不整脈源性右室心筋症

筑波大学医学医療系循環器不整脈学教授
野　上　昭　彦
（聞き手　池脇克則）

不整脈源性右室心筋症（Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy）を実地医家が早期発見するためのECG所見のとらえ方についてご教示ください。
＜新潟県開業医＞

池脇　不整脈源性右室心筋症、略してARVCですが、この名前が物語っているように、右室に何か異常、これは心筋が脂肪化し不整脈の原因になって心不全、そういう病気のようですが、調べてみますと、若い方の突然死の原因として考えるべき疾患なのですね。

野上　そうですね。若年者の原因不明の突然死の剖検記録を見てみますと、ある一定の確率でこの病気が出てくるという、私たちも気にしなくてはいけない疾患の一つだと思います。

池脇　しかも、突然死のきっかけが運動ということですから、不整脈を誘発するということですか。

野上　この病気自体の進行、それから不整脈の発生の両方に、カテコラミンが影響しているといわれている病気です。

池脇　改めてこのARVCというのはどういう病気なのか教えてください。

野上　ARVCというのは英語の略語ですけれども、まさしくそのとおりで、不整脈の原因となりうる右室の心筋症という病気です。これは形態的には右心室が拡大し、収縮機能が低下、そして右心室起源の重症心室性の不整脈が発症するという特徴的な心筋症です。

池脇　先ほど私が言いましたが、心筋が脂肪あるいは線維化していくのですね。

野上　そうですね。右心室から始まるのですが、心室筋内に脂肪が浸潤してきて、コラーゲン置換され、そこが線維化していく。そういった厄介な病気です。

池脇　なんで右室なのだろうと思うのですが、左室と右室というのは何か

発生学的に起源が違うということなのですか。

野上　この病気の原因としては、幾つかの遺伝子変異、遺伝子異常が発見されています。細胞間の接着をする遺伝子の阻害等や、カテコラミンの受容体に関係する遺伝子、そういったものが多分、右室のほうにより早く影響するということだと思います。

池脇　そういった脂肪あるいは線維化の進み方はどこから始まるかというと、いわゆる心外膜から始まっているのですね。

野上　そうです。それも非常に特徴的で、心臓の外側、右室の流出路、心尖部、三尖弁の近くの起部から始まっていくというのが特徴です。

池脇　そして内膜側に行って、最終的には貫通性の変化になる。

野上　そうです。

池脇　どの遺伝子異常なのかに関して、幾つかの代表的な遺伝子は確認されているのでしょうか。

野上　患者さん全員に遺伝子異常が見つかるわけではないのですが、一番多いのはデスモゾームという細胞接着に関与している遺伝子の異常。もう一つがカテコラミンに関係するリアノジン受容体遺伝子。それが明らかになっています。

池脇　この疾患は単一の遺伝子からではなくて、幾つかの遺伝子が絡み、それは患者さんによって多様性があるのですね。

野上　そうですね。

池脇　これは遺伝疾患で、遺伝様式は常染色体優性遺伝と聞きましたが。

野上　はい、見つかっている遺伝子異常の大多数はそうです。ただし、遺伝子異常を持っている方が全員発症するわけではありません。それから、形態学的に異常が発生していても、不整脈が全員出るわけでもありません。また、右心不全が出るタイミングもまちまちです。

池脇　同じ背景からでもいろいろな疾患の多様性があり、病気の進み方というのも様々なのですね。

野上　そうですね。

池脇　この質問では、心電図で早期に発見できないかということですが、どのような心電図異常をきたすのでしょうか。

野上　確かに洞調律の心電図が特徴的なのがこの病気の特徴です。まず前胸部誘導、右側、Ｖ１からＶ３誘導ぐらい、あるいはそれを超えてＶ４ということもありますが、非常に著明な陰性T波の出現、それがこの病気のわりと初期から現れる異常だと思います。

池脇　イプシロン波というのもどこかで見たのですが、どんな異常なのでしょう。

野上　これは心臓の右室心筋における伝導遅延電位です。それが体表面心電図のＶ１からＶ３ぐらいに出てくる

ことがあります。これも出てこない人もいるのですが、出てくると非常に特徴的な、具体的に言うとQRSの後ろ、終末部からT波の間ぐらいに、小さな電位がノッチ状に見られます。

池脇　一見すると、アーチファクトかと思うような感じの小さなノッチなのですね。

野上　イプシロン波を記録するには、心電図のノイズフィルターをオフにしないといけないのです。オフにしないと、それが消えてしまうので、ノイズフィルターをオフにして、なるべくノイズが入らないような状況で、静かに記録しますと、イプシロン波が撮れることもあるのですが、なかなか難しいかもしれません。

池脇　最初からその病気を想定して心電図を撮るのだったらわかりますが、一般的なところだとなかなか出てこないかもしれませんね。いずれにしても、胸部誘導の右側、Ｖ１からＶ３で今言われたような心電図異常があれば、この病気を考える一つの材料と言えるのですね。

野上　そうですね。

池脇　健診レベルで見つかったりもするのでしょうか。

野上　健診では多分右脚ブロックで指摘されることが多いかもしれません。ただ、ご存じのように、右脚ブロックは治療を要さないことがほとんどです。したがって右脚ブロックで紹介された患者さんは逆に心臓の超音波などをやってみると、先ほど述べました右室の拡大、右室の収縮異常、そういったものがわかりますので、それでスクリーニングができるかもしれません。

池脇　心臓疾患の診断では、超音波は必須なので、超音波はこの疾患でも診断的な有用性はあるということですが、例えば心電図のようなもの、あるいは心電図に関連した検査で、この診断に有用なものはあるのでしょうか。

野上　循環器を専門にしている病院でしかないと思うのですが、加算平均心電図という、非常に有用性が高い非侵襲的に取れる検査で、心拍数をだいたい300心拍ぐらい、QRSを同期させて加算します。そうしますと、先生が先ほどおっしゃったノイズはランダムに出ているので、300心拍も加算すると相殺されてしまうのです。ところが、微小な本物の電位は逆に加算されて大きくなるので、それがわかりやすくなる。イプシロン波をより見やすくする心電図です。

池脇　異常を見やすくするために加算するのですね。

野上　そうです。

池脇　ただ、これはできる施設が限られている。そうすると、画像診断としての心臓のエコー以外に何か画像診断はありますか。

野上　MRI、ないしは造影CTが非常に有用です。そういったモダリティ

を使うと、右室の拡大とともに収縮異常、特に小さな心室瘤的なものが右心室にあることがありますので、そういうものがよりはっきりわかります。

池脇　確定診断は心筋生検なのでしょうか。

野上　そうです。心筋生検の診断基準としては、取ってきた心筋の中で線維化に置換している、あるいは脂肪浸潤で正常な心筋が60％未満になっているのが一つの診断基準です。ただ、診断精度を上げるには右室の自由壁を取ったほうがいいというリコメンデーションがありますが、なかなか自由壁は取りにくいことがあるので問題です。

池脇　パーフォレーションを起こしてしまうと思うと、確実にそれを見られるかどうかは、そのときの生検でどこを取ったかにもよるというところですか。

野上　むしろ心筋生検は心室頻拍があった場合、ほかの疾患、例えばサルコイドーシスとか、ほかの疾患も含めて除外診断するのに必須な検査だと思います。

池脇　最後にうかがいたいのは治療ですが、そのターゲットは不整脈と心不全ということですね。

野上　そうです。不整脈、特に重症な心室頻拍、あるいは意識を失うような心室性不整脈があった場合には、ICDの植え込みが必須になります。あと薬物としては、アミオダロン、ソタロールなどの３群の不整脈がいいようです。

池脇　βブロッカーはどうなのでしょう。

野上　カテコラミンが非常に関係していますので、運動制限とともに、βブロッカーの投与は非常に重要です。

池脇　そうはいっても、緩徐に進行してきて、ある時点から心不全という状況になったときの治療は、これもたいへんでしょうね。

野上　まず右心不全が出現するのですが、その場合は利尿薬が中心になります。

池脇　こういう疾患の患者さんは運動は制限しないといけないのですね。

野上　全く家から出てはいけないとか、そういった厳しい運動制限ではありません。競技スポーツ、特に長時間するようなスポーツはやめてもらったほうがいいかと思います。

池脇　ありがとうございました。

DASC-21およびDASC-8

東京都健康長寿医療センター研究所
自立促進と精神保健研究チーム研究部長
粟　田　主　一
（聞き手　山内俊一）

DASC-21およびDASC-８について、それぞれを用いるときの留意点、注意点などご教示ください。

＜広島県開業医＞

山内　今回は認知症アセスメントに関しての質問と理解していますが、認知症を定義するのは非常に難しいところもあると思います。長らくこれをどう客観化するかでいろいろご苦労された先生に、そのあたりのお話からまずお聞かせ願いたいと思います。

粟田　認知症は、何らかの脳の病的変化によって、以前は普通のレベルであった認知機能が障害されてしまい、そのために生活に支障が現れた状態を指します。要するに、脳の病的変化、認知機能障害、生活障害、この３つがそろった状態を認知症と呼ぶと定義されています。

山内　それをどう客観化するかの質問票、こういったものを非常に練りながら開発していかれたと思うのですが、今のお話ですと、その３つがトライアングルみたいなかたちで成り立っているのが現在の認識となりますね。

粟田　そうですね。

山内　DASC-21、DASC-８は先生が開発されたようなものですが、21、８というのは質問の数ですね。

粟田　そのとおりです。

山内　21と８の使い分けや、目的の違い、そういったことについて教えていただけますか。

粟田　そもそもDASC-21の21項目が最初ですが、これは地域の中で認知症に気がついて、総合的にアセスメントをして、本人、家族、専門職が情報を共有し、必要な社会支援を多職種で調整できるようにするためにつくったものです。認知症は何らかの脳の病的変化があって、認知機能障害があって、生活障害があるので、認知機能障害と

生活障害をある程度網羅的に簡単に評価できるようにしようとつくったのがこの21項目、DASC-21です。

それに対して８項目というのは、簡便な評価法ですが、2016年に日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会が高齢の糖尿病患者さんの血糖目標値を設定するために、３つのカテゴリーで目標値を決めました。このカテゴリーは認知機能と生活機能（ADL）で判定することになっているので、これを診察室で簡便に評価するための尺度が欲しいと、８項目のDASC-８をつくりました。

山内　かなり絞り込んだ、エッセンスという感じですね。

粟田　そういうことですね。

山内　いろいろな質問項目がありますが、これに関して、従来に比べて特に優れた点としては、どういったものが挙げられますか。

粟田　21項目は、認知機能に関連する９項目、それからADLは手段的ADLに関する６項目、基本的ADLに関する６項目があるのですが、最初の認知機能の９項目は記憶、見当識、問題解決能力、判断力で９項目になっていて、様々な認知症で、最も頻度の高い認知機能障害を評価できるようになっています。ADLに関しては、これも認知症の方によく見られる生活障害で、かつ手段的ADLと基本的ADLと両方評価しているので、認知症の重症度評価ができるようになっています。

山内　基本的には専門家がついて質問するのですね。

粟田　そうですね。これを使っていただくときには、認知症総合アセスメントについて勉強した方が、本人をよく知る家族などに質問しながら、客観的に評価していただくのが原則になっています。これを他者評価式と言います。ただ、今日では、ひとり暮らしの方がたくさんいらっしゃるので、ご家族がいらっしゃらない場合には本人とお話をしながら、かつ本人の生活の様子を見ながら評価しています。

山内　もちろん練られてつくられていると思うのですが、質問を受ける方は素人の方で、しかも緊張するでしょうから、正常に近いような方でもうまく答えられないことがあると思うのです。例えば、よくある「きょうは何月何日ですか」と急に言われると、私もすぐに答えられないことが随分あると思うのですが、このあたりはどう評価されているのでしょうか。

粟田　例えばDASCの中に「きょうは何月何日かわからないときがありますか」という質問があります。これに例えばご家族が「はい」「いいえ」で答えてしまうと、先生がおっしゃられたように、誰でも時々はわからないときがあるから、みんな「はい」になってしまう。ところが、脳の機能障害というのはだいたい「はい」「いいえ」では

答えられないようになっていて、グレーゾーンがあるのが普通です。DASC-21は４件法になっており、「全くない」「時々ある」「頻繁にある」「いつもそうだ」という４つの選択肢で回答できるようになっていますので、「時々」ぐらいは誰でもあるだろうけれども、「頻繁にある」「いつもある」ということになると、これはちょっと問題かなと評価できるようになっているのです。すべての項目について４件法で回答できるようになっています。

山内　それによってなるべくノイズを減らすということですね。また、質問の言葉はなるべく素人にわかりやすいことが大事かと思うのですが。

粟田　そういうことです。

山内　質問に移りますが、それぞれ用いるときの留意点や注意点は、どういったところでしょうか。

粟田　先ほど言いましたように、認知症のアセスメントを勉強した方が、その人の生活の様子をよく見ながら、あるいは聞きながら使うということで、例えば本人に質問票を渡して○・×をつけるという使い方ではないということです。家族に渡して使うと、本人に渡すよりは正確度は上がるのですが、それでも、娘さん、奥さん、あるいはごきょうだいによっても、見方がけっこう違います。一般的に娘さんは厳しくつけるけれども、奥さんは甘くつけるとか、いろいろありますので、やはりこれは専門職の目で見て客観的につけるようにしていただければと思います。

もう一つ、31点以上の場合には認知症の可能性があると判定するのですが、これは認知症の診断ではありません。あくまで可能性があるということで、その場合にはきちんと医療機関を受診し、医学的診断をしていただく。そういう手続きをぜひ踏んでいただきたいと思います。

山内　認知症の患者さんと少し紛らわしいのにうつ病の方がいらっしゃいますね。あるいは本人の性格上の問題の方、このあたりはいかがですか。

粟田　確かに先生がおっしゃるとおり、うつ病の患者さんの場合も、例えばご家族から見ると「できない」という項目にたくさん○がついてしまう可能性があるのです。そうすると、この評価尺度だけでは認知症か、うつ病かは評価できないことになります。ということで、仮に31点以上になったとしても、認知症かどうかを診断するときには医療機関を受診し、その辺を鑑別した上で診断していただければと思っています。

山内　そうしますと、実際の診断といいますか、確定診断は難しいと思うのですが。

粟田　そのとおりです。

山内　診断自体は実際の精神科系の医師に任せるとして、次にこれを用い

た応用についてうかがいます。例えば先ほど少し話が出てきました糖尿病ですね。薬の管理や何かに応用できることも出てきているので、そのあたりを紹介していただけますか。

粟田　何といっても一番は地域の中で認知症かと思われた方の認知機能と生活機能を、総合的に評価するかたちで使用するということです。例えばこの方は服薬管理と金銭管理と交通機関の利用はうまくいかないけれども、着替えや入浴、排泄、そういうものはきちんと自立している、そういうことを評価し、その上でみんなで、では今どういう支援が必要だろうかを考え、その支援を調整していくように応用して使っていただくのが一番の目的です。

山内　確かに、薬がきちんとのめるかどうかは非常に大きな問題になりますし、自立度、あるいはそれに応じてリハビリなどが必要かどうかといった評価には、こういったものを使うと非常に便利ですね。

粟田　そうですね。特にひとり暮らしの方などの場合には、金銭管理や交通機関の利用がうまくいかないといった場合、ではどうやってその人のひとり暮らしを支えていくかをまず最初に考えないといけないので、このシートがとても力を発揮するということです。

山内　将来的に、今話題になっている免許証の交付などにもうまく応用できればという感じがしますが、いかがですか。

粟田　最初の簡単なチェックリストとしては使えるかもしれないですね。

山内　どうもありがとうございました。

自閉スペクトラム症へのオキシトシン経鼻スプレー

浜松医科大学精神医学講座教授
山　末　英　典
（聞き手　池田志孝）

自閉スペクトラム症（ASD）に対するオキシトシン経鼻スプレーの治療効果について、日本医療研究開発機構から報告がネット上にも掲載されています。これによると、

○対人コミュニケーション障碍の軽減があるもののプラセボとの差が認められない
○オキシトシン血中濃度上昇と同障碍軽減との相関傾向はある
○常同行動と限定的興味の軽減に効果がありプラセボと有意の差を認めた
○相手の目元を見る時間の比率が増加した

との記載があります。

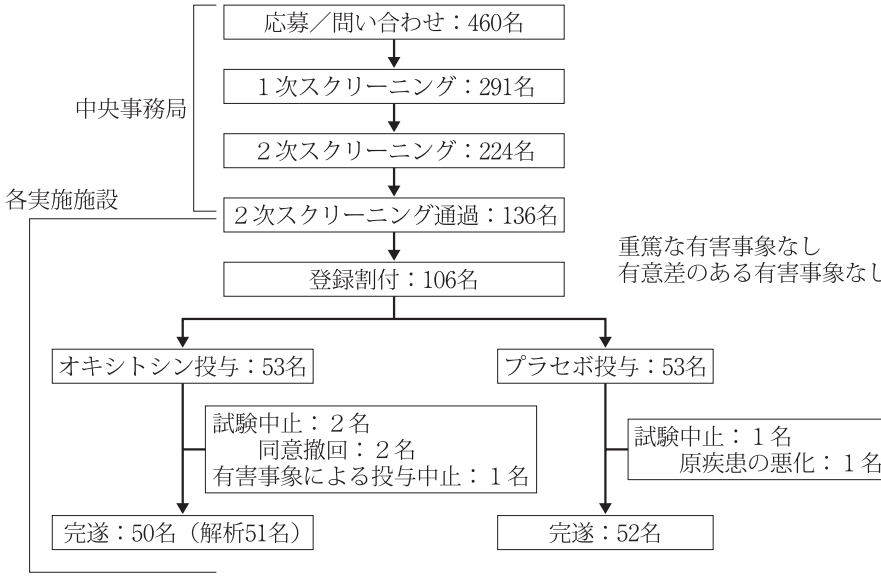
限定的ではあるもののオキシトシン経鼻スプレーのASDに対する効果が期待される内容と思われます。

1．実際にネットで海外からの自己輸入も可能な状況であります。その輸入品には、数週間続けて点鼻量を減らし、やめていっても自己分泌オキシトシンが維持されるという記載があったりしますが、これは事実でしょうか。
2．上記臨床試験は男子のみを対象に行われていますが、乳腺や子宮に対する影響を避けつつ女子に投与することが可能になりそうでしょうか。

＜東京都開業医＞

池田　自閉スペクトラム症（ASD）に対するオキシトシン経鼻スプレー治療について質問が来ています。質問の医師によりますと、幾つかのポイントがプレスリリースのかたちで皆さんに公開されているということです。例えば対人コミュニケーション障害の軽減がオキシトシン経鼻スプレーで得られたけれども、プラセボとの差がなかったとか、オキシトシン血中濃度上昇と同じ障害軽減の相関傾向はあったとか、常同行動と限定的興味の軽減に効果が

図１　臨床試験のプロフィール



あった、あるいは相手の目元を見る時間の比率が増加した。これはどういった試験を行ってこういう結果になったのでしょうか。

山末　これは私どもが行った自主臨床試験の中の検証的試験の段階で行った結果を、2018年にプレスリリースしたものです。もともと予備試験を単施設の20名を対象にして行って、そのときに対人コミュニケーションの障害がプラセボに有意差を持ってオキシトシンの効果が見られたので、対人コミュニケーションの障害をプライマリーエンドポイントにして検証的な試験を行いました。検証的試験のときは、かなり予備試験の結果が報道されて、全国から関心の高い方、期待の高い方が集まってくださいました。その期待もあってか、実薬の効果もあったのですけれども、プラセボの効果も強く出てしまって、有意差がつかなかったのです。

池田　そういう関係なのですね。対人コミュニケーション障害がプライマリーエンドポイントということですね。

山末　はい。

池田　常同行動というのは副次的なものなのでしょうか。

山末　そうですね。自閉スペクトラム症の方の中核症状が、対人コミュニケーションの障害と常同行動と限定的

興味の２つなのです。プライマリーエンドポイントに対人コミュニケーションの障害をしたのですが、一方で常同行動と限定的興味をセカンダリーのエンドポイントにしています。こちらに関しては、もともとそんなに予測をしていなかったのですが、オキシトシンが有意差をもって改善効果があるという結果でした。

池田　副次なのでこういった表現になったのですね。

山末　そうです。

池田　相手の目元を見る時間、これも副次なのでしょうか。

山末　相手の目元を見る時間とか、あと論文発表は別のものになったのですが、対人場面の表情の変化の仕方とか、そういったものを定量的に評価して副次項目にしています。その結果として、もともとこういう方は少ないのが特徴なのですが、オキシトシンの投与によって相手の目元を見る時間が長くなる。あるいは、その後に発表した、オキシトシンの投与によって対人場面で、もともと少なかった表情の変化が多くなる。そういった効果を見いだしています。

池田　それがプレスリリースなのですね。

山末　このプレスリリースは前回のものなのですが、2019年６月にその中のセカンダリーエンドポイントの一部の解析が終わって発表しました。その結果として表情の変化があって、基本的にはオキシトシンの治療によって対人場面で表情が豊かになるような効果が、定量的に評価した上で有意差をもって見られたということです。

池田　そこでは副次的な評価項目であった対人に対する表情が豊かになったことが、プラセボに有意差をもってオキシトシン群で見られたのですね。

山末　そうです。

池田　なかなかいいことですね。

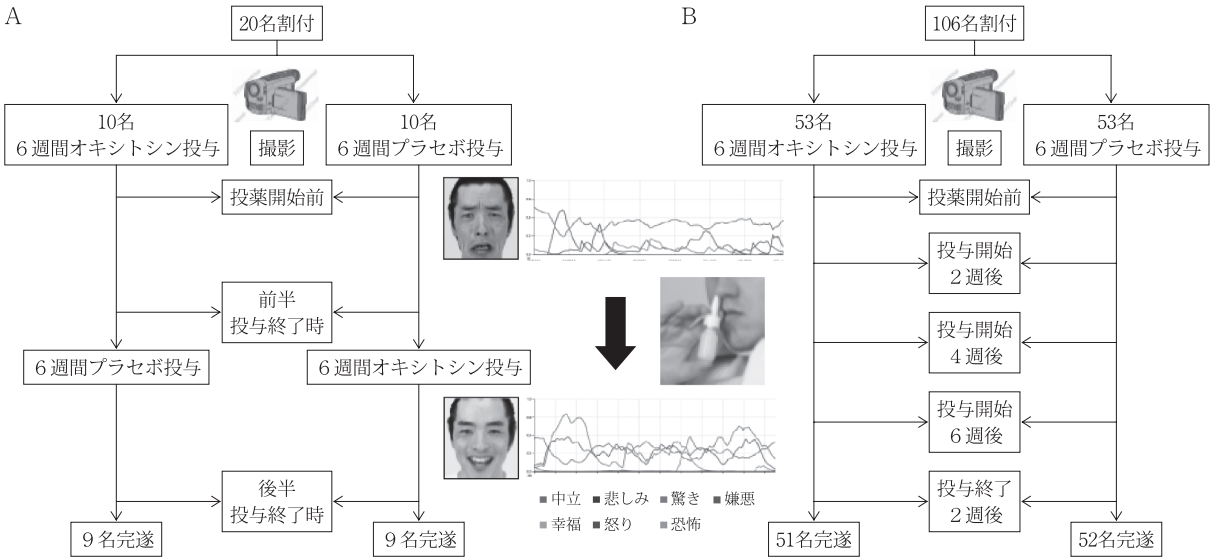
山末　予備試験のデータと検証試験のデータを同じ指標で評価しましたが、その結果として予備試験でも検証試験でも一貫して同じように表情の指標がよくなっていて、表情が豊かになるような効果があったという結果です。

池田　素晴らしいですね。でも、ちょっと不思議な感じがするのは、スプレーすることによって外から投与されたオキシトシンは、どのような機序で効果を発揮するのでしょうか。

山末　先生がおっしゃるように、ここは非常に多く疑問を持たれる点で、実はまだ正確に解明されていないのです。

今の段階では３つほど仮説が提唱されています。１つ目はオキシトシンがいったん鼻腔内投与をして粘膜から血液内に吸収され、その外因性の血液内に入ったオキシトシンがポジティブ・フィードバックを惹起し、それによって中枢からもオキシトシンが分泌され

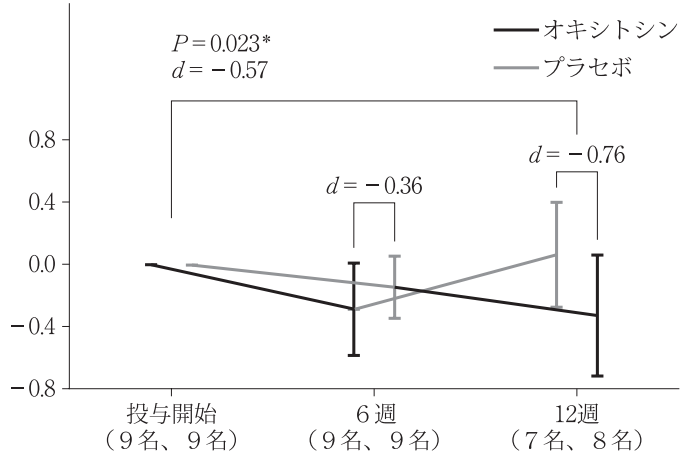
図２　研究の概要



A）６週間のオキシトシン投与期間と６週間のプラセボ投与期間を前半後半で組み合わせて比較した、20名が参加した臨床試験で、参加者はオキシトシンの投与とプラセボの投与を両方受けました。最終的には、オキシトシン投与の後にプラセボ投与を受けた９名とプラセボ投与の後にオキシトシン投与を受けた９名がいました。この際に、投与開始前、前半投与終了時（後半投与開始時）、後半投与終了時の３時点で動画を撮影しました。

B）６週間のオキシトシン投与期間と６週間のプラセボ投与期間を並行して比較した106名の臨床試験で、オキシトシン投与を受けた53名とプラセボ投与を受けた53名に割り振られていました。この際に、投与開始前、投与開始２週後、４週後、６週後、投与終了２週後に動画を撮影しています。
得られた動画からコマ単位で７種類の表情の成分を抽出して数値化する表情解析を行いました。
表情の写真は臨床試験参加者のものではありません。

図３　20名の臨床試験における表情の特徴へのオキシトシンの効果



中立表情の変化のしにくさを表す数値の変化量（縦軸）とオキシトシンおよびプラセボの投与効果の関係を示しています。オキシトシン投与では前半６週間も後半６週間も一貫して中立表情の変化のしにくさが減っていますが、プラセボ投与では、変化が一貫していません。全体として、プラセボ投与に比べて、オキシトシン投与では、統計学的有意に中立表情の変化のしにくさが減少していました（$P=0.023$、$d=-0.57$；95% CI、－1.27 to 0.13、一般化推定方程式による）。

て中枢作用を発揮する。

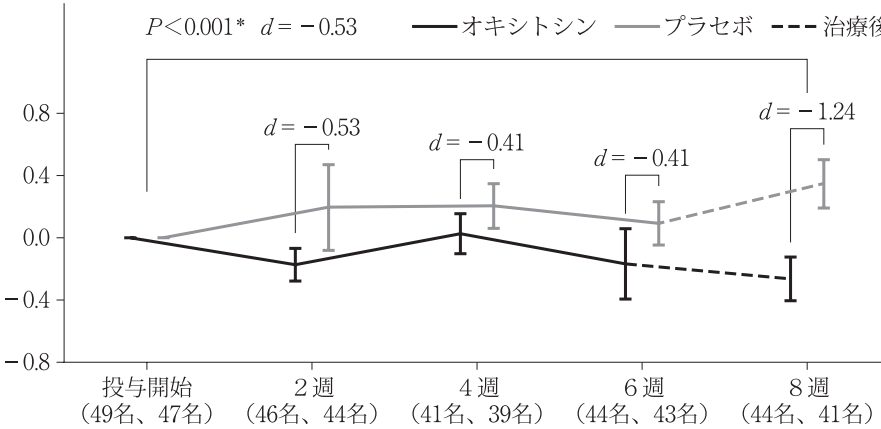
２つ目が、鼻腔から投与したオキシトシンが嗅粘膜の中に吸収されて、嗅神経、あるいは三叉神経の軸索経路を伝っていって中枢に入るという仮説。

３つ目はオキシトシンがそのまま組織間隙から吸収されて浸入していって中枢に入る。これからおそらく検証が進んで、いろいろな証明が進んでいくかと思っています。

池田　先生の行われた研究で、オキシトシン血中濃度上昇と障害の軽減が見られるのですが、これは末梢血のオキシトシン濃度を見るということでしょうか。

山末　そうです。もちろん脳脊髄液で測定ができれば、それが一番見るべきものに近いのですけれども、侵襲も強くて難しい。我々は末梢血で測定していて、６週間のオキシトシンの投与の直前と最終投与の直後に採血をし、オキシトシンの血中濃度を測定します。そうすると、投与の前と後ではオキシトシンの血中濃度の上昇が見られるの

図４　106名の臨床試験における表情の特徴へのオキシトシンの効果とその時間経過



中立表情の変化のしにくさを表す数値の変化量（縦軸）とオキシトシンまたはプラセボの投与効果の関係を示しています。全体として、プラセボ投与に比べてオキシトシン投与では、中立表情の変化のしにくさが統計学的有意に減少していました（$P<0.001$、$d=-0.41$；95% CI、－0.62 to －0.20、一般化推定方程式）。さらに、このオキシトシンによる改善効果は、時間とともに変化していました。すなわち、投与開始２週後に認められた改善効果（効果量$d=-0.53$）は、投与開始４週後（$d=-0.41$）や６週後（$d=-0.41$）には弱まり、投与終了後２週間で回復していました（$d=-1.24$）。

ですが、その上昇の程度と、先ほどのプライマリーエンドポイントの対人コミュニケーションの障害の軽減が、相関傾向にあるという結果を見いだしました。一方でプラセボ効果に関しては、こういったオキシトシンの血中濃度上昇と関連しないという結果でした。

池田　測定しているオキシトシンは外から来たのか、内因性につくられたのかはわからないということですね。

山末　わからないです。

池田　そこはちょっと難しいところですね。次の質問ですが、実際にネットで海外から自己輸入してオキシトシンを使っている人がいるのではないか。例えば家族が購入して数週間続けて点鼻をしていて、徐々にやめていっても、自己分泌オキシトシンが維持されるという記載があったりするというのですが、これは本当なのでしょうか。

山末　実際、今のところ自己輸入して使用してしまう方がかなりいるのはけっこう耳にしています。いろいろな輸入代行業者がいろいろな宣伝の仕方

をしているので、中にはこういったことも言っているのかもしれません。ただ実際、私の知る限りでは、少なくともヒトでこうした数週間続けてオキシトシンを投与した後に、その後やめても自己分泌のオキシトシンが維持されるといった知見はないはずですし、動物実験に関してもそういった知見は私の知る限りでは聞いたことがありません。実際に根拠があるかどうかは疑わしいところかと思います。

池田　ちょっと怪しいかなというところですね。

山末　基本的にはオキシトシンの点鼻スプレーは国内未承認薬です。安全性とか有効性とかは検討段階ですので、それを自己輸入して使うのは、ちょっと慎重になっていただきたいというのが私たちの考えです。

池田　ネットでいろいろな報告とか意見が出ますが、そういうものに軽々乗らないほうがいいということですね。

山末　そう考えています。

池田　もう一つの質問です。先生はずっと男子を対象に研究をされているのですが、乳腺や子宮に対する影響を避けつつ女子に投与することは可能かという質問です。実際に女子に投与したような試験はあるのでしょうか。

山末　我々は男子だけに対象を限っているのですが、我々以外のグループ、海外とか、あるいは国内でも福井大学のグループなどが女子に対して数週間のオキシトシンの投与を、精神症状の改善目的に使った試験の報告があります。福井大学ではかなり綿密に、投与前、投与後での骨盤MRIといった検査もして、産婦人科と共同して行われたそうです。オキシトシンの数週間投与前後で骨盤のMRIに異常所見や副作用は生じていなかったということが報告されています。将来的に女子に対しても適応になっていく可能性はあるかと思っています。

池田　先生はずっと男子を対象に研究されているのですが、ASDの罹患頻度として、男子、女子の割合は、どのくらいなのでしょうか。

山末　先生がおっしゃるように、かなり男女差がはっきりとしています。男子には女子より４～９倍多いという、かなり顕著な男女差があります。なので我々としては男子に対象を限って臨床試験をしても、ある程度研究段階としてはpopulationを代表したサンプルとなるので、こういう検討をしています。あと、まだ初期段階なので、安全性も確保しやすい基準にして開発を進めるといった理由があります。

池田　女子特有の臓器に対する影響が怖いといいますか、例えば男子で見られたAdvance reactionというのはどんなものなのでしょうか。

山末　全体としてはオキシトシン群とプラセボ群で有意差があるような有害事象はなかったですし、もともと内

因性のホルモンなので、そう危険は高くないはずではないかと思っています。一方で我々が臨床試験、百数十人の方を対象として行ってきた中では、１名の方に関して、オキシトシンの投与を開始してすぐに乳腺腫瘤が出現しました。痛みも伴っていたので、すぐに投与をやめざるを得なかったのですが、投与をやめたらすぐにその腫瘤がおさまったというケースがありました。生検なども行って組織を確かめると、女性化乳房という診断で、あとから聞くと、その方は男性乳がんの家族歴がある方でした。

池田　かなり特殊な例ですね。

山末　そうですね。

池田　そういったケースは除外していくのですね。

山末　そうですね。もしかすると遺伝的な体質でオキシトシンへの感受性が違ったりすることもあり得るかと思い、その後は我々の臨床試験の結果をもとにして、今はほかに新しく改良した製剤を開発して医師主導治験を行っています。そこでは男性乳がんの家族歴を聴取して、ある方は除外するという除外基準に含めています。

池田　そういったことを取り入れながら、さらに研究が進んでいるのですね。ありがとうございました。

骨粗しょう症における血清学的マーカー

順天堂大学整形外科准教授
石　島　旨　章
（聞き手　池田志孝）

骨粗しょう症の治療薬に多彩な薬剤が出現しています。一方で、血清学的マーカーも、投与前に計測するもの、効果測定として経過観察のため利用するものなど、多数のマーカーが保険収載されています。投与前、経過中、効果判定、様々なマーカーの利用方法についてご教示ください。

＜三重県開業医＞

池田　骨粗しょう症の治療薬と血清学的マーカーという質問です。前に尿マーカーもあるとうかがったのですが、マーカーというのは、どういったことで、どういう順番でできてきたのでしょうか。

石島　骨というのは、いわゆる骨吸収と骨形成というカップリングする組織ですので、骨吸収のマーカーが尿で測れるようになったのが一番最初です。それが保険適用になりました。その後、かなり開発が進み、尿中のマーカーは日内変動もありましたので、血清のマーカーは今、骨吸収マーカーも骨形成マーカーも一般的になっているかと思います。

池田　今のメインは血液ですか。

石島　そうですね。血液のほうが日内変動が少ないので、血清を取ると、骨吸収マーカーも骨形成マーカーも両方測定することができます。

池田　尿は日内変動が激しいとのことですが、例えば、尿のマーカーを測ろうとすると、決まった時間などはあるのですか。

石島　尿中のマーカーだと、昔、NTx、CTx等を使われた先生方は、骨吸収マーカーは早朝第２尿を使い、患者さんに朝取っていただいたものを持ってきていただくような時代から始まりました。採血をしないメリットもありますが、患者さんがたいへんなので、今は受診されたら採血をするのが一般的になってきていると思います。

池田　次にそれぞれのマーカーですが、骨形成マーカー、骨吸収マーカーはどのようなものなのでしょうか。

石島　骨ですからⅠ型のコラーゲンをつくるわけですが、骨形成マーカーは、そのⅠ型コラーゲンのプロペプチドとしてのP1NPというコラーゲンのマーカーと、骨芽細胞が出す酵素、骨型のアルカリホスファターゼ、よくBAPといいますが、この２種類があります。

池田　それが骨形成ですね。

石島　骨形成マーカーです。

池田　骨吸収マーカーとはどのようなものですか。

石島　骨吸収マーカーは骨が分解されて出てくるコラーゲンの成分NTx、もしくはCTxといったコラーゲンの分解産物、そして骨吸収を担う破骨細胞の酵素活性を見るTRACP-5b（トラップ5b）というものが一般的によく使われています。

池田　骨代謝以外、例えばがんの転移などの場合、こういったマーカーは変化するのでしょうか。

石島　一般的に骨は骨吸収マーカーが高くて、それを代償するように骨形成マーカーも高い状態を骨粗しょう症の大方の患者さんが示します。もし片方、例えば骨吸収マーカーだけがすごく高い、３桁も４桁にもなるような状態、もしくは骨形成マーカーだけが高くて骨吸収マーカーが高くないような状態を見た場合には、高齢の方でもありますが、先ほど先生がおっしゃったように、いわゆる骨転移等の骨粗しょう症以外の疾患を疑う一つのサインになると思います。

池田　検査のときにだいたい骨代謝しか頭にないので、そういう乖離が起こったときは要注意ですね。

石島　注意していただくことが大切かと思います。

池田　そういったときに、アルカリホスファターゼなども検査すると役に立つのでしょうか。

石島　もし骨吸収マーカーだけとらえている医師なら、肝機能障害等のない方でアルカリホスファターゼだけが高いような場合には、骨転移等が念頭に置いていただくべき鑑別疾患の一つになってくると思います。

池田　そういったことも頭に入れておかなければいけないのですね。

石島　そうですね。

池田　実際に治療することになって、治療前、途中経過と効果判定をしないといけない場合、このマーカーとの関係はどのようになっていますか。

石島　骨粗しょう症の治療は約20年にわたって発展してきまして、スタンダードとしては骨吸収抑制剤の範疇に入るビスホスホネート製剤、それから抗RANKL抗体製剤、もしくはSERM製剤といった骨吸収抑制をするような薬が多くあります。これらが使われた場合には、骨吸収マーカー、骨形成マーカ

ーともに下がってくるのが一般的です。

池田　治療前、よく骨密度測定も行われますが、一緒に行っていくということでしょうか。

石島　骨密度測定ができる場合は、骨密度を測っていただくことで骨粗しょう症の診断がしやすくなります。ただ、もし骨密度測定器をお持ちでないなら、レントゲンで胸椎、腰椎等を撮っていただいて、形態学的な変化でも骨粗しょう症の診断を行うことができます。

池田　それを簡易版の測定とするのですね。

石島　そうですね。

池田　こうして治療を始めますが、効果判定はいつごろ行うのでしょうか。

石島　骨代謝マーカーは、４カ月以降、６カ月近辺のところで一度測っていただくと、骨吸収マーカーも骨形成マーカーも骨吸収抑制剤によって下がってくることが、治療効果判定、そして将来予測にもなるというエビデンスがあります。

池田　そのときも、もし骨密度測定器があれば骨密度測定も行うのですね。

石島　もちろん骨密度を測定していただくことが可能であれば、お勧めできることです。

池田　そこで有効性があるだろうことがわかったら、例えば抗RANKL抗体製剤とかビスホスホネート製剤はどのくらい続けていくのでしょうか。

石島　ビスホスホネート製剤が長期に使われた場合、経口製剤だと５年、静注製剤だと３年ぐらいの期間で効果判定を行うことが勧められています。それから、患者さんは高齢の方ですから歯の治療をされている方が多いと思います。頻度は非常に少ないのですが、顎骨壊死等のリスクが上がってくるという危惧もされていますので、だいたい３～５年という期間を目安にすればよいと思います。

池田　抗RANKL抗体製剤はずっと行っていいのでしょうか。

石島　抗RANKL抗体製剤は、６カ月に１回の皮下注の製剤ですが、今のところ投与期間の制限はありません。ただ、逆にもし何らかの理由で中止しなければいけない場合には、急速に骨密度が下がりますので、ビスホスホネート製剤等で少し骨吸収を抑制するのを続けることが勧められています。

池田　それと、よくビタミンD_3も使われますが、何か調べておかなければいけないことはありますか。

石島　日本の女性は特にビタミンDが少ないというデータがたくさんあります。骨粗しょう症治療はカルシウムを代謝するので、骨代謝マーカーを測るときには血清のカルシウムとリンの２つはぜひ定期的に測定しておくことが大切かと思います。

池田　忘れないようにということですね。それと、今、骨吸収抑制剤の話

でしたが、そのほかに何か薬はありますか。

石島　ビスホスホネート製剤等の骨吸収抑制剤とともに、つい最近までは骨形成促進剤、副甲状腺ホルモンを製剤化して、連日もしくは週に１回、皮下注射することで骨形成を促進できる製剤があり、これが唯一の骨形成促進剤でした。

池田　何か不思議ですね。Parathyroid hormoneにそんな作用があるとは思いませんでしたが。

石島　内因性には骨を壊すほうに働きます。しかし、これを外因性に間欠的に投与することで骨形成が促進するというエビデンスからヒトにも応用されています。ただ、これは２年間という使用期間の制限があります。

池田　このParathyroid hormoneを打つ治療のときも、だいたい同じようにマーカーを見ていくのでしょうか。

石島　代謝マーカーも測っていただくと、先ほどの吸収剤とは逆に、骨形成マーカーのみならず、骨吸収マーカーも亢進してきます。この骨吸収マーカーの亢進があると、骨密度も増える確率が高くなることが知られています。

池田　最近、新しい薬で骨形成促進作用があるものがあるとうかがったのですが。

石島　ロモソズマブといいます。スクレロスチンという、耳慣れない言葉ですが、今までは骨芽細胞と破骨細胞という、細胞の役者は２つだったのですが、昔からある骨細胞、osteocyteに効く薬です。これが今までの薬剤と違って、骨形成のみを比較的亢進し、骨密度を今まで以上に増やすことができます。この薬は今１年間という期間限定ですが、2019年になって世界で初めて、日本の実臨床で使われるようになった薬剤です。

池田　この薬を使った際の骨代謝マーカーの動きはどうなのでしょうか。

石島　今までの薬は骨吸収マーカーが下がった場合には必ず骨形成マーカーも下がる、骨形成マーカーが上がったときには骨吸収マーカーも上がったのですが、ロモソズマブだけは骨形成マーカーが上がり、骨吸収マーカーはあまり動かないのが骨密度が非常に急激に上昇する一つの理由だと考えられています。

池田　そこには少し乖離が出るのですね。

石島　そうですね。これが今までない作用になると思います。

池田　今までは骨形成・骨吸収マーカーとも連動して動いていたのが、これが乖離してくることになりますね。

石島　そうです。

池田　スクレロスチンはどういう機序なのでしょうか。

石島　つい最近、骨細胞の作用を内因性に抑制している分子がスクレロスチンであることがわかってきました。

これに対する抗体製剤ですので、骨形成の内因性の抑制を外すインヒビターになり、骨形成が亢進するというメカニズムだと考えられています。

池田　内因性の骨細胞を抑制するものに対して、それを抑制する。

石島　そうです。

池田　抑制の抑制で、解放ということですね。

石島　そういうことになります。

池田　難しい話ですね。１年間使うということですが、これを使うときも使い始めて４～６カ月で代謝マーカーを見ていくことになるのでしょうか。

石島　世界で日本だけが実臨床で使えるようになってまだ数カ月ですが、実臨床で使われている先生の話をうかがうと、４カ月以上使っていただくと、骨形成マーカーが上がっていて、骨吸収マーカーはあまり動かないことが確認されています。

池田　おそらく日本で爆発的に使われつつあるのだと思いますが。

石島　そうですね。

池田　いい話ばかりではないと思いますが、何か心配されることはありますか。

石島　いわゆる心血管イベントに対する注意事項がありまして、投与前に、骨のことのみならず、少なくともその患者さんの既往歴、特に不整脈や心筋梗塞等の心臓に関する現病歴および既往歴については十分問診をする。既往のある方、もしくは現在治療されている方には投与を控えていただくことになっています。

池田　高齢の方が使われるので、その辺も考慮しながら、そういうものを管理して使っていくのですね。

石島　はい。

池田　もう少したつと、どのくらいの有用性と危険性があるかがわかってくるということでしょうか。

石島　そうだと思います。

池田　どうもありがとうございました。

アトピー性皮膚炎の最新治療

日本医科大学皮膚科大学院教授
佐　伯　秀　久
（聞き手　池田志斈）

アトピー性皮膚炎に生物学的製剤が認可され、また幾つかの治験も行われているとうかがいました。最新の治療についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池田　アトピー性皮膚炎の最新治療、特に生物学的製剤のお話ということです。その前に診療ガイドラインについてうかがいたいのですが、現時点で公表されている診療ガイドラインではどういった治療法が一般的になっているのでしょうか。

佐伯　現在公表されている一番新しいものは2018年版になります。その中に治療の手順というのが明記されているのですが、一番大事なのは、今ある皮膚の炎症をできるだけ速やかに完全に抑える、いわゆる寛解導入療法です。ステロイドとかタクロリムスなどの抗炎症外用薬をうまく組み合わせて、できるだけ早くよくする。よくなった皮疹を、今度はできるだけいい状態で長持ちさせてあげるということで、寛解維持療法があります。これは、よくなっても、例えば週１回や２回は抗炎症外用薬を塗って、あとは毎日、保湿剤によるスキンケアをしていただく。それによって、いい状態を長く続けるのが寛解維持療法です。

池田　一度よくなった場合も、タクロリムスだと皆さん塗りやすいと思うのですが、ステロイドも悪化を予防するために使われるのでしょうか。

佐伯　タクロリムスは皮膚萎縮や毛細血管拡張のような副作用がないので、プロアクティブ療法に非常に使いやすい、適した薬だと思いますが、ステロイドも週１回や２回だと、あまり副作用も出ずに、いい状態を維持できるという報告が、海外、それから国内からも出ています。

池田　保湿剤と抗炎症の薬物外用で反応すればいいのですが、それでも反

応しづらい例がありますね。そういうものはどのようにされるのでしょうか。

佐伯　いわゆる重症難治例に対しては、シクロスポリンという免疫抑制薬を短期間内服してみるとか、光線治療（ナローバンドUVBなど）を使います。ナローバンドUVBは311nmくらいの狭い波長のUVBだけを照射する光線治療です。

池田　光線療法といいますと、ある程度大きな病院でないと難しいのでしょうか。

佐伯　クリニックで持っている医師もいます。ただ、一度に全身に当てようとすると、やはり大きな病院などで用意されていることが多い全身照射型が便利です。

池田　その場合、入院は必要ないのでしょうか。

佐伯　必ずしも入院は必要なくて、外来通院でも可能ですが、週１回か２回ぐらい通っていただくのがいいと思うので、忙しい方は少し光線治療はしづらい面があるかもしれません。

池田　週１回か２回は必要なのですね。

佐伯　そうですね。

池田　もう一つ、かゆみが強い方には抗ヒスタミン薬が投与されるのでしょうか。

佐伯　抗ヒスタミン薬の位置づけとしては、かゆみを抑える補助として使われているのが現状かと思います。治療の基本はあくまで抗炎症外用薬、ステロイドやタクロリムスで、外用により皮疹がよくなると、それに付随してかゆみもある程度抑えられると思います。ただ、補助として抗ヒスタミン薬を使うとかゆみが緩和するというエビデンスは出ています。

池田　そのほかに、よく黄色ブドウ球菌がついているとか、それによって悪化するという報告もありますが、環境要因への対処は何か行われるのでしょうか。

佐伯　いわゆる悪化因子がはっきりする場合は、そういうものを避けるのが大切です。基本的には清潔と保湿、きちんと洗って、かつ保湿剤を使う。そういうスキンケアが非常に大事だと思っています。

池田　基本的にドライスキンのようなものがあると考えられているのでしょうか。

佐伯　おっしゃるとおりです。アトピー性皮膚炎の病因は、アレルギー的な側面だけではなくて、いわゆるバリア機能異常というか、非常に肌が乾燥しやすいのが特徴ということが再認識されています。保湿剤を使ったスキンケアは非常に重要だと考えています。

池田　まとめますと、治療の際にはスキンケアを行いつつ抗炎症薬を外用する。それでよくなるとスキンケアをしつつ、間欠的にステロイドとかタクロリムスを塗っていく、ということで

すね。

佐伯　おっしゃるとおりです。

池田　以前はよくアレルゲンを調べたりしていたのですが、現在はどのようにされているのでしょうか。

佐伯　明らかなかぶれがある場合は、そういったものをきちんと調べて避ける必要があると思うのですが、血液検査（特異的抗原検査）などで反応していても、必ずしもそれが原因とは限りません。その辺は参考程度でいいのではないかと思います。

池田　不安な方は一応調べてみるということでよいでしょうか。以前だと、ほこりやダニとか見つかって、それに対処しようとしていた時期がありましたね。

佐伯　確かに防ダニグッズなどでダニの量は減るのですが、それによって臨床効果があるかというと、必ずしもそうでもないという報告も出ています。あまり神経質になりすぎなくてもいいのかなと思います。

池田　ほこりやダニは除去できないものですしね。

佐伯　完全に除去するのは難しいと思います。

池田　次に新しい薬、生物学的製剤ですが、どのような薬なのでしょうか。

佐伯　2018年４月から使えるようになった薬がデュピルマブという薬ですが、これはIL-４とIL-13、アトピー性皮膚炎にすごく関係しているといわれているサイトカインを抑える、少し下げる薬です。これを使うと、まずかゆみがかなり取れ、皮膚の炎症も抑えられ、バリア機能が回復します。かさかさした肌から、少しもちもちしたような肌になるとおっしゃる患者さんもいます。

池田　バリア機能も回復するのですね。先ほどのIL-４やIL-13というお話ですが、両方の分子に対して効果がある薬なのでしょうか。

佐伯　おっしゃるとおりで、IL-４の受容体抗体（レセプターの抗体）なのです。ですから、IL-４もIL-13もレセプターにつくので、結果的にどちらの作用も抑える薬になります。

池田　受容体に対する抗体ということですね。

佐伯　そうです。

池田　実際どのような使われ方をするのでしょうか。

佐伯　これは通常の治療（標準治療）でなかなかうまくコントロールできない、中等症～重症の難治例に対する治療が基本です。例えば抗炎症外用薬であるステロイド（ストロング以上）を半年以上塗っても一定の疾患活動性がある、うまくコントロールできない方に、外用をしながら、この注射を打っていただくというのが基本的な使い方です。

池田　外用に上乗せをしていくのですね。

佐伯　おっしゃるとおりです。

池田　投与スケジュールはどういうかたちですか。

佐伯　最初に２本打ちます。その後は２週間に１本ずつ打っていきます。市販後１年間は２週に１回、患者さんには通っていただいたのですが、１年たってから（2019年５月から）いわゆる長期処方が可能になりました。２カ月とか３カ月分処方できるようになったので、少しまとめて出して、自宅で患者さんに自分で打っていただくこともしています。

池田　患者さんが自分で打つのですね。

佐伯　そうです。最初の１回か２回ぐらい、打ち方を説明して、「大丈夫」ということになると、今度はこちらで処方して、自宅で打っていただくかたちにしています。

池田　効果の判定はどのようにされるのでしょうか。

佐伯　いわゆる重症度をスコア化した、EASIスコアがあります。Eczema area and severity indexの略で、アトピー性皮膚炎の症状が部位別にどのぐらいあるかを計算するのですが、これが16以上がデュピルマブを使える一つの基準です。通常の外用治療をしても、EASIスコアが16以上ある方に使うのが原則になっています。

池田　実際に先生がこの注射を導入されて、どのくらいの患者さんが反応するのでしょうか。

佐伯　私の経験ではほぼ全員と言っていいかと思います。全く効かない方は経験していないです。もちろん、効き方には少し差がありますが、打って２週間後に来ていただいたときに、特に体のかゆみが楽になったとおっしゃる方が多いです。かかなくなるので、皮疹もよくなりますし、生活の質もよくなります。効果を患者さん自身も実感されるので、続けて使われる方が多いという印象を持っています。

池田　よくなってくると、だんだんステロイドの外用はしなくなりますが。

佐伯　基本的にはステロイドを塗りながら使う薬なのですが、よくなってくると、塗る量や塗る回数が減って、先ほどのプロアクティブ療法のような塗り方になってもいいと思っています。

池田　それは患者さん自身で決められるのですね。

佐伯　基本的には、患者さんと相談しながら、少しランクを下げましょうとか、ちょっと塗る間隔を空けましょうと申し上げることが多いです。

池田　乾癬等だと、例えば皮膚症状スコアが75％以上よくなった方で何％という表現ですが、EASIスコアもそういった評価があるのでしょうか。

佐伯　EASI75というのがあって、EASIスコアが75％以上改善した患者さんの割合を指します。クロノス試験という、ステロイドの外用にデュピル

マブの注射を併用した試験では、プラセボという偽薬では４カ月後のEASI75が23％に対して、実薬だと69％ですので、明らかに有意差がついています。

池田　すごい差ですね。

佐伯　かなりよく効く薬と言っていいと思います。

池田　まだ市販されて時間がたっていないのですが、気になるところは副作用ですね。どのような副作用が出ているのでしょうか。

佐伯　大きな副作用はあまりないと言っていいと思います。特に注意しなければいけないのは、アレルギー性結膜炎や眼瞼炎など、目の回りに少し炎症が起きる方がいます。ただ、程度は軽症から中等症が多く、経過を見る、あるいは抗アレルギー薬の点眼液でうまく対処できる方が多いと思います。

池田　結膜炎が起こっても、そのくらいの治療法で様子を見ていると、また消えてしまうのでしょうか。

佐伯　そういう方が多いと思います。

池田　おもしろいのは、結膜炎というとアレルギー症状のようなのですが、なんで起こるのでしょうか。

佐伯　なかなか難しくてよくわかっていません。この薬は喘息にも保険が通っていますが、アレルギー性結膜炎には効かない、あるいは症状が増悪する方もいます。アトピー性皮膚炎の方は涙液が減っているような報告もあって、デュピルマブを投与すると、より涙液が減りやすいとか、そういうことを指摘する眼科医もいます。アレルギー性結膜炎の詳しい発症機序はまだよくわかっていないというのが実際のところかと思います。

池田　何か複雑な反応なのですね。

佐伯　実は喘息の方にはこの薬の治験でアレルギー性結膜炎は出ていないのです。

池田　アレルギー疾患であるけれども、アトピー性皮膚炎と喘息単身の方とはちょっと違うのですね。

佐伯　そういうことです。同じ薬を使っても副作用に違いが出てきたりします。

池田　どうもありがとうございました。

前立腺がんのグリソンスコア

東京慈恵会医科大学病理学講座教授
鷹　橋　浩　幸
（聞き手　池田志孝）

前立腺がんのグリソンスコア（Gleason score）についてご教示ください。84歳男性、高血圧にて定期的に通院中、尿閉にて定期外に受診されました。緊急で泌尿器科を紹介、受診され、後日生検で上記スコア４＋５にて、男性ホルモン除去療法が開始されました。

＜大阪府開業医＞

池田　グリソンスコアの質問が来ています。これはいつごろから使われているのでしょうか。

鷹橋　グリソンスコアというのは、その名のとおり、1966年にアメリカの病理医のDr. Gleasonという方が考案した、前立腺がんに特化した悪性度の評価法です。

池田　66年に初めて提案されて、随分時間がたっていますが、世界的な広がりはどのようになっているのでしょうか。

鷹橋　当初はアメリカを中心に広がっていたのですが、だんだんと世界的に認知されるようになり、日本では1990年以降、主にこの分類が使われるようになっています。

池田　その間、世界で使われるためには改訂がされていると思うのですが、どのようなスピードで改訂されているのでしょうか。

鷹橋　1977年と1979年にDr. Gleason自身によって２度改訂が行われました。その後2005年、そして直近では2014年に国際泌尿器病理学会という学会のコンセンサス会議を経て改訂されて現在に至っています。

池田　広がりつつ改訂もされているのですね。

鷹橋　はい。

池田　質問の患者さんでは、スコア４＋５とあるのですが、この表現も含めて、どのようなスコアリングシステムなのでしょうか。

鷹橋　これは前立腺がんに特化した悪性度の評価法で、まずがんの取りうる形を、グリソン分類図というものに従ってその分化度と浸潤度から１～５のグリソンパターンに分けます。我々病理医ががん巣を見たときに、一番多いものを第１パターンとし、それを評価します。次に多いものを第２パターンとし、この２つの評価を行います。

例えば、第１パターン、がん巣を見たときに一番多いのがグリソンパターンの３であれば第１パターンは３、２番目に多いものが４であればグリソンパターン４、これが第２パターンとなります。よってこの場合は３＋４＝７というスコアになります。

池田　イメージとしては、先生方が標本をつくって、顕微鏡で見、その横にスコアの図のようなものがあって、一致するかどうかを判定するのでしょうか。

鷹橋　そうですね。その分類図に従って、この形なのでこれは４、この形なのでこれは５とか、そういった方法で、一番多いものと２番目に多いものを足してスコアを出します。

池田　この質問のスコア４＋５というのは、パターン４のものが多くて、５はそれに準じて多く、例えば、一番多いパターンが１～５に分類されるということですね。

鷹橋　そうです。

池田　簡単にいうと、１というのはどのようなものなのでしょうか。

鷹橋　１は非常に分化型で、ほとんど浸潤をしない、局所にとどまっているような性質のものです。２、３、４と数値が高くなっていくごとに、だんだんと悪性度が増してくる。ですので、グリソンパターン５は一番悪性度の高い部類になります。

池田　では一番高いスコアは５＋５で10、一番低いのが１＋１で２ですね。

鷹橋　そうです。

池田　もう一つ気になるところは、前立腺のバイオプシーはランダムにたくさん取りますよね。その場合はスコアがいっぱいになるのでしょうか。

鷹橋　そうです。例えば12本、針生検をして、そのうち５本にがんがあったとします。そうしますと、今のやり方だと、その５本の１本１本についてグリソンスコアを出します。ですので、５本のうち、３＋４＝７、４＋３＝７、４＋４＝８、そういったやり方で５本に対しておのおのにスコアをつけることになります。

池田　それで、その平均を取るのでしょうか。

鷹橋　その場合は一番高いもの、４＋４＝８が一番高ければ、その症例をグリソンスコアとするという決まりになっています。

池田　一番悪性度の高いものが、その人のグリソンスコアなのですね。

鷹橋　そうですね。

池田　このスコアと、例えば臨床的なPSAの値や臨床病期が、どのくらい進んでいるのか、相関があるのでしょうか。

鷹橋　大まかにいえば相関があります。今おっしゃった臨床病期、そして血清のPSAの値、そしてこのグリソンスコアの組み合わせによってリスク分類が行われています。

今の日本では、低リスク、中間リスク、高リスクの３つに分けて、そのリスクに従って治療法を決定していく流れになっています。

池田　これは病期、PSA、グリソンスコアを単純に足したり、そのようなイメージなのでしょうか。

鷹橋　例えば臨床病期が２で、かつグリソンスコアが６以下、血清のPSAの値が10以下、そういった組み合わせによって、これは低リスク、これは中間リスク、高リスクというように分かれます。

池田　病期とPSAとグリソンスコアと、それぞれがランダムに違う場合がありますよね。

PSAが10を超えていた場合とか、低い場合とか、それを単純に足したりするのでしょうか。

鷹橋　低リスクの場合は、今申し上げましたように、臨床病期が２Ａまで、かつグリソンスコアが６以下、そして血清のPSAの値が10以下、という条件ですので、この３つを満たせば低リスクの症例となります。高リスクの場合には、血清のPSA値が20以上、グリソンスコアが８以上、臨床病期が進んでいるもの、その条件の一つでも満たせば、これは高リスクです。

池田　高リスクの場合は条件のどれかを満たせば、ということですね。グリソンスコア単独で高い場合も高リスクになってしまうのですね。

鷹橋　はい。

池田　このスコアリングシステム、特にグリソンスコアもそうですが、ほかのPSA、病期も併せて行うのは、予後の判定に役に立つのですね。

鷹橋　そうですね。

池田　この質問の方はグリソンスコアが９ですので、男性ホルモン除去療法を始められたということですが、今のグリソンスコアの分け方だと、６以下は軽症というか、あまり悪性度が高くない。それから、中リスクが７ぐらい、高リスクは８以上となっていますが、ずっとこのように行われるのでしょうか。

鷹橋　今まではその分類で行ってきたのですが、2014年の改訂で、一つはグリソンスコア７、これは多くの場合グリソンスコア３＋４＝７の場合と、４＋３＝７があります。この２つに実は予後に差があるというエビデンスが出てきて、これを２つに分けます。

池田　イメージとしては、３＋４の場合はグリソンスコア３のものが多い

のですね。

鷹橋　そうです。

池田　３がメインであると。次に４が多い。４＋３はちょっと悪性度の高いほう、４がメインで、３が少ない。そういうイメージなのですね。

鷹橋　そのとおりです。ここに差があることがエビデンスとして出されてきたのです。ですので、これは分けたほうがいいという流れになってきています。

池田　８以上というのも差があるのでしょうか。例えば９とか10とかありますよね。

鷹橋　これもグリソンスコアの８と９、10の間には予後の差があるというエビデンスが出てきて、これらも分けたほうがよいと提唱されています。そのやり方はグレードグループ分類という新しい方法です。

この分類法ではグリソンスコアが６以下の群がグレードグループ１、グリソンスコア３＋４＝７がグレードグループ２、グリソンスコア４＋３＝７がグレードグループ３、グリソンスコア８のものがグレードグループ４、グリソンスコア９、10、これがグレードグループ５。つまりグレードグループの１～５に集約されて、今後はこういった分類が広まっていくだろうといわれています。

池田　このグレードグループ分類と臨床経過を比較していくのでしょうか。

鷹橋　そうですね。

池田　いつごろからあるのでしょうか。

鷹橋　グレードグループ分類というのは2014年のコンセンサス会議で合意されまして、2016年、４年前に出されたWHOの分類に掲載されました。現在、全世界的に広がってきているところです。

池田　近年はグレードグループ分類を使って臨床経過を追っているのですか。

鷹橋　今のところはグリソンスコアとこのグレードグループ分類を併記することになっています。

池田　どちらかに特化するのではなくて、両方併記しておいて臨床経過を見ていくのですね。

鷹橋　そうですね。

池田　まだどちらがいいとかコンセンサスは得られていないのでしょうか。

鷹橋　グレードグループ分類は、結局のところは、グリソンスコアを読みかえて、それを区分けしているだけで、本質的には同じものなのです。グループ化することにより、今後はそういったグループ化をしていくことを検証することになると思います。

池田　イメージとしては、グレードグループ分類になると少し細かくなるのでしょうか。

鷹橋　グリソンスコアというのは理論的には１＋１＝２から、５＋５＝10

の９段階の評価になりますので、その９段階の中で予後が似ているものを１～５にまとめ直したものがグレードグループ分類ということになります。

池田　もっとシンプル化しているのですね。

鷹橋　そうです。同様の予後を示すであろうものをグループ化しているのです。

池田　ありがとうございました。

他国籍乳幼児の健康診断

総合母子保健センター愛育クリニック院長
佐　藤　紀　子
（聞き手　山内俊一）

保健センターで乳幼児健康診断を行っていますが、近年、他国籍出身の親の子どもが多くなりました。身長、体重は、日本の母子手帳にある従来の成長曲線に照らし合わせて問題あり、なしを判断していますが、両親が日本人の場合と同様に判定して問題ないのでしょうか。できれば、米国あるいはヨーロッパで使用されているものと日本のものとどの程度の差があるのか、ないのか。見解を含めて、ご教示ください。

＜東京都開業医＞

山内　まず母子手帳ですが、私ども、少し疎遠になっていますので、確認させていただきたいのですが、母子手帳の意義といったあたりはいかがでしょうか。

佐藤　母子手帳は戦後、昭和23年（1948年）ごろに、日本でつくられました。母子の健康を守るツールということで、お母さんの妊娠中の状況がまず書いてある。そして生まれたときの状況が書いてあって、生まれてから後の成長、あるいは発達の様子がきちんと記録に残ります。世界に先駆けてつくられた、素晴らしいツールです。今、世界各国に広めようという動きになっていて、実際に採用している国も、すでに40カ国ぐらいあるといわれています。

山内　確かに非常にお母さんの参考になるツールですし、世界的に広まったらいいという印象もありますね。

佐藤　いろいろな国でそういう子どもの健康記録があるのですが、お母さんの状態から子どもの成長まで一貫して記録しているのは母子健康手帳の一番優れたところだといわれています。

山内　ちなみに、何歳までの記録がなされているのでしょうか。

佐藤　今は６歳ということになっています。ただ、母子手帳を今後改編し

ていく、改良していくという考え方があります。これは国の動きではないのですが、母子手帳を研究しているいろいろな団体があります。そういうところでは20歳ぐらいまで記載されるようなものをつくって、その子どもが成人したら、親御さんから子どもにバトンタッチというか、記念に渡せるような記録をつくるのがいいという話もあります。

山内　なかなか優れたところが多いと思うのですが、一方で長年いろいろとやってこられて、反省点というか、問題点もやはりあるのでしょうね。

佐藤　母子手帳には日本人としての標準的な発育・発達についてのいろいろな指標が書いてあるのですが、中には成長曲線や各月齢・年齢ごとの発達の指標、例えばいつ笑ったかとか、いつお座りできたかとか、いつ歩き始めたとか、そういうことをチェックするような質問項目が入っています。ただ、すべてのお子さんがそれをその時期にできるとは限らないのです。

山内　そうですよね。

佐藤　８～９割の方ができるような項目がそこに書いてあるのですが、逆にいうと、残りの１割、もう少し少ないかもしれないですが、そこに「イエス」と記入できない方については、とても悲しい思いをされると言われています。

山内　いわゆる標準ですから、それから少し遅れていると、お母さんにとって随分プレッシャーになるかもしれませんね。

佐藤　体重についても、今は少し体重が小さいところまで書いてあるのですが、標準が3,000gで生まれると考えると、1,000gとか、もっと小さく生まれたお子さんは、成長曲線に書いても下のほうにはみ出す、記入するところがない、そういうことも言われています。

山内　確かに未熟児で、1,000gとか、非常に少ないところからスタートする方は…。

佐藤　今は、1,000gぐらいで生まれても、９割以上の方が大きくなるという時代です。ですから、そういう方のニーズも反映させないとまずいのではないかとも言われています。

山内　個人差をもう少し反映したほうがいいといったあたりでしょうね。

佐藤　そうですね。

山内　今回の話にも絡むのですが、ほかの国のお子さん、例えば我々の典型的なイメージとして、アメリカの白人や黒人は非常に大きい方が多いから、小さいころも大きくて、日本の母子手帳からはみ出るのではないか、そういう印象があるのですが、いかがでしょうか。

佐藤　実際、乳幼児期に関しては、確かにご両親が大きい場合は大きいお子さんが多いと思いますが、日本の成

長曲線にプロットしていっても、そんなに不自由は感じないといいますか、あまり問題ないと思っています。もう少し大きくなってからぐんぐん伸びていくこともあると思います。

山内　むしろ乳幼児のころは世界的に比較的大差がないと言ってよいのでしょうか。

佐藤　おそらくそうだと思います。2006年にWHOで世界の子どもの標準体重という大きな試みを行いました。もちろん世界中の子どもを測れるわけではないので、世界のいろいろな文化とか人種が違う６カ国を選び、そのお子さんたち8,000人ぐらいで標準体重という曲線をつくったのです。それと日本の成長曲線と合わせてみても、それほど大差がないのです。部分的にちょっと上下する部分はあるのですが、ほとんど差がないように見受けました。ならしていけばそれほど気にならないと思っています。

山内　最近、国際化で日本にも国籍の違う方が多くなりましたが、アメリカなどは昔から人種のるつぼですから、もしあるとしたら、母子手帳は民族ごとというのもあるのでしょうか。

佐藤　アメリカは母子手帳がない国です。ごく一部の地域では、かなり自治が進んでいるので、場所によって対応しているところもおそらくあると思いますが、アメリカという国ではないのです。それで成長曲線についても、一部の方々は、白人、黒人、ヒスパニック、それ以外というかたちで作成して使っていると聞いていますが、実際に全米的に標準化されたものを使っているわけではないようです。

山内　標準体重という概念は参考になるかどうかというところですが、低体重、低身長といった方々は極端だと問題になると思いますが、逆に高身長、高体重、特に体重は最近、肥満児の問題も出てきていますので、大きければいいというわけでもないですね。

佐藤　そうですね。ごく小さい乳児期に関しては、ごくまれに太っているお子さんもいますが、６カ月ぐらいで多少太めでも、その後、運動量が増えてくると、わりと体形がスマートになっていく方が多いのです。６カ月ぐらいからそろそろお座りが始まり、ハイハイが始まり、つかまり立ち、よちよち歩きなども始まって、１歳とか１歳半ぐらいになるとすごく運動量も増えます。そのあたりになるとわりといいスタイルにおさまってくることが多いと思います。

山内　ただ、逆に最近のお子さんですと、小さいころからスマホなどをやっていると、あまり運動量が多くない子も出てきているのでしょうね。

佐藤　そうなのです。乳児期から１歳、２歳ぐらいまではそういうかたちの変化が期待できるのですが、２～３歳を過ぎて、座り込んで遊ぶといいま

すか、それに集中して体を動かさないことを覚えたお子さんは、急に太ってしまうことがあるのです。できるだけ早いうちから体を動かす楽しさを教えて、あまりそういった方面に集中しないように仕向けていくのがいいかと思っています。

山内　大人ですとBMIに代表されるような一種のプロポーションを見る指標がありますが、母子手帳にはそういったプロポーションに関して何か記載はあるのでしょうか。

佐藤　母子手帳そのものには書く欄はないのですが、カウプ指数といって同じように指標を計算して、体重、身長の比を見るのはあります。

山内　そういったものを参考にするということですね。

佐藤　そうですね。

山内　最後に、母子手帳は現在、他言語でもつくられているのでしょうか。

佐藤　今はいろいろなニーズがあるので、９カ国まで準備されています[注)]。これは国がつくっているものではないのですが、母子衛生研究会という団体で作成していて、各自治体に販売しています。個人でも購入できると思いますが、地域によって、ポルトガル語のお子さんが多いとかありますので、そこの自治体がまとめて購入し、そういう方々がみえたときに配布するといったかたちで使用されているようです。

山内　ぜひ利用していただきたいと思います。どうもありがとうございました。

注）外国語／日本語併記の母子健康手帳は現在、英語、中国語、ハングル、タイ語、タガログ語、ポルトガル語、インドネシア語、スペイン語、ベトナム語の９カ国語について作成されています。

スポットビジョンスクリーナー（SVS）の適応年齢

順天堂大学眼科准教授
根　岸　貴　志
（聞き手　池田志斈）

スポットビジョンスクリーナー（SVS）の適応年齢についてご教示ください。

当市では、集団健診として実施される１歳６カ月時健康診査と３歳児健康診査において、スポットビジョンスクリーナー（SVS）を用いての他覚的視機能検査を実施しています。乳児健診は、各医療機関での個別健診として３～４カ月、７～８カ月、９～11カ月の３回ありますが、この時期での実施の意義について、乳児期に積極的に実施すべきで導入したほうがよいのか（費用対効果）、根拠等、また全国的な現状等ご教示ください。

＜大分県開業医＞

池田　根岸先生、スポットビジョンスクリーナーは眼科領域のものだと思うのですが、一体どのような原理で何を測るのでしょうか。

根岸　実物を持参したのですが、測定をすると、このように音が鳴って、光がついて、お子さんの遠視、近視、乱視などを測ることができる検査機器になります。

池田　パッと見はストロボカメラみたいですね。

根岸　大型の一眼レフカメラのような大きさで、ハンドヘルドで、持っても軽い、女性も扱えるような器械です。

池田　例えばお母さんが赤ちゃんを抱っこしますね。医師がその器械を持って、どのくらいの距離で扱うのでしょうか。

根岸　１m先からお子さんの目を測定することになっています。赤外光を使って目の反射を計測し、遠視、近視、乱視、斜視などを測ることができる器械になっています（**図１**）。

池田　そのカメラみたいなものを前にすると、赤ちゃんの両眼を測れるのですか。

根岸　はい。両眼同時に測れます。少し暗いところで測ると、瞳孔が大き

図１　撮影風景

手前の検査者が手に持っているのがスポットビジョンスクリーナー。
母親の膝に乗った患児を測定中。

くなって測りやすいのですが、お子さんに近づき過ぎず、泣かせないようにして、10秒じっとしていただければ、すぐ測定できるような器械になっています。

池田　真ん中のところにライトがキラキラ光って、鳥のさえずり音が出るから、赤ちゃんも診やすいのですか。

根岸　興味を持ってもらえれば、すぐに測定できる器械なので、最近では眼科だけではなくて、小児科で購入されて使っているところも多いと聞きます。

池田　検査に資格等はいるのでしょうか。

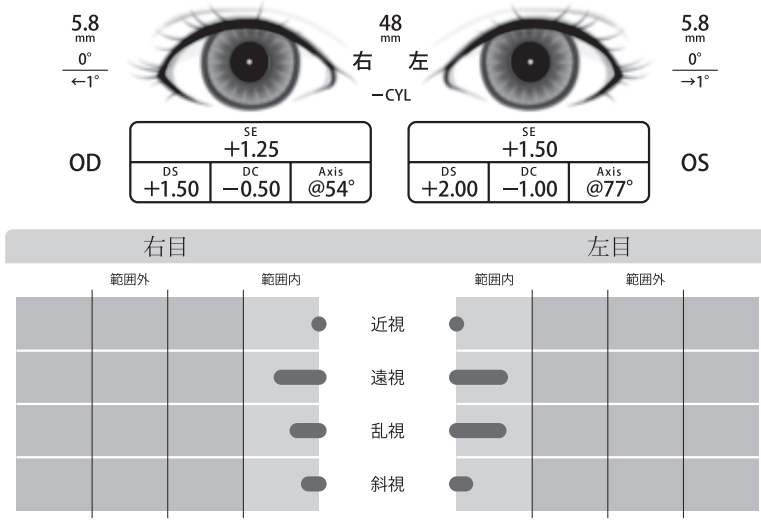
根岸　非接触の検査で、お子さんに特に侵襲を与える検査ではないので、検査資格などは全く必要のない器械になっています。

そういう意味で、自治体で買って保健師さんとか看護師さんとか、そういった方々が検査に使用されるところが多いと聞いています。

池田　例えば、そこで何かわかった場合、先生方のところに紹介という流れになるのですが、どのようなものがわかって、どのようなものが低年齢、例えば６カ月ぐらいで治療対象になるのでしょうか。

根岸　これが実際の検査結果になる

図２　正常所見（３歳男児）



のですが（**図２**）、遠視、近視、乱視、斜視が全くないのが棒グラフで示されるとスクリーニング完了で、異常なしと判定されるのですが、その結果が棒グラフで、例えば乱視が強く出ましたというようなことがあると、目の精密検査が推奨されるというように出てきます（**図３**）。

例えば内斜視が強くなってくると、斜視のところの棒グラフが赤く塗られてきます。こういう場合には内斜視などの病気があるということから、眼科に行くことを推奨されます（**図４**）。

池田　推奨されるというのも、この器械に出るのですね。

根岸　どれぐらいの遠視、近視、乱視だったら弱視になりやすいか、治療が必要な病気なのかが、器械の中に値がプリセットされているので、その値を超えると、スクリーニングの結果、精密検査をしたほうがいいというのがプリントアウトで示されるのです。

池田　それも含めてのスクリーナーということですね。

根岸　そうですね。

池田　ちょっと気になるところは、質問にもありますが、赤ちゃんの年齢によって、例えばうまくいく、いかないとか、あるいはいわゆる正常範囲というのが変わってくるのではないかと

図３　乱視（８カ月男児）

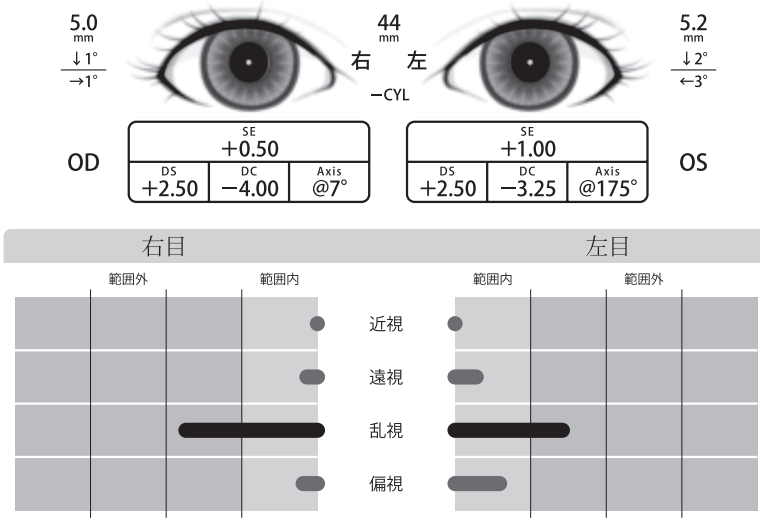
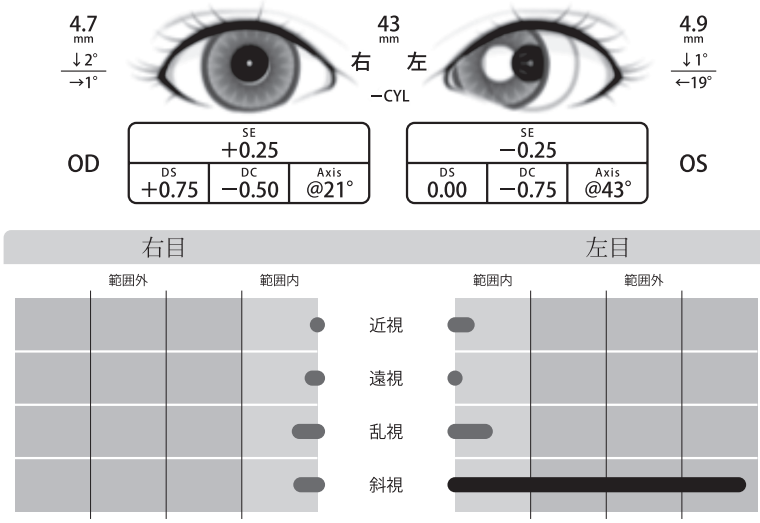


図４　内斜視（２歳６カ月女児）



思うのです。それはどうなっているのでしょうか。

根岸　小さいお子さんですと、ふらふら頭が動いてしまうようだと検査がしにくく、撮影にすごく時間がかかってしまうことがあります。そうなってくると、検査ができないまま終わってしまうので、精密検査をしたほうがいいということになりますし、また年齢によっても、遠視、近視、乱視、どれぐらいの値であると精密検査をしたほうがいいのか値が内蔵されているため、その値によって精密検査が推奨されるかが決まってきます。

この値は、アメリカ小児眼科斜視学会が推奨する値となっていまして、その値をもとに基準値を設定してあるのです。この基準値がなかなか厳しめに設定されているので、例えば１歳で乱視がすごく強いようなお子さんは、この検査ですと精密検査が必要となってきます。実際に眼科にいらしていただいても、こういった乱視が強いお子さん、例えば１歳未満でめがねを処方して、かけてくれるかというと、かけてくれませんし、もうちょっと大きくなってくると、さらに正確に値が測定できることもあります。日本弱視斜視学会では乱視に関してかなり緩い設定を推奨していまして、ホームページにもその値が示されています（https://jasa-web.jp）。

池田　スクリーナーの値はもうセットされているから年齢によって日本独自のかたちで変えることは無理なのですね。

根岸　現在ではアメリカの基準値がセットされているのですが、今後、日本の運用値に変更していくかどうかを日本弱視斜視学会、日本小児眼科学会と共同でメーカーと相談しながら、運用を改めていくかどうかを検討しています。

池田　少し不安なのが、正常域を広げてしまうと、偽陰性の数も増えてくるのではないかと思うのです。そういう人たちを拾い上げるためにはどういう方法がいいのでしょうか。

根岸　一つには、年齢が上がれば上がるほどカットオフ値がだんだん狭まってきます。１回怪しいということであれば、そこで精密検査に上げるのではなく、要経過観察にしていただいて、年齢が上がってきた段階で２回検査をし、それで精密検査が必要かどうかの判断を確認していただくのがいいと思います。

池田　例えば６～12カ月の赤ちゃんで、何かあったとしても、例えばまた１歳以降に次をやって、それでまた引っかかるようであれば本当だろうという話になるのですね。

根岸　小児科の健診も、乳児健診、１歳半健診、３歳半健診と、何回かあります。そのたびごとに健診で拾い上げるかどうかがカギとなってくると思

います。

池田　いわゆる厳しい基準で引っかかったといって先生方のところにすべて紹介する必要はないのですね。それではかえって先生方にご迷惑をかけることになりますね。

根岸　そういった問題点もありますので、日本弱視斜視学会、日本小児眼科学会は、このスポットビジョンスクリーナーの運用マニュアルをホームページ上に掲載しています。そちらは小児科の先生方もご覧いただける内容となっていますので、ご一読いただいて判断基準の一つにしていただくのがよいかと思っています。

池田　質問で、乳児期に積極的に実施するため導入したほうがいいのか、費用対効果について書いてあります。幾らぐらいのものなのでしょうか。

根岸　定価では120万円。そこから納入価がもう少し下がってくると思いますが、各自治体で予算があれば購入していただくのに、そこまで高額な器械ではないかと思います。

どれぐらいのお子さんに使っていくかですが、例えば乳児健診としては３～４カ月、７～８カ月、９～11カ月の３回あるということですが、この器械は推奨年齢が６カ月からとなっているので、３～４カ月は目的外使用になるかもしれません。７～８カ月、９～11カ月で行うのは非常に有意義かと思います。

ただ、小さければ小さいほど検査が難しくなってくるところ、またそういった小さいお子さんに対して行って見つかるのがかなりの希少疾患になってしまうというところからすると、これをスクリーナーとしてすべての乳児に行うかどうかは議論が分かれるところかと思います。

池田　今、希少疾患とおっしゃったのですが、６カ月未満のお子さんたちで見つけて治療すべき疾患というのはどのようなものがあるのでしょうか。

根岸　例えば内斜視、先天白内障、網膜疾患が挙げられると思います。

池田　頻度はそんなにないのですね。

根岸　内斜視ですと比較的頻度が高いかと思いますが、内斜視は外見的にも明らかにわかってくることも多いので、こういったスクリーナーを使わなくても受診の機会はあるかと思います。また、先天白内障は非常にまれな疾患で、早めに治療することが必要ですが、こういったスクリーナーで見つけるのには費用対効果としてかなり落ちるのではないかと思います。

池田　おそらくこの器械は導入されてまだ時間がたっていないので、どのような年齢層のお子さんたち、あるいはどんな疾患を見つけるために行うのかは、これからの課題ということですね。

根岸　今まではこういった６～12カ月のお子さんに対してできる検査とい

うのが存在しなかったのです。この検査器械が生まれたことによって、そういった時期のお子さんの疾患を拾い上げることが可能になってきたのですが、それに対してどうアプローチをしたらいいのかは、我々眼科医側としてもまだまだ課題となっているところだと思います。

池田　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅱ）

脳梗塞急性期の診断と治療
（2）心原性脳塞栓症

埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科教授
髙　橋　愼　一
（聞き手　大西　真）

大西　髙橋先生、脳梗塞急性期の診断と治療についてお話をうかがいたいと思います。

まず最初に、脳血管障害、脳梗塞ですね、この現状を教えていただけますか。

髙橋　かつて脳血管障害は、日本人の死因の中では最多といわれていましたが、徐々に亡くなる方自体は減っています。現在、最新の統計データとしては、2018年１年間で日本人の死因の中では脳血管障害は４位となっています。

ただ、脳梗塞になると、脳血管障害全体の中では75％で、非常に多いです。しかも重要な点は、亡くなる方は減っていますが、命をとりとめても、非常に重い後遺症が残る。我々はいわゆる転機、Modified Rankin Scaleを用いますが、この中でお亡くなりになる方が最重症で６、寝たきりであると５、あるいはそれに準じて、介助なしでは生活できないと４、この４、５、６の方をいかに減らしていくかが重要ということになります。その中で、特に心原性脳塞栓症とのかかわりが重要と思っています。

大西　要介護になる方も増えているのですね。

髙橋　おっしゃるとおりです。

大西　それでは、まず診断のことをうかがいます。まず臨床症状とか画像診断に進んでいくのだと思いますが、そのあたりのコツみたいなものを教えていただけますか。

髙橋　いわゆる脳梗塞というのは、古典的には三大病型に分けることができると思います。その中の１つが心原性脳塞栓症。２つ目にアテローム血栓性脳梗塞、そして３つ目にラクナ梗塞。この３つがほぼ脳梗塞全体の1/3ずつを占めるといわれています。その中で脳塞栓症を、最初に患者さんを拝見してどのように診断するか、そういったことに関しての答えになろうかと思います。

いわゆる脳塞栓症ですので、塞栓子が突然脳の血管を詰めてしまう。その

由来が心臓にある。それがいわゆる心原性脳塞栓症であり、症状は突発的です。何時何分、あるいは秒までわかるといわれていることが大きな特徴だと思います。そして、その塞栓子が心臓に由来することがこの診断には必須ですが、もう一つ可能性があるのはいわゆる大血管に由来する血管原性脳塞栓症です。これも非常に似ていますが、心臓由来であるという診断をどのようにするかが重要になります。

すなわち、心臓から塞栓子が飛ぶ場合に、いわゆる脳の血管系の中でも左右の両方、あるいは前方循環と後方循環のどちらにでも、前方循環でいう大脳皮質の失語とか運動麻痺や、後方循環のめまいとか失調のような臨床症状があらわれれば、限りなく心原性脳塞栓症を疑うということです。

大西　画像的にはCTがまずゴールドスタンダードになるのでしょうか。

髙橋　最初に出血を除外しないと次の治療ができませんので、まずCTということになりますが、ただ昨今の、特に急性期の数時間が勝負の時代には、急性期脳梗塞はCTではまず写りませんので、MRIがゴールドスタンダードになります。特に日本の場合はファーストです。拡散強調画像で臨床症状に合致する、あるいは合致しない場合も重要だと思いますが、脳の中の多数の血管支配域に病巣が見えるかどうか。これがMRIの中の診断としての眼目だと思います。

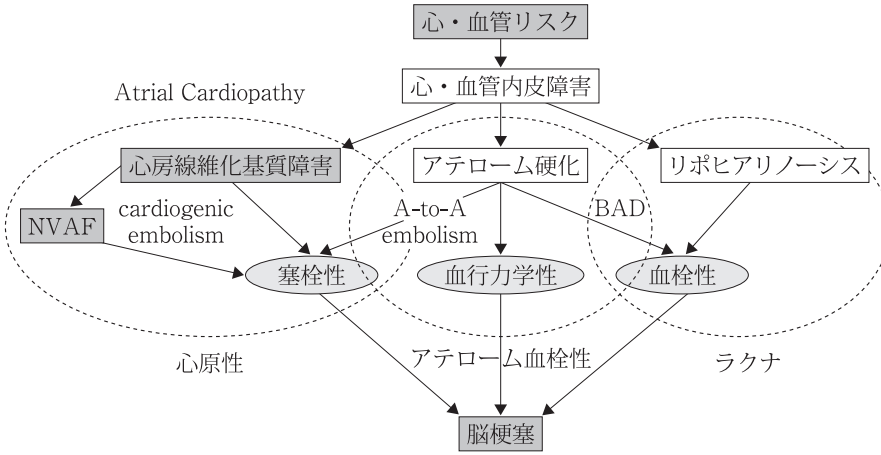
大西　それでは、今回のテーマである治療ですが、急性期の治療といいますと、再灌流療法になるのでしょうか。

髙橋　とにかく脳梗塞は一刻も早く閉塞した血管を再開通させて脳へ再灌流を促す、これがすべてです。今回、特に脳塞栓症といわれるものに関しては、今まで血流が正常だった部分が一瞬にして詰まりますので、そのプロセスは非常に激しく、しかも急速に進みます。先ほどのMRIは、拡散強調画像で見える部分は実はもう救えない、非可逆的な脳の損傷をあらわしていますので、そこに写っているものは再灌流を行っても実はなかなか救えない。ここで、写らないものの臨床的に症状がある。つまり、臨床症状と拡散強調画像の間に乖離があれば、そこは再灌流を行って救いうる部分ということになります。

ご存じのとおり、具体的には4.5時間以内であればrt-PAによる血栓溶解療法、そしてその後、現在は８時間以内であれば機械的血栓回収になっていますが、2018年にこの時間がかなり延長されて、現在は救済できる部分があれば16時間まで、あるいはケースによっては24時間まで再灌流は行いうることになっています。

ただ、心原性塞栓の場合はそういう部分は非常に少ないので、とにかく一刻も早く診断とデシジョンメイキング、

図　脳梗塞発症基盤における “Atrial Cardiopathy” の位置づけ



再灌流を行うことが必要だと思います。

大西　カテーテルで除去する治療も場合によっては行うのでしょうか。

髙橋　もちろんそれも行います。

大西　あとは、心房細動が原因の一つとして有名だと思うのですが、そういうリズムの不整以外でも起こったりするのでしょうか。

髙橋　心臓の心房細動は左房の中で血流の停滞が起こるので、いわゆる凝固系が亢進して、そのことが左房内に血栓子をつくる。これが原因になるのですが、今まではとにかく心房細動があること自体が原因であるといわれていました。しかし実際、我々がそうしたことを疑う患者さんを見ても、リズムが全く正常というかたちも多い。これをどう解釈するか。

つまり、いわゆる突発性心房細動がそのときには正常化しているために検出できないことも十分あるのですが、どうもそういう患者さんはそもそも心房細動がないケースもあるのではないか。つまり、リズム異常だけが細胞内に血栓子をつくる原因ではないのではないか。こういったことが最近わかってきたので、こうした概念をatrial cardiopathy、なかなかいい日本語がないのですが、心房型心臓病とでもいうのでしょうか。こういったものは必ずしもリズムの異常がなくても、これに準じた、つまりAFに準じた治療が必要ではないかと考えはじめられていると思います（**図**）。

大西　がん患者さんでも時々脳梗塞を起こすと聞いていますが。

髙橋　がん患者さんは全身の血栓形成傾向が非常に亢進しますので、全身、ありとあらゆる場所に血栓症が起こります。ただ、その中でも特に有名なのは心臓の弁、この部分に血栓ができやすい。感染性の心内膜炎と似ているけれども違います。つまり、非細菌性の血栓性の心内膜炎、NBTEといいますが、担がん者ではこういうことが原因で、そこが塞栓子となって、いわゆる心原性の脳塞栓を起こす。これは担がん者の場合に真っ先に考えるべき脳梗塞の原因だと思います。

大西　気をつけなければいけない点ですね。

髙橋　そのとおりです。

大西　がんの種類で起こしやすいものなど知られているのでしょうか。

髙橋　一般的には腺がんでそういう凝固を亢進させるような因子の分泌が起こります。特に、膵臓がんとか、女性の場合では卵巣がんとか、そういったかたちで起こる方が多いと思います。

大西　抗凝固療法ですが、これは慢性期になると始められたと思うのですが、今はどのような考え方になっているのでしょうか。

髙橋　先ほど申しましたように、心臓の中で血栓がその後できると、それがまた再発を起こすので、これを抑える。心腔内というのは非常に血流が遅いので、凝固を抑えることが有効です。凝固を抑える古典的な薬としては、いわゆるワルファリンのようなビタミンK拮抗薬ですが、最近は直接経口抗凝固薬（DOAC）というものが多く使用されています。

DOACの最大の利点は、出血を起こすリスクが非常に少ないことです。実は脳梗塞を起こした後は抗凝固薬が必要ですが、あまり早くやりすぎると、脳の梗塞部分に出血を二次的に起こしてしまう。ところが、経口の直接凝固薬が出てきた最近では、早めに始めても出血のリスクが回避できることから、幾つかのエビデンスが出てきました。特に2019年、RELAXED研究の結果からは、こうしたDOACは脳梗塞発症から早ければ３日ぐらいから開始するのがよいことがわかってきました。実は１週間以内の再発が非常に多いのです。ですから、一刻も早く、３日～１週間の間にはこうした経口の抗凝固薬を始めたほうがむしろ予後がいい。こういったことが最近のトレンドだと思います。

大西　だいぶ考え方が変わってきたのですね。従来からのワルファリンと、今、DOACと、どのように使い分けたらよいのでしょうか。

髙橋　基本的にはDOACは今、保険適用上はいわゆる非弁膜症性の心房細動がある方にしか使えないのです。先ほどの話ともつながりますが、リズム不整がどうしても見つからない場合に、いわゆる形通りでやるとすると、どう

してもDOACは使いにくいので、ワルファリンになりますが、そこは今後、考え方が変わって、リズム不整がなくてもDOACを使ったほうがいいと考えている医師は多いと思います。さらにきちんとしたエビデンスを重ねて、やがてそちらにシフトしていくということかなと思っています。

大西　どうもありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅱ）

脳梗塞慢性期の治療
(1) 危険因子の管理と再発予防

東京女子医科大学脳神経内科教授
北　川　一　夫
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　脳梗塞慢性期の治療の中で、特に危険因子の管理ということでうかがいます。

まず、どういった基本方針で管理していくのでしょうか。

北川　脳梗塞の患者さんは再発予防が非常に重要でして、再発予防には、１つ目は内科的危険因子の管理、２つ目は生活習慣の改善、そして３つ目は脳梗塞の病型に応じた抗血栓療法、適切な抗血栓療法、この３つの柱を大事にして治療しています。

齊藤　まずリスク因子の管理とは、どういうものなのでしょうか。

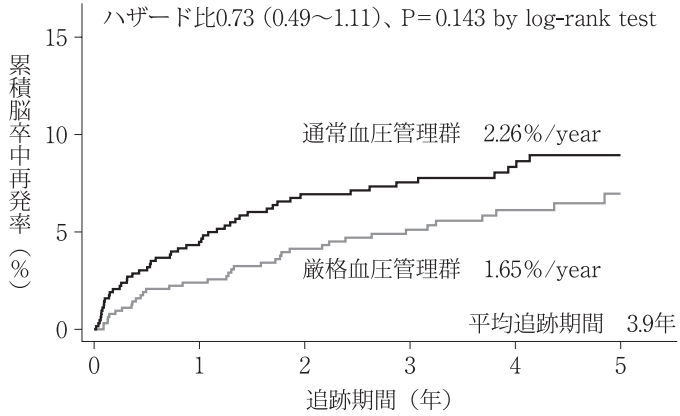
北川　内科的なリスクはたくさんあるのですが、一番私たちが管理しないといけないのは高血圧、脂質異常、糖尿病の３つになると思います。

中でも高血圧は脳卒中の最大の危険因子です。一度脳梗塞を発症された方でも、最終的には血圧を外来で130/80㎜Hg未満にするという管理目標が定まっていますので、それに沿って治療をしています。

齊藤　大きいスタディで、研究されているのですね。

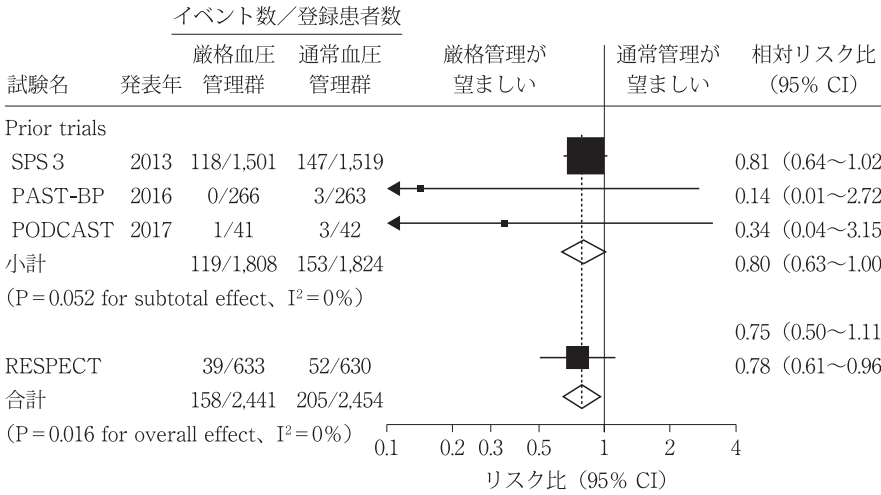
北川　実は脳卒中の二次予防の降圧治療に関する大きなRCTには、海外のSBS３というラクナ梗塞を対象にしたトライアルと、日本のRESPECT Studyという研究があります。RESPECT研究は、自治医科大学教授でおられた島田先生が主宰されて、ちょうど私が論文執筆に中心的に関与していました。本研究では通常の血圧管理、すなわち140/90㎜Hg未満と、厳格な血圧管理、120/80㎜Hg未満を目指した群を比較して、最終的にはRESPECT Study単独では脳卒中再発予防効果、20％以上の低減効果はあったのですが、有意ではありませんでした（**図１**）。ただ、過去のSPS３研究、および小さい２つのRCTとメタ解析しますと、通常管理に比べて、血圧を130/80㎜Hg未満にしたほうが脳卒中の再発は22％有意に低下することが明らかになりました（**図２**）（Kitagawa K et al. JAMA Neurol 76：1309-1318、2019）。それで現在は

図１　脳卒中既往患者における積極的降圧療法と標準的降圧療法の再発予防効果に関する多施設共同無作為化比較試験（RESPECT Study）



Kitagawa K et al. JAMA Neurol 2019

図２　脳卒中既往患者における積極的降圧療法と標準的降圧療法の再発予防効果に関するRCT試験のメタ解析



Kitagawa K et al. JAMA Neurol 2019

130/80㎜Hg未満というのが降圧目標になってきています。

齊藤　降圧薬でお勧めはあるのでしょうか。

北川　降圧薬に関しては、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬、この４つの組み合わせで最終的に130/80㎜Hg未満にすることが推奨されています。

齊藤　それから、糖尿病でしょうか。

北川　糖尿病に関しては、実は脳卒中の患者さんで糖尿病を管理して脳卒中の再発が確実に減ったというRCTはありません。

ただ、PROactiveというピオグリタゾンを使った試験のサブ解析で、脳卒中の既往のある方でピオグリタゾンを使ったほうが再発が少なかったという結果は出ています。いずれにしても現在、学会のガイドラインからHbA1c、７％未満に管理することが推奨されていますので、私たちも低血糖を起こさないようにしながら、HbA1cを７％未満にしています。

齊藤　新しい薬もありますが、低血糖を起こさないことが重要ですか。

北川　そうですね。私たちは糖尿病の専門ではありませんので、使いやすい薬としては低血糖を起こさないDPP-４阻害薬やSGLT-２阻害薬をメインに使っています。ただ、メトホルミンは血管イベント抑制効果のエビデンスがありますので、この３剤をうまく使って管理目標に持っていきます。

齊藤　もう一つは脂質でしょうか。

北川　脂質に関しては、スタチンは心筋梗塞、脳卒中の予防に非常に有効だというエビデンスが集積しています。わが国からもJ-STARS研究という、脳梗塞の患者さんに対してスタチンを使った試験があり、その中でアテローム血栓性脳梗塞の発症を有意に減らしたという結果が出ています。そういう結果を踏まえて現在、動脈硬化疾患ガイドラインで脳卒中の非心原性脳梗塞の既往のある方はLDLコレステロールを120㎎/dL未満にすることが勧められていますので、少なくともLDLを120㎎/dL未満にすることを一つの目標にしています。

齊藤　中性脂肪あるいはHDLに関してはどうですか。

北川　脂質のリスクファクターとしてはLDLコレステロールが非常に強いと思いますから、まずLDLコレステロールをスタチンあるいはエゼチミブ等を使って管理目標に持っていき、その上で、例えばまだTGが高い、あるいはHDLコレステロールが低い場合には、最近、フィブラート系のいい薬も出ていますので、そういった薬を使って、中性脂肪を150㎎/dL未満に管理するようにしています。

齊藤　３つの重要なリスク因子、それに並行して生活習慣の改善というこ

とですね。

北川　生活習慣の改善として最も重要なのは、喫煙されている方は禁煙していただくことです。どの薬よりもこれは重要です。あとは肥満の是正、適度な運動の推奨、それからアルコールに関しては節酒する、適切な量にすることが非常に大事だと思っています。

齊藤　たばこはゼロ。アルコールはほどほどということですか。

北川　虚血性の脳梗塞の場合は、心筋梗塞とほぼ同じように考えて、少量のアルコールはいいということになっています。ただ脳出血に対しては、アルコールは少量でもリスクを高めることが示唆されていますので、脳出血の既往のある方に対しては、できたらアルコールはやめていただくように指導しています。

齊藤　運動はどういったことをするのでしょうか。

北川　少なくとも週に２回、30分以上の有酸素運動となっています。実際には脳梗塞の患者さんはいろいろな、片麻痺等の歩行障害を持たれていますから、できる範囲で散歩、歩いていただく。週に最低２日、30分以上歩いてもらうようにお話ししています。

齊藤　生活習慣の改善を並行して行う。それから、最後に抗血栓療法でしょうか。

北川　脳梗塞の再発予防に抗血栓療法は非常に重要です。脳梗塞には病型がありまして、主に心房細動が原因になる心原性脳塞栓症と、それ以外の非心原性脳梗塞とに分かれています。

心原性脳塞栓症では再発予防には抗凝固療法が必須になりますので、従来はワルファリンだけだったのですが、最近は直接経口抗凝固薬（DOAC）のダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの４剤が出ていますので、そういったDOACと呼ばれるものを中心に処方しています。

DOACとワルファリンについては、脳梗塞予防効果そのものは同等ですが、DOACのほうが脳出血の合併症が圧倒的にワルファリンに比べて少ないです。特に一度脳梗塞を起こされた心房細動の方は、ワルファリン治療をしますと年間0.5～１％、脳出血が発症してしまいます。DOACではそれを半分以下に減らすことができますので、私たちはDOACを中心に処方するようにしています。

非心原性脳梗塞では抗血小板薬、すなわちアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、この３剤を使い分けて使用しているところです。

齊藤　抗血小板療法は３つの薬があるということですが、どのように使いますか。

北川　まず非心原性脳梗塞急性期の場合は、発症してから、例えば最初の１週間以内とか１カ月以内は非常に再発が多いので、その時期は抗血小板薬

を２剤重ねる、特にアスピリンとクロピドグレルを重ねるDAPTと呼ばれる療法ですが、これを使うことが多いです。ただ、アスピリンとクロピドグレルの２剤併用を長い期間、例えば２年、３年と使うと脳出血の合併症が増加してきますので、１カ月以上を経過して安定すれば、できるだけ抗血小板薬は１剤にすることになっています。

その中で最近、シロスタゾールを用いた抗血小板薬併用療法、すなわちシロスタゾールとアスピリン、もしくはシロスタゾールとクロピドグレルを使う２剤併用療法が、クロピドグレル単独あるいはアスピリン単独より有意に脳卒中の再発を予防できることが日本からのCSPS.comという試験で発表されています。したがいまして、慢性期でもし２剤併用療法を、例えば再発率が高いと判断して使う場合は、シロスタゾールを含む２剤併用療法が望ましいと思います。そうでなければ、いずれかの薬の単剤になるかと思います。

齊藤　DAPTの期間はどのくらいですか。

北川　まだそれも決まっていないのですが、今までのエビデンスでは、例えば３週間以内のDAPTは非常に有効だという結果が出ています。一方、３カ月間続けると、有効性はあるのですが、少し脳出血が増えるというデータがあります。ですので、１カ月ぐらいを一つのめどとする。すなわち、脳梗塞で入院されてから最初の退院まで、だいたい15～20日の方が多いので、そこまではDAPTでいく。脳梗塞の再発リスクがそれほど高くない方はリハビリテーション病院に行かれる方が多いので、そこで単剤にしてリハビリテーション病院に行っていただいている場合が多いです。

齊藤　脳梗塞患者さんは病院がかわっていきますから、そこでの受け渡しが重要になってきますね。漫然とDAPTを続けるのは非常に怖いのですね。

北川　急性期の病院でDAPTを使って、そのままリハビリテーションの病院に送りますと、３カ月、４カ月、DAPTのまま、その後で帰ってくるというかたちになります。症例によっては脳出血リスクが高い方もいますから、退院のときに方針をしっかり決めて紹介するようにしています。

齊藤　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅱ）

脳梗塞慢性期の治療 （2）抗血小板療法

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授
山王病院・山王メディカルセンター脳血管センター長
内　山　真一郎
（聞き手　大西　真）

大西　脳梗塞慢性期の治療としての抗血小板療法について教えていただきたいと思います。

まず初めに、脳梗塞の慢性期の再発予防に関しては、どのような管理をしたらよいでしょうか。

内山　再発予防の原則としては二本柱があると思います。そのうちの一つが危険因子の管理で、それとともにもう一つの柱が抗血栓療法になります。つまり、脳梗塞の危険因子といいますと、高血圧、糖尿病、脂質異常、心房細動、喫煙、大量飲酒、メタボ、CKDがありますが、これらについて厳格な管理を行うとともに、脳梗塞は脳動脈の血栓による閉塞が原因ですので、抗血栓療法も同時に行わなければいけないというのがポイントになると思います。

大西　次に、心原性脳梗塞が重要かと思いますが、その治療に関して、適応などを、教えていただけますか。

内山　抗血栓療法は脳梗塞の病型によって使い分けが必要だというのがポイントになると思います。

つまり、心原性の脳梗塞、具体的には心房細動を伴う脳梗塞と言い換えてもいいと思いますが、左心房にできる血栓は血小板血栓ではなくて、フィブリン血栓ですので、抗凝固療法の適応になります。抗凝固薬としては長い間、ワーファリンが使われてきましたが、最近では直接作用型の経口抗凝固薬、DOACとかNOACと言っていますけれども、それらが使われるようになりました。

それに対して、非心原性の脳梗塞、具体的にはアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、そしてその他の原因または原因不明の脳梗塞を含めて、これらは動脈にできる血栓が原因と考えられるので、血小板血栓をターゲットにした抗血小板療法の適応になります。

大西　今お話が出ました抗血小板療法ですが、具体的には抗血小板薬にはどういったものがあるのでしょうか。

内山　日本で主に使われているのは３つで、アスピリンとクロピドグレル

とシロスタゾールです。実際にはチクロピジンという薬もありますが、これは副作用が問題となりました。新しいクロピドグレルという第二世代のADP受容体阻害薬が出たので、新規に処方されることはほとんどないと思います。ですから、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールの３種類が主に使われているのが現状だと思います。

大西　それでは、まずアスピリンに関してご説明いただけますか。

内山　アスピリンは非常に安価な薬で、世界的に最も広く使われている薬剤だと思いますが、プラセボと比べて、急性期には非常に再発予防効果が高いのです。ただし、３カ月を過ぎると再発予防効果があまり期待できなくなってしまうというエビデンスもあり、そこが問題になると思います。

作用機序としては、COX-１という酵素を阻害することによって、プロスタグランジンの代謝物質で、血小板凝集作用のあるトロンボキサンＡ２の合成を阻害し、抗血小板作用を発揮する薬剤です。

最も長い歴史がありますし、それから非常に豊富なエビデンスがあるので、世界的に一番評価されている薬剤だと思います。ただし、副作用としては消化管粘膜障害があり、消化管のびらんや潰瘍、出血が問題になります。またアスピリン喘息という疾患も知られていますので、気管支喘息のある方には使いにくいと言えます。

大西　長期間内服されている患者さんも多いと思いますが、今後どのようになっていくのでしょうか。

内山　消化管障害のハイリスクの患者さんにはプロトンポンプ阻害薬を併用することが推奨されていますが、まだ十分に普及していない面もあると思いますので、普及すれば消化管出血のリスクは減らせると思います。

大西　次にクロピドグレルについて教えていただけますか。

内山　クロピドグレルは、アテローム血栓症の患者さんにはアスピリンよりもやや有効ですが、日本人ではクロピドグレルレジスタンスという薬剤抵抗性が問題となりました。クロピドグレルの作用機序としては、P2Y12というADPの受容体を阻害することによって、ADP依存性の血小板凝集を特異的に阻害する作用があります。このADP受容体の阻害に関しては、CYP2C19の遺伝子多型が関与しており、その効果に相違があることが知られています。

このCYP2C19のスター２とかスター３という多型のキャリアが、日本人やアジア人では、欧米人よりも多いことが知られています。クロピドグレルというのは肝臓で活性代謝物に変換されて初めて血小板凝集抑制作用を発揮する薬剤ですが、せっかく投与しても、その変換が行われにくいという点が問題になると思います。

大西　それはどの辺で判断したらよいのでしょうか。

内山　研究目的では行われますが、実際、患者さんでこの遺伝子を調べるのは、日常診療では無理だと思います。ですから、できれば血小板凝集能を測って血小板のADP凝集が抑制されているか、されていないかで判定してください。ただ、それも全例に行うのはなかなか難しいと思います。どうも効果が発揮されていないと考えられる場合には、そのような方法でスクリーニングをかけることはできると思います。

大西　シロスタゾールについてはいかがでしょうか。

内山　シロスタゾールは逆に欧米ではあまり用いられていないのですが、日本をはじめとするアジア諸国では脳梗塞の再発予防にも用いられています。この薬剤の最大の特徴としては出血リスクが非常に低いことです。逆に副作用として、頭痛や頻脈、あるいは動悸が多いので使う場合には問題になると思います。

大西　ハイリスクの脳梗塞の方に関する治療についてはいかがでしょうか。

内山　ハイリスクの脳梗塞というのはどういう患者さんかといいますと、まず急性期脳梗塞の患者さんは非常に強い血小板の活性化が起こっていますので、再発リスクが非常に高いということが言えますし、頸動脈や脳内動脈の狭窄のある患者さん、頸動脈狭窄に対して内膜剥離術とかステント留置術を行っている患者さん、それから多数の危険因子、例えば高血圧、糖尿病、高脂血症と、多数を合併している患者さん、そして１剤の抗血小板薬で再発を起こしてしまった患者さん、これらがハイリスクになると思います。こういう患者さんには抗血小板薬の２剤併用療法が推奨されています。

ただ、併用しますと、単剤療法の約２倍、大出血が起こりやすいというデータがありますし、この頻度はワーファリンと同等といわれていますので、リスク・ベネフィットバランスを考えて適応を考慮する必要があると思います。

大西　出血はやはり消化管出血が多いのでしょうか。

内山　２大出血は消化管出血と頭蓋内出血です。これはより重篤になりますので、十分に注意しなければいけないと思います。

大西　併用療法、例えばアスピリンとクロピドグレルについて、少し詳しく教えていただけますか。

内山　これは急性冠症候群でも行われている併用療法だと思いますが、現在までにエビデンスがあるのはアスピリンとクロピドグレルの併用療法です。これがどのくらいまで有効かを解析したデータもあるのですが、急性期には確かに有効なのですけれども、３週間を過ぎた場合には再発予防効果もやや

弱くなります。それから、先ほども触れましたが、出血リスクが増大してしまう問題点があります。ですから、アスピリンとクロピドグレルの併用療法は急性期に限定したほうがいいということも言えます。

大西　長期の治療に関してはどのようにしたらよいでしょうか。

内山　最近、私たちはCSPS.comというスタディを日本人の脳梗塞の患者さんに行い、シロスタゾールを絡めて、シロスタゾールとアスピリン、またはクロピドグレルの併用療法は、長期に使用しても出血が増えず、脳梗塞再発予防効果が高いという結果を得ました。長期の併用療法には出血リスクが少ないシロスタゾールが有用ではないかと考えています。

大西　抗血小板療法のお話をいろいろうかがいましたが、血圧管理が重要ということになるでしょうか。

内山　そうですね。血圧管理、特に頭蓋内出血を回避するためには血圧を厳格に管理する必要があります。少なくとも130/80㎜Hg未満の血圧を年齢を問わず維持することが推奨されています。

大西　きちんと管理するということですね。今回うかがったいろいろな治療法ですが、かなり長期にわたって使用が必要だと思うのですが。

内山　脳梗塞の最大の危険因子は加齢です。年齢が高くなるほどリスクが高くなるわけですから、原則として重篤な副作用が発生しないかぎりは、途中でやめていいという理論は成り立たないことになります。ですからパーマネントに継続すべきだろう。途中でやめると、逆に再発リスクが高まるというエビデンスもありますので、やはり継続して服用するように患者さんには説明しておく必要があると思います。

大西　消化管出血にも気をつけながらということですね。

内山　そういうことですね。

大西　頭蓋内出血は予兆といいますか、何か事前に予測できるようなこともあるのでしょうか。こういった薬をのんでいても、突然起きるのでしょうか。

内山　例えばMRIを撮りますと、びまん性白質病変といって、脳の深いところに虚血性の変化が広く現れている患者さん、あるいはMRIでＴ２スター画像を撮りますと微小出血を認める患者さんがいますので、そういう人は症候性の脳出血も起こしやすいといわれています。より注意しなければいけないと思います。

大西　ありがとうございました。

脳卒中対策の最新情報（Ⅱ）

脳梗塞慢性期の治療
(3) 抗凝固療法

杏林大学脳卒中医学教授
平　野　照　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　脳梗塞慢性期の抗凝固療法についてうかがいます。

今回は、二次予防が主たる焦点ですが、その前に一次予防という点で抗凝固療法について少しお話しいただけますか。

平野　私どもの病院は救急病院で、年間700人強の脳梗塞をはじめとする脳卒中の患者さんを診療させていただいています。心房細動を持っている患者さんのうち、抗凝固療法をしっかり行っていて脳梗塞を起こした方より、抗凝固療法が不適切あるいは不十分であったがために脳梗塞で運ばれてきた方が多いというのが偽らざる実感です。

心房細動の患者さんは、$CHADS_2$、あるいはCHA_2DS_2-VAScというリスク評価に基づいて、適切な抗凝固療法を行えば脳梗塞を予防できるわけです。ワーファリンですと、少しINRが低いままの状況で管理されていたり、あるいは最近のDOACですと、本来使うべき適切な用量ではなく、低めの用量、すなわち不適切な量を用いたがために大きな脳梗塞を起こしてしまった方がかなりの頻度でいます。抗凝固療法はかなり普及してきましたが、まだまだ十分ではないという印象です。

齊藤　脳卒中センターで患者さんを診ている立場ですと、そういった不適切な治療があるという実感なのですね。

平野　もちろん抗凝固療法をしっかりしていても脳梗塞を発症される方は少なからずいます。しかし、その場合はわりと軽症のことが多いのです。適切な抗凝固療法を行うことで、よしんば発症したとしても軽症で済みますので、やはり一次予防の重要性というのは現場で日々感じています。

齊藤　軽症で済むというのは非常に重要ですね。さて、脳梗塞の急性期治療、簡単にお話しいただくとどうなりますか。

平野　特に抗凝固療法の適応となるような心房細動を原因とする脳梗塞、心原性脳塞栓症というタイプですが、今、急性期の治療はとても進歩しています。t-PA治療という薬で血栓を溶か

す治療に加えて、この数年、カテーテルを用いた血栓回収療法という非常に素晴らしい治療が普及しています。大きな脳梗塞でこれまでだったら助からない、あるいは重い後遺症を残しそうな患者さんが、翌日には元気に歩けるようになる、そういう効果の高い治療ができるようになってきています。急性期の場合には、とにかく時間との闘いなのですが、早く適切な治療ができれば、患者さんは劇的に回復される、そんな時代になっています。

齊藤　急性期治療が成功した患者さんを、その後、キープしていくということではどうでしょうか。

平野　まずは、救急で患者さんが来られたら、血行再建できるかどうかを見極める。この一点に注力します。いったん治療が完結しますと、次には病態をしっかり見極めて、的確な再発予防を計画していくことが求められます。心房細動の患者さんですと、やはり抗凝固療法をどうするかが問題です。今いろいろな種類の薬が使えますので、どの薬を用いて、どういうかたちで治療を始めたらよいか、そしてどうやって継続していくかを考えていきます。

齊藤　現在の使い方はどのようになっていますか。

平野　ワーファリンしかなかった時代ですと、のんでもすぐには効果が出てきませんので、まずは注射薬のヘパリンを使いながら、ヘパリンとワーファリンを同時に始めます。ワーファリンが治療域に入ったところでヘパリンをオフにするという、いわゆるヘパリンブリッジを併用したワーファリン治療を行っていました。ところが、2011年以降、新しい抗凝固薬であるDOACが出てきました。DOACは速効性で、のめばすぐに効きますから、のめる患者さんであれば早期からDOACをのんでいただき、ヘパリンは使わずに抗凝固療法を開始できるようになりました。

齊藤　二次予防のDOAC開始の時期については何かありますか。

平野　ガイドラインでは発症から14日以内が一つの目安と書いてありますが、２週間ぎりぎりになって始めると、どうしてもその間に脳梗塞の再発が多いという現実がありました。そこで、最近は、可能なかぎり早めのタイミングから始める。１週間以内、場合によって病巣が小さく、元気な、経口摂取も問題ないような患者さんであれば、２～３日から始めている、そんな状況になっています。

早く始めることで脳梗塞の再発は減るというデータが出ています。一方であまり早く始めると今度は出血を起こすのではないかという懸念もありますが、日本の多施設で調べたデータによりますと、さほど出血は増えないという結果が出ています。早くから安全に、そして効果を担保しながら抗凝固ができるような、そんな時代になってきて

います。

齊藤　日本での観察研究でデータが出たのですね。

平野　日本の北海道から沖縄まで、たくさんの施設に協力いただいて、RE-LAXED研究という名前で発表しました。これが2019年２月に論文になりまして、非常にいい成績だということで注目されています。

齊藤　ガイドラインも少しずつそういったものを取り入れつつ表現していくのでしょうか。

平野　今、2017年版のガイドラインで少し手直しをし、2021年に大幅改訂の予定です。年々新しい知見が加わっていますので、現場に即したかたちで、早めからの抗凝固療法も念頭に置きながら改訂していっている状況です。

齊藤　DOACが基本の治療になるということですが、４種類あって、どういったかたちで使うかについては、いかがでしょうか。

平野　私どものところでは、患者さんの状態に最も合うDOACを選ぶ、そういうスタンスでやっています。それぞれのDOACに特徴があります。よいところ、それから少し苦手なところがあります。それから、DOACにも高用量と低用量が選べるもの、また決められた基準によって減量用量が指示されるものがあります。いろいろな薬の中から、できるだけ効果が担保できた常用量が使えるものを優先することを念頭に薬を選んでいます。

齊藤　ある患者さんで、４種類の薬があって、３つは使えないけれども１つは常用量でいけるという場合に、常用量を使うということですね。

平野　そうですね。

齊藤　そのほうが効果、副作用もしっかり見ているということですね。

平野　DOACはいろいろな開発経緯を経て市場に出ていますが、原則、常用量を使ってのデータです。減量して常用量と同じデータが出るかは疑問です。本当に必要な量を使わずに低用量にしてしまうと、効果は十分なものが期待できないと考えています。

齊藤　患者さんの状態によって、脳卒中になると、嚥下についても問題になりますが、その辺も薬の特徴を見て使っていくということですか。

平野　脳梗塞の後遺症を持った患者さんには、飲み込みが不自由な方が少なからずおられますので、剤型は選択理由の重要なポイントです。のみやすい薬がどうしても優先されることになります。また若い患者さんですと１日１回の薬のほうがのみ忘れが少ないということもあります。内服の回数だったり、いろいろな剤型（錠剤、散剤、カプセル、OD）がありますから、患者さんの状況に応じて、一番適切なものを選ぶようにしています。

齊藤　状態が悪いとDOACを開始できないのですか。

平野　何回も脳梗塞を繰り返しておられて、残念ながら脳には救うべきところが残っていない、あるいは認知症があって、どうしてもご自身では服薬管理が難しい。さらには、MRIで詳しく調べると、小さな出血をたくさん起こしている。そういう患者さんですと、抗凝固薬はかえって出血を増やしてしまう。デメリットのほうが大きくて、抗凝固薬の使用がかえってあだになってしまうようなこともあります。そういう場合にはよくよく患者さんとご家族と相談の上、抗凝固薬はやめることもあります。

齊藤　そこは非常に重要なポイントですが、ご家族、ご本人との十分な説明と同意が必要になるのでしょうか。

平野　ガイドラインを読みますと、こういう状況を満たせばこういった薬を使いましょうという、薬の開始時期についての記載はあります。逆にこういう状況になったらやめてもよいという記述はどこにもありません。本当に日々の現場で悩みながら決めているところです。理由もなくやめてしまったことが、その後の患者さんの不利益になったりしてはいけませんので、薬を続けることと、やめることのよい点、悪い点をてんびんにかけて、繰り返しインフォームド・コンセントを行った上であえて薬を使わない、あるいはやめることを提案します。よくよく考えて決める、患者さんと一緒に決めている、という考え方で進めています。

齊藤　実地医家は専門家とコンサルテーションしていくのがいいのでしょうね。

平野　今は病診連携が進み、私ども急性期病院は、かかりつけの先生に継続治療をお願いしています。お引き受けいただいたかかりつけ医が、ご自身の判断で紹介された患者さんの薬を勝手にかえるというのはなかなか敷居の高いことだろうと思います。そういう場合には、あえてご自身での判断を悩むのではなく、紹介元の先生の外来に患者さんとともに、状況を相談し、もう一度現状を見直した上で、薬をこのままでいくのか、別の薬にかえるのか、場合によっては薬はここで終わりにするのか、そういったところを相談してもいいかと思います。

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（Ⅱ）

脳梗塞慢性期の外科治療

杏林大学脳神経外科教授
塩　川　芳　昭
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　脳梗塞慢性期の外科治療ということでうかがいます。

外科治療に先立って、脳梗塞のメカニズムからお話しください。

塩川　脳梗塞は、脳の血管が何らかの原因で詰まって、その程度が軽く画像上の梗塞巣がなければ一過性脳虚血発作と言い、多くは回復します。詰まってしまった部分の梗塞は、厳密にいえば、組織が壊死しているので、治療にはなりません。詰まるメカニズムとして、血管に、下水に水あかがたまるようなタイプの脳血栓と、不整脈のある方が心臓に血の塊ができて、急に脳に飛んでくる脳塞栓の２つがあります。

脳梗塞にならない治療のうち予防については、基本は薬物療法と危険因子の管理になります。特にアテローム血栓性脳梗塞といいまして、首の血管に下水の水あか（プラーク）がたまる状況が増えてきて、そこの血流が減ったり、あるいは同部に潰瘍が生じ、血液の塊が壁にできて血栓として飛ぶ状態は、動脈から動脈に飛ぶので、artery to artery embolismといいます。低灌流の場合と、塞栓原因となる血液の塊の除去、主にその２つの目的で慢性期の外科治療が行われています。

齊藤　基本は薬物療法で、それでも止められない場合に外科治療に向かうのですね。

塩川　そうです。

齊藤　外科治療に向かう手順としてはどうなりますか。

塩川　脳梗塞がまず非常に軽症である、あるいは梗塞の範囲は狭いけれども、次には大きな脳梗塞になりそうだという状況を把握することになります。患者さんの神経症状の診察も大事ですし、外科治療の場合は、血管内も含めてですが、患者さんへの侵襲があるので、全身の手術に耐えられるかという評価が大切です。その上で、今お話しした脳血栓と脳塞栓については、画像診断でかなりの病態の推測が正確にできるようになりましたので、外科治療の必要性を検討する手順となります。

齊藤　どういった画像診断をするの

でしょう。

塩川　まず脳血栓か脳塞栓かを見極めます。MRIで脳の断層撮影を行うことにより、梗塞巣の部位と形を、それから同時にMRAで血管の様子がわかりますので、脳の太い血管に閉塞や狭窄がないかを見て、血栓か塞栓かの推定をします。次いで脳の血流の変化をアイソトープを使った検査（SPECT）にて行います。さらに頚動脈が内頚動脈と外頚動脈に分かれるところにプラークができやすいのですが、首には骨がありませんので超音波検査も有効です。

齊藤　そういった画像診断を使って、狭窄の程度を見ていくのでしょうか。

塩川　狭窄の程度もそうですし、そこから血の塊が飛びやすい、不安定プラークといっていますが、動脈硬化の状況などもよくわかります。

齊藤　そういったことで外科治療をする患者さんが一部いるのですね。

塩川　はい。

齊藤　どういうことを外科治療としては行うのでしょうか。

塩川　まず頚動脈の狭窄の場合についてお話しします。以前は日本人にはそう多くないといわれていたのですが、食生活の変化などでこの10年ぐらいは頚動脈に動脈硬化巣ができて、そこから血の塊が飛んだり、あるいは血流が低下してきて、TIAを繰り返す方が増えてきました。動脈からの塞栓か、あるいは低灌流のためのTIAか、それを見極めるのが大切です。症状がないときはケロッとされているのですが、薬物療法、主に抗血小板剤などの薬物療法で再発が予防できない場合、また高血圧や高脂血症などの危険因子が管理されていて、それでも薬物療法で再発の危険が免れない方に、外科治療を行うことになります。

齊藤　日本ではどのぐらいの手術件数があるのでしょうか。

塩川　頚動脈内膜剥離術は、首の血管を切開して直接動脈の中にあるプラークを取り出す方法で、だいたい年間5,000件前後行われています。それから血管の中に、ステントと呼ばれる針金でできた筒のようなものを血管内手術手技で入れる治療も同数か、あるいは実数としては内膜剥離術よりも多く実施されています。

齊藤　諸外国ではかなり行われているのですか。

塩川　もともと頚動脈が狭窄する方は白人に多いといわれていて、かつて北米では年間に内膜剥離術は10万件以上されているときに、日本では1,000件程度だったのが平成の初めごろの状況でした。その後、新たに血管内治療によるステント留置術が出てきました。治療の有効性を比べるとガイドラインでも、内膜剥離術のほうが利益が大きいということになっています。一般的には手術に耐えられる体力があって、

頚動脈の狭窄が強い、あるいは塞栓症を起こしやすい不安定プラークの方には内膜剝離術をお勧めするのが、日本のガイドラインにも記載されています。

齊藤　手術に耐えられる人はもちろんそちらが優先と。しかし、年齢が高いとか、条件が悪い方はステントになるのですか。

塩川　手術が難しい場合、すなわち場所が頚動脈の高位にある、あるいは反対側も閉塞ないし狭窄がある、また頚部の疾患に対して過去に放射線治療がされていて癒着が強い場合などにはステント留置術が選ばれる場合もあります。

齊藤　手術あるいはステント留置術後の治療はどうなりますか。

塩川　内膜剝離術にせよ、ステント留置術にせよ、血管は広がりましたが、危険因子はやはり管理しないと再発してきますので、抗血小板剤を中心とした治療と、コレステロールなどを下げる治療、動脈硬化に対する一般的な治療が必要になります。またこのような外科治療が必要になる動脈硬化の強い方は、心臓の冠動脈であるとか、末梢の動脈にも同様の病変を伴うことが少なくありません。首の局所だけ見ているのではなくて、全身の管理が必要になる疾患と言えます。

齊藤　抗血小板薬を中心とした総合的な治療ということでしょうか。

塩川　手術後も抗血小板剤の投与と生活習慣の是正、たばこを吸わない、コレステロールを下げる、運動をお勧めするなどの生活習慣病に対する一般的な治療は、手術が終わっても継続することが必要になります。実地医家の医師にきちんとこれらの管理をしていただければ、外科医の立場としてたいへんありがたいです。

齊藤　心臓ですと、どれだけの期間続けるかとか、DAPT、場合によってはDOACと併用にするとか、出血の副作用があるとか、いろいろありますが、基本はずっと続けるのですか。

塩川　外科治療が問題なく終了したときでも、再発予防は少なくとも、1剤の抗血小板剤は必要になりますし、ステント留置術の場合はステントの中にまた狭窄するようなことがありますので、状況によっては、おっしゃられたDAPT等、強力な薬物療法が必要になる方もあります。

齊藤　このステントは薬剤溶出性ステントではないのですか。

塩川　心臓で使われているようなステントではありません。通常のステントです。

齊藤　バイパス術もあるのですか。

塩川　今お話しした頚動脈の病変は、閉塞すなわち、詰まっているとこの治療はできないのです。頚動脈が非常に細くなった、あるいは閉塞した場合には、最初に申し上げた脳血流検査などを行い、血液の量が少ないが血圧が下

がるなどの負荷が加わると手足の麻痺とか失語症が一時的に起こるけれども、また治る。そういうような脳血流の予備的能力が低下している方には、血液の流れる量と脳の代謝の状況を評価してバイパス術を行うことになります。

齊藤　今はその手術件数は減っているのでしょうか。

塩川　内頚動脈閉塞症に対しては、こめかみのあたりで頭の皮膚を養っている浅側頭動脈を中大脳動脈につなぐバイパス手術を行うのですが、やはり手術の影響、特に手術合併症が、ある程度の確率で起こります。そうすると、予防という観点から、内科的治療の進歩もあって、バイパス手術が必要になる方は減ってきました。

齊藤　ありがとうございました。