自動車運転者の血圧管理

埼玉医科大学国際医療センター心臓内科・不整脈科教授
加　藤　律　史
（聞き手　山内俊一）

自動車運転中～直後の血圧に関するエビデンスはあるのでしょうか。経験的に運転直後に診察室に入った患者さんは、待合室で30分程度待機した患者さんに比べて収縮期圧で10～20㎜Hg程度高いように思います。基礎疾患や合併症の有無にもよりますが、運転者の血圧管理は非運転者よりも厳格にすべきでしょうか。ご教示ください。

＜長野県開業医＞

山内　今回の質問は、運転することで血圧が高くなるのかということと、もう一つは運転するときの運転手の血圧管理の問題の２つで構成されていますので、順番にお聞きいたします。まず運転中ないし運転直後ですが、血圧はやはり上がっていると考えてよいのでしょうか。

加藤　幾つかの論文を見ますと、運転中の血圧は上昇傾向はあるものの、あまりひどい上昇というような内容はなくて、通常の運転の範囲では安定している傾向があるという報告が多いようです。ただ、交感神経活性を調べたような論文を見ますと、運転中のストレスはかなりあって、心拍数も上がって、それに伴って狭心症発作を起こしたというような報告もあるようです。それほどひどくはないけれども、血圧はやや上昇傾向。ストレスがあって、心拍数は上がる傾向が多いという報告が全般的な結果でした。

山内　イメージからいきますと、例えば運転に不慣れな方が普段通っていない首都高のようなところに入ってしまうと、緊張で血圧が上がるような印象がありますが、むしろ心拍数のほうが上がると考えてよいのでしょうか。

加藤　心拍数のほうが変動傾向は多いようでしたが、心拍数だけではなく、交感神経活性が上がってしまうこと自体が狭心症発作と関係があったのかと

表1　降圧目標

	診察室血圧（㎜Hg）	家庭血圧（㎜Hg）
75歳未満の成人 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし） 冠動脈疾患患者 CKD患者（蛋白尿陽性） 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	＜130/80	＜125/75
75歳以上の成人 脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価） CKD患者（蛋白尿陰性）	＜140/90	＜135/85

JSH2019高血圧ガイドラインより

思います。血圧の上昇傾向はありますが、すごく上がってくるというわけではないようでした。先生がおっしゃるように、確かに不慣れな状況、あるいは論文では、交通渋滞で待っているようなイライラ感や、怒りがこみ上げてくるような状況があると血圧が上がり、それと一緒に交感神経活性も上がっているという報告がありました。

山内　意外に血圧は安定しているというのが今のところの結果のようですね。

長時間運転に関してはあまり血圧上昇の報告はないのでしょうか。

加藤　論文では自宅あるいは職場から病院までを連続で血圧測定したというものでしたので、せいぜい数時間の範囲内かと思います。旅行のような長時間の結果というのは私が調べた限りでは見つけられませんでした。

山内　もう一つ、昨今話題になっている高齢者の運転ですね。高齢者はもともと血圧が高めの方が多いですが、こういった方々はさらに高くなるという報告もあまりないのでしょうか。

加藤　若年者と高齢者での比較は見つけられなかったのですが、75歳以上と75歳未満では降圧の目標値が違いますし、様々な合併症がある方とない方でも降圧の目標値が変わってきますので、それらの数字は考慮する必要があるかと思います（**表1**）。

山内　実際としては、心拍数が上がってくることによるトラブルがあるか

もしれないけれども、高血圧は意外になさそうだということですね。

加藤　そうですね。確かに質問のように全般的には上昇傾向があるようですが、ひどく上がっているわけではありません。通常の軽労作、どのような運動もそうだと思うのですが、エルゴメーターでの血圧の変動と労作での変動との比較のようなものはありました。だいたい似たような変動パターンを示しているようでした。

山内　次に運転者の血圧管理に関してですが、運転者の血圧管理目標は高血圧学会のガイドラインなども特別示していないのでしょうか。

加藤　そうですね。運転されている方だけ特別にこの数字というのはないですし、現状では運動時の目標血圧値というのは、まだ一定の見解がないと思います。ガイドラインでは安静時の血圧を目標としていますので、血圧を測定するにあたって注意しなければいけないことはあると思います。高血圧ガイドラインで記載されている内容ですと、静かで適当な室温の環境、背もたれつきの椅子に座って、足を組まずに数分の安静後に測る、会話をしない、喫煙・飲酒・カフェインを摂取しない、１～２分の間隔を置いて２回は測定してみるなどの規定があります。それを守って安静時血圧を測るのが、現状ではしっかりとしたエビデンスのある内容になるかと思います（**表２**）。

表２　診察室血圧測定時の条件・測定回数

a 静かで適当な室温の環境。
b 背もたれつきの椅子に脚を組まずに座って数分の安静後。
c 会話をかわさない。
d 測定前に喫煙、飲酒、カフェインの摂取を行わない。

１～２分の間隔をあけて少なくとも２回測定。この２回の測定値が大きく異なっている場合には追加測定を行う。

JSH2019高血圧ガイドラインより一部を抜粋

山内　それに関してですが、例えば病院に来られてすぐに血圧を測る方がよくいます。こういった方々は今言った安静条件下に比べて少し上がっていると見てよいのですね。

加藤　そうなのです。どうしても運動時あるいは労作時の血圧を測ってしまうと、本来の目標値とはずれてしまうことがあると思います。

山内　運動時の目標値がないというのは、現時点ではなかなか検査が難しいことも考えられるのでしょうか。

加藤　有名な例では白衣高血圧があります。診察室でだけ血圧が高くて、家庭では高くない。あるいは、そのちょうど逆の仮面高血圧という方もいるので、このような方を判別するためには24時間の血圧計を使用するのが有用

表３　失神患者の自動車運転に関する指針

	自家用運転手	職業運転手
薬物治療	治療の有効性が確認されるまでは禁止	治療の有効性が確認されるまでは禁止
ペースメーカー植込み	１週間は禁止	ペースメーカーの適切な作動が確認されるまで禁止
カテーテルアブレーション	治療の有効性が確認されるまで禁止	長期間の有効性が確認されるまで禁止
植込み型除細動器	一次予防で１カ月*、二次予防で６カ月間禁止	永久的禁止
反射性失神、単発軽症	制限なし	危険（高速運転等）を伴わない場合は制限なし
反射性失神、再発重症	症状がコントロールされるまで禁止	治療の有効性が確認されなければ禁止
原因不明の失神	重症の器質的心疾患や運転中の失神がなく、安定した前駆症状がある場合には制限なし	診断と適切な治療の有効性が確認されるまで禁止

＊現在１週間に短縮されている

JCS失神ガイドライン2012年改訂版より

だと考えられています。

山内　そのあたりのデータは今後出てくると考えてよいのでしょうか。

加藤　そうですね。

山内　もう一つは職業ドライバーの問題がありますね。トラック、バス、タクシーの運転手の方々の血圧管理は厳格にすべきか、いかがでしょうか。

加藤　職業ドライバーに関して特別規定されたものはないと思いますが、どうしても職業ドライバーの方は不規則な生活であったり、運動習慣があまりない方が多いかもしれませんし、喫煙習慣を有している方もいるかもしれません。そのような場合には、生活環境を是正していただくことが必要かと思います。

山内　喫煙とか運動不足には注意しましょうということですね。

加藤　そうですね。

山内　ちなみに、こういった職業ドライバーの方は血圧に関しての特別注

意事項はないとして、頻脈に関してはいかがでしょうか。

加藤　突然死を防ぐために除細動器が入っているような患者さんや不整脈で失神してしまう患者さんは道路交通法で学会のガイドラインに従うように決められています。残念ながら職業ドライバーで除細動器が入っている方は二種免許を取ることはできないことになっています。また、二種免許でない方でも、実際に除細動器が作動してしまったり、除細動器が入った方は、一定の期間は運転ができないことが学会のガイドラインでも規定されています。この辺はしっかりと法律で決められている内容ということがいえるかと思います（**表3**）。

山内　不整脈に関してですが、失神歴があるというところがポイントと考えてよいでしょうか。

加藤　そうですね。ただし、失神した方でも、それが治療によって完全に是正されている場合には運転が許可されます。有名な例ですと、不整脈で、特に徐脈で失神したけれども、ペースメーカーが入って治っているので、その方の場合には運転が可能であるといえると思いますし、このような方は二種免許も取ることができると思います。

山内　ありがとうございました。

急性咳嗽

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科教授
松　瀬　厚　人
（聞き手　山内俊一）

急性咳嗽の治療について処方薬をご教示ください。

＜鹿児島県開業医＞

山内　松瀬先生、質問に沿って、慢性の咳嗽は除いて、通常の一般の外来で比較的多い、咳が出たという患者さんを念頭に置いてお話をうかがいます。まず、原因検索をするか、しないか。ここはガイドライン上ではどう扱われているのでしょうか。

松瀬　急性の咳というのは、例えば風邪のような取るに足らない感染症も多く、最初から必ずレントゲンを撮らないといけないとか、そういう場合ではないことが多いと思います。そのような中で危険な徴候、咳は急性であったとしても、例えば血痰があるとか、息が苦しいとか、のどが痛くてたまらないとか、こういう緊急性がある場合にはレントゲンや血液の検査を積極的に行うべきだと思います。

山内　逆に言いますと、レントゲン写真は必ずしも必須ではないと考えてよいのですね。

松瀬　そうですね。慢性の場合は絶対撮ったほうがいいと思うのですが、若い方で全身状態も良くて、これは風邪だなと思われたら、すべての急性の咳に対してレントゲンを撮る必要はないと思います。

山内　これはほぼウイルス、ないし一部、細菌と考えてよいのでしょうね。

松瀬　はい。いわゆる上気道の感冒、風邪、あるいは気管支炎ですね。

山内　実際、咳の患者さんが来られた場合、そのあたりを念頭に置いて、鎮咳薬を出すかどうかについては昔から論争もあったかと思いますが、最近の流れでは必ずしも止めなくていいということになっていると思います。このあたりをもう一度整理してお話し願えますか。

松瀬　まず咳がなぜ出るのかを考え

ると、咳というのは本来異物、物が入ってはいけない気管の中に何かが入ってしまって、それを出そうとする、本来生体防御反応なので、無理やり止めてはいけない。つまり、痰が多いような状態で無理やり咳だけを止めてしまうと、特に高齢者などの場合は痰が出せなくなって、逆にそれで肺炎を起こしてしまう、悪化してしまうこともあるというので、すべての急性の咳を止めないといけないわけではない。

ただ、咳は大したことはなくても、その咳のせいですごく体力が落ちているとか、夜も眠れないとか、あばらが痛いとか、そういうときには止めざるをえないこともあります。

山内　基本的にはほとんど自然軽快しますね。

松瀬　多くの場合、そうですね。

山内　もう一つは、患者さんはせっかく病院に来るので、薬はないのかとか、咳止めが欲しいと言ってくる場合がけっこう多いかと思います。そういった方々はせっぱ詰まっていることもあるかと思います。特に夜寝られないまでになるとかなり苦しい、あるいは仕事にさしつかえる。最近のコロナ禍ですと、電車の中で咳ができないとか、いろいろな問題が出てきて、薬を出さざるをえないケースがあると思います。そのあたり、現実を見据えながらですが、どういった薬になるでしょうか。

松瀬　咳の止め方を考えるうえでは、咳の出る経路を考えないといけません。咳というのはもともと気道の中の上皮の間にスイッチ、受容体があって、そこに刺激が加わると迷走神経の反射で延髄の咳中枢に伝わって咳がコホンと出る。我々が使うことのできるいわゆる咳止めというのは、この肺の中の受容体に効くわけでも、神経の経路を遮断するわけでもなくて、麻薬性のコデインリン酸と非麻薬性のデキストロメトルファンなど咳中枢に対して効く薬しかありません。根本に効いているというよりも、脳をだまして咳が出ないような感じにしているのです。しかも麻薬性などになってくるといろいろな、眠気とかだるさとか便秘とか、副作用ばかり多くて、なかなかピタッと止めることはできません。

患者さんには、本来必要で出ている咳なので、残念ながら何をやってもピタッとは止まらないことを説明したうえで、私の場合は先生がおっしゃったように、せっかく病院に来たわけだから、何も持って帰らないのもちょっとどうなのかなということで、安心する意味でのんでくださいと、５日から１週間分ぐらい出すことがあります。

山内　あまり効かないのでしょうか。

松瀬　いろいろなデータがあるのですが、いわゆるプラセボとこういう咳止めとの比較で明らかな有意差を持って効いたというデータは実はあまりないのです。多くの薬が古い薬なので、

現在のような科学的な研究があまりなされていないのも事実です。

山内　医師も患者さんも、何となく出して、何となく効いているような気がしているのですが、案外そういうエビデンスがないのですね。

松瀬　そうですね。けっこう精神的な要素もあるので、治ったような気になるとか、咳が出そうだと思うと出てしまうとか、そういうところも大きいのです。

山内　確かにそうですね。そうすると、考えようによっては夜中に軽い安定剤を出すのも一つの手になりますか。

松瀬　そうですね。例えばデキストロメトルファンなども少し眠気が出たりするので、寝る前だけそれをのませるとか、禁忌でなければそういうものもいいかもしれません。

山内　今度は痰のほうをどうするかということですが、例えば去痰薬、これを推奨される医師もいますが、いかがでしょう。

松瀬　これも痰を出すための咳なので、去痰薬を使うことでうまく排痰ができるのであれば、痰の多いような咳に対しては使っていいかもしれません。去痰薬そのものがほとんど副作用のない薬剤なので、少し痰がからんでいる場合には安心して出してよいのではないでしょうか。

山内　空咳でない、痰を伴うものでしたら一つの手だということで、よく痰がからむという表現の患者さんが多いですが、こういった方々にトライするのも一つの手ですね。

松瀬　そうですね。

山内　例えばほかの手段ではトローチのようなものもありますが、これはいかがですか。

松瀬　のどが乾燥すると咳が出やすくなるので、トローチであるとか、もちろん水分を取ったりしてのどを潤すことは咳を止めることに役に立ちます。

山内　あともう一つ、昔からいろいろ議論になりますが、抗菌薬に関しての最近の考えはいかがでしょう。

松瀬　たとえ感染性の微生物がいて抗菌薬でその菌を殺したとしても、感染の後の咳が残ってしまうので、ピタッと止まるわけではないのですが、例えば百日咳のように、小さなお子さんや高齢者の方が感染すると重症になるような病気もあります。そうなると、本人の咳を止めるためだけではなくて、周りにうつさないという意味もあるので、もし症状がまだピークを超えていなければ、１回抗生物質を試してみるのも間違いではないと思います。

山内　本人の咳に対する対症療法というよりも、周りに対してと考えてよいのですか。

松瀬　特に百日咳などではそういうことがいわれています。

山内　一般の感染症も結局は感染症ですから、ちょっと抗菌薬を使ってお

こうなど、はっきりしない場合でも使っておこうということがありうると考えてよいのですね。

松瀬　本当であればできるだけ迅速診断をしていただきたいのですが、なかなか実地の医師では難しいと思います。ピークを超えていない咳で、周辺に同じような症状の人がいる、感染症のような傾向があれば、例えばマイコプラズマ、百日咳、クラミジア、すべてに抗菌活性のあるマクロライドを使ってみるのも一つの手だと思います。

山内　今のお話でも出てきましたが、来られた患者さんがピークを過ぎているか否か、これも大きなポイントになると考えてよいですね。

松瀬　そうですね。ピークを超えていれば特に抗菌薬は必要ないと思います。

山内　これはレントゲンも撮りながらになりますが、だんだん悪化していくというケースでは、今のお話ですと、家族の方が発症しているかどうかも一つのポイントになりますね。

松瀬　そうですね。感染症であれば感染性があるので、周囲の状況というのはたいへんヒントになります。

山内　周囲をにらんでの抗菌薬の使用は十分あると考えてよいのですね。

松瀬　はい。

山内　このテーマとは離れますが、例えば重症肺炎などになりますと、かなりひどい咳が出てきて、本当に夜寝られない、苦しいということもあるかと思います。こういった例に対する咳止めはいかがでしょうか。

松瀬　なかなか現状のものを超えるものはなくて、やはり頑張ってしっかり抗生物質を使いながら、一般の外来で使われるような麻薬性、非麻薬性の咳止めを使うというのが現状です。

山内　咳止めに関しては、現状のものを上回るものは現時点ではないのでしょうか。

松瀬　ないです。将来的には慢性のものに対して、先ほど申し上げた咳の経路の中で受容体に特異的に作用するような薬剤が一つ二つ、間もなく出てくる予定になっていますが、想定しているのは慢性の咳で、こういう急性の咳ではないのです。近い将来、何か出てくるのかもしれませんが、それが出てきてしまうと、今度は完璧に止めてしまいますので、例えば高齢者の誤嚥などが増えるのではないかなと、その辺が心配になってきます。

山内　確かに高齢者ではそういった意味では全身を見ながら使わなければならないことから、あまり漫然と使わないようにということはいえるのですね。

松瀬　そのとおりだと思います。

山内　どうもありがとうございました。

免疫抑制剤使用中のワクチン接種

浜松医科大学小児科学講座教授
宮　入　　烈
（聞き手　池脇克則）

免疫がつかないとの考えからプレドニゾロン５㎎/日以上内服している患者にはインフルエンザワクチンを接種していません。多発性硬化症のため治療中の40代女性がプレドニゾロン８㎎を毎日内服していますが、新型コロナウイルスワクチン接種により免疫獲得できるのでしょうか。

ほかの免疫抑制剤や抗がん剤、生物学的製剤のうち、ワクチンにて免疫獲得が期待できないものがありましたらご教示ください。

＜東京都開業医＞

池脇　新型コロナウイルスのワクチンに関して具体的な質問をいただいています。プレドニゾロン８㎎に限らずに、いろいろな免疫抑制剤を内服している方は多く、そういった方に対してのワクチンの効果について先生にお聞きしたいと思います。日本もワクチン接種が進んできています。海外もそうですが、そういった方に対するワクチンの効果に関してデータは出ているのでしょうか。

宮入　免疫抑制状態にある患者さんには、いろいろな方がいらっしゃいます。化学療法を受けていたり、リウマチ性疾患に対して免疫抑制剤、ステロイド、抗体製剤を使っている患者さんから、原発性免疫不全症まで、様々な原因がありますが、総じて、免疫抑制状態にあるとワクチンの効果は減弱します。これは新型コロナ以前もわかっていたことです。今回のmRNAワクチンを主体とした新型コロナワクチンに関しても効果は劣りますが、感染防止効果については７～８割ぐらいあるといわれています。

池脇　感染防止、当然重症化の予防の効果もあると考えてよいのですね。

宮入　そうですね。感染防止効果、および入院する割合、あるいは死亡抑制効果についても一部データがそろっ

てきています。

池脇　免疫抑制剤を内服されている方は、がんを含めて、新型コロナで重症化しやすい患者さんですから、ワクチンの優先順位が高い人たちですよね。

宮入　そうですね。これもたくさんデータがありまして、米国の疾病管理局、CDCではエビデンスをまとめていて、疾患ごとの情報が得られています。例えば、がんの患者などに関しては初期の段階で多くの患者データをまとめたメタ解析を分析して、死亡率がかなり高くなっていることがわかったり、ステロイド薬などを使っている患者さんについても、リスクが高いことがわかっています。

池脇　この新型コロナワクチンだけではなく、今までも幾つかのワクチンがあって、そういうワクチンに対しても同じように免疫抑制剤を内服している方のワクチンの効果は考えられてもよかったようにも思うのですが、新型コロナウイルスがそのあたりをある程度明確にせざるをえないぐらいのインパクトがあったということなのでしょうか。

宮入　そうですね。2014年に米国の感染症学会で、数十年かけて蓄積されたデータをもとに、免疫抑制状態にある患者さんに対するワクチンのガイドラインを作っています。その根拠になっているエビデンスはかなりまちまちですが、今回、コロナ禍でわずか１年半余りでそれに匹敵するぐらいのデータが集まりつつあります。みな力を合わせるとこれぐらいのことができるのだということですね。

池脇　ちなみに、そういうデータは海外が主流なのでしょうか。日本国内のデータもあるのでしょうか。

宮入　日本国内からもエビデンスの発信はありますが、新型コロナワクチンについては海外のものが中心になっています。

池脇　先生は小児科を中心にして診療されていますが、質問のプレドニゾロンという言葉を聞きますと、膠原病疾患、ということは成人、場合によっては高齢者でプレドニゾロンをのんでいる人が、この新型コロナワクチンでどの程度の効果があるかというのは、担当医も患者さんも迷われているのではないかと思います。基本的にはそういう方にも積極的にワクチンを接種していると考えてよいのですか。

宮入　総じて言えば、基礎疾患のある方は重症化しやすいことがいえます。あとは効果と副反応をふまえた総合的な判断になります。効果については、先ほど言いましたとおり、免疫抑制剤の種類によっても違いますが、全般的には７～８割の感染防止効果があります。副反応に関しては、実際に免疫抑制剤を使っている患者さんについては、局所の反応や発熱の頻度は低いことが知られています。これは免疫を抑えた

結果だと思われます。

あと気になるのは、例えばリウマチ性疾患や膠原病などについてはワクチンがきっかけでもともとの病気が悪くなるのではないかということです。報告されている中では、投与して悪くなる人もいるようですが、もともとの再燃率を考慮する必要があります。ワクチンを打ったときと打っていないときで、再燃率はあまり変わらないようです。副反応についても特別な配慮は必要がなく、原則として打ったほうがいいと考えられます。

池脇　変な言い方かもしれませんが、免疫が抑制されている患者さんにワクチンを打っても、そんなに重大な副反応は出ないでしょう。若干効果が落ちるかもしれないけれども、今までのデータを見ると、あまり医学的な表現ではありませんが、そこそこの効果が期待できるということでしたら、多分患者さんは「だったら打とうか」という方向になりそうな気がしますが、どうでしょう。

宮入　おっしゃるとおりかと思います。総合的に考えて、打った場合と打たなかった場合、リウマチ性疾患の患者さんでどうだったかという報告もちらほら出ています。やはり打ったほうが入院する割合や死亡する割合が低いようです。すると総合的に見て接種したほうがいいのではないかと思います。

池脇　話を最初に戻しますと、特に免疫抑制剤のステロイドが注目されていますけれども、様々な免疫抑制剤、今日のものですと、抗がん剤とか生物学的製剤、そういったことで免疫能が低下している人に対してのワクチンの効果ですが、基本的には薬の種類によって何か状況が違うのか、だいたい総じて同じなのか、どうなのでしょうか。

宮入　これについても分析、解析がされていて、減弱しやすいものとしてステロイドが挙がっています。ほかのものについては、報告によってまちまちです。単剤で使用する場合は少なく、複数の薬剤を使っていることが多いので、どの薬剤の効果なのかがわかりにくい状態にあります。いろいろな解析をしていくと、メソトレキセートやTNFαの阻害薬はあまり抗体の陽転化率に影響しないようです。多くの場合はワクチンの免疫を抗体で見ていくのですが、リツキシマブのように抗体を産生するB細胞を枯渇させる薬剤は当然ながらリツキシマブを打ってから半年ないし１年ぐらいたっても抗体産生能は劣ります。

池脇　リツキシマブはたしか注射薬ですよね。それを打っている患者さんの場合は、タイミングを考えてワクチンを打つとか、多少の工夫ができそうな気がするのですが、そういうことは行われているのでしょうか。

宮入　たいがいは打ってから待たないといけない期間が長いので、問題に

なるのですが、体の中の免疫というのは抗体だけではなくて細胞性免疫もあります。リツキシマブを接種した患者さんの新型コロナウイルスに対する細胞性免疫能を検討すると、実は健常人よりも高くなっている、活性化していることが最近報告されています。それが免疫獲得にどれぐらい寄与するのかはわかっていないのですが、抗体だけではなく、このような効果も期待できますので、打てるタイミングで打っていくことも必要です。場合によってはB細胞が戻ってきた後に３回目の接種をすることも考慮されると思います。

池脇　特殊な製剤を除いて、一般的に免疫抑制剤をのんでいても基本的にワクチンを接種することによってそれなりの効果が得られるという理解でよいですか。

宮入　基本的にそう思います。ただ、どうしても効果が薄い人というのはいます。非常に高度な免疫抑制状態にある人、例えば心臓や腎臓の移植をした、免疫抑制剤や抗体製剤を３剤、４剤のんでいるような方に関してはワクチンの効果をそれほど期待できないので、打っていけないというわけではありませんが、打って、それに頼るのではなくて、感染防止対策を充実していただきたいと思います。

池脇　免疫抑制剤服用の患者さんの場合には、ワクチンと、自ら感染予防を重視するということがわかりました。ありがとうございました。

在宅診療における抗菌薬治療

グラムスキー薬局
瀧　藤　重　道
（聞き手　池脇克則）

在宅診療における抗菌薬（経口・注射）の使い方についてご教示ください。
＜千葉県開業医＞

池脇　瀧藤先生、在宅診療における経口あるいは注射を使った抗菌薬治療について教えてくださいということです。おそらく質問された医師自身が在宅診療で抗菌薬治療をしていくなかで、何が正しいやり方なのか、ちょっと疑問を感じて質問してこられたように想像しています。先生は医師ではなくて、医師を近くで支える薬剤師として、在宅の患者さんに対する抗菌薬治療の経験が豊富だと思いますが、最近こういう在宅の患者さんに対する抗菌薬治療は増えているのでしょうか。

瀧藤　高齢者の発熱はよくある話ですので、非常に苦労されているのはこちらも身にしみて感じています。高齢者は身体所見が現れにくかったり、訴えが非常に乏しかったりすることもあるので、一番難しいのは感染フォーカスがわからないというところで、ご苦労されていらっしゃるのではないかなと推察します。

池脇　在宅の高齢者の感染症は、どういうフォーカス、あるいは原因が多いのでしょうか。イメージ的には高齢者では誤嚥性肺炎、あるいは褥瘡がある方の局所の感染、あとは尿路系が多いかと思うのですが、そういった感染症のフォーカスは傾向があるのでしょうか。

瀧藤　おっしゃるとおりで、呼吸器系、誤嚥性肺炎が多いです。また、皮膚の軟部組織感染症も多いですし、尿路感染症、この３つが非常に多く、そこをどう治療していくかが非常に問題になってきます。

池脇　病院であればレントゲンを撮ったり、痰や尿を取ったりして、ある程度フォーカスを絞りやすいのでしょうけれども、在宅で検査も限られてく

るとなると、なかなかフォーカスを決められない。ただ、患者さんを放っておけないという状況に訪問診療された医師が立たされてしまうとなると、抗菌薬の使い方も難しいような気がします。どうでしょうか。

瀧藤　本当に難しくて、感染症のフォーカスがどうしてもわからない場合は、多分皆さんよく使われていると思うのですが、キノロンを処方するのはいたし方ないと思います。抗菌薬適正使用が今、非常に問題になっていますが、そこで大事なのは、わからないときはブロードにいってしまっても仕方ないと思うのですが、わかるときにいかにナロースペクトラムの抗菌薬を使っていくか、これが非常に重要になってくると思います。

池脇　わからないときに経口薬としたらキノロンという手があるけれども、これに頼り過ぎても、あとあと問題が出てくるということでしょうか。

瀧藤　そうですね。スペクトラムが広いということは非常に安心して使えるということです。ただ、それが逆に安心して使えるということからいろいろなところに使い過ぎてしまうと、それが耐性化し、いろいろなものに効くはずだったものが、実は耐性菌で効かなかったということが起こりうると考えられます。いかにそれを耐性化させないように温存していくか、それが非常に重要になってくると思います。

池脇　最初からキノロンに飛びつかないで、もう少し感染症のフォーカスに目を向けたうえで、ある程度ここではないかという確信というか、疑いがあれば、それに沿ったキノロン以外の薬を使うことで、本当に必要なときのためにキノロンを温存できるということですね。

瀧藤　そうですね。フォーカスがわかっている場合にわかりやすいのが、まず蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染症、これは黄色ブドウ球菌やレンサ球菌といったグラム陽性の球菌が基本的な起炎菌になるので、そちらをターゲットに第一世代のセフェムであるセファレキシンなどを使っていっていただくと、ナローに進めることができ、非常に有効かと思います。

池脇　今、蜂窩織炎とおっしゃいましたけれども、先ほど比較的多いものとして挙げた誤嚥性肺炎、尿路感染症、褥瘡に対してそれぞれ先生なりに、推薦する抗菌剤はあるのでしょうか。

瀧藤　褥瘡は基本的には経口の抗菌薬を使用することなく、外用で対応可能です。精製白糖・ポビドンヨード配合軟膏やヨウ素含有軟膏など、感染が多ければそういったもので局所で戦い、広がっていってしまったらデブリドマンをするのがいいかと思います。

池脇　誤嚥性肺炎は、嫌気性菌が多いかと思うのですが、こういう場合はどういった薬がいいのでしょうか。

瀧藤　おっしゃるとおり嫌気性菌が多いといわれているので、アモキシシリン・クラブラン酸になります。ただ、初期の状態ではあまり嫌気性菌をターゲットにしなくてもいいと考える医師もいますので、軽症であればアモキシシリンを使用していただく。また、抗菌薬フリーで経過を見ていただくこともありかもしれません。

池脇　尿路感染症はどのような薬がよいでしょうか。

瀧藤　尿路感染症は基本的に大腸菌が多いので、先ほど話した第一世代のセフェムのセファレキシン、こういったもので十分です。それだとちょっと狭くて心配だという方はST合剤、スルファメトキサゾール・トリメトプリムを選べばいいかと思います。

池脇　在宅の方で普段はきちんと食事もできて、のみ薬ものめるような方も、感染症のときには熱発があったり、食事が取れなかったりして、のみ薬がなかなかのめないような場合、在宅でどこまで治療するのか、難しい感じがしますが、どうでしょう。

瀧藤　非常に難しい問題ですね。在宅で点滴でいけるものとして、人的資源が限られている場合が多いので、１日１回で使用できるものが非常に有効だと思います。第三世代のセフェムのセフトリアキソン、これは非常にスペクトラムも広くて１日１回で使用可能なので有効に使えるかと思います。

池脇　先生は耐性菌を作らないための活動をずっとされてこられましたが、まさにキノロンは安易に使うと耐性化し、その後、治療できる薬がなくなってしまうと、患者さんは致命的な状況に置かれてしまいます。普段からそういったことを念頭に置いて、先生が担当医に対して適正な抗生剤をアドバイスされていると思いますが、具体的にどういうことをされているのでしょうか。

瀧藤　スペクトラムが広いものを使うことの背景には、何と戦っているのかがわからないという不安があると思うのです。そちらを解決するために、検体にグラム染色という検査をしますと、だいたい菌の色と形態から起炎菌が想定できます。その検査を私がして、結果をもとに抗生剤の提案をさせていただきます。例えば大腸菌でしたら「グラム陰性の桿菌が見えるので、大腸菌が疑われます。これでしたら、第一世代のセフェムで十分いけると思います」とお伝えします。

池脇　瀧藤先生がついてくださっている在宅診療の医師は本当に幸運だと思うのですが、そういう医師は通常の状況よりも、より狭い範囲の抗生剤を使うことが可能になるのですね。

瀧藤　そうですね。非常に安心して使っていただけます。

池脇　瀧藤先生のような薬剤師が増えてくれると在宅診療の医師もありが

たいと思いますが、そういう動きは今後期待できるのでしょうか。

瀧藤　頑張って広げていこうと思っています。感染症を専門にされている医師はなかなかいらっしゃらないと思いますので、そういうものが専門にできる薬剤師を増やしていくことができたらいいなと思っています。

池脇　今後とも取り組みを広げていただけることを期待しています。ありがとうございます。

睡眠時異常行動

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部部長
栗　山　健　一
（聞き手　池脇克則）

50歳男性、会社員。約１年前より夜間睡眠時に大声で様々なことを発声し、手足を動かして時々立ち上がって動き回ります。その後、床について眠り、朝起床時には全く記憶がありません。
毎晩酒（１～２合）、喫煙（－）。
鎮静剤（ジアゼパム）、睡眠導入剤なども効果ありません。検査、病名、治療についてご教示ください。

＜福岡県開業医＞

池脇　睡眠時の随伴症について、具体的な質問なのですが、どう考えたらいいでしょう。

栗山　発症年齢を考えますと、レム睡眠行動障害という病気をまず考えるべきかと思います。レム睡眠行動障害はこのぐらいの年代に初発することが多くて、この症例にもあるように、大声を出したり、典型的には悪い夢を見て、実際に、夢内容に影響された行動をしてしまうことが特徴です。ただ、この症例には、立ち上がって動き回るとありますが、レム睡眠行動障害では立ち上がるという行動は症状が発展してから生じることが多く、発症初期はベッドの上で行動するようなかたちが多いかと思います。

池脇　レム睡眠行動障害は、自分自身、あるいは一緒に寝ている方を傷つけるぐらいに激しい行動を起こすと聞いていますが、大声というちょっと激しい局面もある一方で、立ち上がって歩くという、激しい行動とは違う行動もしています。年齢的にはレム睡眠行動障害ということですが、こういうときに考えなければいけない、あるいは鑑別に上がってくる疾患はどうでしょうか。

栗山　もう一つ考えるべき疾患としては睡眠時遊行症と呼ばれる病気です。

これはレム睡眠行動障害と違って、より深い睡眠にあるのに起きているのと似た行動をしてしまう病気で、表現型としてはすごく似ていますが、はっきりと起きている状態ではないのです。なので、周りから声をかけたとしても反応が鈍い。そして、ゆっくりとした動きをするのが特徴になります。

池脇　先生は、50歳だからレム睡眠行動障害を考えるとおっしゃいましたが、睡眠時遊行症の好発年齢を教えてください。

栗山　比較的若年で、お子さんに多い病気だといわれています。ただ、このぐらいの年代の方にはないかといわれると、そうではなくて、時折見られます。

池脇　きちんと線引きするのはなかなか難しいようですね。一方でこの２つを見ると、レム睡眠行動障害はまさにレム睡眠時で、睡眠時遊行症というのはもっと深い、ノンレムのときということで、同じ睡眠の間でも起こるタイミングが違うそうですが、どうなのでしょうか。

栗山　おっしゃるとおりです。レム睡眠行動障害の多くは睡眠相の後半、特に明け方近く、レム睡眠の出現量が多くなってくる時間帯に多いといわれています。一方で睡眠時遊行症は深い睡眠から起きてきますので、比較的睡眠前半、寝てから２時間ぐらいの間に出現することが多いといえます。

池脇　質問には書いていませんが、睡眠のどのあたりかというのも鑑別の手がかりになりますね。

栗山　おっしゃるとおりです。もう１点、この行動を起こした後に目が覚めるかどうかも鑑別のポイントです。レム睡眠行動障害の場合は比較的激しい動きをした後に声をかけたりするとぱっと目を覚まして、今までどんな夢を見ていたか、その夢の中でどういう行動をしたのかという連続性を話せることが多いのですが、睡眠時遊行症の場合は起こしてもなかなか起きなくて、その後、ぱたっと寝てしまって、翌朝起きても、何をしていたか覚えていないというようなパターンが非常に多いです。

池脇　この方の場合、朝起床時にはそういうことの記憶が全くないので、どちらかというと睡眠時遊行症に近いという印象でしょうか。

栗山　おっしゃるとおりで、どちらの疾患か非常に迷うところです。

池脇　睡眠時遊行症かどうかははっきりしませんが、子どもさんに多いというのは、ある意味深い睡眠から覚醒にいくという、睡眠の機能が十分に備わっていないときに起こりやすくて、成長とともにだんだんとそういうものがなくなってくるという理解でよいのでしょうか。

栗山　そのとおりだと思います。したがって、青年期以降に起こってくる

パターンとしては、何らかの睡眠を妨げるような要素がある場合です。この方もそうですが、お酒などは発症のリスクになりますし、もう一つ睡眠時無呼吸症と呼ばれるような、突然睡眠を分断するような要素がある場合には睡眠時遊行症が出てきやすいといわれています。

池脇　今回の質問は、先生の印象ですと、第一にレム睡眠行動障害、場合によって睡眠時遊行症もということですが、検査はどのように進めていくのでしょうか。

栗山　睡眠ポリグラフ検査というものを受けていただくと、ある程度わかるのではないかと思います。これによって、深い睡眠から覚醒のパターンがあるのか、それともレム睡眠からの覚醒パターンなのかをある程度見分けることができます。

池脇　確かにノンレム睡眠とレム睡眠の、どちらにこれが関わっているかわかるだけでも、どちらの疾患かがだいぶはっきりしてきますね。

栗山　おっしゃるとおりです。

池脇　それ以外の画像とか、そういった検査は特には入ってこないのですね。

栗山　現象として見るのであれば、例えばレム睡眠行動障害というのはシヌクレイノパチーという疾患の前駆症状として出てくることが多いといわれているので、画像診断等でそういった病気が隠れていないかを調べるのは一つの手かと思います。

池脇　この方の場合、治療が必要かどうかわかりませんが、レム睡眠行動障害、あるいは睡眠時遊行症、それぞれの対処の仕方はいかがでしょう。

栗山　対処法はどちらもなかなか難しいのが現実です。レム睡眠行動障害の場合はクロナゼパムというベンゾジアゼピン系の薬がある程度対症療法として有効だといわれていますが、進行性の疾患、先ほど申しましたシヌクレイノパチーのような疾患があった場合には、進行を止めることはなかなか難しいといえます。睡眠時遊行症の場合はなかなかこれという治療薬はなくて、一番大事なのは、この方も飲酒されていますけれども、そういった発症促進因子をやめる、なるべく控えることが一番大事なポイントになってくると思います。

池脇　繰り返しになりますが、レム睡眠行動障害の場合には本当に夢で体も一緒に動いてしまって、激しく体を使って自分あるいは周りの人を傷つけるということからすると、できるだけ防がないといけないことからそれなりの対処が必要ですが、睡眠時遊行症は確かに歩いたりするけれども、自分あるいは周りを傷つける危険性はそれほどないのでしょうか。

栗山　これは非常に難しい問題で、場合によっては比較的複雑な動きをす

るパターンもあります。睡眠時遊行症の一つの型としては、睡眠時摂食障害という亜型もあって、この場合は無意識に夜中に食べてしまう行動が出てくると、それこそメタボリックシンドロームのような、そういった疾患の危険因子になることもあります。全くフリーで見ていればいいというわけでもないと思います。

池脇　できるだけそういうことが起こらないような状況というのは、例えば睡眠時遊行症ですと、カフェインや、あるいは運動で起こりやすいと聞きますが、そういう条件は聞いたうえでの指導になるのでしょうか。

栗山　おっしゃるとおりです。非常に重要なことだと思います。

池脇　高齢の方はいろいろな薬をのまれている場合もありますが、睡眠時の随伴症と関係する薬はありますか。

栗山　ベンゾジアゼピン系の薬は治療にも使われますが、発症危険因子にもなるといわれていますし、そのほかの薬剤性に発症するようなケースの報告はぼちぼちありますが、どの薬と特定するのは非常に難しいのです。なので、先生がおっしゃるようなポリファーマシーの状態にある方の場合は、できるだけ必要性の少ない薬を抜いていくというやり方で調べていくしかない、難しい状況といえるかと思います。

池脇　ありがとうございました。

手指衛生

山口東京理科大学薬学部教授
尾　家　重　治
（聞き手　池脇克則）

コロナウイルスに80%前後のアルコール水溶液を使用した場合、失活するまでの時間についてご教示ください。

＜石川県開業医＞

池脇　新型コロナウイルスの今の状況は、日本と海外で対比的で、ヨーロッパや韓国では同じぐらいのワクチン接種にもかかわらず、患者さんが増えている。一方で日本は緊急事態宣言を解除して人流が増えたにもかかわらず、非常に低い感染人数で推移しています。日本人はきちんとマスク、手指衛生をしていることも一つの原因かと私自身は思っています。

今回の質問は、コロナウイルスに80%前後のアルコール水溶液を使用した場合、コロナウイルスが失活するまでの時間を教えてくださいということです。これはどうでしょうか。

尾家　新型コロナウイルスの消毒については海外でよく研究されていて、80%前後のアルコール（消毒用エタノール）を用いた場合、30秒以内に死滅することがわかっています。新型コロナウイルスはエンベロープのあるウイルスですから、消毒薬で死滅しやすいです。アルコールや次亜塩素酸ナトリウムなどを用いると、十分な消毒効果が期待できます。

池脇　私も何%かまで詳しく確認したことはないのですが、通常の外来や病棟の消毒で使われているアルコール濃度はだいたい80%前後なのでしょうか。

尾家　汎用されている消毒用エタノールには77～81%のエタノールが含まれています。新型コロナウイルスには61%以上のアルコールが有効ということがわかっていて、消毒用エタノールであれば十分な効果が期待できます。

池脇　だいたい80%の濃度に落ち着いた経緯はあるのでしょうか。

尾家　アルコールは濃度が高いほど効果が強く、例えば90％濃度のエタノールにすると、効力はより強くなるのですが、値段が上がりますし、脱脂作用などの副作用が強くなりますし、引火性も高まるために普通用いられません。また、100％近くにすると今度は効力が弱くなります。なぜなら、アルコールは蛋白変性作用により殺菌効果を示しますが、少しの水がないと蛋白変性作用が発揮されないからです。ですから、消毒には80％前後のエタノールを含む液を用いるのがいいです。それより低い濃度でもいい場合もあるのですが、いろいろな微生物に強い効果が望めるのは80％前後のアルコール、すなわち消毒用エタノールです。

池脇　そういう経緯でエタノール濃度80％前後なのですね。その場合、新型コロナウイルスの死滅は30秒以内とありますが、おそらくもっと早い時間だろうということですね。

尾家　消毒用エタノールであれば、15秒以内に死滅すると推定されます。

池脇　外来の患者さんがかわるたびにアルコールを手のひらに取って、手でもむと、あっという間に蒸発してしまって、おそらく10秒もっているかどうかという感じもしますが、それでも十分ということでよいのでしょうか。

尾家　十分と推定されます。

池脇　そうですか。安心しました。コロナの手指衛生には、アルコールが一番確実なのでしょうね。帰宅時やトイレ後の石けんを使用した手洗いに関して、去年はちょっと長めにやりなさいといわれていたように思いますが、こういった場合での適正な手指衛生とはどういうことなのでしょう。

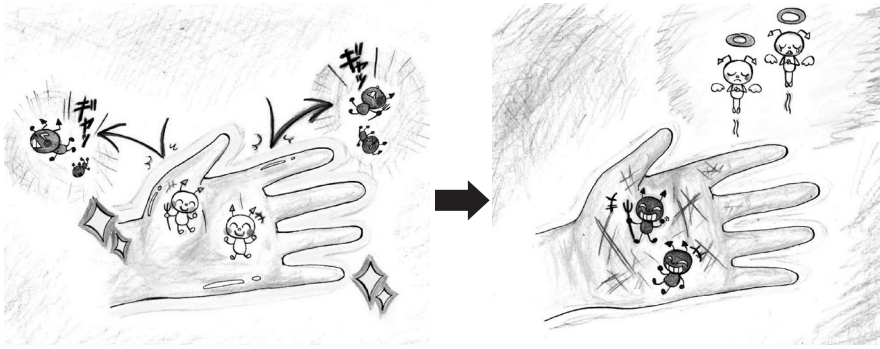
尾家　機械的に洗浄する方法も非常にいい手指衛生法で、通常の石けんを用いた手洗いでも十分有効です。ただし、石けんもアルコールも、あまり高頻度に使用すると手荒れが生じるデメリットがあります。手荒れの生じやすさには個人差がかなりありますが、手荒れを防ぐためにあまり高頻度での石けんと流水での手洗いや消毒薬の使用は勧められないですね。

池脇　実は私もワクチン接種の支援に行ったときに何度もアルコールを手のひらの、だいたい同じ場所に噴霧していたら、そこが荒れたという経験がありました。やはりそういうことも起こりうるのですね。

尾家　通常の手指消毒に用いられているアルコール製剤を速乾性手指消毒薬ともいい、保湿剤などが入っていて、手に優しいなどと宣伝している製品もありますが、基本的にアルコールには脱脂作用がありますから、頻回使用するとどうしても手が荒れてきます。手荒れの生じやすさにだいぶ個人差はありますが。

池脇　それを頻回に行う医療従事者の場合は、皮膚のケアも同時にやった

イラスト　“動く感染源”



健常な手指には常在菌がいるので、
一過性菌が住み着けない。

手荒れがある手指では常在菌が
減少して、病原菌が住み着くことも。

ほうがいいということでしょうか。

尾家　そうですね。手洗いや手指消毒は大切ですが、手指を健常に保つということもとても大切です。あまり高頻度に手洗いや手指消毒を行うと手が荒れて、そこに常在菌がいなくなって、病原菌が定着する可能性があるからです。特に医療従事者では重要で、手荒れを起こしますと、黄色ブドウ球菌などの病原菌が定着して、動く感染源になってしまうからです（**イラスト**）。したがって、あまり高頻度になる場合は手袋を代用するとか、流速の強い水洗いだけで済ませるなどの方法もありますので、危険度に応じて対応することになります。例えば、病原微生物が付着した可能性が高いということでしたら、速乾性手指消毒薬とか石けんを用いた手洗いを行っていただきたいと思うのですが、そうでもない場合は強い流水下で洗浄するなどの代替法で対応することも視野に入れていただきたいと思います。

池脇　アルコール消毒のために手が荒れてしまうと、いろいろな雑菌がそこから侵入するというリスクが高まってしまうことも考えなければいけないのですね。

尾家　そうですね。そこに住み着いてしまうのです。普通、健常人の手というのは表皮ブドウ球菌などの常在菌がいますが、手が荒れるとそういう常在菌が影を潜め、病原菌がそこに住み着く可能性があるのです。そうなると動く感染源になります。したがって、手指衛生は非常に重要ですが、手指の健康といいますか、手荒れを生じさせないことも非常に重要です。

池脇　手指衛生だけではなくて、自分の皮膚を守ることも大事だという、極めて重要なお言葉をいただきました。

さて、消毒用エタノールを使用する場合の留意点はあるのでしょうか。

尾家　まず第一にアルコールの引火性に注意してください。これがけっこうあるのです。例えば、0.5％クロルヘキシジンアルコールやポビドンヨード含有のアルコールなどでの事例ですが、これらのアルコール含有製剤を手術野の消毒に用いて、その後の電気メスの使用で引火したとの報告が少なくありません。患者と手術台の間などにたまったアルコールへ引火したためです。したがって、手術の直前にアルコール含有製剤で手術野消毒を行うことは差し控えるのが望ましいです。

また、アルコールを含有する速乾性手指消毒薬を使用した後にたばこを吸おうとして、手指に引火した事例なども日本であります。

一方アルコールは手指消毒のみならず、環境消毒にもよく使われますが、床全面などの広い範囲にアルコールを使用することは引火性の観点から差し控えるのが望ましいです。

また、先ほど申しましたようにアルコールには脱脂作用がありますから、アルコールを含有する速乾性手指消毒薬などを頻回に使用すると、個人差はありますが、手ががさがさになるなどの脱脂が生じます。アルコールを含有する速乾性手指消毒薬には通常、保湿剤が含まれていますが、基本的に脱脂作用がありますから、高頻度の使用ではアルコールによる手荒れは避けられません。したがいまして、アルコールを含有する速乾性手指消毒薬は非常に有用なのですが、一方、極端な頻回使用は避ける必要があります。

池脇　改めてアルコールの手荒れには気をつけなさいということで、アルコールの消毒の対象は様々だと思いますがどういう対象でしょうか。

尾家　手指消毒の場合はバクテリアとウイルスが対象で、芽胞には用いません。例えば偽膜性腸炎や下痢などの原因になるディフィシル菌の芽胞には無効ですから用いません。アルコールの消毒対象は多剤耐性菌などのバクテリアやウイルスなどになります。

池脇　環境消毒でもアルコールは使うのでしょうか。

尾家　アルコールは即効性があり、かつすぐ乾きます。ですから、すぐ乾いてほしい場所の消毒には非常に適しています。例えば、ドアノブや洋式トイレの便座などの消毒には、アルコールが適しています。速乾性という観点からアルコールは便利です。

池脇　最近はアルコールスプレー型のものもあり、よさそうに見えるのですが、実際どうなのでしょう。

尾家　アルコール噴霧とアルコール清拭とを比べた場合、アルコール噴霧

に比べてアルコール清拭のほうが消毒効果は100倍ぐらい強いことがわかっています。

池脇　そんなに違うのですか。

尾家　明らかに清拭のほうが強いのです。なぜかというと、アルコール噴霧では消毒対象物の全面にアルコールが付着するわけではありませんし、また噴霧では拭き取り効果も期待できません。ですから、環境や機器類の消毒を確実に行うためには、アルコール噴霧ではなくて、アルコール清拭で対応していただきたいと思います。

池脇　いろいろと参考になりました。ありがとうございました。

前立腺がんの男性機能温存療法

横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科診療教授
上　村　博　司
（聞き手　池脇克則）

前立腺がん治療のUnmet medical needsについてご教示ください。特に放射線療法、粒子線治療、ホルモン療法に伴う男性機能の温存方法、回復方法についてお願いします。

＜東京都勤務医＞

池脇　前立腺がんは男性のがんの罹患数では第１位ということで、非常に多いのですね。

上村　PSA検診が普及し、50歳以上の男性はPSAの検診を受けることによって早期に見つかる症例が増えました。だいたい70％は早期がんで見つかるために数が増えています。

池脇　PSA検診だけではないのかもしれませんが、早期に見つけて早期に治療することによって前立腺がんの治療成績、予後はすごくいいようですね。

上村　国立がんセンターの発表によりますと、最新の報告でも５年生存率が98～99％という非常に高い生存率が得られています。

池脇　本当に早期で、あまり侵襲的ではない治療で済む方も少なからずいる一方で、ある程度進行して手術もしなければいけないという中で、男性機能を失われてしまう患者さんもいるとのことです。放射線療法、粒子線治療、ホルモン療法と質問にありますが、手術が原因の一つと考えてよいですね。

上村　早期がんで見つかった方で、70歳代後半でも、全身状態に問題がなければ手術を選択する場合が多いです。手術ができない症例、例えば重い糖尿病や、コントロールできない高血圧などの合併症がありましたら、ほかの治療として放射線治療があります。今回の質問にある放射線治療は外照射、それから内照射の大きく２つに分かれます。

池脇　男性機能を失う、低下することについて、まず手術に関していうと、

勃起神経を残せるかどうかが大きいのでしょうか。

上村　そうです。手術を行う場合に、腫瘍の大きさによって我々が勃起神経を一緒に合併切除するかどうかを決めます。例えば、前立腺生検にて片側だけに腫瘍があった場合は反対方向の神経は温存できますし、中側、つまり内腺領域に前立腺がんがとどまっている場合は、悪性度も鑑みて、左右の勃起神経を温存することも可能です。

池脇　基本的に両側の神経を温存できれば、術後の男性機能は低下しないと考えてよいのですか。

上村　いや、それが実はそうでもないのです。けっこうな頻度でいわゆるED、勃起障害が起きます。びっくりした数字なのですが、両側の神経温存した場合でも、PDE-５阻害剤、例えばシルデナフィルとかタダラフィルといった薬を使っても30％ぐらいの方しか勃起できないという報告もあります。

池脇　そういったことに関して、いわゆる回復を目的としたいろいろな治療があると聞いたのですが、いかがでしょうか。

上村　今申し上げたPDE-５阻害剤はもちろん使用します。その前に、骨盤体操といったいわゆる運動療法や生活様式のスタイルを少し改善することで自然に回復できる方はそれをお勧めする。それがまず第一で、それができない場合はPDE-５阻害剤を使う。それでもだめな場合は、プロスタグランジンE１という注射液を陰茎海綿体に局所注射するという方法もあります。それに関しては数は少ないと思うのですが、性交の前にそういう局所注射をすることがあります。３番目が、これは異物になるのですが、陰茎海綿体にプロステーシスを埋め込む場合があります。ただ、今お話ししたプロステーシスの埋め込み自体は海綿体を挫滅しますので、自然に勃起する能力が断たれることになります。

池脇　勃起するかもしれないけれども、生理的なものはちょっと失われてしまう方法ということですね。

上村　はい。

池脇　手術のほうから男性機能の温存、回復まで先生に話していただきましたが、残したいけれども残せないような範囲のがんの広がりの方にはなかなか難しいということで、それ以外の治療についてうかがいます。放射線治療も以前の一方向からの照射ではなく、IMRTや、トモセラピーもありますが、これらは男性機能に対する温存効果はあるのでしょうか。

上村　前立腺局所にフォーカスして放射線を当てられるということで、膀胱や直腸障害などの副作用は少なくなりました。ただ、前立腺および前立腺の近くにある精嚢腺にも少なからず放射線が当たりますので、それによって精液量が減少してしまう問題が起こり

ます。

池脇　粒子線治療は前立腺がんに保険適用がなかったのですが、今は適用されるということです。ただ、そういう施設については、患者さんのアクセスがまだ限定的かと思います。この粒子線治療は、ある場所により限定的に治療ができるメリットがあると聞きました。そうすると、こういった男性機能に対する悪影響は少ないように思うのですが、どうでしょうか。

上村　まだはっきりした報告はないのですが、従来のIMRTや原体照射に比べると放射線の回数が非常に少なくなる。だいたい15回とか、少ないところは10回ぐらいで放射線を当てて終わりになるということです。そういう意味では、いわゆる勃起障害の回復を早める可能性は高いと思います。

池脇　今の先生のお話だと、いわゆる放射線治療よりも粒子線治療のほうが組織のダメージは少なそうで、男性機能に対する悪影響もやや少ないのかなという印象を受けたのですが、一番大事な治療の効果はどうなのでしょうか。

上村　治療の効果は従来のIMRT、それから今日はお話ししませんけれども、ブラキセラピーという密封小線源治療と比べても横一線でほぼ同じです。

池脇　ちなみに、粒子線治療ができる施設は増えているのでしょうか。

上村　いいえ、全国で限られていて、まだ非常に少ないです。６施設ぐらいだと思います。

池脇　そこが普及に若干ネックとなっているところですね。あとホルモン療法は基本的にアンドロジェンを遮断する治療ということになると、性欲そのものが減退しそうな気がするのですが、どうでしょうか。

上村　そうなのです。いわゆるテストステロンを下げますので、それによるリビドーの低下がまずあります。

池脇　ほかの治療の副作用、男性機能に対する悪影響とはやや作用点が違うというのでしょうか。そうすると、そういったものに対する対策もちょっと違うのでしょうか。

上村　ホルモン療法を施行している最中はほぼ男性機能は低下してしまうと判断してもらっていいと思います。ただ、ホルモン療法でも、いわゆる男性ホルモンを下げる、例えばGnRHアゴニスト、アンタゴニスト、あるいは外科的去勢術を行う場合は、テストステロンを下げるので、いわゆる勃起機能、男性機能は落ちるのですが、抗アンドロジェン剤の内服薬を単独で投与する場合は、ほぼ男性機能は保たれます。

池脇　無限にホルモン療法をするわけではないですから、一応終了したら、そこから徐々にかもしれませんが、性欲も戻っていって、最終的には治療前と同じような状態になることは期待で

きるのでしょうか。

上村　それは年齢とホルモン療法の施行期間によって違います。我々のデータですが、放射線治療と併用でホルモン療法を行った症例を統計でみますと、全体では男性ホルモンが回復する症例が約60％あるのです。だいたい20カ月ぐらいで回復するのですが、年齢によっては差が大きく出ていて、一番いいのは70歳未満でホルモン療法を受け、約２年のホルモン療法の期間がいわゆるテストステロンの回復を、70％ぐらいの確率で回復させるというデータがあります。ただ、全員ではないということになります。

池脇　先生は外科の立場から、手術を含めてこのステージの前立腺がんであればこういう種類の治療があるというのがだいたい決まっている中で、患者さんが男性機能の温存をどの程度希望されているかによって治療方法は調整されるのでしょうか。

上村　はい。我々もそれはやはり考えます。患者さんと相談して、いわゆるシェア・デシジョン・メイキングで、治療選択のときに患者さんは何を望んでいるかをまずお聞きする。中には、これはめったにないのですが、性機能とかQOLを温存したいので、なるべくホルモン療法や放射線治療を受けたくないという方もいます。ただ、我々がお話しするように、生命予後とをてんびんにかけて、どちらがいいですかと治療を選択していくことを通常行っております。

池脇　前立腺がん特有の問題というか、課題を聞かせていただきました。ありがとうございました。

乳幼児のRSウイルス感染症

東京医科大学小児科・思春期科主任教授
河　島　尚　志
（聞き手　池田志孝）

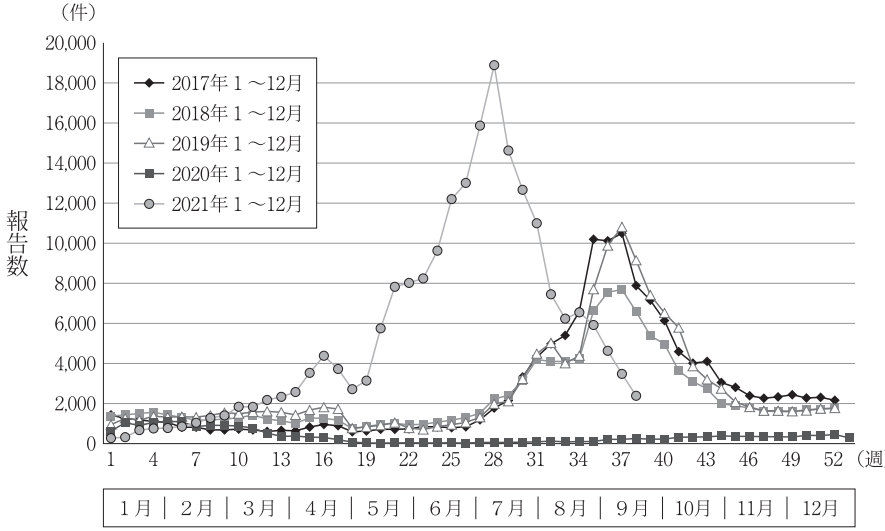
乳幼児のRSウイルス感染症についてご教示ください。
1）疫学
2）主な症状の経過と診断
3）治療法
4）感染予防

＜埼玉県開業医＞

池田　河島先生、乳幼児のRSウイルス感染症についての質問です。新型コロナウイルスの流行で感染症のいろいろな原因ウイルスとか、従来とは違うような感染を示しているというのですが、疫学的にここ数年のRSウイルス感染症はどのようになっているのでしょうか。

河島　RSウイルスは非常に感染率の高いウイルスで、生後１歳までに50％以上、２歳までにほぼ100％の子どもがRSウイルスの初感染をします。わが国では小児を中心に毎年２万人以上の方が入院になると推測されています。

感染症発生動向調査の５類感染症で、全国約3,000施設の小児科で定点観測しています。2018年、2019年はいずれも秋から冬にかけて報告数のピークが見られましたが、2020年のコロナの流行時には全く流行がありませんでした。しかし、2020年の秋ぐらいから増加し始め、2021年の第２週から28週まで報告数は急激に増加し、過去３年間にない感染者数が報告されました（**図**）。その中で感染者は倍近くありましたが、年齢比較を見ますと、一般にこのウイルスは１歳以下が最も多いのが通年の流行ですが、2021年は２歳、３歳、４歳以上の感染者が多くなりました。これはコロナの影響によることがわかっており、世界的にも同じような現象が起きています。



【国立感染症研究所：感染症予防センター「感染症発生動向調査 速報データ」（https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html）［2021年11月２日確認］より】

池田　２年分まとめてかかっているという感じですか。

河島　はい。この病気は１歳以下で重症になることが非常に多いのですが、その分、重症になる患者さんの割合は減っていました。

池田　感染者が１歳ではなくて２歳以上だったので重症者が減ったという感じですね。

河島　はい。

池田　それはそれでよかったのかもしれませんね。

症状、経過、診断はどうするのでしょうか。

河島　RSウイルスは初感染の場合、発熱や鼻汁などの上気道の症状が起こります。うち２～３割で気管支炎、肺炎などの下気道の症状が起きます。初感染では１～３％が重症化し、入院治療を要するとされています。実際、乳幼児の肺炎の約半分、細気管支炎の約５～９割がこのウイルスによるとされています。ただ、このウイルスの特徴として、早産の新生児や２歳以下の免疫不全や心疾患、あるいは肺に慢性疾患を持つ患者さん、染色体異常を持つ患者さんでは重症化しやすい傾向があります。

池田　最近の新型コロナウイルスですとPCRで診断されていますが、診断はどのようにされるのでしょうか。

河島　このウイルスの診断には迅速検査キットがあります。免疫クロマト法というもので、10分以内に鼻汁を用いて検出することができます。感度はPCRとほぼ同等で、迅速キットが陽性であればほぼ100％診断していいと考えられます。

池田　次に気になるのは治療法ですが、先ほど早産児や呼吸器、心疾患などを持った方は重症化するということでした。一般的な治療法と、このようなお子さんに対する治療法には、どのようなものがあるのでしょうか。

河島　重症化した場合は酸素が必要になったり、補液や呼吸器管理が必要になることがあります。このウイルスに特異的な治療法というものはありません。そのため、気管支炎、細気管支炎、肺炎に対しては、補液、気道分泌物の除去、去痰剤の投与、適切な体位、加湿された酸素を投与するといった対症療法が基本になります。特に基礎疾患を持っている患者さんでは人工換気など集中治療が必要になる傾向があります。

池田　ウイルスにかからないようにする方法があるとうかがったのですが。

河島　重症化する可能性が高いのが先天性の心疾患や肺疾患、あるいは染色体異常、免疫不全の患者さんだとわかっていますので、抗体療法、ヒト化したRSウイルスに対する抗体のパリビズマブの予防投与が保険適用になっています。月に１回投与ですが、２回以上打っていないと予防効果がないため、流行する前から打ち始めます。受動免疫になりますが、それを行い流行期間中は予防することになります。

池田　例えば、通常ですと冬場に感染が増えてくるので、だいたい10月ぐらいからですか。

河島　地域によって違いますが、例年は９月から打ち始めていますが、流行がだんだん前倒しになってきました。夏にも流行を起こしたりすることもあるので、地域ごとでの実情に合わせ、打ち始めています。

池田　パリビズマブの保険適用はどうなっているのでしょうか。

河島　保険適用は28週以下の早産で生まれた子、また29～35週での６カ月以下の早産の子、慢性肺疾患や先天性の心疾患で血流動態に異常のある子では２歳まで、また免疫不全、ダウン症でも２歳までは保険適用があります。

池田　２歳までですね。ということは、今年だと６月からということですが、月１回で、何回ぐらいまで認められているのですか。

河島　６回までが一般に保険適用になっています。

池田　６月からいくと12月。そこで終わってまた翌年になるのですね。人

によっては過剰に反応する方もいますか。

河島　パリビズマブで何らかの副作用というのはほとんど報告がないです。

池田　重症になる懸念が強い方は、場合によっては２歳以上になっても自費でやることもあるのでしょうか。

河島　染色体異常を持って、心疾患があって、どうしてもという希望の方は打っている方もいると思います。

池田　やはり何歳になっても心配でしょうね。

河島　２歳までが非常に重篤で、年長になるとRSウイルスは軽症化することが多いので、あえてそこまでの必要はないと思います。

池田　やはり気になるところは、どうやって感染予防するのかですが。

河島　このウイルスは飛沫感染と接触感染で起こります。非常に感染力が強いので、スタンダード・プレコーション、標準的な予防策をしっかりとするのが基本になっています。手洗い、マスクが基本になりますが、特にこのウイルス自体が小さい子だけでなく高齢の方でも感染を起こして重篤になることも知られていますので、そういう方が家族にいる場合、感染が流行している時期は標準的な予防策をしっかり家庭でもやっていただく必要があると思います。

池田　小さいお子さんでマスク、手洗いは難しいでしょうか。

河島　もしRSウイルスのお子さんがいて、弟妹で小さい赤ちゃんがいる場合は部屋を別にするとか、接触しないようにしていただくのがいいと思います。

池田　コロナと同じような対策が基本ということですね。それから、ワクチンについては今開発中なのでしょうか。

河島　本来だと2021年からWHOは世界でこのRSウイルスに対する妊娠中に接種するワクチンを開始する予定になっていましたが、このコロナ禍で延期になっています。一方で、コロナの影響でいろいろな剤形のワクチンが開発されました。これらも治験が始まっており、数年以内に実用化されると思います。

池田　今までの新型コロナウイルスのワクチンの開発を見ますと、弱毒化したり、不活化したり、それからmRNAとかありますね。今、RSウイルスに対するワクチンはmRNAに移っているのでしょうか。

河島　mRNAだけではなく、不活化も何種類か開発されてきています。

池田　以前うかがったときは、まず母親にワクチンを投与ということでしたが。

河島　2021年には受動免疫で、母親を免疫することで、Fというウイルスの表面蛋白にて免疫する方法が考えられていましたが、今後は違うものに変

わってくる可能性があります。コンポーネントワクチンのいろいろなものが開発されてくると思います。

池田　新型コロナウイルスワクチンの開発によって新しい種類のワクチンもできつつあるということですね。

河島　はい。

池田　具体的にいつ頃なのでしょうか。

河島　今、Ⅰ相からⅡ相が始まっているところなので、３年ぐらいかかるのではないでしょうか。

池田　2024年か25年ぐらいですね。

河島　はい。

池田　そうなると流行もある程度抑えられるので、重症化する人たちも少し安心できるということでしょうか。

河島　はい。

池田　どうもありがとうございました。

めまいのリハビリ

横浜市立みなと赤十字病院めまい・平衡神経科部長
新　井　基　洋
（聞き手　池田志孝）

めまいの理学療法の最新の知見についてご教示ください。
＜鹿児島県開業医＞

池田　めまいのリハビリテーション（以下、めまいリハ）の、最新の知見についてご教示くださいという質問です。めまいには何か種類があるのでしょうか。

新井　もちろん、めまいは圧倒的に内耳、耳が関係するのですが、ぜひ知っていただきたいのは、最近はvertigo、回転性めまいと、dizziness、浮動性めまい以外に、もう１つ、unsteadiness、不安定めまいという用語が、Barany学会で2009年に決まったことです。高齢者が増えて、ふらつきや体が不安定な状態の方がとても増えてきたので、世界的にもunsteadiness、不安定なめまいという用語規定ができました。

池田　不安定なめまいというと、めまいによって体が動揺してしまうとか、そういう意味なのでしょうか。

新井　そのとおりです。ですから、回転性めまい、浮動性めまい以外に、体が揺れるとか、ゆらゆらするとか、不安定を意味するようなめまいがあるのです。事実患者さんからは「もう先生、頭がふらついちゃって、揺れちゃって、何か自分の頭じゃないみたい」とか、「真っすぐ歩けないの。揺れちゃってしょうがないわ」という訴えがとても今増えているのです。

池田　その方は従来のくらくら回ってしまうといった感じはないのでしょうか。

新井　そうなのです。若い頃、30～40代は回転性めまいがあったという方が多いのですが、「最近は全く回転性めまいがなくて、私はともかく今、クラクラする、ふらふらするだけです」という方がとても増えているのです。

池田　それもめまいなのですね。

新井　はい。もし「それは耳鼻科で

はないから診たくない」と言ってしまうと、高齢者のめまいやふらつきや平衡障害の方はどこで診察を受けてよいか迷ってしまうのです。

池田　そうですよね。どこに行っていいかわからないですね。めまいは幾つかに分類されていますが、例えば一側前庭障害、加齢性めまい、こういう分類なのでしょうか。

新井　そうですね。慢性めまいの中で今回のリハビリに適応するものを挙げさせてもらいますと、まずは一側前庭障害です。要はめまいの90％は内耳が関係するのですが、両側の内耳が壊れてしまう人はごくわずかなのです。圧倒的に一側の内耳が障害される方が多くて、それを一側前庭障害といいます。その中には前庭神経炎、ラムゼイハント症候群など病名があるものもあります。しかし病名がなくても、片方の内耳が不調でふらつく方が臨床の場ではとても多いのです。その方にはめまいリハがとても有効です。

池田　例えば、一側前庭障害に関してはどのようなめまいリハをするのでしょうか。

新井　プロペラの飛行機に患者さんを例えますと、片方のプロペラが止まった状態に近いのが一側前庭障害です。壊れた片方のプロペラはもう直りません。そこで、小脳というバランスの親分、つまりこの例での飛行機でいうと、パイロットの腕を上げることで直していくのです。小脳というパイロットの腕が良ければ、墜落せずに済むので、左右差を減らすようなめまいリハをするのです。私が実際に行うポーズを言葉で説明しますので、先生方もやっていただければ幸いです。

まず利き腕を自分の体の正面に真っすぐ伸ばして親指を上に立ててください。ちょうど昔、どこかの有名人が「イェーイ」とやっていましたが、そんなポーズに近いです。

池田　サムズアップですね。

新井　おっしゃるとおりです。親指立てです。親指の爪を目でしっかり見続けてほしいのです。見ながら、赤ちゃんの“いやいや”みたいに頭を左右に振っていくのです。20回、頭を振ってください。健康な方だと「くらっ」としないのですが、片方、内耳が不調の方はそちらに頭を回転させますと、目で爪を見るのが難しく、かつ「くらっ」としてしまいます。しかしながら、それを続けて行うと小脳が学習をして左右差を治すのです。つまり左右差を代償する機転が起きる代表的なめまいリハです。人に呼ばれて振り返るポーズなので、通称“振り返る”、英語ではgaze stabillization（適応訓練）といいます。ヨットに乗る方だったらわかると思いますが、ヨーイングともいいます。頭の上下の軸に対して、左右に回す運動です。目が爪を見ながら施行するわけです。

池田　そのほか、馴化めまいリハというのもあるのでしょうか。

新井　そうなのです。めまいの患者さんにとって嫌な姿勢や頭位はしたくないのですが、実はするほうが良くなります。人間は何回も何回も嫌な姿勢を行うと慣れるのです。これを馴化リハといいます。小脳が学習し、慣れていくからです。これは1970年代から、諸外国の報告もありますが、めまいは嫌な姿勢や頭位をすればするほど早く治ることが論文に書かれています。ですから動作、姿勢を避けるのは実はよくないのです。そこを患者さんに教育するのが大きなハードルです。

今、言った馴化リハが、いわゆるめまいに慣れることに相当します。先ほど述べたgaze stabillizationというのは、目と耳は離れていますが、脳を介して反射でつながっていますので、目が爪を見ながら頭を振りますと、左右の前庭を刺激します。前庭眼反射を非常に刺激することで小脳に学習を促すので、gaze stabillizationともいいます。これも小脳を鍛えるめまいリハの代表です。

バランスの親分は小脳で、小脳を鍛えるために、眼と内耳と足の裏からの体性感覚（深部感覚）という３つの優秀な子分を刺激していくのです。もしも内耳の片方が調子が悪いときには、内耳を鍛える以外に、眼を刺激するか、体性感覚を使うかして、３つの子分たちを複合的に刺激をすると親分の小脳が鍛えられてバランスの左右差が改善されます。慣れるだけではなくて、補うとか、代用するという考えでリハビリをしていきますとめまいは改善します。

コロナ禍で高齢者が外へ出る運動時間が非常に減ってしまいました。サルコペニアや、時にはフレイルを合併する方も出てくるので、体性感覚、深部感覚を鍛えながら、筋力も鍛えるようなめまいリハもしないといけません。今は本当に、寝るよりは座る、座るより立つ、立つよりは歩くようなめまいリハを導入していかないと、高齢者にはふらつくからおとなしくしているのでは治らないことを教えています。

池田　子分を鍛えて親分を良くするのですね。

新井　小脳の左右差改善力、つまり親分を助けてほしいのです。

池田　なるほど、そういうことなのですね。

新井　そうなのです。親分の一番の参謀となるような頼りになる内耳が片方調子が悪くなってしまったときに、親分がもう一踏ん張り頑張ってくれないと、めまい改善にならないのです。親分を鍛えたいのですから、残りの子分を鍛えながら結果的に親分を鍛えるような感じです。

池田　非常にわかりやすい説明で助かります。それから、最近の知見はどういう内容なのでしょうか。

新井　基本的には耳鼻科の中に両側の聴力がなくなってしまった人は人工内耳という、聞こえに関わる人工的な助けとなる内耳があるのですが、それは人工内耳といっても聞こえだけなのです。バランスの人工の内耳、つまり前庭器はあるのですが、まだ臨床応用されていないのです。つまり、両側のバランスを機械的に補うものは何もないので、今日説明しためまいリハをしっかりやるのが大原則です。

しかしながら、器具を使ったりする最近の流行もあります。一つは、バーチャルリアリティ（VR）、仮想現実を使います。例えば、ゴーグルをつけて、目の前にジェットコースターに乗っているような景色を５分ぐらい見せるのです。

池田　何かきつそうですね。

新井　健康でジェットコースターが好きな人はうれしいのです。いわばゲーム感覚で行います。ところが、めまいの人は片方の内耳が悪いので、ジェットコースターは酔うのです。気持ちが悪くなります。つまり、片方の内耳機能からの情報と視覚の情報に差が出ます。ところが、その訓練を何回も何回も吐かない程度にさせると、実はきちんとバランスの中枢である小脳が学習して左右差がある状態を少しずつ補っていくのです。これを感覚代行といい、めまいが良くなるシステムです。

あとは頭が傾いたときに、めまいがない人は「傾いたよ」という情報がきちんと中枢である小脳や大脳に行くのですが、傾けた側が悪い内耳だと、ふわっとしたり、くらっとしたりします。頭の傾きを正しい前庭情報（＝バランスの情報）にするために、顎の振動覚を利用し、ティーパッドという特別なウェアラブルを使ったりします。舌に電極を置いて、右に傾けたときには右の電極が刺激することで感覚を代行するのです。ただし、それもめまいリハをしなければ効果が出ませんので、基本はあくまでも今日お話をしているめまいリハをやったうえの話なのです。あくまでも大学病院の研究レベルで臨床ではまだ保険も通りませんが、これが最新の知見です。開業医に知っていただきたいのは前半のめまいリハを頭に入れてほしいというのが本心です。

池田　イプリ法というのはどのようなものなのでしょうか。

新井　これはぜひ知ってほしいのですが、内耳のめまいの中で一番多いのは良性発作性頭位めまい症です。耳の中に小さい0.01㎜ほどの耳石があるのです。金平糖みたいな六角形の形をした耳石が１万粒、耳の中の三半規管の横の耳石器に入っています。耳石器には石がずらっと敷石のように並んでいるのですが、これが50歳ぐらいからひびが入るなど加齢変化を起こしまして、はがれやすくなってしまうのです。はがれて、横にある三半規管へ耳石が100

粒以上入ると耳石塊になります。この耳石塊となるとめまいの原因になるのです。その耳石の塊、耳石塊が頭を動かすたびに三半規管の中を移動します。すると、耳石の塊の移動という刺激が誤動作として脳に伝わり、めまいとして感じるのが良性発作性頭位めまい症です。治療は三半規管の中に入った耳石を元に戻す必要があります。この治療を耳石置換法といい、その代表がイプリ法です。

これを最初に提唱した人がアメリカ人開業医のイプリさんです。入り組んだ三半規管の構造を考えて、一番下に入ってしまった耳石を、下から上に持ち上げるようにうまく体と頭を動かしながら、きちんと元の器に戻す方法を考えた方です。ですから、その医師の名前を取って、イプリ法というわけですが、我々、めまいを治療している医師にとってノーベル賞をあげたいぐらい、素晴らしい治療なのです。私の本に詳しく載っていますので、よかったら「新井基洋、めまい本」で検索していただくと、きれいに耳石が戻るめまいリハを詳しく絵に描いていますので、見ていただけたら幸いです。

池田　ありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅲ）

高尿酸血症と高血圧・動脈硬化

広島大学病院未来医療センターセンター長・教授
東　幸仁
（聞き手　大西　真）

大西　東先生、「尿酸値を診る」シリーズの一つのテーマとして、高尿酸血症と高血圧・動脈硬化についてお話をうかがいたいと思います。

まず高尿酸血症の有病率は最近かなり増えてきているのでしょうか。

東　ご指摘いただきましたように、高尿酸血症は、食事あるいは生活習慣の欧米化に伴ってかなり増えています。非常に興味深いデータがありまして、成人男性だと30％ぐらいの方が高尿酸血症です。女性の場合はとても特殊な状況になっていて、高尿酸血症の方は、閉経前の女性だと数％しかいません。しかも、そういう方はほとんどが腎障害による排泄障害での相対的な高尿酸血症です。これは機序がしっかりわかっていて、エストロゲンというホルモンが尿酸排泄に働いているので、閉経前の女性には高尿酸血症の方がほとんどいません。では閉経後は男性と同じように増えるのかというと、決してそうではなくて、高尿酸血症の頻度は数％です。これはもしかするとエストロゲンのレガシー効果によって、40年にわたって守ってくれているので、その効果ではないかと考えられています。

大西　このコロナ禍でも高尿酸血症の方が増えたと聞いているのですが、そういう実態はあるのでしょうか。

東　そうだと思います。食事の問題もあるでしょうし、もしかすると家でアルコールを多飲される方が増えたというのもあるかもしれないです。確実なデータはないのですが、先生に今ご指摘いただきましたように、高尿酸血症の方がこのコロナ禍で増えているのではないかと懸念されています。

大西　高尿酸血症は、高血圧とか糖尿病とか高脂血症、メタボリック症候群ですか、そういったものと合併することが多いといわれているのでしょうか。

東　ご指摘のとおりです。まさに生活習慣病である、メタボリック症候群をはじめ、高血圧、糖尿病、脂質異常症との合併が非常に多いことはよく知られています。

大西　高尿酸血症は心血管合併症のリスクファクターの一つと考えてよいのでしょうか。

東　これも臨床上たいへん重要な命題でして、ちょっと言葉が悪いですが、高尿酸血症は心血管イベント発症のリスクファクターとして限りなく黒に近い灰色だと思います。間違いなくそうだろうと思うのですが、なかなか十分なエビデンスが存在していないのが大きな問題です。心血管イベントの独立したリスクファクター、しかも強力なリスクファクターとして知られている高血圧、脂質異常症、糖尿病、あるいは肥満や喫煙と非常に強い相関があるので、多変量解析をしようとしたときに、尿酸値は、その強力なリスクファクターの交絡因子として落ちてしまうので、尿酸自体が実際に独立したリスクファクターとして心血管合併症を規定するのかは、明確なエビデンスが存在していません。繰り返しになりますが、間違いなく高尿酸血症は限りなく黒に近い灰色で、心血管イベントのリスクファクターと考えてよいかと思います。

大西　高尿酸血症をはじめ、糖尿病や高血圧、様々な病気が先ほど取り上げられましたが、この背景には血管内皮の機能の障害があるのでしょうか。

東　手前みそですが、私は血管内皮機能、血管を専門としています。皆様ご存じのように、血管内皮というのは、これまた非常にざっくりとした言い方になるのですが、動脈硬化のイニシャルステップ、第一段階です。いわゆる冠危険因子というものがベースにあって、次の段階で、正確には様々な遺伝子とか転写因子が動いて血管内皮機能障害が起こるのですが、その第一段階としての血管内皮機能障害が存在していて、最終的に心血管合併症の発症に至るまで、血管内皮というのはとても重要な働きをしていることは完全にコンセンサスが得られています。高尿酸血症もこの血管内皮機能を障害するリスクファクターであることが報告されています。

大西　高尿酸血症から心血管障害に至るメカニズムというのはどのように考えられているのでしょうか。

東　これもなかなかしっかりしたメカニズムはわかっていません。しっかりしたものはないというのは、言いようが悪いのですが、とてもざっくりですが、血管内皮機能障害が起こってきて進展するのは、間違いなく酸化ストレスと炎症になります。尿酸というのは、酸化ストレスと炎症に非常に重要な働きをしている。一方、尿酸は抗酸化物質でもあることが知られています。ただ、尿酸の濃度によって抗酸化物質として働いているのか、動脈硬化促進に働いているのか、非常に説明が難しい玉虫色ではありますが、6㎎/dLを超えるような尿酸が内皮障害、その内皮

障害を起こすメカニズムは酸化ストレスと炎症と考えてよいかと思います。

大西　尿酸値を下げると血管内皮の障害等は改善されることもありうるのでしょうか。

東　尿酸値を下げるときには、キサンチンオキシデース阻害薬、あるいは尿酸排泄促進薬を使っていると思います。どちらの薬も、すべてポジティブデータではありませんが、尿酸値を下げることによって血管内皮機能を改善するという報告は非常に多くあります。繰り返しになりますが、すべてではなくて、報告によっては、尿酸値を下げれば血管内皮機能を悪化させるという報告はありませんが、なかなか改善が見られないという報告もあります。

大西　健康な人においても尿酸値と血管内皮機能は、何らかの関連はあるのでしょうか。

東　間違いなくあります。ただ、多変量解析をすると消えてしまったりすることはあります。健常人というのは、もともと血管内皮機能がリスクを持っている人に比べていいですが、尿酸値が上がり、特に濃度が６㎎/dLを超えてくると、尿酸値が上昇するに従って血管内皮機能が悪化するということもわかっています。

大西　高尿酸血症の方がかなり増えてきているというお話をいただきましたが、現場では若い方もけっこういらっしゃいますよね。

そういう方は若いときから尿酸値を下げるような方策をいろいろ取っていったほうがいいということなのでしょうか。

東　そう思います。極端な話、痛風発作でも起こさない限りは痛くもかゆくもありません。健診で「あなたは尿酸値が高いですよ」と言われても、受診機会がなかったり、受診されなかったりだと思います。将来のことを考えていけば、人生100年時代になってきますから、尿酸も心血管イベント発症のリスクファクターだと考えるべきだと思います。ガイドライン等もあります。どういうかたちで尿酸に介入するか、尿酸値や、あるいは生活習慣の合併によって尿酸値で治療の判断、生活習慣の改善がまず必要ですが、どの段階で薬物治療へ移行するかという値が決められています。ぜひとも一度、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインを見ていただければと思います。生活習慣の改善は、薬を使う使わないにかかわらず必要です。

大西　心血管イベントのお話が先ほどありましたが、それにはいろいろなリスクファクターが絡んでいると思います。その中で高尿酸血症の位置づけというのはどのように理解したらよいでしょうか。

東　私たちが知っている冠危険因子である血圧、LDLコレステロールの値、血糖値、喫煙、肥満は非常に強いリス

クファクターです。尿酸をその中に入れて解析すると、心血管イベント発症の独立した危険因子であるかどうかがわからなくなってしまいますが、それらのリスクファクターにさらに高尿酸血症が存在すれば、さらに心血管イベント発症のリスクが上昇すると考えてよいかと思います。コホート試験、あるいは介入試験を大規模な１万人とか10万人でできればいいのですが、純粋な高尿酸血症の人だけを集めるのはほぼ不可能です。私たちはこれまでのいろいろな傍証データから高尿酸血症の危険性、心血管イベント発症の危険性をとらえていくべきであろうと考えています。

大西　今の状況ですと、おそらく高尿酸血症の人は今後ますます増えてくるのだと思うのですが。

東　そう思います。

大西　高尿酸血症は心血管イベントのリスクファクターという認識が少なかったような気もしますが、そのあたりの認識が必要だということですか。

東　まさにご指摘されたように、今後、高尿酸血症を心血管病のリスクとしてとらえる。これまでは、痛風のリスクファクターとして考え、痛風を起こさないようにしていました。もちろん痛風を起こさないのはとても重要なことですが、心血管イベント、あるいは突然死などのリスクファクターの可能性が指摘されているのですから、そういう側面からも高尿酸血症をとらえながら、私たちは今後、診療をしていくべきだろうと考えています。

大西　どうもありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅲ）

高尿酸血症と悪性腫瘍

京都大学大学院血液・腫瘍内科学准教授
山　下　浩　平
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高尿酸血症と悪性腫瘍についてうかがいます。悪性腫瘍が崩壊していろいろなことが起こるということで、オンコロジーエマージェンシーという言葉があるそうですね。これはどういうものなのでしょうか。

山下　オンコロジーエマージェンシーというのは、悪性腫瘍の治療において緊急に対応しなければならない病態をいいます。例えば骨転移によって起こる高カルシウム血症があります。このようなときには速やかに対応しなければいけない。その中の一つとして、腫瘍崩壊症候群が知られています。

齊藤　腫瘍崩壊症候群は主に治療に伴って起こってくるのですか。

山下　そうですね。非常に速く腫瘍細胞が増殖する場合には治療前に腫瘍細胞が崩壊していきますので、腫瘍崩壊症候群が起きますが、主に化学療法あるいは放射線療法に伴って起こってきます。

齊藤　腫瘍細胞が崩壊していろいろなことが起こるということですが、どのように診断していくのでしょうか。

山下　腫瘍崩壊症候群では、腫瘍細胞の非常に速い増殖により、それが大量に崩壊することによって腫瘍細胞内の代謝産物である核酸あるいはリンやカリウムといった電解質が血中に放出されます。このように起こる病態を腫瘍崩壊症候群といい、臨床的に非常に激しい場合には、急性腎不全や痙攣などが起こってきます。また、カリウムが上がり高カリウム血症が起こると、致死的な不整脈を誘発することが知られています。

齊藤　腫瘍崩壊症候群は、せっかく治療しても、それを台なしにするということですが、患者さんにどの程度リスクがあるかは事前にわかるのでしょうか。

山下　化学療法を行ったこれまでの経験から、リスクを低リスク、中間リスク、高リスクに分類しています。低リスクは腫瘍崩壊症候群（TLS）発症が１％未満であると考えられる場合、高リスクはTLS発症が５％以上である

と考えられる場合、中間リスクはその中間と考えられており、いわゆる固形がんは低リスクに分類されます。私たちの血液内科では、例えば末梢血で10万を超えるような急性白血病、あるいは非常に大きなマスを持つような悪性リンパ腫は高リスクに分類されます。また、多発性骨髄腫や低悪性度の濾胞型リンパ腫は低リスクに分類されます。

齊藤　まずリスク評価をして本格的な化学療法あるいは放射線療法における変化を見ていくということですか。その変化をモニターするのはどのような期間、どのような頻度でやっていくのでしょうか。

山下　先ほど申しましたように電解質が血中に放出されるので、血清のカルシウムやリン、カリウムをモニターします。また、核酸が非常に大量に放出されるので、尿酸値をモニターします。また、腎機能障害をモニターするために血清クレアチニン値や、尿量を見ていきますし、心電図で不整脈が起こるか起こらないかもモニターしていきます。一般的に非常にリスクが高い場合には毎日モニターし、心電図でしたら、病棟でリアルタイムに管理をしていきます。

齊藤　リスクの低い方ではどのようにモニターするのですか。

山下　低リスクと考えられる場合はそれほど心配いりません。尿量を見ていくことが多いです。化学療法が終わったら、血液検査で電解質をチェックします。あとでお話ししますが、低リスクの場合には予防的な薬剤の投与は不要と考えられています。

齊藤　白血病のように細胞死がたいへん多い場合、しっかり治療するとかなり起こりやすいということで、治療が終わってからしばらくはモニターを続けるのですか。

山下　そうですね。投与後24時間ぐらいまで頻回にモニターする必要があります。特に腫瘍崩壊症候群が起こる頻度が高い、高リスクの場合には、治療を行っている間は６時間ごとにいろいろとモニターしていく必要があります。中間リスクの場合でも毎日モニターして、化学療法投与後24時間まではしっかりと見ていく必要があると考えています。

齊藤　そういったモニターをしっかりやっていくということと、予防あるいは治療、先ほど少しお話がありましたが、これがまたリスク評価によって違っていくのでしょうか。

山下　先生のおっしゃるとおりで、予防的に薬剤を投与していって、なるべく化学療法の中断を起こさないようにと考えています。先ほど言いましたように、低リスクの固形がん、特にバルキーマスを持たないような普通の固形がんや、造血器腫瘍ですと、骨髄腫や低悪性度の悪性リンパ腫では特に予防投与は必要ありません。白血病で末

梢血が10万以上ある場合、あるいはバルキーマスを持つような増殖の速いびまん性大細胞型悪性リンパ腫のような高リスクの場合には、予防的な投与が必要と考えられます。

齊藤　予防投与はどのような薬を使うのでしょうか。

山下　予防薬としては、経口の場合と点滴の場合があります。経口の場合には尿酸産生を抑える薬剤のアロプリノール、またはフェブキソスタットを使用するということになっていて、尿酸排泄を促進するような薬剤は基本的には使いません。また、点滴ではウリカーゼをリコンビナントで作ったラスブリカーゼが使用できます。尿酸をアラントインに変えていく酵素であるウリカーゼの遺伝子を人間は持っているのですが、残念ながら発現していない。それを今では遺伝子組み換えで作った薬剤を使って、尿酸を直接アラントインという水溶性の物質に変えていくという方法です。

齊藤　ラスブリカーゼは新しい薬なのでしょうか。この使い分けはどうなのでしょうか。

山下　使い分けは、腫瘍崩壊症候群が起こっている場合、すなわち臨床的に腎機能障害、血清クレアチニンの値が基準値の1.5倍を超えるような状況、あるいは致死的な不整脈や突然死を起こしかけている場合、あるいは痙攣を起こしている場合、すぐに治療しなければいけません。これらの場合と高リスクである場合には、このラスブリカーゼを使います。

齊藤　こちらのほうが尿酸を劇的に下げる効果があるのでしょうか。

山下　はい。直接尿酸をアラントインに分解しますので、速やかに血中の尿酸値が下がってくることが観察されます。

齊藤　それほど急がない場合は経口薬を使っていくということですか。

山下　そうですね。白血病でも末梢血の数値がそれほど高くない場合、例えば、急性骨髄性白血病でいうと数万のレベルにとどまる場合、あるいは急性リンパ性白血病でも10万を超えないような中間リスクと考えられる場合には、フェブキソスタットやアロプリノールをのんで尿酸の産生を抑えていくように予防を行います。

齊藤　腫瘍崩壊症候群についてはいろいろわかってきて、治療がうまくいくようになってきているのですね。

山下　はい。詳細は痛風・尿酸核酸学会のガイドラインに書かれていますし、日本臨床腫瘍学会からもガイドラインが出ています。臨床の現場ではそういったものを見ながらしっかりと治療ができるような状況になっています。

齊藤　どうもありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅲ）

痛風発作の鑑別診断

帝京大学整形外科主任教授
河　野　博　隆
（聞き手　大西　真）

大西　痛風発作の鑑別診断ですが、まず典型的には足の親指のつけ根が赤く腫れてすごく痛いと痛風だということがすぐわかるのですが、ほかの部位が痛くなったり、あまり典型的でない例もいろいろあるかと思います。先生はまず整形外科として、どのように痛風発作を診断されていますか。

河野　痛風の方はキャラクターに特徴があって、メタボリックシンドロームにも合併していることが多いので、体型などを見るだけで何となく痛風っぽいなとわかることが多いのです。足の親指のつけ根のMTP関節というところ、多くはそこに出るのですが、尿酸の結晶化したものが関節炎のきっかけになるので、温度が低いところに起こるのです。ですので、足の親指だけではなくて足部、足関節とか、意外と膝も多く、そういう下肢に多いという特徴があります。単関節炎で発症することが多いので、体型や、もちろん検査をして病状を把握するのですが、何となく太めの方で、糖尿病などを合併していそうな雰囲気を持っている方が足が腫れてきたというと「痛風かな」と、そんな印象を持ちます。

大西　典型的でないとちょっと迷う場合も時々あるかと思うのですが、そうした場合、どのようにしたらよいですか。

河野　まず発症の経過、きちんと病歴を聞きます。例えば前の日にすごくお酒を飲んだとか、脱水になるような運動をしたとか、要するに血中の尿酸値が大きく変動するような行動があって、その後徐々に、むずむずした感じからだんだん激痛に変わってきたという経過で関節が腫れていれば、まあ痛風かという印象を持ちます。

ただ、もちろん臨床症状だけでは診断できません。決め手は血中の高尿酸血症ですが、意外と尿酸値が高くないこともあるのです。ですから、典型的なものはどなたでも診断がつくのですが、紛らわしいものはほかの関節炎を起こす疾患との鑑別を念頭に置かないと、大きく見誤ることがあります。

大西　例えばどういう疾患を考えたらよいでしょうか。整形外科的な疾患が多いと思うのですが。

河野　今申し上げたように痛風はメタボリックシンドロームの代表的な疾患ですので、糖尿病などを合併していることもあります。一番気をつけなければいけないのは、対応の遅れが運命を変えてしまう感染です。炎症反応が高い、尿酸値も高い、だからこの人は痛風だと決め込んで、実は感染だった場合には大きな治療開始の遅延につながるので、やはり感染を常に念頭に置くことが大事です。

大西　例えば感染の場合、どのような症状が主に出てきますか。

河野　感染は起炎菌によって症状が違います。明らかに関節が腫れていて、関節水症といって中に水がたまっているような状態のときは、まず必ずそれを採取し培養検査に出します。その中の結晶の検査をすると、痛風の場合は尿酸ナトリウムの結晶がある。もう一つ大事な鑑別診断に偽の痛風と書いて偽痛風というものがあるのですが、偽痛風の場合にはピロリン酸カルシウム結晶が出てきます。少しでも迷って化膿性関節炎の可能性があると思ったら、関節液をきちんと培養検査、結晶の検査を出すのが大事だと思います。

大西　今お話にありました偽痛風ですが、痛風という言葉がついていてなかなか紛らわしいので、ちょっと見逃されがちかなという気もします。そもそも偽痛風というのはどういった疾患なのでしょうか。

河野　これも、面白い病気だと私は思っているのですが、人間の体の中にはピロリン酸カルシウムというのが常に過飽和の状態であるのです。過飽和というのは、本来なら溶けることができない量の濃度のピロリン酸カルシウムが体中にあるのです。何かトリガーがあるとピロリン酸カルシウムの結晶化が始まって、その刺激が非常に強くて炎症を惹起するのです。ですから、偽痛風は膝が主なのですが、実は体中どこでもその結晶化が起こります。もちろん、足部にも起こりますし、手首などにも起こります。有名な病気ではcrowned dens syndromeといって、頸椎の一番上の部分に突然の頸部痛、頭痛で起こるような偽痛風発作もあります。この偽痛風も常に痛風の鑑別診断に考えなければいけないと思います。

大西　偽痛風の臨床所見がいわゆる痛風と違う点は、どういうところに注目したらよいでしょうか。

河野　例えば足の母指のMTP関節に起こっているのであれば痛風を疑うのですが、一番紛らわしいのは膝です。痛風発作も膝に起こりますし、偽痛風発作も非常に膝が多いのです。例えば偽痛風発作だと、レントゲンを撮れば軟骨の表面にぽつぽつとしたような石灰化が見えますし、先ほど申し上げた

ように関節液を取ればピロリン酸カルシウム結晶が見えるので、そういうことで鑑別できることもあります。

ただ、偽の痛風という病名がついているように非常に鑑別が難しくて、実は偽痛風か、痛風か、化膿性の関節炎か見分けがつかないこともあるのです。CRPが10、20になって、熱があって関節が腫れているときの鑑別は難しく、最悪に備えることが重要です。治療の遅れが関節機能の廃絶につながってしまうような化膿性膝関節炎を見落とさないことが非常に大事です。膝関節に限らず、足関節もそうですが、とにかく液体の貯留があるときにはまず、抗菌薬の投与の前に検体を取って培養に出すという観点が非常に大事だと思います。

大西　偽痛風の方というのは何かトリガー、引き金のようなものは知られているのでしょうか。

河野　これが本当に何もなくても起こるのです。何もイベントがなくても、先生に今起こってもおかしくない。そういう観点を持っていることが大事で、何か誘因があるから起こると思っていると見逃しがちだと思います。

大西　そうなのですね。わかりました。私の診療の現場で痛風っぽい人がよく来るのですが、整形外科に行くのか、内科に行くのかでよく分かれることがあるのです。内科と整形外科の違いというか、役割とか連携とか、その辺はどのように考えたらよいでしょうか。

河野　痛風は関節炎で症状が出てくるので整形外科を受診することが多いのですが、痛風は高尿酸血症という全身の病気で、痛風を持っている方は血圧が高くて血糖コントロールが悪いという生活習慣病を抱えていることが多いです。トータルに内科医に尿酸値のコントロールなどをしていただいて、どうしても局所の治療が必要なときに整形外科に相談するのが現実的かと思います。

痛風はあくまでも結晶誘発性関節炎です。結晶が炎症を起こして起こる関節炎で、その病態をきちんと理解することが大事です。あくまでも関節炎は痛風の大きな問題の一つの症状なので、痛風はやはり内科医が大きな視野できちんと診るほうがいいと思います。

大西　今、高尿酸血症や痛風の方はかなり増えてきていると聞いています。特にこのコロナ禍でだいぶ増加しているというデータもあるようですが、今後も増えてきて、偽痛風なども増えるような現状もあるのでしょうか。

河野　偽痛風が増えてきているのは単に高齢者が増えているだけだと思います。偽痛風は、高齢になれば増えるという特徴がある。30歳、40歳の方に偽痛風というのはまず考えにくいのです。60、70歳になってくると突然手首が腫れ上がって痛くなる、膝が腫れ上

がって痛くなることがあります。すべての診断学に通じますが、高尿酸血症がある方でも偽痛風が起こるので、決めつけないで包括的に診るという内科的な見方が必要だと思います。

大西　以前は痛風は女性患者さんには少なかったように思うのですが、最近増えてきていると聞いています。そのあたりはいかがでしょうか。

河野　生活習慣病ですので、高齢になるといろいろとコントロールが悪くなります。これは私見ですが、腎機能が悪くなれば尿酸の排泄機能が落ちて尿酸値が上がってくるので、その辺が関連しているのかなと。私が若い頃は女性の痛風というのはまずないと言われていたのですが、今はそれなりにいますので、先入観を持ちすぎないことも大事だと思います。

大西　ありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅲ）

高尿酸血症・痛風とその治療

桜十字八代リハビリテーション病院副院長・熊本大学客員教授
小　島　　淳
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　高尿酸血症・痛風の治療について、先生がなさったランダマイズドコントロールスタディを中心にうかがいます。

薬によって高尿酸血症患者の尿酸値を下げて、イベントを見たということですが、具体的にはどのようなことをしたのでしょうか。

小島　これまで高尿酸血症は、例えば高血圧や糖尿病、虚血性心疾患、腎障害など様々な病態とリンクすることはわかっていたのですが、実際に高尿酸血症がリスクになるかどうかはよくわかっていなかったのです。そこで我々は、フェブキソスタットを投与することによって実際にイベントが減るのかを検討したFREED試験を行いましたので、その紹介をしたいと思います。

齊藤　どういう患者さんが対象になったのでしょうか。

小島　65歳以上の高齢者で高尿酸血症を持った患者さんです。さらにリスクとして高血圧もしくは糖尿病、または腎障害、脳心腎血管疾患の既往を１つ以上持つ患者さんを対象としました。

齊藤　そうなると、やはり男性が多いですか。

小島　男性が７割ぐらいを占めています。

齊藤　そういった患者さんを前向きに２群に割り付けた結果はどうなりましたか。

小島　１年間で1,070例の患者さんを日本全国から登録いただきました。フェブキソスタット群537例と非フェブキソスタット群533例の２群にランダムに割り付けたところ、男性の割合が両群とも69％、年齢はそれぞれ75歳、76歳で両群間に差は見られませんでした。また、動脈硬化に関する危険因子についても両群間で有意差はありませんでした。腎機能についても差はなく、尿中のアルブミンや蛋白についても差は認められませんでした。プライマリーエンドポイントは、イベントとして総死亡、脳血管疾患、非致死性の冠動脈疾患、入院を要する心不全、治療を

要する動脈硬化性疾患、腎イベント、心房細動の新規発症の複合エンドポイントとしました。特に腎イベントに関しては、尿中の蛋白、もしくは尿中のアルブミンが２回連続で増えていった症例を腎イベントありとしています。セカンダリーエンドポイントはそれぞれのイベントとし、３年間経過観察しました。

齊藤　３年間の経過観察で、フェブキソスタットの投与量は具体的にはどうしたのでしょうか。

小島　実際には尿酸値を幾つまで下げるとは決めていません。ただ、ガイドラインに従い、尿酸値を６mg/dL以下にコントロールしていただくようお願いしました。フェブキソスタットの投与法ですが、10mgから始めて、忍容性を見ながら４週ごとに20mg、できれば40mgまで上げていくデザインとしました。

齊藤　非フェブキソスタット群でも尿酸値を下げたのですか。

小島　非フェブキソスタット群はフェブキソスタットを含め、尿酸値を下げる薬は使わないようにしています。ただ、食事や運動で尿酸値を下げるといった積極的なことは行うように指導しました。

齊藤　フェブキソスタット群の尿酸値はどうなったのですか。

小島　両群とも試験開始時の尿酸値は7.5mg/dLで、フェブキソスタット群は最終的には4.5mg/dLまで、非フェブキソスタット群は6.8mg/dLまで低下しました。

齊藤　しっかり下がったのですね。

小島　はい。

齊藤　その間のプライマリーエンドポイントはいかがでしたか。

小島　フェブキソスタット群は非フェブキソスタット群に比べて有意にイベント（プライマリーエンドポイント）の発症を抑えることができ、ハザード比が0.75という結果でした（**図１**）。

齊藤　有意な差が出たということですね。複合エンドポイントでそういう差が出たということで、個別に見るとどういったポイントがよかったのでしょうか。

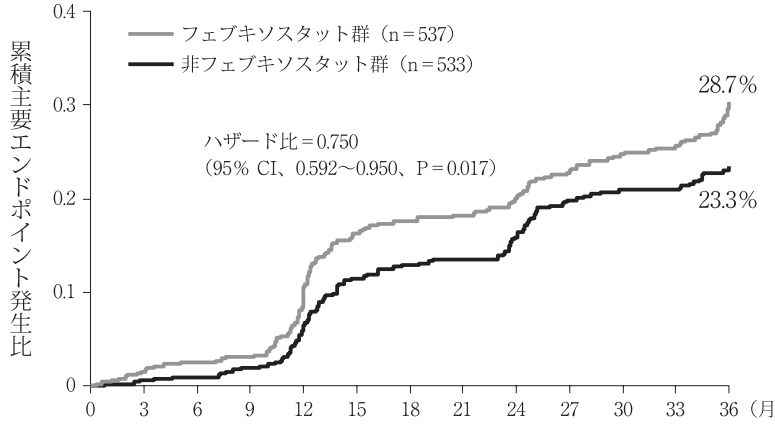
小島　セカンダリーエンドポイントとして、それぞれの項目を見ているのですが、有意にイベントを減らしたのが腎イベントでした。具体的には尿中の蛋白、もしくは尿中アルブミンが増えなかった症例がフェブキソスタット群で多かったという結果でした。

齊藤　この研究から尿酸値を下げる目標はどうなるのでしょうか。

小島　尿酸値をどの程度下げたらいいのかについては以前から注目されているところですが、これまでの研究では尿酸値とイベントの関係はJカーブ、もしくはUカーブ現象を呈しています。つまり、尿酸値が高いままだとイベントを発症しやすいのですが、尿酸値が

図1　主要複合エンドポイント

総死亡、脳血管疾患、非致死性冠動脈疾患、入院を要する心不全、
治療を要する動脈硬化性疾患、腎障害、心房細動発症の複合



患者数							
フェブキソスタット	537	515	473	429	399	372	209
非フェブキソスタット	533	501	451	391	370	341	188

Kojima S, et al. *Eur Heart J* 2019；40：1778-1786

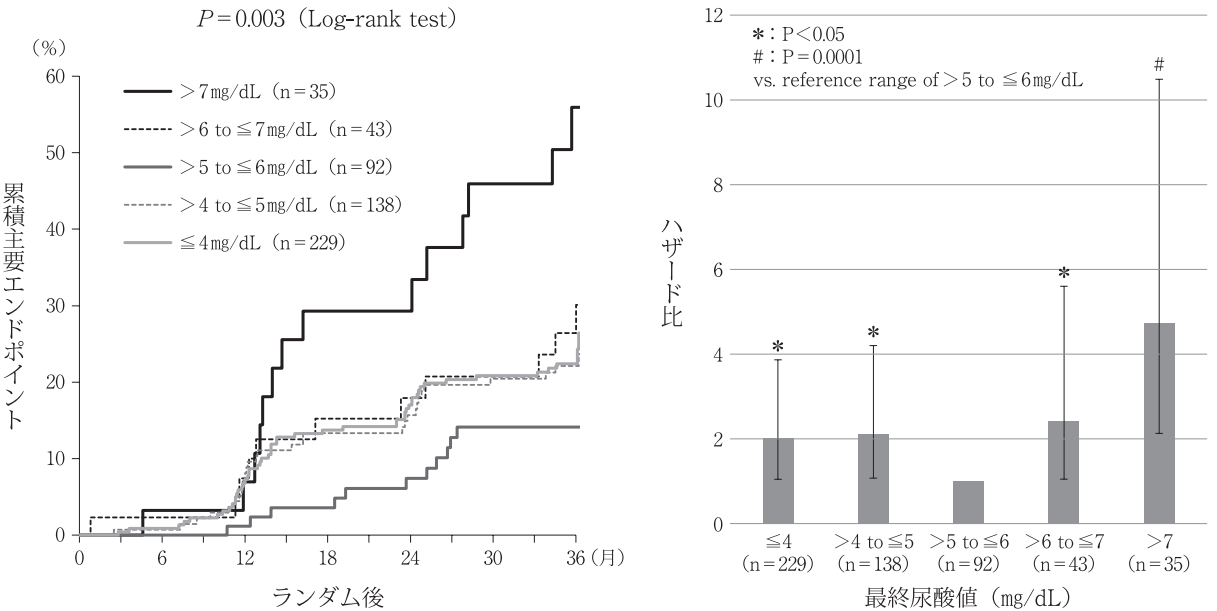
低くてもイベントを発症しやすいのではないかと推測されていました。ただ、これらはすべて観察研究や後ろ向き研究の結果であり、これまで薬を使って尿酸値を下げて前向きに見た研究はなかったので、我々が行ったFREED試験のデータを用いて、サブ解析とはいいながらも前向きに見ているので、実際にどこまで下げたほうがいいのかを検討しました。

その結果、たいへん面白いことに、フェブキソスタットにより尿酸値が５～６㎎/dLにコントロールされた症例は一番イベントを起こしにくく、それよりも尿酸値が高い症例や低い症例ではイベントが有意に多くなり、明らかなJカーブ現象を呈することがわかりました（**図2**）。

齊藤　ガイドラインでは６㎎/dL以下を目指すということですか。

小島　現在使用されているガイドラインは日本痛風・尿酸核酸学会の編集によるものですが、我々が行ったFREED試験は、高尿酸血症を持つハ

図2　フェブキソスタット群（n＝537）



Kojima S, et al. *Rheumatology* 2021. doi：10.1093/rheumatology/keab739

イリスクの高齢者を対象にしており、尿酸値を６㎎/dL以下にするのは間違いないだろうと考えています。ただ、今回行ったサブ解析の結果より、尿酸値は下げ過ぎないほうがいいと思われます。

齊藤　今回の研究は主に高齢者が対象ですが、もう少し若い人の場合については何かありますか。

小島　前向きに見た研究はないのですが、最近、東京大学から出た論文で、保険データを用いて20～49歳の人たちを対象に検討したところ、尿酸値が4.4㎎/dL未満で心筋梗塞や心不全を起こしにくかったという結果でした。我々の結果と多少異なるのですが、我々の研究はハイリスクである高齢者を対象にしているので、患者さんや病態によって至適尿酸値が違ってくる可能性があります。

齊藤　若い人で高尿酸がある場合にはまず生活習慣の改善を勧めるということですか。

小島　そうですね。まずは生活習慣の改善を図っていただいて、それでもなかなか下がらないときに薬を使うという方向でいいと思います。

齊藤　薬開始についてのタイミングは何かありますか。

小島　痛風の既往があれば尿酸値を薬でコントロールする必要がありますが、既往がなく血清尿酸値が８㎎/dL以上の場合、腎障害、尿路結石、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、メタボリックシンドロームなどの合併症があれば、薬物治療となります。今日はフェブキソスタットの話をしていますが、最近出てきたドチヌラドという薬もしっかり尿酸値を下げるので、そういった薬を使っていただくのがいいかと思います。

齊藤　今日はフェブキソスタットのお話ですが、ドチヌラドとの使い分けは何かありますか。

小島　以前は高尿酸血症の病型分類を行って使っていたところもありますが、最近はそういった縛りがだんだん取れてきています。尿酸値を６㎎/dL以下に下げることができれば、どちらを使ってもいいかと思うのですが、基礎的な研究からドチヌラドはもしかすると炎症を抑えていく可能性が出ており、注目が集まっているところです。

齊藤　炎症を抑えるという意味で古い薬のコルヒチンでも最近データがあるそうですね。

小島　海外から大規模臨床研究結果が出ています。動脈硬化という病気はコレステロールのみならず、炎症も深く関係していることがわかってきています。コルヒチンもインフラマゾームの活性化を抑制し炎症を抑える薬なのですが、コルヒチンを投与する群と投与しない群で比べたときに、投与した群は明らかに心血管イベントも抑えたというCOLCOT研究が発表されてい

ます。

齊藤　昔は痛風で少量のコルヒチンをずっとのんでいる患者さんがいましたが、それがまたよみがえったようなものなのでしょうか。

小島　そうですね。痛風発作を抑えるのみならず、ハードエンドポイントも抑えていく可能性が出てきています。

齊藤　どうもありがとうございました。