肪に関しては、薬が少なかったということと、もう一つ重要なことはライフスタイル、特に飲酒など、その影響をすごく強く受けるのが中性脂肪ということがあって管理しにくいということがあるのではな

いかと思います。

池脇　確かに、LDLの場合はスタチンあるいはエゼチミブを合わせて「はい、終わり」みたいな感じでしたが、中性脂肪は本人がきちんとした生活を送ってくれないと薬の効果が100％出ない感じがしますね。

小林　そのとおりだと思います。薬をしっかりのんでいても、糖質の多い食事を取っている、脂っこい食事を取っている、飲酒もしっかりしていると、ほとんどの薬はなかなか効きづらいです。

池脇　質問最初の症例は30代の男性の高中性脂肪血症、しかもストロングスタチンとフィブラートを内服していても、中性脂肪が1,500～2,500mg/dLです。この方、お酒は飲まれないのです。そして肥満と、軽度ですけれども糖尿病もある。しかも、急性膵炎のエピソードが２回あるということです。家族歴はない。著明な高中性脂肪血症の方で、こういう数字を見て、先生はどう考えられますか。

小林　この症例の場合は、先生もおっしゃいましたが、糖尿病はあるものの、コントロールがわりあいいい糖尿病ということです。それ単独で中性脂肪が悪くなることはあまり考えにくいですね。それから２回、急性膵炎を起こしているということで、以前のデータもすごく気になります。スタチンとフィブラートを使用していてもTG、中性脂肪が1,500～2,500mg/dL、しかもお酒も飲まない。ひょっとすると家族的なものかもしれません。家族歴なしということですが、もしその疾患だったとしても、劣性遺伝ということになり、ご両親が正常でも、本人はそうなることがあるため、その可能性も否定できないのではないかと考えます。

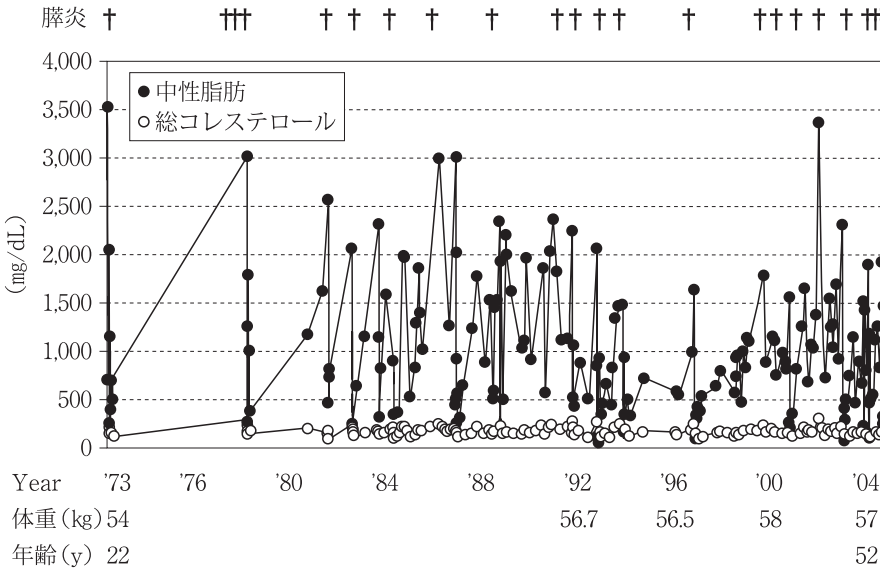
池脇　数千ぐらいの中性脂肪、高中性脂肪をきたす家族性のもの、あるいは遺伝性の疾患というと、具体的にはどういう病気が出てくるのでしょうか。

小林　最も有名なのはリポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症になるかと思いますが、最近はそれに加えて幾つかいろいろな遺伝子の異常も明らかになってきています。しかしやはり、一番有名なものはリポ蛋白リパーゼ欠損症です。この病気は非常に珍しく、100万人に１人といわれているのですが、この病気だとすると、こういった薬は効かない。糖尿病も大した糖尿病ではない。お酒も飲まないということになると思います。

池脇　確かに、今フィブラートは、LPLを活性化させる。LPLそのものがなければ活性化のしようもないですね。

小林　そのとおりです。LPLそのものがないか、あるいは、あっても遺伝的に不利な、あるいは異常なLPLだと、機能を持たないということになります。いくらそのものを増やしても機能がないのですから、中性脂肪はすごく高く

図１　リポ蛋白リパーゼ欠損症の臨床経過の一例



Kawashiri MA, Kobayashi J et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005

なってしまうことになります。

池脇　この患者さんの場合、まれですけれども、専門家である先生から見ると、LPLの可能性もあると言うことでしょうか。

小林　否定できないと思います。

池脇　ただ、この方は急性膵炎で入院して、当然ある期間、絶食した。そのときにはほぼ正常まで中性脂肪が下がっているのですね。

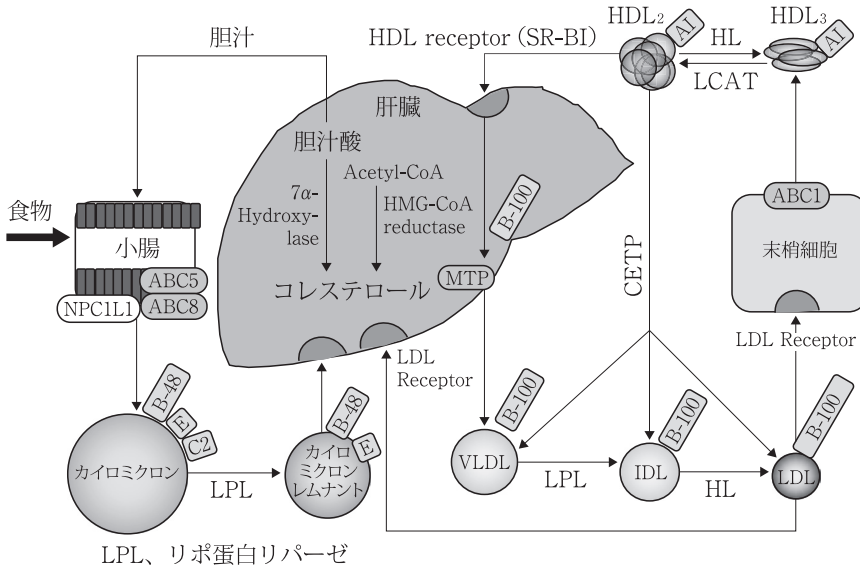
小林　そうですね。

池脇　LPL欠損症ではどうなのでしょうか。

小林　重要な指摘ではないかと思います。絶食中は当然、口から入る脂肪も徹底的に制限されて、ほとんど入らないということになります。よく言われるLPL欠損症の食事療法をしっかり満たしていることになるわけです。ほぼ正常というのがどの程度の正常だったか、ちょっと気になるところで、もしこの疾患だとすれば、このように非常によくなったとしても、若干TGが高いという値が残ると思います。

それともう一つ注意しなければならないのは、これは私見もありますが、この病気の場合にはHDLコレステロールの値がものすごく低くなります。で

図２　リポ蛋白代謝とリポ蛋白リパーゼ（LPL）



馬渕宏　高脂血症入門（文光堂2005）より一部改筆

すから、ここには出ていないのですが、そういったことも見る意味があると思います。

池脇　そうするとHDLが極端に低い、例えば20mg/dLを切るぐらいであれば、LPL欠損症の可能性がある。それをどうチェックするかはやはり専門医、あるいは専門の医療機関で、遺伝子レベルで調べる。これはどこで行っているのでしょうか。

小林　わが国の中でも幾つか、そういった遺伝子解析を行っています。もちろん池脇先生のところもそうですし、金沢大学あるいは千葉大学でも相談していただければと思います。

治療法としては、薬は非常に効きにくい疾患ですので、徹底的な脂肪制限と、中鎖中性脂肪（MCT）を混ぜてみる、そんなこともトライする価値があるかと思います。

池脇　MCTというのはなぜいいのでしょうか。

小林　普通、我々の脂肪は、腸から吸収されて一度、カイロミクロンに再合成されて血中に入ってきますが、そのカイロミクロンを形成しないことになります。ですから、MCTはカロリーになるけれども、カイロミクロンが

形成されなければ、いくらLPL欠損症であっても、中性脂肪は上がりにくいことになります。

池脇　確かに中性脂肪が1,000mg/dL、2,000mg/dLを超えるとなると、主体はカイロミクロンが血中に蓄積しているので、そこをつくらなくする特殊な脂肪を使うことになりますね。

小林　中鎖中性脂肪になるかと思います。これはけっこう以前から知られています。

池脇　もう１例は中性脂肪が1,000～2,000mg/dLぐらいです。しかも、もうフィブラートはのんでいます。１例目と違うのは、けっこうお酒が好きな方でγGTPも高い。私も臨床でよく経験していますが、背後にお酒があっても、中性脂肪が1,000～2,000mg/dLというほどひどい方はあまりいません。こういう方に関してどうしたらいいでしょうかという質問です。

小林　実は偶然、最近似たような症例を２例続けてみました。やはり中年の男性だったのですが、日本酒で３合ぐらいを毎日飲むような方で、この症例のように、フィブラートをのんでいても中性脂肪が3,000mg/dLぐらいでずっと続いています。フィブラートを使って、中性脂肪3,000mg/dLで、どうするか。１回断酒しましょうということで患者さんに提案し、４週間、断酒してもらったのです。そうしたら、なんと中性脂肪が250mg/dL、治療前の10分の１ぐらいまで下がりました。人によってですが、飲酒の影響がすごく強いのではないかと思います。

池脇　この症例は質問の最後のところに、断酒でやや軽快するということが書かれています。本当にきっちりした断酒であると、１カ月ぐらい頑張ればそれぐらいになるかどうかをチェックする必要がありますね。

小林　１回、徹底的に断酒してみる価値はあるかもしれないですね。この症例は先ほどの１例目と違って、LPL欠損症ということはちょっと考えにくいと思います。まずそれをやってみれば、生活習慣の改善が効いてくるということではないかと思います。

池脇　最近の中性脂肪は、生活習慣だけではないということで、遺伝的な背景での高中性脂肪血症というのは、先ほどのLPL欠損症以外にも、いろいろな欠損が報告されているのですか。

小林　そうなのです。アポA５の異常だとか、やや専門的なことになってしまうのですが、最近ではGPIHBP-１というLPLの作用を助ける蛋白の欠損とか、自己免疫疾患関連のものもあります。GPIHBP-１の抗体が体の中にできてしまって、いわゆる膠原病に併発した高中性脂肪血症になる方もいます。それはしっかり膠原病を治療することによって、GPIHBP-１に対する抗体も消失して高中性脂肪血症も改善するということですが、最近ではいろいろな

ものがわかってきています。

池脇　高中性脂肪のときにはどうしてもフィブラートですが、最近新しいフィブラートで、ペモフィブラートというものが出ましたね。あれはどのような特徴があるのでしょうか。

小林　PPAR-αに対する選択性がすごく高いものです。要するに中性脂肪を下げる作用は非常に強いけれども、今までのフィブラートが持っていたそのほかの作用、例えばクレアチニンを上げてしまうようなことが従来はちょっと懸念されてきたわけです。今回の選択性が非常に高いペモフィブラートに関してはそういったことが起きにくいということで、従来のフィブラートにみられたクレアチニンが例えば0.9から1に上がるとか、そういうことを懸念しなくても済む新しいタイプのフィブラートです。

池脇　たしか、従来のフィブラートは腎排泄性が多い中で、ペモフィブラートは胆汁排泄性なので、腎機能が多少落ちても使えるというメリットがあるのですね。

小林　はい。それに加えて、さらに選択性が高いですから、非常にいい作用が表に出てくるという特徴があって、中性脂肪もよくする。ただ、飲酒は制限したうえでと考えてもらいたいと思います。

池脇　夢のような薬ではないのですね。

小林　やはりライフスタイルの改善は高中性脂肪血症に非常に効いてきます。そこはしっかり患者さんにやっていただいて、そのうえで、もしコントロールがつかなければ併用することになると思います。

池脇　ありがとうございました。

膵がん検診の状況

国際医療福祉大学三田病院消化器センター教授
羽　鳥　　隆
（聞き手　山内俊一）

膵がんは近年、男女ともに増加しており、さらに診断された時点で遠隔転移を起こしている症例も多く、他の検診の対象となっているがんと比較しても社会的に大きな問題となりつつあると考えています。しかし、ほぼ発見されるまで放置されているのが現状で、個人的に危惧しています。そろそろ、胃、大腸、肺などのがんと同様に、検診が開始されるべきと考えます（私見では、単純CT thin sliceで膵管拡張を引っかけるのがよいのではと考えます）。

現在の「膵がん検診」の状況について、ご教示ください。

＜岡山県開業医＞

山内　膵臓がんが最近増えてきていることは周知の事実ですが、さて、早期発見するのが非常に難しいがんといいますか、領域でもあります。まずは超音波、そのあたりから教えていただけますか。

羽鳥　まず最初に行う検査としては腹部超音波検査が一番患者さんにとっても負担が少ないし、簡単な方法であるので、入り口としてはそれが行われます。

山内　実際に超音波で簡単に見つかるのかというと、そういう気もしないのですが、いかがでしょうか。

羽鳥　そうなのです。すごく便利な検査法なのですが、弱点もありまして、特に脂肪の影響だとか、空気の影響、おなかだと腸管のガスの影響を受けやすいので、検査をしてもなかなかうまく膵臓が写らない部分が出てきてしまいます。

山内　食事の影響も受けるということと、糖尿病だと太った方。糖尿病と膵臓がんは非常に密接な関係もありますので、いつも悩ましいのですが、太った方はなかなか検出が難しいということですね。

羽鳥　そうですね。膵臓の一部しか

うまく見ることができないので、体格がいい方や肥満の方はなかなか超音波検査で異常なしという結果が出ても、安心はできないということになります。

山内　そうなりますと、今度はCTになりますが、こちらはいかがでしょうか。

羽鳥　CT検査は、そういう腸管のガスの影響や脂肪の影響を受けにくく、全体を見渡すことができるのですが、造影剤を使わない単純のCT検査だけですと、なかなか病気があっても写真上の変化が出にくいのです。できたら造影剤を使った検査をするのがよいのですが、人間ドックでそこまで検査ができるかというと、現実的には難しい部分があります。

山内　特に造影剤はなかなか難しいかもしれません。MRIはいかがですか。

羽鳥　MRIはCT検査よりは空間分解能が少し劣るのです。ただ、今、膵管とか胆管などを強調して描出できるMRCPという検査がありますので、それは受けてみる価値は十分にあると思います。

山内　ただし、人間ドックで行うかどうかは別の話になりますね。

羽鳥　そうですね。

山内　最近、エコーもCTも、機械の精度向上がありますが、これをもってしてもなお難しいのでしょうか。

羽鳥　早期発見は、必ずしもできるわけではなく、難しいのが現状です。

山内　そうしますと、次のステップにどうやって持っていくかを決めることになるのですね。まず普通は超音波がスクリーニングに用いられることが多いと思うのですが、どういった所見が大切か。よく膵管拡張という所見がありますが、こういったあたりが一つのキーになるのでしょうか。

羽鳥　膵臓でつくっている膵液が流れる膵管という川みたいなものがありますが、そこがまず正常よりも太くなっている。それもわずかな拡張でも、これをきちんと所見として取る。それから、その支流、分枝といいますが、そういう部分が袋状に膨れる場合もあります。そういったものも小さい段階で引っかけて、そういう所見があれば次の二次検査に進んでいただく。それが一番よいと思います。

山内　嚢胞のような所見ということですね。

羽鳥　そうです。俗にいう膵嚢胞という所見です。

山内　この拡張の程度とか、嚢胞の大きさに一定の目安はあるのでしょうか。

羽鳥　これは現在の大阪国際がんセンターで熱心に膵臓の検診が行われていまして、その結果からすると、先ほど言った膵管の直径が2.5㎜以上、あるいは膵嚢胞の径が５㎜以上が一つの目安です。両方認められた場合には、全く認められなかったケースの27倍ぐら

い、膵がんの発生に関する危険率が上がることが報告されています。

山内　普通の腫瘍系ですと、超音波での異常があれば、次にCTにいくのですが、単純CTがあまり当てにならないとなると、造影CTになるのですね。

羽鳥　そうですね。まず造影CTを行い、それから医療機関にもよりますが、胃の内視鏡の先端に超音波のついた超音波内視鏡、EUSという検査があるのですが、それが行える施設であれば、併せて行うことがすごく大事だと思います。

山内　ただ、専門医が多い領域とは言いがたいので、いろいろ高度なテクニックが必要なものが多いですから、どのあたりで専門医に送るかですね。あるいは普通の腫瘍ですと、例えば３カ月後、半年後といったフォローアップというのもあるのですが、これはあまり役立たないのでしょうか。

羽鳥　少なくとも膵管の拡張や膵嚢胞というのが認められた場合には、直ちに精密検査に回すことが望ましいと思います。半年後のフォローアップでは、最初に引っかかった時点でもしもがんがあった場合には完全に手遅れになってしまいますので、直ちに専門の機関に送るのがよいと思います。

山内　もし近隣に膵臓の専門医があまりいない場合ですと、いったんは造影CTを行って、そこで怪しければそういった専門のがんセンター的なところに送るというステップでよいというところでしょうか。

羽鳥　そうですね。あと一つ参考になる例としては、広島県尾道市の医師会とJA尾道総合病院が地域医療連携を行っていて、そういう超音波検査で引っかかった患者さんを即座に尾道総合病院に送り、そこで専門的な検査を受けて、6,000例以上のケースで非常にステージの早い、ステージ０やステージⅠの膵がんを実際に診断しています。そういう地域連携を各地域の医師会、あるいはそこの基幹病院で構築することもすごく大事だと思います。

山内　腫瘍マーカーですが、これは人間ドックなどではよく測られることがあるCA19-９になると思いますが、これに関してはいかがでしょう。

羽鳥　これは残念ながら早期発見には役に立ちません。むしろ腫瘍マーカーは膵がんになられた方の治療の経過を見るための検査法であって、現在のところ、早期発見に腫瘍マーカーは役に立たないというのが一定の認識です。

山内　ただ、一方では人間ドックなり検診でCA19-９を測って、かなり異常高値のために送られてくることがあるのですが、このときにはいったん超音波、先ほどの造影CTのステップをたどっていくのが正しい方針と見てよいですね。

羽鳥　そうですね。まず、少なくとも腫瘍マーカーで引っかかってしまっ

た場合には、精密検査を受けて、その結果、仮に膵臓に異常がない場合でも、引き続き腫瘍マーカーの変化を追うことが重要だと思います。

山内　CA19-９は比較的高値になりやすい印象もあるのですが、必ずしもそうでもないのでしょうか。

羽鳥　値が非常に高くて、いろいろ調べてもどこにも引っかからない。婦人科領域でも上がったりすることがあるのですが、それでも何もないといって、経過を何年も見ている方もいらっしゃいます。

山内　膵臓は予後が悪いので有名ですが、早期発見ですとかなり予後はいいのですか。

羽鳥　そうですね。ほかのがんに比べるとまだまだですが、やはり早期発見が生存率の向上には確実につながります。

山内　最後ですが、私どもの糖尿病領域ですと、膵臓がんと糖尿病は国家試験レベルでも密接な関係があるとして出てくるものなのですが、実臨床で悩むのは、糖尿病という非常に頻度の高い疾患の中で、膵臓がんをどこまでチェックすべきかというのが常にあります。このあたりの見解はいかがですか。

羽鳥　まず１年以内に発症した糖尿病は要注意ですので、即座に精密検査に回してもいいぐらいだと思います。それから、日常からかかっている糖尿病患者さんの場合は、超音波検査は必ず受けるのと、できたら単純CTでもいいですから、ほかの検査も併せて受けて、総合的に検査することが大事だと思います。

山内　見逃さないというところに尽きるのですね。ありがとうございました。

前立腺肥大症の薬物療法

獨協医科大学排泄機能センター主任教授
山　西　友　典
（聞き手　山内俊一）

前立腺肥大症の薬物療法についてご教示ください。
本症の排尿障害改善薬として新しくPDE５阻害薬（EDに投与される）が泌尿器科医から処方されるようになっていますが、本剤の作用機序の特徴や服用上の注意点など、また従来のα_1遮断薬との併用の問題についてご教示ください。
＜大分県開業医＞

山内　前立腺肥大症の薬はかなり増えてきたという印象がありますが、系統としては、今、デュタステリド（アボルブ）を含めた３系統と考えてよいのでしょうか。

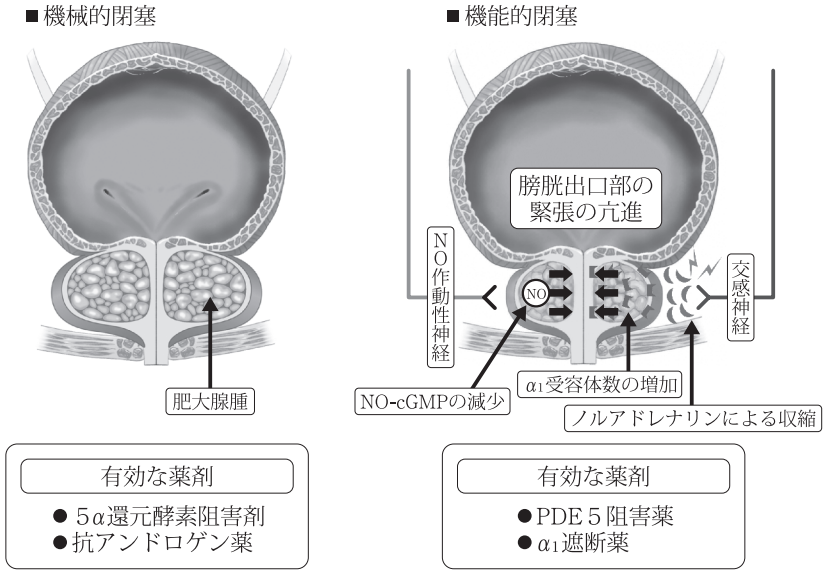
山西　前立腺肥大症の排尿障害を起こすメカニズムとしては、前立腺が大きいということによる機械的な閉塞と、前立腺自身が平滑筋を持っていますので、それが収縮することによって閉塞するという、機能的閉塞の２つのメカニズムがあります。アボルブという薬は前立腺を小さくする。要するに、機械的な閉塞を抑える作用があります。よく使われるα_1遮断薬や、最近よく使われるようになったホスホジエステラーゼ（PDE）５阻害薬は前立腺を弛緩させて尿流を改善する作用があると考えられます。

山内　前立腺を小さくするのだったらアボルブが一番いいような気もしますが、そうでもないのですね。

山西　アボルブでは、前立腺を小さくする効果が表れるのにだいたい最低３カ月から半年はかかりますので即効性はありません。ですから、アボルブ単独ではすぐには効かないということになります。逆にα_1遮断薬やPDE５阻害薬は即効性があるので、尿道を緩めて出やすくするという作用があります。即効性を期待して第一選択として使われるのは、通常はα_1遮断薬、またはPDE５阻害薬になります。

山内　即効性といいますと、具体的

図　前立腺肥大症による膀胱出口部閉塞



監修：国立長寿医療研究センター 手術・集中治療部 部長　吉田正貴先生
ザルティア®錠 特定項目製品情報概要より引用

にどのぐらいで効いてくるものなのでしょうか。

山西　早いものでは数時間、１日で効くという報告もありますが、一般的には１週間ぐらいで効果は表れてきます。最大効果には３カ月ぐらいかかると報告されていますが、効果は早いと思っていただいて結構です。

山内　そうしますと、例えば試しに１週間ほど使ってみるということもあるのでしょうか。

山西　あり得ます。しかし、通常の診療では２～４週間ぐらい使う場合が多いと思います。

山内　質問に、新しくPDE５阻害薬が出てきたということで、これに関する質問なのですが、これはバイアグラですね。

山西　系統としては同じものになります。

山内　これが効くメカニズムというのは何なのでしょうか。

山西　PDE５阻害薬は血管や前立腺、尿道の平滑筋を弛緩させる作用があるので、勃起や前立腺肥大症に効果があります。その作用は、NO（一酸化窒

素）がサイクリックGMP（cGMP）を増強させるのですが、そのcGMPの作用によって血管や前立腺の平滑筋が弛緩します。PDE５というのはcGMPを分解する酵素なので、cGMPが分解されにくくなります。すなわち、cGMPの作用が増強されるとお考えいただければよいかと思います。

山内　前立腺のサイズは小さくはならない。

山西　ならないですね。

山内　だけれども、ありていな言い方をすれば、やわらかくなる。

山西　はい、そのため尿道が開いて、スムーズに出るようになるということです。

山内　注意点も当然ありそうな薬ですが、バイアグラとは薬の量は違うのでしょうか。

山西　量は違います。シルデナフィル（バイアグラ）はEDのみに適用があります。タダラフィルだけが前立腺肥大症とEDに適用があるのですが、勃起不全に対する製品名はシアリスという名前になります。それを通常20㎎、オンデマンド（必要なときに使う）という方法を取ります。前立腺肥大症治療薬としてはザルティアという製品名になり、５㎎を毎日使います。したがって同じ薬でも、製品名、作用機序、投与量がそれぞれ異なることになります。前立腺肥大症に対しザルティアを使う場合には、前立腺肥大症であるという診断の根拠をレセプトに出さなければいけません。

山内　具体的にはどういった内容でしょう。

山西　前立腺肥大症の症状はIPSS（国際前立腺症状スコア）を用います。前立腺の腫大の有無は腹部超音波で体積を測定します。排尿機能障害は、尿流量測定や残尿を測定します。これらにより前立腺肥大症による排尿障害であることを診断し、その診断の日付をレセプトに書かなければなりません。

山内　なかなか厳しいのですね。

山西　厳しいです。

山内　そうしますと、基本的には専門医の先生が。

山西　まず専門医が一度診て、前立腺肥大症と診断をしたという根拠を手紙でもらった上であれば、レセプトに診断根拠とその日付が表記載されていれば、一般医家の先生でも使うことができます。

山内　注意点、副作用の点ですが、いかがでしょう。

山西　注意点として一番気をつけなければいけないのは硝酸剤の使用です。ニトログリセリンなどですね。また不安定狭心症がある方、重度の心不全とか、低血圧・高血圧の重度の方、あとは心筋梗塞の既往歴が３カ月以内の方、脳梗塞が６カ月以内の方は使用禁忌となっていますので、そういう急性期の心血管系の病気を持っている、または

NO製剤を持っている方は使えないと考えていただければよいかと思います。

山内　そうしますと高齢者では使いにくいという印象もなくはないのですが。

山西　そういう疾患をお持ちの方が多いですから、そういう方にはα_1遮断薬を使うと考えていただければいいでしょう。

山内　α_1遮断薬との使い分け、ないしどちらが第一選択薬になると考えてよいでしょうか。

山西　効果としては両者でほぼ同等と考えられています。ただ、α_1遮断薬にも立ちくらみ、鼻づまり、射精障害などの副作用があります。ですので、両者の副作用で使い分けを考えていただければよいと思います。

山内　効果に関してはほぼ同等ということでしょうか。

山西　ほぼ同等といわれています。今までの経緯としては、α_1遮断薬を使っていたことが多いので、それで不十分だった場合にタダラフィル（ザルティア）に変更する、場合によっては併用するという考え方もあります。最近ではタダラフィルを第一選択に使うケースも多くなってきましたので、それで効果不十分の場合には逆にα_1遮断薬を使う場合もあると思います。

山内　ただ、非専門医に関して言えば、先ほどのいろいろな縛り、保険上の縛りからいうと、α_1遮断薬のほうが使いやすいと考えてよいでしょうか。

山西　一般医がとりあえず使うという意味では、歴史もありますし、α_1遮断薬のほうが使いやすいと考えてよいかと思います。

山内　最後に、年齢からいっても、過活動膀胱が出てきやすいころのため、我々もどちらなのかと迷うときがけっこうあるのですが、両者が併発することもあるのでしょうね。

山西　前立腺肥大症の50～60％に過活動膀胱を併発している、または前立腺肥大症そのものが過活動膀胱の原因になっていると考えられています。α_1遮断薬やPDE５阻害薬は、だいたい50～60％の患者さんに単独で過活動膀胱に効果があると考えられています。最初にそういう薬を使っても効果がない場合には、過活動膀胱の治療薬、すなわち抗コリン薬とかβ_3作動薬などを併用していただく方法があります。このような併用療法は、さらに効果がよくなることが証明されています。

山内　併用もあり得るということで、原則的に迷った場合は前立腺肥大症のほうの治療を先行すると考えてよいのですね。

山西　それでよいかと思います。

山内　効果判定は、自覚症状でわかるということでしたが、おなじみのPSAというマーカーがあります。これの変化はどうなのでしょう。

山西　アボルブは前立腺を小さくす

るだけではなくて、PSAをほぼ半減させるという効果がありますが、α_1遮断薬、PDE５阻害薬に関してはそういう作用はありませんので、基本的にはPSAは変わらないと思っていただいてよいと思います。

山内　アボルブを最後に併用していくやり方はなされるのでしょうか。

山西　大きい前立腺の場合ですね。私たちは体積を測りますので、体積が30cc以上といった大きい前立腺で、最初にまずα_1遮断薬、PDE５阻害薬を使った上で、効果がないと判断された場合には併用する方法を取ります。

山内　その場合、切り替えよりも併用でということですね。

山西　作用機序が全く違いますので、併用のほうがよいと考えています。

山内　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅰ）

脳卒中対策の現状と危険因子

湘南慶育病院院長
鈴　木　則　宏
（聞き手　中村治雄）

中村　鈴木先生に企画いただいた脳卒中対策のシリーズが始まりますが、31本という長丁場です。将来の問題はまた後ほどにして、今回は現状と、主として危険因子のお話をいただければと思います。

まず脳卒中の死亡率は下がっていると承っておりますが、罹病率はどうなのでしょうか。

鈴木　1980年ぐらいまではわが国の死亡の原因疾患の第１位でしたが、次第に下がってきています。その理由は、治療法がよくなったり、予防がされてきたということがあり、現在は死亡率第４位となっています。では脳卒中は減ってきたのかというと、脳卒中で死亡する方は少なくなっていますが、残念ながら脳卒中の発症数は減っておらず、逆に増えているのが現状です。

中村　病型も変わりつつあるのですか。

鈴木　そうなのです。40年、50年ぐらい前、脳出血はわが国で一番多い脳卒中でしたが、その後、脳出血は減ってきました。それに対して、血管が詰まる型の脳卒中、脳梗塞が徐々に増えてきたというのが最近の動向です。脳梗塞もかつては高血圧が背景にあったラクナ梗塞、すなわち直径1.5㎝ぐらいの小さな梗塞が多発するものがとても多かったのです。しかし、それが高血圧の治療法などがよくなってきたために減ってきました。それに次いで今度は食生活の欧米化に伴って、高脂血症等、動脈硬化が著しくなり、ラクナ梗塞に代わってアテローム血栓性脳梗塞という病型の脳梗塞が増えてきました。

アテローム血栓症がある程度、内服治療や食生活の改善により、少なくなってきつつあるところに、今度は全く別の病型である心臓から血の塊、血栓が流れ出して脳に詰まるという、心原性脳塞栓症という第３の脳梗塞が増加してきています。これは加齢とともに心房細動という不整脈が増えるため、合併症としての脳梗塞として増えてきました。今はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、この

３つが三つどもえのようなかたちになって、むしろ最後の心原性脳塞栓症が急激に増えてきているのが現状です。

中村　そのような推移をたどっているのは対策が進んできたということもあるかと思います。そうなると、お聞きしたいのが危険因子です。

鈴木　かつても現在も同じなのですが、脳卒中の最も大きな危険因子は高血圧症といわれています。これは理論的にも、それから大規模な降圧薬の臨床試験においても、ほぼ100％証明されていることですが、血圧が高い状態を放置しておくと、出血にしろ、脳梗塞にしろ、どちらも起こり得ることが明らかになっています。したがって、高血圧症があるようであればまず高血圧を是正することになります。しかも、現在は、安全性の高い降圧薬が使用可能ですので、そういう意味ではかなり危険因子としての高血圧は是正されていく期待が持てるのではないかと思っています。

中村　最近、日本高血圧学会では目標を130/80㎜Hgとされています。先生は幾つぐらいから下げていくような指導をされますか。

鈴木　私は脳神経内科医ですので、発症した後の患者さんを診ることが多く、しかも発症した後、外来で再発予防の治療をすることが多いので、全く健康な方に脳梗塞あるいは脳出血が発症してしまった経験があまりないのですが、少なくとも二次予防、再発予防に関しては、140/90㎜Hg、あるいは厳密には130/85㎜Hgぐらいを目指すことが多いですね。

中村　その次ぐらいになるのは。

鈴木　その次は糖尿病です。糖尿病も確かに血管の動脈硬化の因子ですので、脳卒中の危険因子としては大きなエビデンスがあるように思われるのですが、意外に少ないのです。ただ、高血糖が長い間続いていたり、合併症として血管の変化があるので、これは危険因子としては無視できません。あれば是正すべきです。

次は、脂質異常症です。特に高LDLコレステロール血症はまさにアテローム血栓性脳梗塞の大きな原因です。これがあればもちろん是正しておくにこしたことはないのですが、これも意外にエビデンスとしては少ないのです。

中村　薬物などではあるようですね。

鈴木　そうですね。ただ、高血圧のようにいろいろな多種の大規模臨床試験で証明されるところまではいっていないのが現状です。

あとは、たばことか、アルコールなどがありますが、これもまだ不完全なエビデンスで、危険因子であるとはっきり言い切るのはなかなか難しいように思います。

もう一つ危険因子としてエビデンスのはっきりしているのは、心臓からの血栓の原因となる心房細動です。これ

はとても大きな危険因子です。かつてはあまり注目されていませんでしたが、わが国の人口構成の高齢化に伴って罹病率が上昇し無視できない危険因子になっています。心房細動を治療すること自体は循環器内科医の本領だと思うのですが、なかなか完全に止めるというのは難しいということになると、やはり二次的な被害を最小限に抑える抗凝固療法などが必要になってくると思います。

中村　確かに加齢に伴って心房細動は増えるのですが、普通、何ともないのに、あるとき一過性に起こる。それもいけないのですね。

鈴木　発作性の心房細動という病態があります。入院患者さんで発症した脳梗塞が一体どの病型か議論になるのですが、危険因子である高血圧もない、あるいは脂質異常症もない、さらに心臓のほうも不整脈が少なくとも入院後見つからない、という例があります。ところが、注意深く観察していくと、入院後に一過性に心房細動が出現する「発作性心房細動」という病態があり、これも危険因子になります。

中村　その他、何かお気づきのところはありますか。運動などはいかがでしょう。

鈴木　運動不足というのは二次的になるのでしょうかね。運動はすべての危険因子に影響を及ぼす、交絡因子になるのだと思うのですが、体を動かして代謝を活性化させるのは今申し上げた危険因子すべてに対して抑制をかける可能性がありますので、やはり運動は推奨されると思います。

中村　それも程度がありますか。

鈴木　そうですね。それから年齢もありますね。若い方には有酸素運動でたくさん活発な運動をして、なるべく肥満の傾向、いわゆるメタボリックシンドロームにならないような運動を推奨するのが普通ですが、年を召された後はそんなに過度に負担のかかる運動は逆に心臓にダメージを与えるので、散歩とか、極力歩いていただくとか、無理のないかたちの運動を推奨しているのが現状だと思います。

中村　これからのシリーズで、二次予防は後半で出てきますが、一次予防としてはまず高血圧にしっかり対策を取る。糖尿病、高脂血症、あとは心房細動、その辺がリスクとして重要であると。

鈴木　早めに心房細動を見つけておくことが大事ですね。

中村　実際に私ども、患者さんから、ある朝、急に血圧が170㎜Hgから180㎜Hgに上がった、どうしようかと電話がかかってくるときがあるのですが、先生はそういう経験はありますか。

鈴木　おそらくその患者さんの血圧上昇の前の生活で何か特別な行動あるいは心理的な動揺があったのではないかと思います。あわてずに、急に薬を

増やしたりするのはよくないので、まず様子を見ていただく。症状があれば別ですが。降圧薬の治療を通常に進めることが私のいつもの方針です。

中村　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅰ）

脳卒中の病型分類と各病態

東京都済生会中央病院院長
高　木　　誠
（聞き手　大西　真）

大西　高木先生、脳卒中の病型分類とそれぞれの病態についてうかがいたいと思います。

脳卒中はどういった分類になっているかということから教えていただけますか。

高木　脳卒中の分類にはいろいろありますが、まずは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血という３つの病型に分類するのが一般的だと思います。

大西　脳梗塞が増えてきて、出血は少しずつ減ってきていると考えていいのでしょうか。

高木　そのとおりです。かつては脳出血が一番日本で多かったのですが、今はだいたい７割が脳梗塞、２～２割５分ぐらいが脳出血で、残り５％ぐらいがクモ膜下出血かと思います。

大西　脳出血の場合は、死亡や要介護になるケースなど、けっこう重篤になることもあるのですね。

高木　一番死亡率が高いのはクモ膜下出血で、次が脳出血です。

大西　クモ膜下出血もMRIで脳動脈瘤が見つかるようになっていると思うのですが、疾患としては少し増えているのですか。

高木　クモ膜下出血の頻度そのものはそんなに変わっていないと思います。

大西　脳梗塞の病型分類について教えていただけますか。

高木　脳梗塞の病型分類もいろいろなところから提唱されていますが、多くはNINDSという分類。これはアメリカのNIHの脳卒中に関する研究機関から提唱されています。

それからもう一つ、これもアメリカで提唱されているTOAST分類。この２つの分類がよく使われています。似ているのですが、この２つを合わせたようなかたちで、今、脳梗塞としては５つぐらいに分けられています。

主要な病型はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、この３つに分けられますが、そのほかにこの３つに当てはまらない、その他の原因による脳梗塞と、もう一つが原因がはっきりとしない、原因不明の脳梗

塞の、５つに分けることが最近は多いと思います。

大西　アテローム血栓性脳梗塞に関しては、病態はどのように考えたらよいでしょうか。

高木　これは心臓の冠動脈や末梢動脈等の疾患と同じように、アテローム硬化をベースにしていて、それに血栓症が加わることによって起こる脳梗塞です。特に脳に関しては頸動脈や中大脳動脈、主幹動脈といっていますが太い動脈に起こるアテローム硬化を基盤にしたものです。

大西　これも増えていると考えてよいでしょうか。

高木　日本人は穿通枝の病変がかつては多かったのですが、今はアテローム硬化が増えてきています。

大西　動脈硬化の管理をしっかりしなくてはいけないのですね。

高木　そういうことですね。

大西　次のラクナ梗塞の病態はどのように考えたらよいでしょうか。

高木　これはもともと日本人に多い脳梗塞のタイプです。高血圧をベースにしていることが多いのですが、脳の中の細い動脈、穿通枝といっていますが、この穿通枝が閉塞することによって起こるものです。動脈硬化といっても、主に高血圧性の病変が多いといわれています。この病変は、詰まるとラクナ梗塞になるのですが、切れると脳出血になるという、もともと高血圧が多い日本人に多い病型です。

大西　心原性は、心房細動とかそういったことがベースですね。

高木　そうです。これは心臓に原因があって、心臓の中にできる血栓が脳に流れてきて詰まる。やはり心房細動が原因となることが圧倒的に多いと思います。

大西　やはり増えているような気もするのですが、いかがですか。

高木　結局、最近の統計を見ると、この３つの主要な病型がだいたい３分の１ずつぐらいになっているようです。かつてはラクナ梗塞が半分以上を占めたのですが、アテローム血栓性脳梗塞、心原性が増えてきて、だいたい３分の１ずつぐらいです。

大西　そのほかの原因としてはどのようなものがあるのでしょうか。

高木　特殊な原因として、脳梗塞を起こすもので有名なものの一つは脳動脈解離です。これも日本人に多くて、特に椎骨動脈の解離が比較的若い、30代、40代ぐらいで起きるものです。もう一つは、これもやはり日本で見つかった日本人に多い、もやもや病です。これは小児から起こるのですが、よく原因がわかっていません。脳の太い動脈が詰まる病気です。

大西　椎骨動脈の解離は、何か原因というか、きっかけは知られているのでしょうか。

高木　これがよくわからないのです。

ただ、中には解離を起こす前にカイロプラクティックとか、首の急激な回転や運動がきっかけになって起こることがあります。

大西　原因不明の脳梗塞もあると聞いているのですが。

高木　これが最近、意外に注目されています。脳梗塞全体で見ると２割とか３割ぐらい、今お話ししたものに当てはまらない、よく原因がわからないものがあって、潜因性の脳梗塞といっています。ただ、最近はよく原因がわからない脳梗塞といっても、脳梗塞のタイプからいうと、ほとんどが塞栓症ではないかということで、「塞栓源不明の塞栓性脳卒中」、略してESUSといっているのですが、これが我々の領域では今注目されています。

大西　どこかからとんでくるのですか。

高木　一番多いのは見つかっていない潜因性の心房細動があって、長くモニターしていると見つかるとか、あとは卵円孔の開存によって、いわゆる奇異性脳塞栓症といって、静脈側の血栓が右左シャントを介して脳に詰まるようなものがあるといわれています。

大西　次に脳出血の病型分類についてうかがいたいのですが、やはりこれは高血圧が圧倒的に大きな要因ですね。

高木　脳出血は非常にはっきりしていまして、ほとんどが高血圧性の脳出血で、先ほどお話ししたように日本人に多いです。ただ、最近はそれ以外の脳出血としてアミロイド血管症があげられます。高齢者が非常に増えてきていることもあって、アミロイドが脳の血管に沈着して血管が弱くなって切れやすくなり、特に高齢者で認知症を合併しているような方の脳出血として最近増えてきています。

大西　診断はどうやってつけるのでしょうか。

高木　間接的な診断しかできないのです。脳表に近いところに出血を繰り返しやすいことが一つの特徴です。また微小出血というのですが、最近MRIではっきり出血を起こしていないところでも血管から少し血液が漏れているようなものが見つかるのです。そういうものの分布の状態などによって臨床的には疑いますが、もちろん最終的には病理を見ないとわからないです。

大西　あと脳動静脈奇形、これは生まれつきのものですか。

高木　これは先天的なもので、やはり若い方の脳出血の原因になるということで、ある一定の頻度はあります。

大西　次にクモ膜下出血の病型に関して教えていただけますか。

高木　クモ膜下出血も、ほとんどが脳動脈瘤の破裂によるものです。もともと脳の血管に弱い部位があって、そこがだんだん膨らんできて動脈瘤をつくって、中年以降に破れる。そういう血管壁の弱い体質は遺伝的なこともけ

っこう多いのです。

大西　後天的な原因は少しあるのでしょうか、リスクファクターみたいなものは。

高木　脳動脈瘤のリスクファクターとして知られているのは高血圧と喫煙です。若い人でクモ膜下出血がけっこう起こるのですが、やはり喫煙者がわりと多いので、特にクモ膜下出血や脳動脈瘤の家族歴のある方は気をつけないといけないですね。

大西　たまたま見つかることが多いと思うのですが、どれぐらいの大きさだったら気をつけなければいけないのでしょうか。

高木　大きさと破れるリスクというのは関係していて、一つの基準は６㎜とか７㎜といわれています。それ以上になると何らかの治療を考えたほうがいいと思います。

大西　そのほかの原因によるクモ膜下出血はありますか。

高木　すでに出ましたが、一つは脳動脈解離です。脳動脈解離は、先ほど脳梗塞の原因としてお話ししたのですが、血管が詰まる場合と、解離腔が外膜のほうに破れてクモ膜下出血になる場合もあるのです。ですから、非常に病態が難しくて、治療も難しい。やはり日本人に、比較的若い人に多いということで、問題になる脳卒中です。

もう一つは脳動静脈奇形で、これは脳の中に出血する脳出血がメインですが、脳表に近いところにできることや、出血した場合、クモ膜下出血も合併することが多いです。

大西　抗血栓薬を使っている方が多いということですが、何か気をつけるようなことはあるのでしょうか。

高木　最近、脳出血は抗血栓薬をのんでいる人に多く見られるので、特に抗血栓薬をのんでいる場合は血圧をきちんと管理しないと出血の誘因になります。

大西　血圧の基準もだいぶ厳しくなってきたようですね。

高木　厳しくなってきました。

大西　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅰ）

脳卒中急性期の診察

東京都済生会中央病院副院長
星　野　晴　彦
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　脳卒中急性期の診察関連のお話をうかがいます。

脳卒中患者さんを診察をしていく上で、先生はどういった点が重要と思われていますか。

星野　まずは脳卒中かどうかだと思うのですが、今回はその先の話題にしたいと思います。我々急性期の病院だと、いかにスムーズに的確な脳卒中の治療を行うかが一番問題です。普通の診察だと、問診して、診察して、検査してと順番にやっていくのですが、実際の現場では、例えば脳梗塞などだとt-PA（血栓溶解療法）をいかに早く打つか、あるいは血管内治療にいかに早く持っていくかを考えると、来た時点でできるだけ早く検査を始めながら診察していくことが大事だと思います。

ただ、やはり問診は大切で、例えば脳卒中の場合には発症時間を特定しないと、治療の適応があるかどうか。特に、t-PAは4.5時間以内になっているので、何時に発症したか、あるいは何時まで元気だったかは必ず聞かなくてはいけません。また、脳卒中を起こす場合にはいろいろな内科的な病気が潜んでいる可能性があるので、どのような病気を持っていたか、どのような薬を飲んでいたかは必ず聞いておかなければいけないと思います。

齊藤　まずは問診が重要、さらに時間が非常に重要だということですね。

星野　そうですね。

齊藤　脳卒中と思われるような患者さんであっても、内科的な病気とのかかわりがあって、診察もそれらを含めて迅速に行うということでしょうか。

星野　だいたい脳卒中は急性発症で、しかも重症な場合もありますから、まずバイタルですね。バイタルがしっかりしていることは絶対大事なので、これはどんな救急でもそうだと思います。そこはとりあえずクリアしたとしても、例えば今、脳梗塞で急性発症するもので多いものの一つは心原性脳塞栓症なのですが、そのベースで一番多いのは心房細動という不整脈ですから、診察してみて脈が乱れているかどうか。も

ちろん、心電図をつければすぐにわかりますが、そういうものも大事です。それからt-PAを打つときに一番気をつけなくてはいけないのは大動脈解離です。そういった内科的な病気で脳梗塞を起こすことがあるので、全身の診察はすべきことをきちんとしないといけないと思います。

大動脈解離だと、脳梗塞にしてはやけに血圧が低いし、それから両腕の血圧を測ってみると左右差があったりとか、もちろん本人が胸痛みたいなものをその前に訴えていればわかりますが、重症の場合には訴えられないこともあるので、全身を見ることは大事だと思います。

それから、心房細動だと、脳塞栓を起こすだけではなくて、例えば脚とか、上腸間膜動脈に一緒に塞栓を起こした人もいました。そういった全身に塞栓を起こしていることもあるので、さわれる脈は全部さわれと研修医には話しています。

齊藤　頭のみに集中しないで、全身を見るということですね。

星野　バイタルで例えば体温が高くて、つまり、発熱していて、心雑音があったりすると、これは心内膜炎ということになります。それで脳梗塞を起こしているわけですから、ほかの病気で起こっていることも常に考えておかなくてはいけないと思います。

齊藤　そういったものを考えつつ、とにかく迅速に進めていくということですね。

星野　特に脳梗塞の場合には、先ほどからもお話ししていますように、原則として4.5時間以内でなければt-PAは経静脈的に投与できません。最近は血管内治療でもう少し長く、適応はだんだん延びてきていますが、t-PAは4.5時間が一応原則です。そういう意味でいうと早く来ていただきたいし、着いてからは早く診療を進めて治療まで持っていかなくてはいけないと思います。

齊藤　画像はどうなりますか。

星野　今は脳卒中の救急を行っているような病院はCTとかMRIとかはすぐに撮れると思うのですが、実際の現場だと一番問題なのは血液の検体検査に一番時間がかかることです。来たらまず血液検体検査をばっと出しておいて、それからいろいろ診察しながら、あるいは問診しながら画像検査を行うのです。CTを撮れば、脳出血はすぐ否定できます。早くCTを撮って、施設によってはそこで造影し、CT angioで血管まで見て、t-PAあるいは血管内治療にいくという病院もあれば、MRIで拡散強調画像が撮れると、現在、脳梗塞になりつつある領域が見えるので、MRIの拡散強調画像、MRAで血管を見て治療を進めていくやり方をしているところもあると思います。施設で多少やり方の違いはありますが、考えているのは１分でも早く治療を始めたい

ということです。

齊藤　そうしますと、t-PAを４時間半以内にまず行うということですが、血管内治療のお話も出てきました。これはどんなことをやるのですか。

星野　血管内治療は、昔から行っている診断用の血管造影と同じ方法で、動脈を刺してカテーテルを上げていくのです。

齊藤　脚の動脈からいくのですか。

星野　手からやる場合もあります。頭蓋内のかなり細いところまでカテーテルを上げて、心臓で使うステントと同じ名前がついていますが、網々のステントを広げて、そこに血栓を絡めていくようなかたちで引き抜いていくのです。これだと、4.5時間を超えていても、かなり太い血管が詰まっていても、組織としてまだ死に切っていない状態で来てくれれば、症例によっては、24時間まで治療できることがわかってきています。血管内治療ができるような施設で脳梗塞の治療を受けたほうがいいということになってきています。

齊藤　t-PAと血管内治療の関係は、どう考えられているのですか。

星野　今のところ、4.5時間以内にt-PAが打てる状態のときにはt-PAを打って、それから血管内治療を行う。実際には最初の診断をした時点で、この人は太い血管が詰まっているから血管内治療が必要そうだと思うと、t-PAを打ちながら血管内治療の準備を、あるいは実際に穿刺を始めていくかたちで、どんどん重なるようにして治療をしていきます。

齊藤　太い血管というと、内頸動脈ということでしょうか。

星野　内頸動脈の本幹とか、中大脳動脈の分岐したところだと、詰まった血栓がかなり大きいので、なかなかt-PAだと溶けないのです。そういう意味で、機械的に引き抜くことが必要になります。

齊藤　t-PAを注射できる資格などは何かあるのですか。

星野　日本脳卒中学会が行っている講習会がありますので、それを受講していただければ原則としてt-PAを打つことはできます。ただ、専門医がそばにいたほうがもちろんいいし、出血のリスクがあるので、脳外科とのタイアップ、何かあったときは脳外科の医師にすぐ連絡ができるとか来てもらえるとか、そういった体制づくりが絶対必要でしょうね。

齊藤　血管内治療はかなり専門性が高いということですか。

星野　血管内治療は、血管内治療の専門医でないとできないので、全国で千何百人ぐらいしかいません。専門医がいて治療できる施設で、脳卒中、特に大きな血管の脳梗塞の人はそこで治療してもらうことが大事だろうと思います。

齊藤　いかにうまく治療医を利用し

ていくかが重要になってくるのですね。

星野　どこの施設に専門医が今いて、その施設が今できるかどうかという情報が常にわかるようなシステムになっていけばいいですね。

齊藤　ただ、治療医が少ないとなると、毎晩、病院にいてもらうのもたいへんです。何か工夫があるのですか。

星野　今、スマホを使って画像を直接送れるようなシステムができてきているので、そういったものをうまく使えば、専門医が必ずしも目の前にいなくても、いろいろなアドバイスを受けたり、治療方針を決めたりすることができるようになってきています。

齊藤　専門医が家にいても、送った画像で見てくれるということですね。

星野　そうですね。スマホであればできますし、もちろんパソコン上でもできないことはない。ただ、いろいろなセキュリティの問題があるので、それをうまくクリアしないといけないでしょうね。

齊藤　必要があれば病院に来てもらって治療を行う。

星野　そうです。

齊藤　脳卒中にはユニットがあるということですが。

星野　脳卒中はストロークユニット、脳卒中専門の病棟で、専門のチーム、看護師さんやPT、OT、あるいはソーシャルワーカーとか、そういったようなチームで治療していくと、t-PAなどの専門的治療を受けることができ、臨床的な転帰がよりよくなることがわかっています。そのような専門の病棟があることが重要だと思います。今、保険上で加算が取れるSCUというストローク・ケア・ユニットもありますが、それだと24時間、必ず専門医がいますので、そういう施設だと治療は非常にうまくいくと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅰ）

脳卒中急性期の検査

東京都済生会中央病院脳神経内科医長
大　木　宏　一
（聞き手　大西　真）

大西　大木先生、脳卒中急性期の検査についていろいろうかがいたいと思います。

検査の前に理学的な所見が非常に重要だと思いますが、そのあたりから教えていただけますか。

大木　最近は画像検査が発達はしていますが、身体所見、神経学的所見が重要ということは誰しも認める点だと思います。神経学的所見は、神経内科、また脳外科の専門医でないと難しいという印象もあるかと思いますが、例えば通常の身体所見であっても、血圧や心雑音（心雑音に発熱が伴えば感染性心内膜炎による脳梗塞の可能性もあります）、そして頸動脈の雑音や上肢の血圧の左右差（大動脈解離があるかの鑑別）等も、脳卒中、脳梗塞の診断に非常に重要なところだと思います。

大西　神経所見では特にどういう点に着目したらいいですか。

大木　いわゆる神経変性疾患で見るような細かい筋力よりも、大まかに上肢、下肢、顔面のどこに麻痺があるか、また感覚についても同様です。その他、目は口ほどに物を言うといいますが、眼位（目の向き）も重要ですね。もちろん正中であればいいのですが、両眼とも片側を向いている共同偏倚や、病巣をにらむように下を見るような目があれば視床の病変を疑います。また眼振の有無も重要です。これらの点は、神経学的な知識がなくても、一見して、少し目の位置がおかしいなとわかると思いますので、専門医でなくてもわかりやすい有用な所見になると思います。

大西　一般的な血液検査では、特にどういう点に気をつけたらいいですか。

大木　頭部CT、MRIの前に一般的な採血を行うことは重要です。その中でも特に低血糖は、見逃すと時間とともに状態が悪化していきますので、最初に（通常採血でも簡易血糖でもいいと思います）血糖値を調べることが肝要です。片麻痺や、先ほど申した眼球偏倚は、頭の疾患ではなく低血糖でも起こり得るので、必ず除外することが必要です。その他一般採血にて、電解

質異常による意識障害等を除外することも重要だと思います。

大西　次に画像診断ですが、やはりまず頭部CTが重要になるのでしょうか。

大木　MRIはどの施設でも24時間撮れるとは限りませんが、やはりどこの病院でも「CTが第一選択」は当てはまると思います。CTで一番わかるのは出血性病変であり、例えば普通の脳内出血であれば、その場所の同定および血腫量が推定でき、手術適応を考える意味でも重要になります。そのほか、もちろんクモ膜下出血においても、その診断と、血腫の位置からの動脈瘤部位の推定（ある程度血腫の偏りがあれば推定可能）に有用であり、CTは出血性脳卒中の診断には非常に重要かと思います。

そのほか、脳梗塞（虚血性脳卒中）に関しても、CTが全く役に立たないかというと、そうではなくて、虚血性変化が強い場合であれば、early CT sign（虚血早期を示す所見で以下の４つ、①hyperdense MCA：中大脳動脈（MCA）に血栓があれば高吸収（白く）に見えるという所見、②レンズ核境界の不明瞭化：レンズ核は非常に側副血行路が弱い場所なので虚血変化を受けやすく、虚血により同部位の境界が不明瞭化する所見、③皮髄境界の不明瞭化、④脳溝の消失）を虚血早期に認める場合もあります。

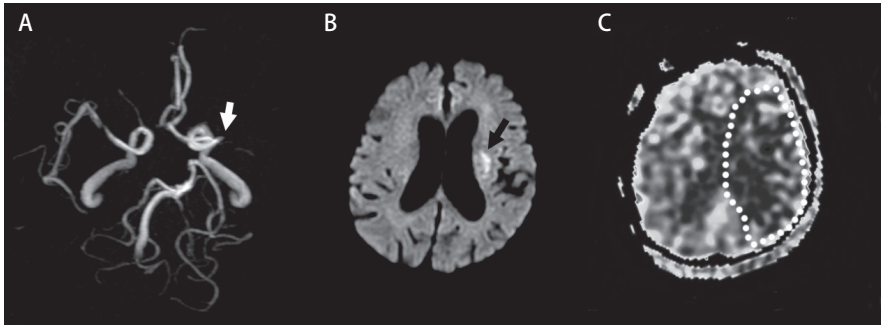
大西　次に、MRIの意義はどのあたりにあると考えたらよいでしょうか。

大木　これは出血性脳卒中ではなく、虚血性脳卒中（脳梗塞）の検出に非常に強い検査です。またMRIも何でも撮ればいいかというと、その中でどのような撮り方をするかも非常に重要です。脳梗塞の急性期であれば拡散強調画像（DWI）で早期の虚血性の変化を見ることが重要です。ただし、この撮影条件で気をつけなければいけないのは、脳幹梗塞は発症早期だと拡散強調画像でも所見がないこともあるということです。したがって、脳幹を疑うような身体所見（例えばめまいや小脳の症状）があるもののDWIを撮っても陰性な場合には、脳梗塞を完全に否定するわけではなくて、経過を見るための入院をさせることが必要かと思います。

また一般的には、拡散強調画像で信号変化がある場合には、不可逆性変化ととらえられますが、その中に実は可逆性の場所が含まれている場合もあります。これは治療とも絡みますが、血栓溶解療法等を行う場合に、拡散強調画像で異常が出たからもう手遅れと考えるのではなくて、患者さんの状況に応じて積極的な治療を検討することも考えなくてはいけないと思います（**図**）。

そのほか、必ず撮らなくてはいけないのはMRA（MR angiography）で、血管の情報です（**図**）。血管に狭窄または閉塞があるか。また、血管内治療の

図　脳梗塞症例頭部MRI画像



MRA（A）では左中大脳動脈起始部に閉塞を認める（白矢印）。拡散強調画像（DWI：B）では、左放線冠部分にわずかに高信号（急性期梗塞巣）を認めるのみであるが（黒矢印）、Arterial Spin Labeling（ASL）画像（C）では、左中大脳動脈領域に広範な血流低下（通常はカラーで表示、本図では破線内）を認める。本症例では、虚血に陥っている領域と、すでに梗塞に至っている領域に差異があり、血流再開による救済可能な範囲が大きいと判断し、血栓回収療法を施行した。

適応があるかどうかもそれで判断することが多いと思います。

そのほか、FLAIR画像、これは陳旧性の病巣も認められますが、この画像を見て、深部白質に虚血性病巣が多ければ脳小血管病、またはラクナ梗塞の素因があることを疑う等の使い方もできると思います。

最近は、T２*画像、またはSWI等の出血性の病変を検出できる方法もあります。この撮像法は、過去に症状を起こさないような微小脳出血があったかどうかの検討、または出血性梗塞の早期検出などに有用と思います。

MRIで話が長くなって申し訳ないのですが、ASL（Arterial spin labeling）画像（**図**）、これは造影剤を用いなくても、脳血流の灌流（血流の状態が低いか、低くないか）を評価できる方法ですが、これは血栓溶解療法を行う上で、不可逆的な虚血に陥っていない、治療によって救える組織があるかどうかを評価する上で非常に重要な情報となります。

もう一点、アジア人に多い疾患で椎骨動脈解離がありますが、解離により内腔が狭くなればMRAで信号は弱く描出されますが、外側に膨らむような瘤形成がある場合には、血管外径の形がわかるBPASという撮像方法を追加する場合もあります。

MRIは非常に重要ですが、15～20分ぐらいかかりますので、体動が激しい場合には施行が困難となります。また

ペースメーカーや植え込み型の除細動器が入っている場合にも施行が不可能、ということがMRIの弱点だと思います。

大西　CTで、CT angiographyや、造影剤を用いるなど、いろいろな検査があると思いますが、そのあたりについて教えていただけますか。

大木　MR angiographyよりも、造影剤を用いるCT angiographyのほうが非常に細かな形態学的評価ができるのですが、造影剤を使うにあたって本人の同意が必要になります。脳卒中の患者さんは意識が悪いこともありますので、造影剤の同意書を得なくとも施行可能なMRI（MRA）をまずは見て、後日、またはその場で必要があれば、さらにCT angiographyを加えるのが実状かと思います。

大西　臨床の現場でCTをまずやるか、MRIをまずやるか、いろいろあるかと思いますが、そのあたりはどのように判断したらいいでしょうか。

大木　施設ごとに変わると思いますが、CT firstというのが一般的だったのが、最近はt-PAを4.5時間以内に施行することが重要となっており、MRIが撮れる施設ではMR firstに移ってきたところもあります。さらに、そのまた先を行って、結局、血管内治療もt-PAも早く行えば行うほど予後がいいので、時間が15～20分かかるMRIを撮らずに、まずはCTを撮って、出血性変化がなく虚血性脳卒中を疑えば、次に血管造影検査を行い、その結果で閉塞血管があれば、直接治療に移行するような、むしろもっとアグレッシブな施設で、CTだけしか撮らないところもあるかと思います。

大西　あとは、そのほかの検査で重要なものがあれば教えていただけますか。

大木　最初にお話ししたように、大動脈解離は、時々脳卒中（脳梗塞）の原因にもなりますので、身体所見とともに、胸部レントゲンで明らかな縦隔の拡大がないかどうかを確認することは（なかなか、その後胸部CTまで撮って、本当に大動脈解離を鑑別するかどうか判断するのは難しいですが）、重要かと思います。

あと、一応採血項目にD-dimerも必ず入れるようにして、それで大動脈解離のスクリーニングを行うかたちにしています。

そのほか、心原性の脳塞栓症は脳梗塞の1/3程度を占めますので、心臓を評価する心エコーは（なかなか救急外来でできる施設、または医師がいるかどうかという面もありますが）、非常に有効です。またそれとともに頸動脈のエコーも救急外来で施行できればある程度の病型の診断（例えば頸動脈の起始部に狭窄や閉塞があればアテローム血栓性）、にも使えますし、大動脈解離が頸動脈に進展している場合にも、頸動脈エコーが早期にできれば、診断

の上で非常に重要なツールになると思います。

あと、先ほどもお話ししましたように、脳血管造影、これはもちろん待機的にやる場合もありますが、血管内治療ができる症例については、診断目的の脳血管造影を行い、それで必要があれば治療にそのまま進むという方法もあるかと思います。

大西　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅰ）

脳梗塞急性期の診断と治療
(1) アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞

慶應義塾大学神経内科専任講師
伊　澤　良　兼
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　アテローム血栓性脳梗塞、それからラクナ梗塞についてうかがいたいと思います。

まず、これはどういったものなのでしょうか。

伊澤　脳梗塞の中で、アテローム性は非常に多いタイプになるかと思いますが、それぞれ特徴があります。アテローム血栓性の原因としては大血管、あるいは中等の血管が粥状の硬化を起こして、最終的に脳梗塞を起こすというタイプです。

ラクナ梗塞に関していえば、主に高血圧や糖尿病などが大きくかかわってきますが、こういうものの影響で穿通枝の動脈が動脈硬化や変性を起こして、最終的に閉塞していくものととらえてよいと思います。

齊藤　アテローム血栓性脳梗塞は、メカニズムが幾つかあるのでしょうか。

伊澤　アテローム血栓性と一言で申し上げましても、このメカニズムはいろいろあります。例えば動脈硬化を起こしたプラークの部分から血栓が生じたものがはがれて下流に流れて詰まっていく、これは動脈原性塞栓あるいはA to A embolismと言います。こういうものが一般的かと思いますし、あるいはプラークがある局所に血栓が生じてそのまま閉塞してしまう、局所での血栓性閉塞もあるかと思います。

また、頸動脈が非常に高度な狭窄を呈してきますと、その下流の血流が減少することにより、全身の血圧が下がったときに脳梗塞を起こす、いわゆる血行力学性の梗塞というものもあります。

あと、一番注意が必要になってくるのがいわゆるBAD、分枝アテローム性病変です。これは入院後にいろいろな治療を行っていても、徐々に進行してしまう治療が困難なタイプになります。

齊藤　動脈原性塞栓が起こりやすい場所があるのでしょうか。

伊澤　動脈原性塞栓で、一番多いパターンはおそらく頸動脈のプラークから血栓がはがれて下流に流れていくタ

イプかと思うのですが、この場合はいわゆる分水嶺領域というところに脳梗塞を起こしやすいと思います。分水嶺というのは、前大脳動脈、中大脳動脈、あるいは後大脳動脈の灌流領域の境界のことをいいますが、この部位は灌流圧が低下していることに加えまして、血管が非常に細いという構造になっているので塞栓が詰まりやすい。結果的にその部分に塞栓性梗塞を起こすと考えられています。

齊藤　部位によって特定の症状が出てくるということですが、症状と部位は今お話にあったようなメカニズム的な関連はあるのでしょうか。

伊澤　例えば、アテローム性でいうと、先ほど申し上げた分水嶺領域の梗塞以外にも、皮質にも梗塞を起こします。それで閉塞した部位によって様々な症状を起こしてきますので、特異的な症状があるわけではありません。

一方、ラクナに関していえば、代表的なラクナ症候群として特定の症状の組み合わせがあります。例えば純粋な片側運動麻痺（pure motor hemiparesis）と呼ばれるものなら片麻痺だけが生じる。これは病変の部位としては、橋底部とか、内包の後脚に病変が起こっていると推測できるようになります。

ほかに多いラクナ梗塞のタイプとしては、失調性の片麻痺（ataxic hemiparesis）で、片麻痺と同側の失調を呈することになります。この場合だと、放線冠、橋底部、内包後脚、こういう部位が病変として疑われると思います。

齊藤　そういう病変があって、脳梗塞の疑いになるわけですが、診断としてはどのように進んでいくのでしょう。

伊澤　通常の臨床ですと、診断は、基本に戻って頭のCTの撮影からになるかと思います。それで出血がないかをきっちり確認した上で、急性期だとなかなかCTでは判断ができないことが多いことから、MRIの撮影になります。MRIの撮影の場合は、拡散強調画像（DWI）というものを撮影すると、高信号域になっている場所がわかるので、それで診断がつくと思います。

齊藤　これは時に血管も見ていくのでしょうか。

伊澤　おっしゃるとおりです。先ほど申し上げましたとおり、アテローム性の病変になると、頸動脈あるいは大動脈にも病変があることがあるので、その場合は頸動脈エコー、あるいは造影のCTを併用して血管に病変がないかを確認することになります。

齊藤　ということで診断がついた後は治療ですが、治療の流れとしてはどうなりますか。

伊澤　治療は、もちろん適応があればということになりますが、rt-PA血栓溶解療法を行うケースもありますし、最近では血管内治療ということで、血栓回収療法を行うこともあります。今回は、抗血小板薬とか、点滴の治療の

話をしていきたいと思います。いわゆるラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞は、いずれも点滴としてはエダラボンあるいはオザグレルを使っていくことが保険上可能になっています。また、アテローム血栓性に関していえば、発症48時間以内に限定されますが、アルガトロバンの点滴を行うことも可能となります。

齊藤　こういった薬は抗血小板薬になりますか。

伊澤　そうですね。心原性塞栓と異なり、いわゆる血小板にターゲットを置いた治療になるかと思います。

齊藤　ある一定期間、発症後から使うと、期間が決まっているのですね。

伊澤　そうですね。

齊藤　その後は今度は内服に移行しますか。

伊澤　実際は点滴、オザグレルはアスピリンと似た作用になりますが、アルガトロバンは抗凝固療法の一つ、抗トロンビン薬になります。急性期の治療を行う上で、抗血小板薬の内服を最初から併用して行うことも非常に多いかと思います。アスピリンとかクロピドグレルを単剤で治療することもありますし、最近のエビデンスですと、急性期、特に発症してから10日（長くて３週間）に限ってアスピリンとクロピドグレルを併用すると、より脳梗塞の再発率が減るという報告もあります。併用を積極的に行っていくことも多いのではないかと思います。

齊藤　これは大規模なスタディで、DAPTといいますか、それがよいということで、期間としては10日なのでしょうか。

伊澤　ご指摘のとおりで、まずは10日とお考えいただければと思います。例えばCHANCEというスタディ、あるいはPOINTというスタディがありますが、これはNIHSSが３以下とか、非常に軽症の患者さんを対象にしているものです。こういうスタディの結果に基づけば、併用の効果が確認されるのはだいたい10日程度と考えられています。21日以降に関しては、メタ解析の結果を見ますと、あまりベネフィットはないという報告もありますし、以前からいわれているのは、３カ月以上に限っていいますと、併用によって出血が増えるだけという報告もあります。やはり最初の10日が一つの目安かと思います。あとは、個々の症例において状況、症状の増悪などを見ながら期間を調整することになると思います。

齊藤　そういった大規模なスタディが近年出てきているのですね。脳梗塞は、脳卒中の中ではそれなりの頻度でいるのですね。

伊澤　おっしゃるとおりです。

齊藤　初期の対応の後に、一般の開業医に逆紹介のようなかたちもあり得ると思います。まとめると、今の治療の流れは、アテローム血栓性脳梗塞と

しては結局どういうことになりますか。

伊澤　アテローム血栓性脳梗塞は、先ほど点滴のお話をしたように、急性期はアルガトロバン、あるいはアスピリン、クロピドグレルの併用に始まり、その後は脂質の管理とか、血圧の管理も含めて治療を進めていきます。そして、だいたい10日前後を目安に抗血小板薬の内服１剤に絞っていって、その後は血圧の管理、脂質の管理も一緒に行っていくことになると思います。

齊藤　再梗塞の予防ですね。

伊澤　そうですね。

齊藤　ラクナ梗塞は何か違いがありますか。

伊澤　ラクナ梗塞も基本的には同じなのですが、オザグレルを急性期に使う、あるいはアスピリン、クロピドグレルも最初は併用もいいのですが、早めに単剤に切り替えていくのがいいかと思います。

齊藤　それから、発症24時間以内で、脳保護療法というのがあるのですか。

伊澤　これはエダラボンの点滴になりますが、ガイドライン上でも脳保護作用が期待される薬として推奨されています。腎機能低下などがないケースにおいては積極的に使ってもいいと思います。

齊藤　期間としてはどのぐらいになるのでしょうか。

伊澤　基本的には７～14日を目安にお使いいただくのがよいと思います。

齊藤　ということで、ある程度で落ち着きますと、急性期病院から別な病院のほうにかわっていって、最終的には実地医家に、ということでしょうか。

伊澤　おっしゃるとおりです。リハビリを早めに始めることが、神経機能予後を考えた場合、非常に重要ですし、リハビリで一段落した後は開業医にその後のフォローをお願いできればと思います。

齊藤　ありがとうございました。