女性の痛風

東京薬科大学病態生理学教室教授
市　田　公　美
（聞き手　池脇克則）

高尿酸血症は男性に多いのが特徴のようですが、痛風発作は女性が極端に少ないのはなぜでしょうか。この性差による違いは、何らかの内分泌機序の違いによるものでしょうか。ご教示ください。

＜長崎県開業医＞

池脇　高尿酸血症は、男性に多く、痛風発作に女性は極端に少ない理由を教えてくださいということです。まず、高尿酸血症、その延長線上の痛風の疫学といいますか、患者さんの数はどう推移しているのでしょうか。

市田　例えば人間ドックで見ると、男性の場合、だいたいどこの施設でも高尿酸血症は人間ドック受診者の20～25％ぐらいで推移しています。それに対して女性は１％未満ぐらいの頻度ですから、高尿酸血症の頻度はだいぶ男性と女性とで差があります。女性はホルモンの影響で血清尿酸値の値が変わります。閉経後に血清尿酸値は上昇しますが、それでも高尿酸血症はだいたい５％ぐらいですから、男性よりはだいぶ少ないといえます。

池脇　20～25％と１％未満、そんなに違うのですね。

市田　男性と女性では高尿酸血症の頻度がかなり違いますので、そうすると当然痛風の頻度もそれに伴って変わってくるのだと思います。

池脇　高尿酸血症というとどうしても飲酒の影響を考えてしまいます。もちろん女性でも飲酒が原因の方はいると思うのですが、人間ドック受診者の20～25％と圧倒的に男性のほうが多いなかで、どの程度飲酒が関わっているのでしょうか。

市田　飲酒は男性ではかなり関わっています。ですから、禁酒まではいかなくても、飲酒量を減らしていただくだけで血清尿酸値が正常になったり、あと体重を落とすことで改善する方は

かなり多くいます。

池脇　人間ドックレベルで高尿酸血症で引っかかった場合には、まずは飲酒など生活習慣の指導が最初になるのですね。

市田　そうですね。

池脇　今、高尿酸血症の頻度をお聞きしましたが、痛風も圧倒的に男性が多いかと思います。どうなのでしょうか。

市田　日本では、どの報告を見ても、男女の比率は、だいたい95％以上は男性が占めているという結果になっています。

池脇　高尿酸血症の男性、女性の分布にかなり近い印象がありますが、そう考えてよいのでしょうか。

市田　はい。昔から免疫が絡んでいて、それで女性痛風が少ないのではないかと、いろいろ検討されていますが、今のところ、それについてはまだエビデンスが出てきていない状況です。

池脇　圧倒的に女性が少なく、男性に関しては日本の高度成長期の何十年前から増えてきている。逆にいうと、あの頃は高尿酸血症はそんなに多くなかったのでしょうか。

市田　昔は高尿酸血症、痛風は非常に少なかったです。それが高度成長など食生活の変化に伴って高尿酸血症、痛風の患者さんが男性で非常に増えた。女性でもその頃に比べると増えています。

池脇　食生活の変化、いわゆる飽食の時代というのは、尿酸だけではなくて、コレステロールやいろいろなところに影響しているのですね。どうして女性ではそんなに高尿酸血症が少ないのか、これはどの程度わかっているのでしょうか。

市田　尿酸値の推移を見ますと、思春期までは男性と女性ではそんなに差がないのです。それが思春期になると男性のほうが血清尿酸値が上がりますので、明らかにテストステロンの影響を受けていることがわかっています。あと、女性はエストロジェン、プロゲステロン、その両方の影響も受けていて、動物実験の結果では、テストステロンの影響として腎臓の尿細管で尿酸の再吸収が増える。トランスポーターとしては、間接的に尿酸を上げる方向に働くSMCTの発現が増えて、かつ尿酸の再吸収に働くURAT１というトランスポーターの発現も増えます。

エストロジェンは逆でして、尿酸を下げる方向に働きます。下げるというのは、尿酸を腎臓から排出する方向に働くのですが、先ほどの尿酸を再吸収する方向に働くURAT１の発現が減って、あともう一つ、同じように尿酸を再吸収する方向に働くGLUT９の発現も減ります。プロゲステロンは一番最初に出てきた間接的に尿酸を再吸収するSMCTを減らすといわれていますので、いわゆる性ホルモンは全部尿酸の

トランスポーターに影響を与えているといえます。

池脇　そうしますと、性ホルモンの分泌がしっかりしてくる10代ぐらいから男性は尿酸値が上がって、女性は下がるというのは、ほぼ性ホルモンによって規定されているのですね。

市田　はい。幼少期は男女とも年齢とともに徐々に上がってきて、思春期で女性は横ばいになるというイメージです。女性は横ばいになって、男性は上昇する。閉経前後で女性が上がり始めて、男性にちょっと近づいてくるイメージです。

池脇　高尿酸血症の方を見たら、尿酸の産生が増えるタイプなのか、あるいは排泄が落ちるタイプなのかで病型を分けて、それによって治療薬を選択するということが頭に浮かんだのですが、先生がおっしゃった性ホルモンは、いずれも排泄のほうに効いているということですね。

市田　そうですね。性ホルモンは排泄をつかさどっていて、そちらに影響を与えています。

池脇　性ホルモンというのは基本的には合成ではなくて、排泄をレギュレーションすることによって、一方で上がったり、一方で下がったりすると考えたほうがいいのですね。

市田　はい。単純に尿中の尿酸排泄量を男性と女性とで比較すると、男性のほうが多いのです。そうしますと、一見、産生量にも影響を与えているのではないかと考えがちですが、それを体重などで補整すると、男女差がなくなってしまうのです。ですから、先生が言われたように排泄のほうだけに関与していると考えていいと思います。

池脇　高尿酸血症は一次性とか二次性とかあったように思いますが、男性と女性で一次性、二次性の分布に何か特徴があるのでしょうか。

市田　女性痛風は二次性が多いといわれています。ですから、例えば女性で痛風の患者さんが外来にやってきた場合は、必ずその原因が何かあると考えないといけません。例えば薬、ほかの疾患、昔でいうと家族性若年性高尿酸血症性腎症のような家族性の疾患の場合は家系内の発症に男女差がありません。ですから、女性痛風をきっかけにしてその家系が見つかることが以前はよくありました。それから腎疾患ですね。それからお酒とかその辺も。

池脇　女性の場合は男性よりも何か潜んでいないか、きちんと評価したうえで対処する必要があるということですね。

市田　そのとおりです。

池脇　女性は高尿酸血症は少ないし、でもたまに尿酸値が７mg/dLとか８mg/dLを超えるような方がいらしても、女性だからまあ様子を見ようとなってしまうのですが、女性だからといって、そういう対処でいいのでしょうか。

市田　女性痛風の場合でも、ある程度尿酸値が高くなると痛風発作を起こします。そこに関して男女差はないのです。ところが、合併症として尿酸値が高いと、例えば心血管疾患のリスクが上がるといわれていますが、男性は７mg/dLを超えてこないとそのリスクは上がってきません。ところが、女性は６mg/dL台から上がってきます。ですから、女性痛風、もしくは女性の高尿酸血症を見た場合には、６mg/dL台から将来的に、例えば心血管疾患を起こすようなリスクがあるのではないか。ほかに脂質異常などが一緒にあった場合には、治療をするか、しないかなど、早めに考えるべきだと思います。

池脇　女性の尿酸値は男性よりもちょっと厳しめに、リスクが高い状況があるかもしれないという目で見たほうがいいのですね。

市田　はい。女性痛風というのは珍しい。珍しいということは、その背後に何かあるかもしれないと考えたほうがいいと思います。

池脇　女性の高尿酸血症に関しては、これから先生の言われたことを参考にして慎重に見ていきたいと思います。ありがとうございました。

心房細動でのBNP値による心不全の評価と治療

所沢ハートセンター循環器科部長
江　崎　裕　敬
（聞き手　池脇克則）

80歳男性、心房細動の患者さんで心拍は80/分程度、心エコーではEFは正常ですが、左房の拡大はあります。腎機能は正常、労作時の息切れはありますが、浮腫はありません。NT-proBNPが2,000あれば、心不全として治療するのは適切でしょうか。血圧、糖尿病の治療中ですが、SGLT２阻害薬は使いづらいので、サクビトリルバルサルタンなどの導入を考えています。今後の対応についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

池脇　心房細動の患者さんでBNPが高値の場合、それを心不全と考えていいのかという質問です。心房細動でBNPを測ったら、ちょっと値が高い。それはただ単に心房細動による上昇なのか、あるいは心不全なのか、どっちなのかと迷うケースについてどうお考えになりますか。

江崎　BNP、またはNT-proBNPは、どちらもAF（心房細動）だけでも上がってしまうので、果たして心不全とすべきかは昔から非常に議論になっていることだと思います。ただ、この患者さんに関しては、NT-proBNPが2,000ありますので、もし私が拝見するのであれば、この方は心不全として治療するかなと思います。

根拠といたしましては、いわゆる救急外来に来られる、呼吸が苦しいとおっしゃられるような患者さんに対して、NT-proBNPがどのぐらいだったら心不全が疑わしいかを報告した論文があります。15年以上前の論文ですが、年齢によってNT-proBNPの基準値を分けて、75歳以上の患者さんではNT-proBNPが1,800以上であれば、心不全が疑わしいと考えなさいという指針があります。そう考えますと、この方は慢性の安定期で2,000を超えていますので、心不全と考えて治療していいかと

思います。

池脇　救急外来ですからいろいろなデータを集める時間的な余裕もない。その中で、NT-proBNPが2,000であればまず心不全ということですね。

一つ確認ですが、NT-proBNPで評価している医師と、通常のBNPで見ている医師がいて、NT-proBNP、2,000は、BNPだとだいたいどのくらいと考えたらいいのでしょうか。

江崎　BNPでいうと、個人的には1/5と考えると400ぐらいかと思うのですが、年齢や腎機能によっても変わってきますし、性別やほかの併存疾患でもいろいろ影響を受けて変わってきますので、一概にはいえないかとは思います。しかし、ESCのガイドラインに記載されているスコアリングから考えますと、洞調律の方とAFの方で、BNP、NT-proBNP、それぞれどのぐらいの数値で心不全の疑いの点数をつけなさいというのがある程度決まっています。AFに関してはNT-proBNP、660以上で一応大基準の２点がつく。ただ、BNPにすると240以上で２点とされていますから、これらが同等ぐらいと考えますと、BNP250がNT-proBNPの650～700ぐらいと考えられるかと思います。1/5だと少し過小評価してしまうかもしれません。

池脇　ESCのスコアですから、NT-proBNPあるいはBNPだけで診断はしないにしても、AFの場合のNT-proBNPが660以上で２点ということは、この患者さんの場合2,000ですから、点数としては十分に心不全の診断に近づくような数字ではあるということですね。

江崎　そう思います。

池脇　今のはESCでしたが、米国、AHA/ACCでもそういったものはあるのでしょうか。

江崎　2018年にCirculation誌で発表されていますが、H2FPEFスコアというものがありまして、これはBNPやNT-proBNPがスコアリングの中に入っていません。それで計算すると満点は９点なのですが、この患者さんの場合、まずAFがあること自体で３点です。それに加えて80歳男性、これは60歳以上の方は１点がつくので、合わせて４点。この４点がどのぐらいの数字かというと、それだけで70％以上心不全、いわゆるHFpEFと考えてよい。収縮能が保たれている心不全と考えてよいということです。

あとは、血圧の治療をされていますが、もし高血圧の薬を２種類以上内服していると、これも１点がつくので、合計５点になります。あとエコーで左房拡大とありますが、このスコアリングには左房が何ミリ以上といったものはないのですが、エコーで測って左房圧の上昇がある所見、いわゆるE/e'が９以上、これで１点です。あと肺高血圧を疑う所見、三尖弁の逆流から見た圧較差、収縮期の肺動脈圧が推定で35

mmHg以上であると、これもまた１点になるので、このどちらか１点でもつけば６点となり、６点だと９割以上がHFpEFということにはなります。

池脇　そうすると、H2FPEFによるスコアリングの場合はBNPあるいはNT-proBNPを取っ払って、心房細動があること自体が心不全のリスクだという考えなのですね。

江崎　そうですね。

池脇　ヨーロッパ、米国等々のスコアリングで、最終的にきちんとしたスコア割はできないかもしれないけれども、いずれにしてもこれは高い可能性を持って心不全と考えられる症例ということでよいでしょうか。

江崎　そう思います。症状が出ていますので、ステージCと考えてもいいのではないかと思っています。

池脇　今回の質問の前半の部分、心不全と考えるべきか。これはそう考えたほうがいいということですね。では治療となりますが、この方は先ほど先生がおっしゃったように、血圧と糖尿病の治療をしていて、SGLT２阻害薬が使いづらいので、サクビトリルバルサルタン、ARNIという新しい心不全のアンジオテンシン受容体ネブリライシン阻害薬を考えているということです。心不全、しかも心収縮力は保たれている心不全に対する治療のアルゴリズムはいろいろあると思いますが、どのようにして治療を進めていかれるのでしょうか。

江崎　非常に難しい問題だと思いますが、いわゆるHFrEFといわれる収縮能が落ちている患者さんに関してはエビデンスのある薬がたくさんそろっていますし、いわゆるアルゴリズムもあるのですが、逆にHFpEF、収縮力が保たれている心不全に関しては、ガイドライン上、長期予後を改善させたという薬の記載はなくて、クラス１は症状を取る目的の利尿剤のみとなっています。この方は浮腫はありませんと書いてありますので、おそらく利尿剤の適応はあまりないかと思います。こういった方にどうやって初期治療を介入するかは、今後、高齢化社会を考えるうえでも非常に大事だと思いますが、基本的には基礎疾患、血圧だったり糖尿病の治療をしっかりするというあいまいな推奨がされているのです。

この方はおそらく血圧と糖尿病は治療中と書かれていますので、薬がもうすでに処方されていると思うのですが、心不全に対して良いといわれている薬、いわゆるHFrEFに対して良いといわれている薬をHFpEFに関しても必要があれば踏襲するという考え方が一般的です。ACE阻害薬やARBという高血圧の薬、これはHFrEFに関して長期予後を改善させるといわれていますし、糖尿病の薬でも最近はそういったものがありますので、考えてもいいかと思います。

池脇　質問にSGLT２阻害薬は使いづらいとあるのですが、何が理由だと思われますか。

江崎　この情報だけだと何とも言えないのですが、想定されることといえば、2014年に日本糖尿病学会から「SGLT２阻害薬の適正使用に関するRecommendation」として発出された、高齢者やちょっとカヘキシックな方に対してはSGLT２阻害薬はちょっと危ないのではないかという勧告のことを指しているのかもしれません。インスリンを使っている人も気をつけなさいという勧告が出たため、糖尿病専門医や、我々循環器内科医も、ちょっと使うのは怖いなと思ったことが一時期ありました。しかし、海外の研究と、日本の研究をいろいろ見ますと、特に高齢者にとってはむしろこのSGLT２阻害薬による恩恵が大きいのではないかというような発表が多々出されていると思います。

非常に有名な研究ですが、EMPA-REGだったりCANVAS、DECLAREといった、SGLT２阻害薬が心血管イベントを減らすとか、長期予後を良くするとかいわれてきた大規模臨床試験のメタ解析でも、すべてにおいてSGLT２阻害薬は高齢者のほうがメリットが大きい。65歳以上の高齢者でメリットが大きいということがいわれ始めていますので、私は、サルコペニアが極端だったり、ごはんを食べないとか、非常に治療が難しいような患者さんでなければ、基本的には積極的に高齢の方にも使っています。

池脇　確かにSGLT２阻害薬は糖尿病治療薬としてOUTCOME試験でいい結果を出して、いまや循環器内科医は、もちろん糖尿病治療薬でもあるけれども、心不全の治療薬として、最近は腎機能障害に対してもSGLT２阻害薬が保護作用があるという。使いづらいという理由に関してはもう一度検討していただいて、むしろ今までのデータからすると、まさにこういう患者さんにSGLT２阻害薬を使ってもいいのではないかということでよいでしょうか。

江崎　そう思います。特に、先日発表されたEMPEROR-Preserved試験でもエンパグリフロジンが、HFpEFのプライマリーエンドポイントを改善させたと報告がありました。現時点では、HFpEFの予後改善効果が示された唯一の薬といってよいと思います。risk reductionが21％と報告されていまして、DMの有無や性別差によらないこともわかっています。この方は糖尿病があるので、もちろん治療適応かと思いますが、この方にもし糖尿病がなかったとしても、今後考えていくべき治療の一つになると思います。

池脇　最後に、この質問の最後にサクビトリルバルサルタンの導入を考えているとありますが、こういうケース

でのエビデンスはまだ乏しいのでしょうか。

江崎　PARAGON試験という、HFpEFに対するARNIの有効性をみた有名な試験があるのですが、こちらに関しては残念ながらプライマリーエンドポイント、有意差はなしということになっています。日本では、HFpEFでもHFrEFでもサクビトリルバルサルタンは使うことができますので、HFpEFの患者さんでもすでにFull medicationに近いような重症の患者さんには私も積極的に使っています。しかし、HFpEFの患者さんで、ちょっと症状があって、まだ心不全の治療を始めていないという段階であれば、いきなり最初から使うかどうかに関しては少し難しいかなと思います。

池脇　こういうケースでは心不全は治療が難しいということがわかりました。ありがとうございました。

腎障害のある高齢者に対する抗凝固療法

東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座教授
志　賀　　剛
（聞き手　池脇克則）

高齢者で血清クレアチニン２以上の患者さんが心房細動や深部静脈血栓症（DVT）を起こした場合の対処法についてご教示ください。

＜山形県開業医＞

池脇　心房細動、DVTに対する抗凝固療法の質問は時々いただくのですが、今回は高齢者で腎機能障害がある場合の抗凝固療法について注意点をうかがいます。

確かにこの２つの疾患は患者さんが増えていて、特に心房細動は加齢現象ではないかといわれるぐらいに増えているのですが、これは日本でもそうなのでしょうか。

志賀　特に日本は高齢社会になってきていますので、心房細動患者は増えています。例えば男性では80歳を超えると10人に１人は心房細動を有しているという報告もあります。このため、高齢者にとっては非常にポピュラーな不整脈といえます。

池脇　抗凝固療法をするかどうかは、$CHADS_2$スコアが有名ですが、年齢が高いと抗凝固薬が適応になる方はけっこう多いのですね。

志賀　先生のおっしゃるとおりで、高齢者で80歳を超えてくると、$CHADS_2$でも平均で３点ぐらいになってきますから、基本的には抗凝固薬の適応になります。

池脇　質問のように高齢者で血清クレアチニン２以上、そこまでいかなくても正常上限を超えてeGFRがちょっと低い場合、抗凝固薬をどうしようかと悩む症例も多いですね。高齢者で抗凝固治療というと出血のリスクを気にされていると思うのですが、そのあたりはどうでしょう。

志賀　今から20年ぐらい前はそういった懸念があって、80歳以上の高齢者の方についての積極的な抗凝固治療はなされていなかったのが事実です。た

表１　高齢者心房細動患者（75歳以上）へのワルファリン治療；BAFTA-Study

	ワルファリン（n＝488）		アスピリン（n＝485）		ワルファリン vs アスピリン	
	n	年間リスク率	n	年間リスク率	RR（95%CI）	p
脳卒中	21	1.6%	44	3.4%	0.46（0.26～0.79）	0.003
重度別						
致死性	13	1.0%	21	1.6%	0.59（0.27～1.24）	0.14
非致死性だが機能障害を伴う	8	0.6%	23	1.8%	0.33（0.13～0.77）	0.005
脳卒中の種類						
虚血性	10	0.8%	32	2.5%	0.30（0.13～0.63）	0.0004
出血性	6	0.5%	5	0.4%	1.15（0.29～4.77）	0.83
不明	5	0.4%	7	0.5%	0.69（0.17～2.51）	0.53
ほかの脳内出血	2	0.2%	1	0.1%	1.92（0.10～113.3）	0.65
全身性塞栓	1	0.1%	3	0.2%	0.32（0.01～3.99）	0.36
事象の総数	24	1.8%	48	3.8%	0.48（0.28～0.80）	0.0027

RR＝相対リスク

75歳以上の心房細動患者、prospective randomized open-label trial

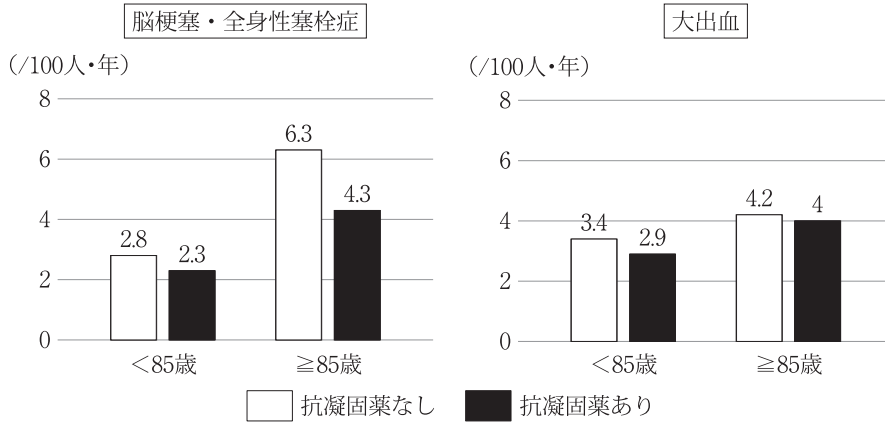
Lancet 2007；370：493-503より改変

だその後、欧米からのみならず（**表１**、**図１**）、最近では日本を含めたアジアからもこういった高齢者心房細動患者に対する抗凝固薬使用の研究結果が出てきて（**図２**）、高齢者であっても抗凝固薬をしっかり使うことが脳梗塞もしくは全身性塞栓症の予防につながっていることが示されています。また、抗凝固薬を使用しても、抗血小板薬を使っている患者さんや、抗血栓薬を使っていない患者さんに比べて出血のリスクが高いわけではないこともわかってきました。

池脇　効果はおそらく同じでしょうけれども、何となく日本人は副作用が出やすいのではないかといった危惧が一部あるように思うのです。日本人でもそういった有効性、そして副作用のデータはそろってきているのでしょうか。

志賀　確かにワルファリンについてはアジア人が欧米人に比べると出血しやすいということがあって、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の至適治療域を少し低めに設定しています。しかし、直接経口抗凝固薬（DOAC）の時代になってくると必ずしもそうではないことが、大規模臨床試験のサブ

図１　高齢者（85歳以上）への抗凝固療法；European registry



n＝505、ビタミンK拮抗薬（ワルファリン含）77.3%、DOAC 6.1%
Patti G, et al. J Am Heart Assoc 2017；6：e005657より改変

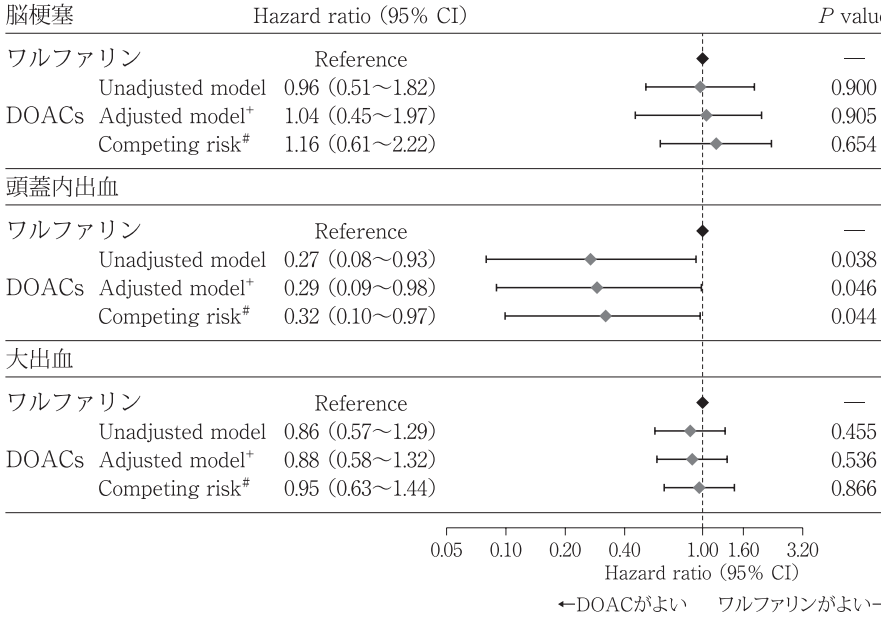
解析や日本人を対象とした大人数の観察研究からわかってきました。このためワルファリン時代ほど抗凝固薬の使用について過敏になる必要はないと思います。

池脇　そういったエビデンスは抗凝固薬の高齢者での有効性を示すものですが、前提として適正な使用のうえでということですね。高齢者の腎障害の場合、このあたりをいかに適正に使うか。高齢者では、最近はクレアチニン、あるいはeGFRで見ると思うのですが、高齢者特有の薬物動態はあるのでしょうか。

志賀　実はそのとおりで、一番大きな問題はやはり腎機能です。特に80歳ぐらいになってきますと、腎機能は生理的に30代の方の約半分に低下しているといわれています。これも高齢者心房細動患者を対象とした大きな観察研究が日本で行われ、80～84歳のクレアチニンクリアランスは中央値で47mL/分、85～89歳だと35～36mL/分、90歳を超えると30mL/分を切っていることが報告されています。ですから、そもそも我々はそのような患者さんを治療していると考えたほうがいいかと思います。

ここで問題になってくるのは、腎機能障害はいろいろなリスクでもありますが、薬物動態的には薬の排泄機構であるので、どうしても腎排泄率の高い

図２　高齢者（90歳以上）への抗凝固療法（台湾）



National Health Insurance Research Databaseより　　n＝10,852（2012〜2015）
Chao TF, et al. Circulation 2018；138：37-47より改変

薬を使うときには用量調整の必要性があります。特に高齢者に薬を使っていく場合は薬の薬理学的特性とともに、腎排泄率がどれくらいなのか薬物動態学的特徴を考慮しながら選択し、減量基準を必ず確認して使っていくことが必要だと思います。

池脇　いわゆる抗凝固薬、ワルファリンやDOACはどのようにして選択するのですか。

志賀　ざっくり言いますと、クレアチニンクリアランスが30mL/分から15mL/分の高度腎機能障害者が高齢者心房細動患者では1/4ぐらいを占めているといわれています。ここを見落とさないことが非常に大事で、このあたりの方にどういう薬を使うかは非常に難しいところです。ただ、DOACの中でも腎排泄率の低い薬があるので、その場合は腎排泄率の低い薬を選択し、減量基準と照らし合わせて使っていく限りは、必ずしも出血の頻度が大きく増

表２　ワルファリンとDOACの薬物動態学的特徴

	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	ワルファリン
標的因子	トロンビン	Xa	Xa	Xa	Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ
生物学的利用率	6.5％	66～112％	50％	62％	～99％
最高血中濃度到達時間（時間）	0.5～2	2～4	1～4	1～1.5	0.5
トランスポーター	P糖蛋白（消化管）	P糖蛋白（消化管）	P糖蛋白（消化管）	P糖蛋白（消化管）	P糖蛋白（肝）
蛋白結合率	35％	92～95％（アルブミン）	87％	40～59％	97％（アルブミン）
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/CYP2J2	CYP3A4	CYP3A4（＜10％）	S体：CYP2C9 R体：1A2、3A4
腎排泄率	80％	36％	27％	50％	＜1％
消失半減期（時間）	12～14	9～13	8～15	6～11	55～133
プロドラッグ	○	×	×	×	×

CYP：チトクロムP450　　各社インタビューフォームより

Chan KE, et al. J Am Coll Cardiol 2016；67：2888-99より改変

表３　クレアチニン・クリアランスと用法・用量

クレアチニン・クリアランス（mL/分）	50	30	15	0
ダビガトラン	150mg×２	110mg×２	禁忌	禁忌
リバーロキサバン	15mg	10mg	10mg	禁忌
アピキサバン	５mg×２（≧80歳、Cr≧1.5、体重≦60kgのうち２つ：2.5mg×２）			禁忌
エドキサバン	60mg（体重≦60kg：30mg）	30mg	30mg	禁忌
ワルファリン	PTINR指標で調節			

各社添付文書より

えるわけではありません（**表２**、**表３**）。

一方、腎機能だけ見ますと、ワルファリンの選択が出てくると思います。ワルファリンは腎排泄率が１％未満のため、腎機能障害の場合に用量調整をする必要がありません。しかし、ワル

ファリンは蛋白結合率が高いため、食事が摂れなくなってきたり、体重が非常に低下してくると、ワルファリンの効力が大きくなってくるので、逆にコントロールが難しくなってくることがあります。

池脇　確認ですが、ワルファリンは幸いに腎排泄率は少ないけれども、蛋白結合率が高いということは、高齢者では蛋白結合率が少し低いので、逆に蛋白結合しないのはアクティブなワルファリンが多くなるのですか。

志賀　蛋白に結合していない遊離形が多くなるということです。

池脇　ということは、効き過ぎる危険性が出てくる。

志賀　そのとおりです。

池脇　それは腎機能障害と同じように考えないといけないですね。

志賀　そうです。ですから、90歳ぐらいの超高齢者になってきますと、ワルファリンのコントロールが非常に難しくなってきます。

池脇　しかも、腎機能なら、悪いなら悪いで一定していますが、食事の状況が適宜変わると、逆に毎回毎回チェックしなければいけない。ちょっとたいへんですね。

志賀　難しくなってきます。最近の観察研究を見ますと、85歳以上の超高齢者においても、実はワルファリンよりもDOACのほうが出血事象が少ないといったデータが出てきています。

池脇　確かに時代の流れとしたら、ワルファリンよりもDOACを使われる方が多いと思いますが、腎排泄の割合を見ながら、患者さんの腎機能に合わせて選択して、場合によっては量をちょっと調整するのが大事ですね。

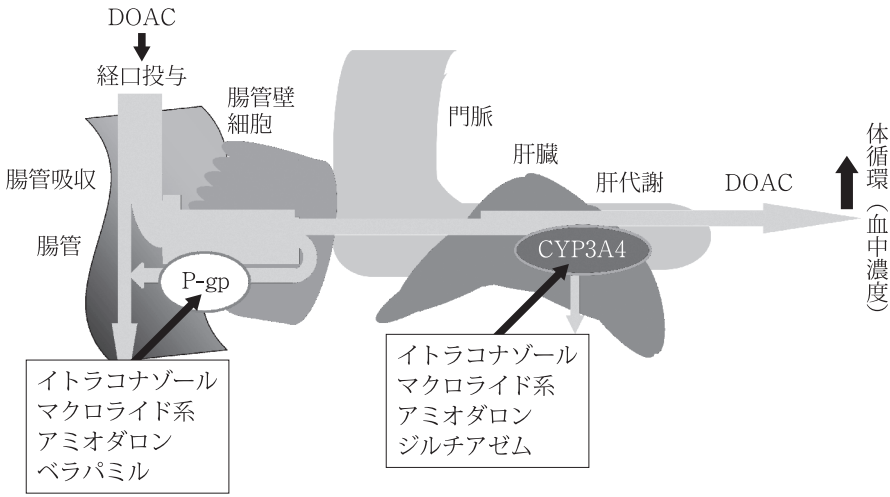
志賀　はい。

池脇　高齢者はいろいろな病気をお持ちで、ポリファーマシーが危惧されます。抗凝固薬はどう対処されるのでしょうか。

志賀　特にワルファリンはご存じのように様々な薬との相互作用がありますから、併存疾患が多くなってくると治療を難しくする原因となります（**表2**）。ではDOACは安全性が高いかというと、DOACもP糖蛋白という薬の排泄に関わるトランスポーターを介した相互作用があります。限られていますが、P糖蛋白を抑制したり亢進したりするような薬を併用すると効果が強くなったり、逆に弱くなったりということが出てきます。

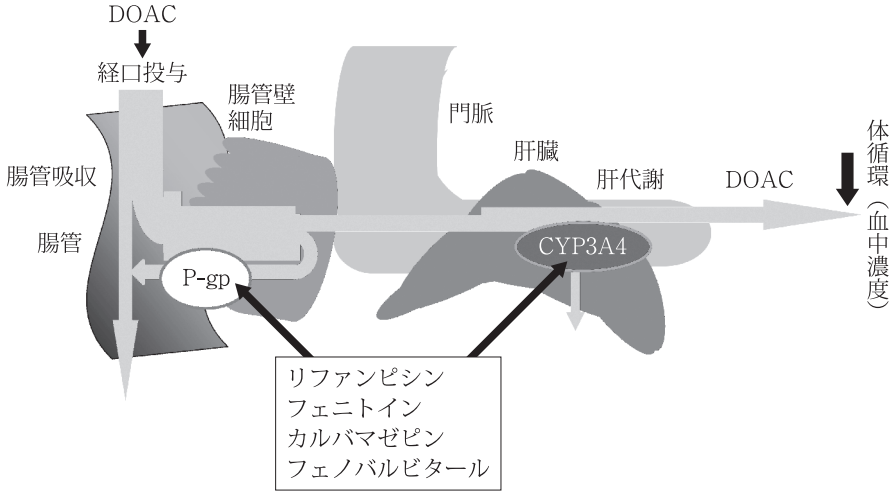
代表的なのはベラパミルとアミオダロンという抗不整脈薬で（**図3**）、消化管のP糖蛋白を抑えてしまうためにDOACの吸収が増え、血中濃度が上がってしまいます。また、P糖蛋白を亢進するのがリファンピシンです（**図4**）。ですから、リファンピシンを併用するとDOACが効かなくなってしまうことになります。高齢者では特にこれらの併用薬について注意していただければ、

図３　DOACと相互作用（P糖蛋白抑制）



志賀オリジナル

図４　DOACと相互作用（P糖蛋白亢進）



志賀オリジナル

その他の薬との相互作用がDOACでは少ないといわれています。

池脇　確かに今おっしゃられたことは気をつけないといけない半面、私がちょっと安心したのは、ベラパミルやアミオダロン、リファンピシンを一緒に使う高齢者はそんなに多くないだろうということです。繁用される高血圧、糖尿病、高脂血症の治療薬に関して特段意識しないといけないものはないのですね。

志賀　ないですね。

池脇　もちろんそれらは少なくできればそのほうがいいにしても、そのために抗凝固薬を調整するところまでは必要ないのですね。

志賀　そういうことですね。

池脇　最後に、これはなかなか難しい問題かもしれませんが、高齢者は多少認知に問題があるような方も多くて、これをどのように管理するか。これは本人以外のファクターもあるのかもしれませんが、そのあたりはどうでしょうか。

志賀　これは非常に重要な点で、自分で生活活動ができて、管理ができる方の場合はいいと思いますし、家族の誰かが管理者になって、服薬をきちんとチェックできるのであれば続けられると思います。しかし、それが困難になった場合は、薬の誤った使用によるリスクが高まることになりますので、特に超高齢者の場合はどこかで抗凝固薬を中止するというオプションも、実はきちんと考えておかなければいけないと思います。

池脇　内服ありきではなくて、そういった方の場合には環境を見て投与するかどうかをきっちりと考慮するということですね。

志賀　そうです。特に超高齢者においては転倒やフレイルが、大出血など抗凝固薬の有害事象に関わる重要な因子だといわれているので、こういったことも見て考えなければいけないと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

弁形成術、弁置換術後の抗血栓療法

東京慈恵会医科大学心臓外科主任教授
國　原　　孝
（聞き手　山内俊一）

僧帽弁形成術後・生体弁置換術後の抗血栓療法に関してご教示ください。抗凝固薬は終生継続が必要なのでしょうか。

＜千葉県勤務医＞

山内　昔は、僧帽弁形成術、生体弁置換術を抗凝固薬なしでやってしまったら随分悲惨な結果、たちまちのうちに血栓ということだったのですね。

國原　はい。

山内　抗血栓療法マストという世界だと思いますが、弁の形成、あるいは弁置換について少しうかがいます。この両者の使い分けはいかがでしょうか。

國原　機械弁で置換した場合は一生、抗凝固薬が必要になりますが、生体弁に置換した場合は最初の３カ月だけ抗凝固薬が必要で、その後は全く必要ありません。ただし、もちろん血栓素因がある方は続けていきます。

山内　生体弁ですと、３カ月しのげば大丈夫と考えてよいのですか。

國原　それでもし大きな問題がなければ、中止するようにしています。

山内　そうすると、みな生体弁にしたらいいようなものですが、そうでもないのですか。

國原　若い方ほど構造劣化が早く進むので、２回目、３回目の手術が必要になります。

山内　耐久性は機械弁のほうがまだ長いのですね。

國原　そうです。機械弁はほぼ一生もちます。

山内　ただ、素材開発がさらに進むと生体弁は一生ものになるかもしれないのですね。

國原　そう思います。ですから、生体由来でないものでいい生体弁ができれば、もしかしたら一生もつかもしれません。

山内　現状では機械弁はやはり主力と考えてよいのですか。

國原　そうですね。ただ、高齢になってから抗凝固療法の副作用がクローズアップされるようになってきて、最近では生体弁がどんどん増えています。

山内　さて、抗凝固薬としてはワルファリンが昔から有名ですが、DOACが最近出てきています。両者の使い分けはあるのでしょうか。

國原　機械弁に対してもDOACが効くのではないかという期待があって、臨床試験を行ったのですが、有意に血栓塞栓症が生じたので、現在では機械弁でも生体弁でも、人工弁にはワルファリンが第一選択となっています。

山内　むしろワルファリン中心と考えてよいのですね。

國原　そうですね。

山内　心房細動がある場合はいかがでしょうか。

國原　心房細動がある場合でも、人工弁をお持ちの方にはワルファリンが認められています。ただし、３カ月過ぎた生体弁に関しては何もいりませんので、そういった方にはDOACを使ってもいいと思います。

山内　抗凝固薬が中心的な治療というのは揺るがないところですね。

國原　そうですね。

山内　専門医で通院加療、経過観察が終了した後、非専門医のところに来るケースが多くなっています。この質問にありますが、終生使っていっていいものでしょうかという、これは私どもも感じるのですが、まず高齢者について、いつまで使えばいいのでしょうか。

國原　機械弁を入れたら、何歳になっても抗凝固療法は必要だと思います。

山内　死ぬまでということですね。

國原　そうですね。

山内　次に出血のある手術、あるいは歯科治療、こういった場合の対応ですが、いかがでしょうか。

國原　ワルファリンの効果は数日持続しますので、数日前に中止して、即効性のあるヘパリンの持続静脈内注射に切り替えます。手術の数時間前にそれを止めて、手術が終わって出血がおさまり次第、またヘパリンを再開して、ワルファリンに切り替えていくことが必要になります。

山内　ヘパリンからワルファリンへの切り替えは、いきなりでもよいのでしょうか。

國原　いいえ、ヘパリンをやりながら、ワルファリンが効くまでも数日かかりますので、少しずつオーバーラップさせていくことになります。

山内　鼻血や歯肉出血はまだいいのですが、実際に私どもがギョッとする血便、血尿が出たという場合はいかがでしょうか。

國原　それが最もたいへんな副作用です。そういうときはもちろん原因検索は当たり前ですが、ぜひプロトロンビン時間、INRを測り、異常高値であ

ればすぐにリバースして、まずは止血を優先させる。そちらが落ち着いたら、またヘパリンを少量から再開していって、ワルファリンにオーバーラップしていく。そういったけっこうたいへんな手間がかかると思います。

山内　ワルファリンの維持量は最低量で何とかしのぐということですね。

國原　そうですね。

山内　場合によっては生体弁に移植を替えることはあるのでしょうか。

國原　これはなかなか難しい問題で、どうしてもワルファリンが副作用をたくさん引き起こす場合は生体弁に替えるしかないのですが、弁自体に異常がないのに生体弁に替えることはなかなかしないです。ただし、機械弁が動かなくなったりして取り替えなければいけない。その時点で患者さんが高齢になっている場合は生体弁に新しく取り替えることがあります。

山内　スポーツはどの程度できますかといった話がきた場合はどうなのでしょうか。

國原　生体弁でも機械弁でも、スポーツをするには全く差し支えないのですが、機械弁を植え込んで抗凝固療法を行っている患者さんの場合、コンタクトスポーツはお勧めできないと思います。出血のリスクのあるスポーツは、なるべくなら控えたほうがいいと思います。

山内　一部でワルファリンが使えない、ワルファリンが禁忌であるケース。例えば妊婦さんなどですが、これはいかがでしょうか。

國原　ワルファリンは催奇形性があるので、挙児希望の若年女性には生体弁を植えるしか方法がないと思います。ただし、可能であれば弁を形成するという選択肢があるので、特に若い女性に対しては何とか頑張って弁を形成するように努力しています。

山内　今ちょうどお話が出ましたが、弁の形成、弁置換、この２種類があるようです。このあたりの選択ですが、そもそも成人で弁を形成する適応、基準、最近の流れといったものはいかがでしょうか。

國原　とりわけ僧帽弁では形成術の成績がたいへん良くなっています。以前は弁置換しか選択肢がなかったので、すごく手術のタイミングが遅く、それで成績も悪いという悪循環に陥っていたのですが、形成ができるようになって、重症の僧帽弁の閉鎖不全症であれば、症状がなくても、形成できるのであれば手術しましょうという方向になっています。そうすると、心臓の状態もよいので成績もいいという好循環に向かっています。

山内　弁形成がベストと考えてよいのですね。

國原　形成ができれば、それにこしたことはないと思います。

山内　子どもではなく成人でという

仮定なのですが。

國原　成人でもですね。

山内　成人で、症状のあるなしはこの適応基準に入るのでしょうか。

國原　症状があって重症の弁膜症があれば、これは間違いなく手術適応なのですが、症状がない場合は、形成できるのなら手術しましょうという流れになっています。

山内　高齢で動脈硬化が進んで、弁が不具合になってきてしまうケースがあるようですが、こういった例での適応をどうお考えですか。

國原　高齢でそういった動脈硬化の強い方は、逆流ではなく、弁が狭くなる狭窄症がメインになるので、取り替える置換術しかなくなります。高齢で置換するとなるとリスクも若い人に比べて高くなるので、そういう方は症状が出てから手術するようにしています。

山内　だいたい何歳ぐらいまでならばできると考えてよいでしょうか。

國原　私が医師になった頃、80代の心臓手術はまれでしたが、今は当たり前の時代になってきています。しかし、80代の方にはカテーテル治療という低侵襲な選択肢も出てきていますので、そちらのほうにシフトしています。

山内　どうもありがとうございました。

認知症の画像診断

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム研究部長
石　井　賢　二
（聞き手　池田志孝）

アミロイドPET検査とアミロイドβとタウ蛋白の関係についてご教示ください。
＜広島県開業医＞

池田　石井先生、アミロイドPET検査についてご質問が来ているのですが、これはどのような患者さんを検査するものなのでしょうか。

石井　アミロイドPETは、まずアルツハイマー病が疑われる患者さんが対象として想定されます。アルツハイマー病の診断は、臨床的には診断基準があり、臨床症状に応じて診断しますが、確定診断は病理診断です。正確な臨床診断は必ずしもやさしくはなく、専門医が診断基準に従って診断しても病理診断と比較すると30％程度の誤りがあることがわかっています。

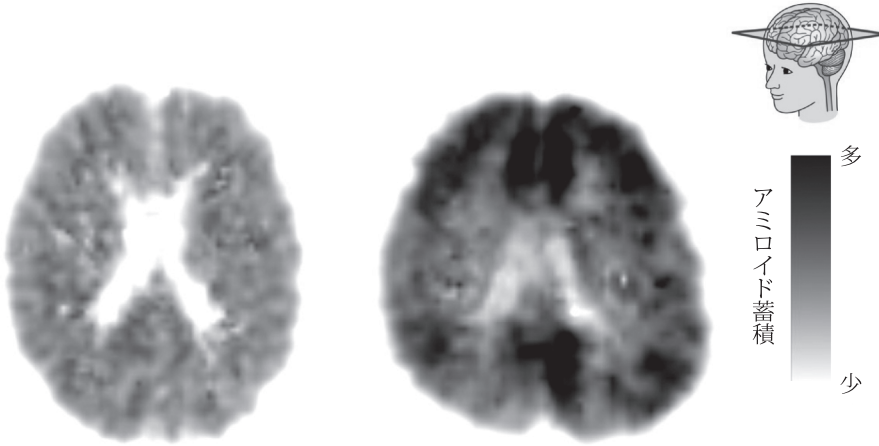
アルツハイマー病の患者さんの脳には、老人斑と神経原線維変化という２つの特徴的な構造が現れることが知られていまして、老人斑はアミロイドβという蛋白質が凝集、沈着してできたものです。一方、神経原線維変化はタウ蛋白が凝集、沈着してできたもので、老人斑と神経原線維変化のうちの老人斑を画像として目で見ることができる検査がアミロイドPETで、生きた病理診断です（**図１**）。

池田　以前うかがったところによると、アミロイドβ蛋白は症状が出るかなり前から脳に沈着してくるということですが、これはどのくらい前からなのでしょうか。

石井　病理学的な知見や、アミロイドPET検査が実用化してから、たくさんの方を検査してわかったことですが、実際には認知症の症状が始まるよりも20～30年ぐらい前、症状が何もないときから脳の中に沈着し始めることが知られています。

池田　そんなに前からアミロイドβ蛋白がたまってきて、もう一つのタウ蛋白との関係はどうなっていくのでし

図１　アミロイドPETによる診断例



蓄積なし　　蓄積あり

石井賢二先生提供

ょうか。

石井　まずアミロイドが先行して、実際にはまだ症状がない状態でこの蛋白の沈着が始まるのです。しかし、ある程度アミロイドβ蛋白が脳の中にたまってくると、それが神経原線維変化という、もう一つの病態を引き起こすのではないかといわれています。神経原線維変化は神経細胞の中にたまってくるのですが、これが始まると神経細胞の働き、あるいは構造が失われて、症状に直結することになります。ですので、実際に症状が現れて進行していくのとほぼ同じ時期に神経原線維変化が現れて広がっていくことになります（**図２**）。

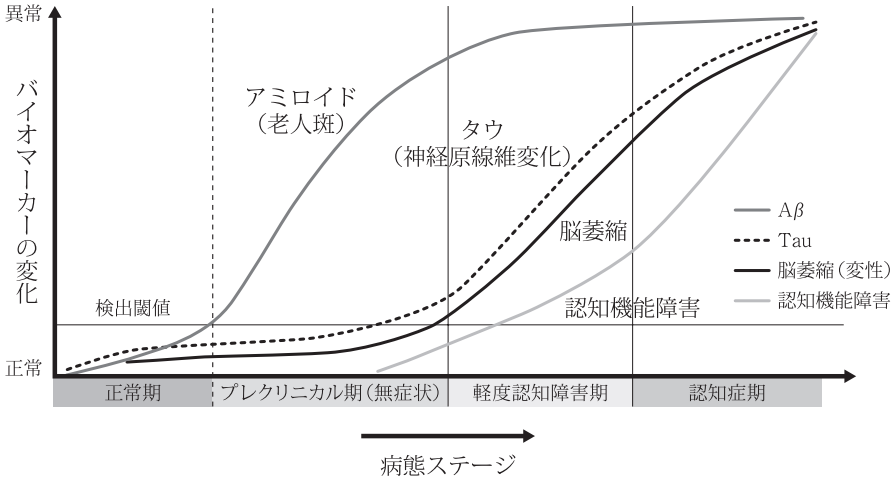
池田　ではイメージとして、まずアミロイドβ蛋白が20〜30年かけて増え、その間にいつの日からかタウ蛋白が集積し、神経線維が変性を起こしていく。症状があるときはタウ蛋白はある程度蓄積して神経線維がやられているのですね。

石井　そのように考えられています。

池田　実際に我々がアルツハイマー病の患者さんを見ているときには、もうアミロイドβ蛋白がだいぶたまってきている。

石井　すでにたまりきって、その後で神経原線維変化、タウ蛋白がたまっ

図２　アルツハイマー病の進展とバイオマーカーの変化



石井賢二先生提供

てきています。それが進行している状態を見ていると考えられます。

池田　最近、アミロイドβ蛋白に対する治療法が開発されていますが、原理的にはあまりたまっていない方を治療するのでしょうか。

石井　そうですね。アミロイドβ蛋白を落とすような抗体薬やワクチンが開発されて、アルツハイマー型認知症の進行の抑制や症状の改善が期待されて治験がされてきましたが、症状が進行した方にはなかなか効果が得られにくいことがわかってきました。おそらくもっと早い時期のほうが効果が大きいだろうと考えられています。ですので、最近話題になって、米国で承認された薬も、認知症の軽度の方か、あるいは軽度認知障害という、まだ認知症には至っていないけれども、もの忘れの症状が出ている時期の方が対象です。そのような早い時期の方がよい対象ではないかと考えられて、早近では治験が進められています。

池田　一方、タウ蛋白に対する治療は何かありますか。

石井　タウ蛋白自体を標的にした薬もいろいろ考えられていて、例えばタウ蛋白そのものが発現しないようにする核酸医薬品とか、タウ蛋白が広がるのを抑える抗体薬や凝集を阻害する薬

が開発されて、治験が行われているところです。

池田　アミロイドβ蛋白に対する治療とタウ蛋白の治療を両方やることによってある程度進行した人にも期待が持てるかなというイメージですね。

石井　そうですね。おっしゃるとおりで、アルツハイマー病の病態メカニズムは非常に複雑ですから、複数の標的を同時に治療していくことが有効性を高める可能性が高いと思われます。

池田　現時点においてアミロイドβに対する抗体薬はあるけれども、みんなに使えるわけではありませんね。アミロイドPET検査というのは保険適用になっているのでしょうか。

石井　まだ保険適用にはなっていないです。その理由はいろいろといわれています。アミロイド、老人斑があるかないかを診断することにより、アルツハイマー病があるかないかをかなりはっきりさせることはできますが、PET検査自体はかなり高価な診断技術になります。一方で診断した結果、治療がないという診断は保険収載できないのではないかという議論もあり、治療あっての診断という考え方が医療経済的なバランスから優勢であるというのが現状です。アミロイドPET検査法が開発されてからすでに20年近く経ちますが、今日まで保険収載はされていません。

池田　確かに治療法がないところで、むやみやたらに診断をつけて、あるいは将来的に本当にアルツハイマー病になるかどうかわからない方も含めて検査していくのは、医療的にも無駄だということですね。

石井　そうですね。

池田　あるいは、患者さんと家族に不要な心配を与えてしまう。

石井　そういう倫理的な問題もあります。

池田　今は試験的にこの検査が行われているのでしょうか。

石井　はい。診療の中で有用性の高い場合が幾つかあることはコンセンサスがあり、「適正使用ガイドライン」にも「適切な使用」として記載されています。一つは症状があまり典型的でなくて診断に苦しむような方、そういう場合にはいろいろな検査を繰り返したり、治療を適切に選択できないことがあります。もう一つは若年性の認知症で、若い方の場合には比較的早期に見つかることが多いですし、診断のインパクトも高いということで、そういう方には役に立つかもしれないといわれています。ただ、治療がなければ保険の収載はできないだろうというのが今までの議論です。

一方では、今般アメリカで承認されたような治療薬が出てくると、アミロイドを減らす薬なので、アミロイドがない方に使っても意味がないということから、この検査によって治療の対象

者を選択するという使い道が出てきます。

池田　若年者の方でアミロイドβ蛋白が沈着してくるような方がいるというお話ですが、これはどのような方なのでしょうか。

石井　若年性の場合には遺伝的な背景がある方が多く含まれるといわれています。必ずしもすべてがそうではないのですが、アミロイドβ蛋白がたまってくる背景としては、そのもとになる蛋白質がたくさん産生されるか、あるいは新陳代謝があり、その除去する機能が落ちてくるか、あるいは両者かといわれています。遺伝的にアミロイドβ蛋白がたくさん産生されたり、あるいは凝集性の高い蛋白質が産生されるような、そういう変異を持った方が遺伝性のアルツハイマー病になるといわれており、ほとんどは30〜40歳代といった若年で発症します。

池田　アミロイドβ蛋白の生成と除去が異常になっているのですね。

石井　そうです。

池田　あとは何かありますか。

石井　高齢者は、年齢が上がるとアルツハイマー病の頻度が高くなるのです。それはおそらく加齢変化によって除去するほうの、いわゆるクリアランスの機能が低下してくるからたまりやすくなるのではないかといわれています。

池田　家族性といいますか、おじいちゃん、おばあちゃんが比較的若い年齢でなったりして、家族の方もすごく苦労されると思うのですが、そういった家族例といいますか、そういう方たちにはこのアミロイドPET検査は有用なのでしょうか。

石井　診断をつけるといいますか、そういう背景を明らかにするという意味では情報を与えてくれると思います。一方では治療に結びつかないようなそうした情報を明らかにしてしまうかもしれないということで、この検査をすること自体は治療とのバランスを十分に考えて行わないと、先ほどおっしゃられたような様々な不安を巻き起こしたり、倫理的な問題が出てきたりすることがあると考えられます。

池田　むやみにしないほうがいいということですね。例えば、おじいちゃん、おばあちゃんがアルツハイマー病になっていて、家族歴がある。そして、例えば今30歳、40歳のような方が検査を受けますね。しかし、あと10年、20年すると、またいい治療があるかもしれません。そういった方はやる意義があるのでしょうか。

石井　診療として推奨されるかどうかは別の考え方をしないといけないのですが、病態を明らかにしたり、どういう治療や予防的介入ができるかという臨床研究、それから治験としてそうした家族歴のある方に対して検査をして将来の診断法、治療法を開発する、

そういう趣旨のもとで検査を受けていただくことは研究として意義のあることで、かなりやられています。ただ、一般の診療の中でそのような患者さんが来られたときに、まだ意義の確立していない検査をやることは診療行為としては推奨されません。知る権利、知らない権利といった患者さんの立場に立った議論も深めていく必要があるでしょう。

池田　いろいろな臨床研究が進んでいますので、一つレジストリー的な感じで登録することにも使われるのですね。

石井　そうですね。わが国でもそういう臨床研究が行われていますので、関心のある方はぜひサーチして参加していただければと思います。

池田　どうもありがとうございました。

オンライン診療

（一財）医療情報システム開発センター理事長
山　本　隆　一
（聞き手　山内俊一）

COVID-19収束後も新しい生活様式は継続され、オンライン診療が進んでいくと思われます。当院は泌尿器科専門病院のため尿検査などを考えるとオンライン診療は難しいと思います。泌尿器科でのオンライン診療の実態と方法、適している疾患についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　現在、オンライン診療が非常に注目を集めていますが、まず概観から教えていただけますか。

山本　昔は遠隔医療というかなり広い名前で呼ばれていて、実は1990年代から一応やってもいいという通知が厚生労働省から出されていました。その当時はいわゆるテレビ電話を使った診療でしたが全く広がらなくて、何度か通知を改訂してオンライン診療を進めてきました。いよいよ患者さん側のITリテラシーといいますか、スマートフォンやタブレットが一般にもかなり普及して、テレビ電話ではなくて、もっと気楽に医療通話ができるようになったことを踏まえて、2018年にオンライン診療の適切な実施に関する指針を厚生労働省が出しました。もう一方ではオンライン診療に十分ではないかもしれませんが、きちんと保険点数がつくことから、比較的進むようになってきたのです。

そのさなかにCOVID-19のコロナ禍が始まり、患者さんが医療機関に行くのを少し怖がるようになってきて、行かなくても何とか診察をしてもらえないかという要望もあったものですから、ますますオンライン診療がクローズアップされてきて、COVID-19の流行が少し激しくなってきた2020年４月頃から時限的な臨時措置として、初診の患者さんもオンライン診療で診療可能という通知を厚生労働省が出したのです。

山内　原点は対面診療ですね。これ

に対しては補完的な役割だったと考えてよいのですね。

山本　おっしゃるとおりで、オンライン診療はあくまでも対面診療を補完するものという立てつけで話を進めてきたところです。そこにコロナ禍が起こって、緊急的、時限的な臨時措置として初診を認めるようになった。ただ、それまでも例えば禁煙指導は急変する心配がないので、初診から認められていました。もう１点だけ例外として認めていたのが緊急避妊薬です。これは診療を受けられるまでの時間が非常に問題になるため、女性の立場から様々な事情でどうしても受診しにくいということがあり、例外的に初診から認める。それ以外は初診の診療は認めていませんでした。

山内　基本は再診だけだったのが、コロナ禍で急遽、むしろ初診に光が当たるようになってしまったのですね。例えば初診になる代表的な風邪症状はどういう扱いになるのでしょうか。

山本　現状は初診からオンラインで診察可能としていますが、あくまでも診療される医師の判断によることになっています。申し上げるまでもありませんが、感冒様症状で始まる疾患はかなりたくさんあって、そういう意味では100％オーケーではないのですが、多くの人は普通の感冒であろうという推定のもとに行ってもいいことになっています。ただし、あくまでも患者さんが急変した場合に対応が取れる、あるいは長期の投薬は行わないなどの条件はつけています。

山内　次に再診も含めた診察になりますが、むろん検査できません。これに対する考え方としてどういったものがありますか。

山本　検査が必要な状況でオンライン診療は絶対無理ですから、わざわざ採血や検尿をしなくていいという判断のもとにオンライン診療をしていただくことになります。一方でそれが必要な場合は、直ちに対面診療に切り替えていただくことになると思います。

山内　将来的には、アメリカなどで広まっている検査機器の革命とでもいうのでしょうか、今よりも非常に手軽な、自宅でできる検査機器が普及することも織り込まれていると考えてよいでしょうか。

山本　それももちろん織り込まれていて、例えば今はIoT機器を使った患者さんの健康状態、あるいは活動状態のモニタリングが非常に進んできています。対面診療では、２週間に一度それを見るだけになるのですが、オンライン診療の場合は、例えばスマートフォンに患者さんの日常の情報を蓄積しておくことができますので、医療従事者と患者さんが共同で利用することによって、より密度の濃い生活状況の把握ができます。そういったことも活用してオンライン診療は多分発展してい

くだろうと思っています。

ただ、すべてのことができるわけではありませんので、やはり通院していただいて検査することが必要な状況も、いつまでもなくならないとは思います。

山内　検査も血液を採らないでも済むとか、体の組成を測定できるとかになってきますと、将来的にはかなりのところまでオンラインでできるかもしれないですね。

山本　はい。

山内　次に薬剤に関して話をうかがいたいのですが、例えば処方箋をめぐる問題はいかがでしょうか。

山本　現状はオンラインで診療しても紙の処方箋を郵送して、その処方箋を患者さんが保険薬局に持っていって調剤を受けることになっています。診察はオンラインなのに、薬はどうしても物が生じますから、仕方ないところはありますが、実際に紙を持っていって薬をもらうのはあまり合理的ではないような感じがします。

したがって、今、処方箋の電子化、つまり電子処方箋の検討が進められています。電子処方箋に関するガイドライン等もできていて、今データヘルス計画の中で電子処方箋の実現を2022年にすることになっています。それが実現しますと、オンラインで診療して、処方箋もオンラインで送信して、患者さんもオンラインで調剤薬局に処方箋を送ることができて、服薬指導もオンラインでできるようになる。あとは薬ですが、これは物理的なものなので電送というわけにはいきませんが、これを配送することによって完結することは近い将来できるようになるだろうと思います。

ただ、一方で、薬は頻度が低い高いにかかわらず、副作用の出現がありますので、このモニタリングが非常に重要になります。オンラインだけでやっていると、そこに齟齬があってはいけないので、オンライン診療で処方できる薬の種類とか、あるいはオンライン診療でオンライン処方箋を使ってやれるような薬の処方の期間や種類は、ある程度制限されることになると思います。

山内　外科はどのような位置づけになるかということですが、実際にはコンサルトといったものが中心になると考えてよいでしょうか。

山本　そのとおりです。外科系の診療をオンラインでするのはかなり難しい。特に初診は多分不可能だと思いますので、あくまでも受診勧奨といいますか、コンサルティングみたいなことを行っていただいて、必要であれば受診していただく。あるいは、「心配しなくていいよ」と言っていただくことが中心になると思います。

山内　ただ相談は、現時点での医療法上の扱いはどうなるのでしょうか。

山本　診療にはならなくて、自費に

なります。その辺はまだ十分に整備されていないところです。

山内　現在までに、何かトラブル例といったものがありましたら、簡単にご紹介いただけますか。

山本　患者さんのほうからクレームが出た例というのは、あくまでも自費診療が中心ですが、実際にオンライン診療でつないでみたら、医師でもない人が出てきて、適当に薬を勧めたという例が少しありました。あと、実際にトラブルになったわけではありませんが、少しリスクがあるという例としては、薬に関してで、初診から90日間の長期投与が行われる、あるいは軽いものではありますが、麻薬系の薬が投与されているなどの報告がされています。個別に何かトラブルになったわけではないですが、若干リスクがあるということで、厚生労働省も指導されているようです。

山内　そうしますと、にせ医者がオンライン診療をやってもわからない場合もあると考えてよいのでしょうか。

山本　現状、指針上は医師は医師免許証等を画面上で患者さんに見せることにはなっていますが、それを見たからといって本物かどうかはわからないでしょうし、絶対ないとは言えないと思います。

山内　いずれにしても、非常に将来性のある診療分野ですので、また今後もいろいろ開拓されることを期待しています。ありがとうございました。

爪の黒色化

東皮フ科医院院長
東　　禹　彦
（聞き手　池田志孝）

50歳男性。１～２年来、上肢の爪が全体的に黒色化している。
ほかに疾患はないと思われるが疑われる疾患と必要な検査についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

池田　東先生、爪の色が変わったという質問ですが、どのような疾患が疑われますか。

東　まず爪に色がつく原因ですが、一つは外部からの着色があります。代表的なものはマニキュアです。それから、爪母にはメラノサイトがありますので、その活性化による着色もあります。例えばアジソン病のようなものや体外から投与された物質、例えばヒ素などがあります。

池田　ヒ素ですか。

東　ただ、こういう場合には手の爪だけではなくて、足の爪にも全部色がつくのです。手の爪だけですから、そういうものでは多分ないと思います。

次に、外部から投与された薬剤による着色もあります。例えば、抗がん剤で色がつくことがありますし、ミノサイクリンなどは非常に有名ですが、全身的な影響による着色は全部、手の爪と同時に、足の爪にも色がつくことになります。

それから、質問では全部の爪のような気がするのですが、一部の爪に色がつくということになると、例えば緑色ですと緑膿菌の感染で起こりますし、プロテウス・ミラビリスという菌で黒くなることもあります。それから、白癬菌の一部にはメラニンを産生する菌があり、感染した爪が黒くなることもあります。ただし、これは数本の爪にしかこういうことは起こりません。感染症ですから、全部の爪が侵されるというのはめったにありません。

そのほか色がつく原因としては、形

ですね。びまん性か線状かわかりませんが、例えば線状ですと、爪に母斑があって、縦の黒い線が出るものもあります。こういうものは思春期から始まると、場合によったら悪性黒色腫の始まりであることも考えておかなければなりません。また、爪母に炎症が及ぶと色がつくので、爪の周囲の湿疹が長く続いて多数の爪に黒い線が出る場合もあります。

それから、例えば爪のカンジダ症などでも濃い褐色がよくつきますし、爪白癬でも途中から黒い筋が入ってくることがよくあります。こういう炎症による色素沈着は原因がなくなって３年ぐらいたたないと、全部消えることはありません。このように色のつく原因としては幾つかありますが、上肢の爪だけとなると、かなり原因は限定されるような気がするのです。

池田　どのような疾患、状態が考えられますか。

東　上肢の爪だけというと、先ほど挙げたような薬物、全身的な疾患によるものは必ず手足全部に起こるので除外されます。アジソン病などは色がつくので有名ですが、近年ほとんどないので、こういう病気も除外できます。

手だけですから、先ほど言いました手の周囲に湿疹がずっと続いていて、色がついてきたという可能性もなきにしもあらずです。しかし、こういう場合はびまん性ではなく、たいてい縦の線状にぱらぱらと色がつくので、ちょっとこれも考えにくいということになってきます。ではどういう場合、手だけになるかですが、結局、そういう全身的な影響も考えられないし、湿疹のような場合は色がつくことがあるのですが、黒色化は全体的にということで

爪甲の色素斑が消失した症例

図A　左手示指爪にびまん性の黒色の色素沈着と中指爪甲に帯状の色素斑を認める。

図B　図Aの５年後で示指爪、中指爪の色素斑はかなり薄くなっている。

55歳、野菜を扱っていた。ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏を爪周囲に塗布させていた。

すが全部の爪なのでしょうか。

池田　爪が全体的というのが、すべての爪なのか、あるいはそれぞれの爪が全体的に黒色化しているのかはよくわからないのですね。

東　そこが困っているのですが。

池田　一応全身的な病気が隠れている、あるいは全身的な薬剤等の影響はないだろうと考えてよいですか。

東　はい。この先生は足もご覧になったのだと思いますが、足にないと仮定すればそういうことになります。

池田　例えば何か職業的なものとかは考えられるでしょうか。

東　上肢の爪だけであれば、先ほどお話ししたマニキュアがあるのですが、これは本人が自分でわかりますから、受診しに行くことはまずない。本人が気づかないうちに外部から着色したという可能性はあるわけです。外部からの着色かどうかを見分ける方法ですが、爪の表面を削ると地の色が出てきますので、白くなってしまうのです。それで外部からの着色であることがすぐわかるのです。

池田　すごく簡便ですね。

東　検査としてはそれをまず勧めます。そうすると、外部からかどうかがわかります。

池田　例えば爪の先端をパチッと切って表と裏を比較するなどはいかがでしょうか。

東　まったく必要ありません。爪の表面を、どの指でもいいので、薄く削ってみるのです。皮膚科医は直接鏡検するためにメスのようなものを横に置いていますから、それで削ればわかります。

池田　表面を軽く削ればいいのですね。

東　そうです。

池田　出血するほどやらなくていいのですね。

東　深く削る必要はありません。

池田　本人が気づいていなくて外部からの着色というのは、どういうものがあるのでしょうか。

東　私が今まで経験したものでは、若い女性で全部の爪がピンク色になったといって来た例があります。それも手の爪だけで足はないのです。何だろうと思って削ってみたら、外部からの着色であることがすぐわかりまして、お話を聞いたら、寝間着の色がついていました。

池田　寝間着の色ですか。

東　はい。まだありまして、これはだいぶ高齢の方でしたが、灰色というか、黒っぽいような色に手の爪だけ着色した例もやはり寝間着だったのです。紺色の寝間着を着ていて、その色素がついていました。

池田　そういうことは患者さん本人は全く自覚できませんね。

東　全然気づいていないのです。ですから、手の指の爪だけなので、これ

はおかしいぞと爪の表面を削ってみたのです。そうすると、地の色が出てきて、外部からの着色であることがわかりました。それで問診を進めていくと、寝間着であることがわかったのです。

池田　この質問の患者さんも、まずは爪の表面を削ってみて、色が取れるかどうかですね。

東　はい。例えば職業的に、また寝間着を含めて身近に原因になりそうなものがあるかどうかですね。

それから、ほかの例を挙げますと、木酢液というのは先生ご存じでしょうか。

池田　はい、わかります。

東　それを指につけていたという人もいるのです。それで色がついたのですが、その原因を聞きに来るのですから、患者さんはいろいろですね。

池田　全く自覚がないのですね、木酢で染まったというのが。

東　はい。

池田　この方もまず爪を削って、正常色化するかということと、問診をよく聞くということですね。

東　あと、趣味などで色がつくようなものがないかどうかも大事だと思っています。職業と趣味ですね。

池田　よく色がつくようなものを趣味にされたり、仕事にされたりとか、そういうことですね。

東　はい。

池田　どうもありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅱ）

高尿酸血症の疫学

原プレスセンタークリニック院長
原　　茂　子
（聞き手　大西　真）

大西　シリーズ尿酸値を診る、今回は高尿酸血症の疫学について原先生にうかがいます。高尿酸血症、あるいは痛風の患者さんの数は最近増えてきているのでしょうか。

原　2042年には65歳以上の人口は男女合わせてピークの4,000万人になるのではないかという推計試算が出ています。国民生活調査の数値をみますと、1996～2016年までで痛風の患者さんは約４倍に増加しています。男性に限ってみますと約５倍、現在では100万人になっているのではないか。そういう数値が出ています。

年齢別の痛風での通院患者数の報告では、男性では60代後半から70代にかけて頻度が高くなっています。女性も意外と70歳以降も通院率が上昇する傾向が報告されています。ですから今後の高齢化でさらに増加が予測されています。

大西　このように増えてきたのは食生活が良くなったということなのでしょうか。

原　食生活が欧米化していることが、一番関係しているのではないかと思います。

大西　ご高齢の方々も、しっかり栄養を取られていますしね。

原　そうですね。

大西　今コロナ禍で自宅にじっとしていなければいけない人も増えてきたことで、高尿酸血症の方も増えているのですか。

原　コロナ禍で外に出られなくなったり、若い方でもテレワークになっています。そうすると、皆さん、中性脂肪が上昇しています。尿酸値も同様です。

大西　日本では増えてきていますが、諸外国、欧米などでも似たような傾向なのでしょうか。

原　メタボ（メタボリック症候群）が増えています。高尿酸血症（定義として7.0mg/dLを超える尿酸値）はメタボの中の一因子として大きく位置づけられていますので、増えてきており、特にアジアでの増加が報告されていま

す。

大西　先生は虎の門病院で健康管理センター、ドックを長年やっていらっしゃっていて、そこの受診者の方のデータをいろいろ解析されているとうかがっています。尿酸値の解析から見た疫学的な特徴について教えていただけますか。

原　1985～2010年まで、男性20万人、女性で７万5,000人ぐらいの方で解析しています。1985年には男性の尿酸値が平均5.7、女性が4.01です。ところが、2010年では、男性が6.25、女性が4.56と、尿酸値が増加を示します。その後2015年以降も同様の数値で推移しました。

大西　高尿酸血症の頻度も年ごとに増えてきているということなのでしょうか。

原　そうですね。年代別にも増えてきていて、男性で５万人、女性で２万人ぐらいの経年的推移を見た成績があります。高尿酸血症例は1985年には男性では11.7％ですが、その後、2000年には28.5％と増えています。その後、少し減少しているのですが、2020年以降では23.4％ぐらいです。

大西　頻度は高いですね。女性はどうですか。

原　女性は少ないのですが、1985年だと受診者の中の高尿酸血症は0.18％ぐらい。それが2000年になると1.05％と、約10倍に増えています。

大西　すごい増え方ですね。

原　そうなのです。2020年以降では1.9％で、ほぼ同じぐらいです。先生が先ほどおっしゃられたように、食生活ですね。

大西　もともと女性は尿酸値は低かったように思うのですが、やはり若い方でも増えてきたのですか。

原　はい。女性では60歳以降で高尿酸血症が増加し、痛風の通院率も増えてきています。

大西　女性でも痛風を起こすのですね。私はあまり見たことがないのですが。

原　しかし、そういう成績も出ています。

大西　気をつけなければいけないということですね。次に、ドックの受診者において尿酸値を解析されていますが、高尿酸血症の臨床的な特徴はありますか。

原　私は本来、高尿酸血症といいますと、痛風と１対１対応のような考え方を持っていたのですが、ドックの成績で見ますと、痛風との関連だけではなく、いろいろな疾患と関わり合っていることが認められました。

大西　例えばどういった疾患でしょうか。

原　高血圧症、高脂血症、糖尿病、メッツ、CKD、さらに最近話題になっているNAFLDやNASHとの関連もあります。高血圧症、高脂血症、糖尿病では、高尿酸血症を持っている場合は、

ない場合に比べて約４倍です。あとはメッツ、CKD、NAFLDでは６～８倍、高尿酸血症がみられます。

大西　そうしますと、高尿酸血症はいろいろな疾患の発症リスクになっていると考えていいですか。

原　高尿酸血症と言いますと、いろいろな疾患にたまたま持ち合わせている因子ではないかと、従来は考えられてきたのですが、虎の門病院のドックのデータを見ますと、尿酸値は諸疾患の発症リスクとなっています。

統計解析で発症因子とそのリスクを明らかにする際には、中央値を用いて、それ以上であるか、未満であるかで、発症がない例をフォローし発症リスクを明らかにします。

今回の統計解析においては、男性では尿酸値6.2mg/dL以上、女性では4.5mg/dL以上の尿酸値で約4,000例を検討した結果、諸疾患の発症リスクが認められています。尿酸高値では、高血圧発症は、1.5倍のリスクで、高脂血症発症のリスクは1.4倍でした。尿酸値そのものがいろいろな疾患の発症に関わっていると思います。それは高血圧もそうですし、高脂血症へのリスクともなっています。

糖尿病には高尿酸血症の方が多いのですが、糖尿病の発症因子として尿酸を見ると、有意差がみられませんでした。何か疾患の特殊性があるのかもしれません。

それからNAFLD、NASHの発症因子としての尿酸値での検討ではすべて中央値で解析し、男性は6.1、女性は4.4以上です。10回以上受診して、初診時発症がない人で20年間で発症する率は有意に高く、1.3倍です。

大西　高尿酸血症の問題点、管理や、いろいろな疾患予防の目標値などについては、どのように考えたらよいでしょうか。

原　メタボもそうですし、CKDも同じように尿酸が関わり発症因子になっているのですが、どこに管理目標値を置いていいかという点ですね。

大西　値はどの辺で見たらよいでしょうか。

原　従来尿酸管理は７を超えれば管理をするという一つの指標が出ています。今回の検討からいきますと、男性で6.2未満、女性で4.5未満が一つの管理目標値になるかと思います。

従来よりかなり低値です。尿酸というのは抗酸化作用があるので、あまり低くしてはいけないという考え方もあります。それでは実際に、至適な下限値はどれぐらいか、この辺はまだこれからさらに解析すべきで今後の課題と思っています。

そして今後の課題のもう一点ですが、尿酸値に関して性差別での正常値を定義することが必要ではないかと考えられました。

なお統計解析は、梅山正登様（株式

会社化合物安全性研究所臨床事業部東京支部専任部長）のご支援によるものであり、深謝いたします。また健康管理センター戸田晶子先生のご協力に感謝いたします。

大西　ありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅱ）

高尿酸血症と腎臓病

東京大学腎臓・内分泌内科教授
南　学　正　臣
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高尿酸血症と腎臓病についてうかがいます。

まず、尿酸は腎から排泄されるということで、腎臓が悪いと尿酸が高くなるというメカニズムがありますね。これはどういうことなのでしょうか。

南学　尿中に排泄される物質ですので、腎機能、いわゆる糸球体ろ過が低下すると、どうしても十分な量の尿酸が排泄しきれなくなり、その結果として尿酸が上がっていきます。利尿薬を使ったときに尿酸が上がったりするメカニズムに関しては、むしろ尿細管のトランスポーターに対する影響なども大きいと考えられています。

齊藤　腎臓からの尿酸排泄のメカニズム、これはかなり複雑ですね。

南学　おっしゃるとおりです。尿酸は窒素化合物です。窒素化合物の排泄については、我々ヒトを含めて哺乳類は基本的に尿素としてこれを排泄します。一方、は虫類、鳥類はこれを尿酸として排泄していて、鳥の糞についている白いペレットは鳥のおしっこです。腎臓で漉し出された尿酸が大量の尿に溶解した状態で総排泄腔に送られて、そこから肛門を逆流して結腸に入って水分が再吸収され、尿酸の結晶のみが排泄されるのが、は虫類、鳥類のメカニズムです。これは大量の尿を体の中に保持すると飛ぶのに困るということ、それから卵の中で発達していくときに、ヒトの場合は尿素を溶かしてお母さんにおへそからあげられるのですが、卵の中だとこの濃度が上がって最終的に毒性を持つので尿素排泄系がとれず、は虫類、鳥類は尿酸の排泄系を採用しています。

齊藤　そういった進化の過程でこのようになったのですね。先ほどは腎臓が悪いと尿酸が高いという話でしたが、その逆も言われていますね。

南学　おっしゃるとおりです。私が学生の頃は、尿酸が高くて腎臓が悪くなるというのは、実は尿酸が高い人は高血圧とか糖尿病の合併が多く、そういった要素で腎臓が悪くなるので、結局、尿酸自体は腎臓に影響を与えない

ということが教科書に書いてありました。その後、リチャード・ジョンソンというアメリカ人が微小な量の尿酸がたまることによって微小炎症を引き起こし、腎機能の悪化を引き起こすことを動物実験等で確認しました。現在では尿酸が高いこと自体が腎臓に悪影響を及ぼすのではないかということが動物実験の仮説として提唱されています。

齊藤　動物実験でそうなると、今度はヒトではどうかと介入試験をやりたくなりますね。これはいかがでしょう。

南学　介入試験では、はっきりした結果が出ていません。最近では、2019年にFREEDという日本人で行われた研究が「ヨーロピアンハートジャーナル」に出ています。これはフェブキソスタットを使った臨床試験で、腎保護作用があるという結論になっています。腎臓のコンポジット・エンドポイントを取っているのですが、その中にeGFRスロープのことも書いてあって、コンポジット・エンドポイントとして蛋白尿等については改善が見られるが、eGFRスロープに関しては差がないということが記載されています。そういった観点から、真の腎保護作用があるということまでは証明しきれていないと思います。

齊藤　それが最新の研究ということで、それ以前のアロプリノールなどでもそういった研究がされてきていますね。

南学　アロプリノール等でも同様の臨床試験がありますが、いずれも何か問題点がある試験で、最終的にこれが本当に尿酸を下げることによって腎保護に働いたことを証明できるような研究は、今のところなされていません。

齊藤　そうなりますと、日本、欧米のガイドラインはどうなっていますか。

南学　たいへん興味深いのですが、欧米のガイドラインはいずれもCKDの患者さんで尿酸が高いことにおいて腎保護のために尿酸を下げることは推奨していません。腎臓関係でいうと、KDIGO国際ガイドラインの委員会があるのですが、2012年にCKDに対するガイドラインが出ていて、ここでは尿酸を下げるために薬を使う証拠は不十分であると記載されていて、CKDで腎保護のために尿酸降下薬を使うことは推奨されていません。2022年６月にガイドライン改訂が行われるので、そこで何か変わる可能性はありますが、現時点ではそう言われています。

それから、2020年にアメリカン・カレッジ・オブ・リューマトロジーが痛風のガイドラインを出しているのですが、ここでもCKDの患者さんにおいて尿酸を下げるための治療を行うことは推奨されていません。

一方、日本のガイドラインにおいては尿酸を下げることを推奨しています。腎臓関係では、腎臓学会が出しているCKDのエビデンスに基づいたガイド

ライン、2018年のものが最新になりますが、高尿酸血症を有するCKD患者に対する尿酸低下療法は腎機能を抑制して尿蛋白を減少させる可能性があるので、「行うように提案する」というかたちになっています。「推奨する」ではなくて、提案する。エビデンスグレードはC２なので、かなり弱い書き方ですが、使っていいだろうという書き方をしていて、具体的には尿酸値８mg/dL以上で薬物療法を開始し、６mg/dL以下を目標とすることをやってもいいという提案です。

齊藤　アメリカのガイドラインと日本のガイドラインと、立場が少し異なる印象がありますね。実際に臨床現場ではどうなっていますか。

南学　たいへん重要なご指摘、ありがとうございます。高尿酸血症については、急性期の非常に高度な高尿酸血症、いわゆるがん患者において化学療法を行ったときのtumor lysis syndromeに伴う高尿酸血症は、尿細管の中に尿酸の結晶が詰まって起こるので、急性腎不全を必ず治療する必要があります。一方、こういったときの尿酸レベルは15とか18ぐらいまで上がるので、通常、我々が外来レベルで見る高尿酸血症とは全然違うものです。

外来レベルで見る通常の高尿酸血症については、先ほどの日本のガイドラインに準拠するのがいいと思うのですが、欧米ではあまり積極的にそれを推奨していないこともあるので、個人的には患者さんの好みをよくうかがいながら、８mg/dLあるいは９mg/dLぐらいを超えたときに治療を始めるというスタンスです。もちろん痛風があれば、これは全く別の目的で痛風を管理するという観点から尿酸を管理しますので、あくまで無症候性の高尿酸血症を伴うCKD患者さんの尿酸管理について、というお話になります。

齊藤　患者さんと十分に話し合って、ともに決めていくということになりますか。

南学　はい。やはりshared decision makingということで、治療に伴い想定される利点、それからありうる副作用等についてきちんと患者さんとディスカッションして決めることは重要であると考えています。

齊藤　少し話題が変わりますが、高血圧治療時に利尿薬が入った合剤などを使う場合、尿酸が増えていくことが欠点になっている一方、最近、サクビトリルバルサルタンが同じような機序だけれども、多少違って、尿酸が上昇しないといわれています。この使い分けは先生はどうされますか。

南学　同じような治療で尿酸が上がらないのであれば、あえて上がるほうの薬を選択する理由はないと思うので、私としては上げないほうが好みです。

齊藤　SGLT２阻害薬の腎臓に対する影響も検討されているということで、

その中で尿酸は増えない、むしろ減ると報告されていると思いますが、この辺での検討はいかがなのでしょうか。

南学　SGLT２阻害薬は非常に強力な腎保護作用があって、我々もドイツのChristoph Wannerらと一緒にEMPA-REG OUTCOME試験において腎保護を最もよく仲介する変化は何なのかを解析し、2021年のヨーロッパ腎臓学会で発表しました。その結果として、ヘマトクリット、あるいはヘモグロビンの変化が最も腎保護とよく相関したということで、例えばHIFの活性化だとか、ヘマトクリットの上昇による腎臓への酸素供給の上昇のようなものが腎保護に強く関わっているのではないかと推定しています。尿酸の変化については特に強く相関はしませんでした。

齊藤　尿酸、血圧の若干の低下もあまり効いていなかったのですね。

南学　血圧の低下はもちろん効いているとは思うのですが、非常に強力に相関関係が見られたのがヘマトクリットで、ヘモグロビンの変化だったということになります。

齊藤　ありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅱ）

高尿酸血症と脂肪肝、NASH/NAFLD

横浜市立大学附属病院国際臨床肝疾患センター准教授
米　田　正　人
（聞き手　大西　真）

大西　高尿酸血症と脂肪肝、NASH/NAFLDというテーマでうかがいます。

先生は脂肪肝やNASHの研究を精力的に行っていらっしゃいますが、脂肪肝、NASH、NAFLDの概念を厳密にどのように定義したらいいのか、なかなかわからない場合もあります。NASHとはどういうものか、NAFLDとはどういうものか、そのあたりからお話しいただけますか。

米田　まず、従来お酒を飲まない方の脂肪肝というのは肝硬変に進行することはない、良性の病気だと認知されていたのですが、そこに異を唱え始めたのがアメリカのメイヨークリニックのLudwig先生です。Ludwig先生は病理医で、お酒を飲まない方の脂肪肝で肝硬変になった症例を20症例まとめて報告しました。お酒を飲まないというのを強調して「非アルコール性」、脂肪肝に肝炎を合併するということで非アルコール性脂肪肝炎、non-alcoholic steatohepatitis、NASHという疾患概念を報告しました。

当時はこの学説はあまり受け入れられなかったのですが、1998年にアメリカのNIHが原因不明の肝硬変の原因を調べたところ、ほとんどが肥満だったり、脂肪肝からきているということで、このNASHという概念、疾患の重要性を再認識して今に至ります。

現在、ウイルス性肝疾患は新薬によってほとんど治る病気になっています。それに比べて、生活習慣病と密接に関わるNASH、もしくはもう少し広い概念でお酒が関わりが少ない脂肪肝全般をNAFLDといいますが、NAFLDは成人人口の25％にも達しています。４人に１人がこのNAFLDであり、NAFLDの方の１～２割ぐらいの方が線維化が進行して肝硬変に移行するNASHだといわれています。

大西　ウイルス性肝炎というのはかなり減ってきて、脂肪肝やNASHから肝臓がんなどが増えてきているのでしょうか。

米田　最近の日本の調べだと、非B非C型という、ウイルスが関わらない

肝臓がんの患者さんは32.5％に達しています。なので、肝臓がんの人の中で、肝炎ウイルスが全く関与しないという方が年々増えてきています。

大西　NASHは臨床の現場でどのように診断しているのですか。

米田　NASHの診断は肝生検をして、それを病理検体で判定するのが正式な診断法ですが、NAFLDの患者さんがだいたい日本で2,000万人、NASHの患者さんも300万～400万人存在すると推定されているので、全員に肝生検をするのは難しいと思います。そのため、肝炎ウイルスがなくて、肝障害を起こす薬剤やアルコールがない、そのうえで脂肪肝を呈している患者さんは全部まとめてNAFLDであると診断し、その中で線維化の進行が臨床的に疑われる方はNASHと診断しています。

大西　先生方は超音波のフィブロスキャンなど、いろいろなモダリティで定量されていると思いますが、そういった画像診断とか定量的な手段を駆使されて診断をつけるのでしょうか。

米田　最近開発されたフィブロスキャンをはじめ、肝臓の硬さを評価できる機械は非常に信頼度が高いものです。ただ、日本でフィブロスキャン自体がまだ200～300台の普及台数なので、すべての患者さんにフィブロスキャンを評価するのはやはり難しいと思います。そのために、例えば採血データでトランスアミナーゼの変化、もしくは血小板の数などから推定して、線維化が進行しているかどうかをまず推測することが重要だと思っています。

大西　肝機能検査で少し高いのは要注意ということなのでしょうか。

米田　おっしゃるとおりだと思います。

大西　どのあたりが気をつけなければいけないレベルなのでしょうか。

米田　純粋にAST、ALTだけで見ると肝臓病態の評価をするのは難しいと思いますが、そこに血小板を加えたりすると肝臓の線維化の進行度を評価することができると思います。

大西　NAFLDと高尿酸血症の関連についてうかがいます。NAFLDの病状と高尿酸血症は関連しているのでしょうか。

米田　正式に高尿酸血症とNAFLDの関係を調べた研究というのはまだまだ少ないと思います。ただ、動物実験では尿酸値と肝臓の病態は密接に関係していることが報告されています。また、アジアからの報告ですが、尿酸値の数値と肝臓の線維化の指標が密接に関わっていることが報告されています。

大西　先ほどお話があったフィブロスキャンでよく線維化の程度をステージングしたりしますよね。そういうものと実際の尿酸値の高い値は、相関しているケースが多いのでしょうか。

米田　相関しているケースが多いと思います。ただ、肝硬変まで進展しま

すと逆に尿酸値は下がってしまいます。尿酸値の高さは肝硬変に至るまでは、密接に線維化と相関していると考えられています。

大西　高尿酸血症の患者さんというのはやはりNAFLD、NASHに進展する可能性は高いと考えてよいのでしょうか。

米田　高尿酸血症の患者さんをフォローアップしますと、NASH、NAFLDに進展する方が多いといわれています。だいたい尿酸値の値が１増えるとNAFLDに将来なる確率が21％上昇するというのが研究データで報告されています。

大西　メタボリックシンドロームには肥満があったり、高脂血症があったり、糖尿病があったり、高尿酸血症があったり、関連していますよね。その中で高尿酸血症の因子も関係しているということは、いろいろなデータからそのように考えてもよいのでしょうか。

米田　メタボリックシンドロームの診断基準としては尿酸値が含まれていません。ただ、尿酸値はインスリン抵抗性、中性脂肪と密接に関わっていて、例えば尿酸値が高い人は２型糖尿病を発症しやすい、脂肪肝を発症しやすい、心筋梗塞を発症しやすいみたいなかたちで、サロゲートマーカーとしても有用であるといわれています。

大西　高尿酸血症の治療、あるいはNAFLDの治療の話をうかがいたいのですが、高尿酸血症の治療によってNASHとかNAFLDの進展をある程度防げるというデータはあるのでしょうか。

米田　高尿酸血症の治療としては大きく分けて２つで、非薬物療法と薬物療法に分けられると思います。非薬物療法としては、例えば地中海ダイエットに代表されるような食事療法、もしくはコーヒーなどは尿酸値を下げる、それと同時に脂肪肝を改善させるといわれています。薬物療法としては、尿酸値を直接下げる薬剤としてアロプリノールなども有名ですが、その他スタチン類（アトルバスタチン）やARBなどは尿酸値を下げることが報告されています。アトルバスタチンやロサルタンは脂肪肝を改善させる効果もありますし、参考までに抗糖尿病薬の中で最近積極的に使われているSGLT２阻害薬なども尿酸値を下げる、そして脂肪肝を改善する効果があるといわれています。

大西　先ほどお話がありましたが、NAFLDの死因は心血管イベントが多いのでしょうか。

米田　そうですね。世界中のデータでもNAFLDの患者さんの死因の一番多くは心血管イベントであり、約40％の方が心血管イベントが原因で亡くなるといわれています。

大西　いわゆる肝臓がんだけではなくて、こういった点も死因になるので

すね。そういったイベントも高尿酸血症の治療でそのリスクを低下させることはできるのでしょうか。

米田　数多くのデータのサブ解析から、尿酸値のコントロールが心血管イベントを抑制した可能性が高いというデータが数多く報告されています。

大西　日本人も高尿酸血症の方が随分増えていると聞いているのですが、特にコロナによってだいぶ増えているそうです。今後はこのあたりを随分認識していかなければいけないということでしょうか。

米田　無症候性の高尿酸血症を治療するかしないかは、海外のガイドラインと日本のガイドラインではかなり違いが見られるように思います。海外では高尿酸血症の患者さんも痛風が頻回に起こるのでなければあまり積極的に治療しないという方針ですが、日本ではどちらかというと無症候性の段階から尿酸値が高いときには心臓とか腎臓を守る意味でも治療介入をする医師が増えてきていると思います。

大西　どうもありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅱ）

高尿酸血症とメタボリックシンドローム

馬場記念病院糖尿病科部長
嶺　尾　郁　夫
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高尿酸血症とメタボリックシンドロームに関連してうかがいます。

高尿酸血症とメタボリックシンドロームの合併は横断研究で報告があるのでしょうか。

嶺尾　世界の様々な集団で横断的に研究されていますが、どの研究でも尿酸値が高いとメタボリックシンドロームの合併が多い。逆にメタボリックシンドロームの人は尿酸値が高く、人種や地域や性別、年齢を問わず両者が密接に関係しているのが示されています。

齊藤　子ども、若い人でも同様なのですね。

嶺尾　小児のメタボリックシンドローム、小児肥満なども問題になっていますが、小児の基準で評価してもメタボリックシンドロームの子どもは尿酸値が高いという成績が出ています。

齊藤　経過を追っていく縦断研究でも両者は関わっているのでしょうか。

嶺尾　この関係は複雑ですが、尿酸値が高い人でまだメタボリックシンドロームが発症していない人を追跡する前向きなコホート研究では、尿酸値が高い人ほどメタボリックシンドローム発症率が高い。だから、高尿酸血症というのがメタボリックシンドロームの予知マーカーであると、そう言う人もいます。

齊藤　これは日本でも世界でもそういう研究があるのですね。

嶺尾　たくさんあって、メタ解析でも有意になっています。日本では沖縄などではメタボリックシンドロームが非常に問題になっていますが、沖縄からも尿酸値が高い人ほど将来メタボリックシンドロームが出やすいという報告があります。

齊藤　病態的なメカニズムはわかってきているのでしょうか。

嶺尾　今お話しした、尿酸値が高いとメタボリックシンドロームの発症が多いため、縦断研究では高尿酸血症が原因となりうる、となりますが、よく言われるのはメタボリックシンドロームの人はインスリン抵抗性があって、それに対する代償性の高インスリン血

症、これが尿酸の排泄を低下させて高尿酸血症になる。そういった説が有力です。実際、生活習慣などを改善して内臓脂肪量を減らすと、尿酸の排泄率がよくなって高尿酸血症が良くなる。そういったことはこの機序に合致するのです。

齊藤　話が戻りますが、尿酸値を尿酸降下薬で下げて、その後、経過を見ることも行われているのですか。

嶺尾　メタボリックシンドロームと高尿酸血症を合併している人に対しては、日本痛風・尿酸核酸学会では尿酸値が８㎎/dL以上であれば薬物療法を考慮する。それは尿酸値が高いこともメタボリックシンドロームも心血管疾患のリスク因子であると考えられているから、薬物療法を考えてもいいということです。海外の成績などでも尿酸降下療法で心血管疾患が抑制されるという小規模なエビデンスはありますが、大規模なエビデンスがまだないので、もし尿酸降下薬を使う場合には患者さんによく説明して、患者さんと意思決定するのが大切かなと思います。

齊藤　症例数の関係等々で強いエビデンスとはなっていないということですね。

嶺尾　そうです。ですから、大規模研究をという声は高いのですが、まだ手を挙げるところが少ないかもしれません。

齊藤　高尿酸血症とメタボリックシンドロームを両方持っている人が多いですが、対策としてはまずは生活習慣改善でしょうか。

嶺尾　これは基本中の基本で、尿酸値が高い人もメタボリックシンドロームの人もかなり不適切な生活習慣であったり、フルクトースが多い糖質をたくさん摂取したり、プリン体の多い食品を取ったり、お酒を飲み過ぎたり、というのがあるので、それを是正していただくように指導するのが基本かと思います。

齊藤　お酒はどのぐらい、あるいはどう飲むことを勧めていますか。

嶺尾　お酒が好きな人が多いですから禁酒はなかなか難しく、メタボリックシンドロームと高尿酸血症を合併している人は、日本酒でいうと１合、ビールでいうと１缶ぐらいは許可という感じかなと思います。ただ、尿酸に関していえばビールは尿酸値がより上がりやすいので、ほかの醸造酒か蒸留酒がいいと思います。

齊藤　お酒の量を１単位ぐらいで抑えておくということですね。

嶺尾　はい。

齊藤　果物もあまり多すぎないほうがよいのですか。

嶺尾　はい。欧米などではフルクトースを含む糖質がいろいろな食品に非常にたくさん使われるみたいで、それが尿酸値を高くする、そして内臓脂肪も増やす、両方に非常に関連が深いと

強くいわれています。ですから、フルクトースを含む食品あるいは飲料はできるだけ控えるようにしていただくことが大事だと思います。

齊藤　運動はどういったことをお勧めになりますか。

嶺尾　運動習慣があまりない人に対しては、最初は穏やかな有酸素運動が適切かと思います。激しい運動をすると尿酸値も上がるし、すでに心血管疾患のリスクがあって、そういった血管事故を起こす、誘発することもあるので、まずウォーキングとか軽いジョギング程度で、過激な運動はあまりお勧めしません。

齊藤　週何回でしょうか。

嶺尾　あまり間隔が空くとよくないので、ウォーキングでしたら15分以上を週３回は最低限やっていただくのがいいかと思います。

齊藤　食事と運動を組み合わせて体重のコントロールを目指すということでしょうか。

嶺尾　運動自体は体重を下げるほどの効果は少ないですが、インスリン抵抗性は運動によって随分変わると思います。

齊藤　体重を目安にすると、目標はどうなりますか。

嶺尾　メタボリックシンドロームの特定健診などの成績を見ると、内臓脂肪でいうと腹囲を３㎝、体重でいうと３㎏ぐらい低下させるのが最初の目標になると思います。

齊藤　実際、患者さんはどの程度それを達成されますか。

嶺尾　特に肥満の強い人はなかなか達成できないですが、常に下げようという気持ちは持続してもらって、目標の３㎏に至らなくても、リバウンドしないよう頑張ってもらうように指導するのが大事かと思います。達成できないと挫折感でかえってリバウンドする人もいますので。

齊藤　患者さんに頑張っていただくように、なるべく励ますということですね。

嶺尾　はい。

齊藤　そういった段階を踏んで、例えば血圧が高い方の場合に少し降圧薬を使ってみようとお考えであれば、尿酸を意識することがありますか。

嶺尾　降圧薬の中ではARBのロサルタンが尿酸排泄を促進する作用があります。ロサルタンで心血管合併症が減少するのは尿酸値が下がるからという研究もあるので、ARBの中でチョイスするとすればロサルタンも一つの選択肢かと思います。

齊藤　糖尿病薬と尿酸ということでは何かありますか。

嶺尾　糖尿病薬の中ではSGLT２阻害薬、これは今話題の薬で、心不全や腎障害にいいといわれていますが、尿酸を降下する作用もあるので、尿酸も高ければSGLT２阻害薬をチョイスす

るというのはいいかと思います。

齊藤　尿糖と血中の尿酸は関係があるのですか。

嶺尾　尿糖が出ると尿酸の排泄は促進されるので、糖尿病でも非常にコントロールが悪いと尿酸が低下したりするのと、SGLT２阻害薬で尿酸が下がるのは尿糖が関係していると考えられています。

齊藤　高尿酸血症とメタボリックシンドローム、いろいろな関わりがあるのですね。興味深いお話、ありがとうございました。