# 高尿酸血症

結核予防会複十字病院膠原病リウマチセンター長
**谷　口　敦　夫**
（聞き手　山内俊一）

**高尿酸血症の治療方針についてご教示ください。**

**「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第３版2019」では、心血管イベント抑制を目的として尿酸値を降下させることは推奨されないとしながらも、無症候（痛風発作のない）症例においても、患者背景によっては血清尿酸値＞８で薬物治療を認める記述です。「エビデンスにもとづくCKD診療ガイドライン2018」では、腎保護のための尿酸低下を弱く推奨しています。欧米諸国のガイドラインに比べてやや突出した印象があります。新規の尿酸産生抑制薬では非劣性が証明されず、FDAがブラックボックスアラートを出しています（CARES試験）。高尿酸血症への対応はどのようにとらえたらよいでしょうか。**

＜栃木県勤務医＞

**山内**　無症候性高尿酸血症をどう扱うかは日本でもかねてから議論があり、少し整理してお話をうかがいたいと思います。まず、欧米ではガイドラインで無症候性高尿酸血症に対して薬物は推奨されていないはずですが、一方、日本では、尿酸値8.0以上で「認める」というややあいまいな表現です。このあたりの状況について解説願えますか。

**谷口**　ガイドラインでは高尿酸血症の治療方針のアルゴリズムがあって、無症候性高尿酸血症で腎障害とか高血圧、虚血性心疾患がある場合に、血清尿酸値が8.0以上であれば治療を考慮する。本文には「考慮する」と記載されています。少なくとも欧米に比べると無症候性高尿酸血症の治療に前向きであるととらえられると思います。

日常臨床でも、高血圧や心血管疾患、慢性腎臓病を持つ患者さんの中には無症候性高尿酸血症の方がよく見られます。この場合、尿酸がこれらに対して何らかの役割があるのかどうかが問題になると思います。細胞培養や動物モ

デルを用いた実験からは高尿酸血症がこれらの病態形成に関与している可能性が示されています。例えば細胞内では尿酸は酸化促進作用があって、このために一酸化窒素が減少して血管拡張が阻害される、あるいはレニン・アンジオテンシン系の活性化を通して血管内皮細胞を増殖させる、などです。一方、大規模疫学調査の結果を見てみますと、血清尿酸値が高い場合はその後の経過の中で、高血圧や慢性腎臓病、あるいは頸動脈エコーなどで示される動脈硬化が発症しやすいのです。統計学的には独立して高尿酸血症あるいは血清尿酸値が関係するということで、先ほどの実験結果と合わせて高尿酸血症が高血圧や慢性腎臓病の少なくとも予測因子であることは多くの医師が認めていると思います。

**山内**　一方でアルゴリズムがあいまいな表現にとどまっている。あるいは、欧米はそういったものに対してむしろ否定的な立場になっている。このあたりの齟齬はどうなのでしょうか。

**谷口**　先ほどの疫学調査は重要な結果を示していると思いますが、高尿酸血症が起こってから心血管疾患なり慢性腎臓病が発症するまでにはかなり長い時間が必要です。その間、血清尿酸値は変動しますし、心血管疾患や慢性腎臓病に関連する治療薬、あるいはこれらに関わる環境要因の変化などをすべて把握することは疫学調査の中では非常に難しいと思うのです。そうすると、前述の疫学調査の結果をもって、高尿酸血症が心血管疾患や慢性腎臓病を起こすとまでは言い切れない、ましてや薬物を用いる治療にまでは踏み込めない、ということになります。

**山内**　薬剤介入に至るだけのEBMスタディは今のところはないと見てよいのですね。

**谷口**　そうですね。高血圧の患者さんに尿酸降下薬を投与して効果を調べたランダム化試験は少数ですがあります。降圧効果が認められた、あるいは下肢の血流が改善したという結果も報告されています。これらの報告を重視すれば、高尿酸血症合併高血圧において一定以上の血清尿酸値であれば治療してもよいという意見も出てくるだろうとは思います。これが日本のガイドラインの立場といってよいと思います。

しかし、これらのランダム化試験は規模は大きくなく、結果は一定しません。ポジティブな関連が示された場合でも、薬の用量依存性がなかったりします。2020年のコクランレビューではデータ不十分と記載されています。したがって、無症候性高尿酸血症に対しては原則的に尿酸降下薬を投与すべきではないという考え方も当然あるわけで、これが欧米の立場だと思います。

**山内**　具体的な話になりますが、日本では、先ほどありました、尿酸値が8.0以上で尿酸降下薬使用を認めるとい

うことですが、この8.0という数字には根拠があるのでしょうか。

**谷口**　疫学調査などで尿酸値が高くなるとリスクが上がってきますので、そういう意味での根拠はあるのかもしれませんが、8.0で区切るべきであるということを示すEBMスタディはありません。それを示す根拠はないと私は考えています。

**山内**　そもそも尿酸値は変動しますから、これは当然平均して８～９以上と考えてよいのですね。

**谷口**　そうですね。ワンポイントだけでは決して判断しないということです。

**山内**　私自身は８ではまず薬を処方することはせずに、９、10あたりでというところですが、先生はいかがですか。

**谷口**　私も８ではまず処方することはありません。９でも経過を見たりして、できるだけ処方するのは控えています。

**山内**　あと、腎臓保護のために尿酸を下げるということ、これも弱く推奨とCKD診療ガイドラインで出ています。こちらも「弱く」なのですが、このあたりはいかがですか。

**谷口**　慢性腎臓病については、心血管関係とは異なって、しっかりとしたランダム化比較試験が４つ発表されています。日本からも報告されていますし、2020年にNEJM誌にも２報載っています。この４試験の中にはeGFRの改善効果を示した報告もありますが、改善効果が示されなかった報告もあります。個々の研究の質はいいと思うのですが、対象症例は異なっています。例えばeGFRの低下程度、CKDの原因疾患に違いがあります。対象症例に含まれる糖尿病の割合が違いますし、糖尿病でも１型であったり、２型であったりします。これら４試験以外の報告もありますが、エンドポイントが蛋白尿やアルブミン尿であったり、さらに結果も一致しません。ポジティブな結果を示す報告はあっても一貫性には乏しいと私はみています。

**山内**　現時点では少なくとも海外ではあまり使用しなくてもいいという感じでしょうか。

**谷口**　そうだと思います。ただ、高血圧と尿酸については、若年者では関係がよりはっきりしている。慢性腎臓病と尿酸についても、慢性腎臓病の早期で関連がより明らかなのではないかという意見があります。高血圧や慢性腎臓病の中の特定の一群には尿酸降下薬が効果がある、という可能性はあります。しかし、今のところは、この一群を明確にする証拠はそろっていないということだと思います。

**山内**　最後の質問ですが、フェブキソスタットに関して、非常に大きな波紋を投げかけたスタディがありますが、この解釈についてはいかがでしょうか。

**谷口**　2018年に発表されたCARES studyは心血管疾患リスクを持っている痛風患者さんを対象にして、フェブキソスタット、あるいはアロプリノール投与中の心血管疾患発生頻度が両群に違いがあるかどうかを見た大規模な研究でした。この試験では一次エンドポイントでは差はなかったのですが、心血管疾患による死亡、総死亡がフェブキソスタット群で有意に高かったという結果が出て、非常に衝撃を与えました。この結果をもとにアメリカ食品医薬品局（FDA）はフェブキソスタットに重篤な、あるいは生命に関わるリスクがあるとしてブラックボックス警告を出しています。

**山内**　これはその後どうなったのでしょうか。

**谷口**　ブラックボックス警告は今も続いていますが、当時からCARES studyは脱落者が多い、両群の投与方法が必ずしもイーブンではない、などの問題点が指摘されていました。イベントの多くが尿酸降下薬中止後に起こっていたため、当時ヨーロッパで行われていた同程度の規模の研究の結果が出るまでFDAは決定を待つべきだったという意見もありました。そのヨーロッパでの研究、FAST studyの結果が2020年にLancet誌に発表されました。方法はCARES studyと異なりますが、この研究ではフェブキソスタットとアロプリノールの間に心血管疾患の発生、心血管疾患による死亡、総死亡に差はなかったという結果でした。

**山内**　この両者のスタディ、１勝１敗みたいなところがありますので、まだこれから第３、第４のスタディが来ることを願っているところかと思います。ただ、どちらのスタディにしても、痛風の患者さんに対して行われたものであって、無症候性高尿酸血症に対してではないということですね。

**谷口**　そうです。

**山内**　どうもありがとうございました。

# 間質性肺炎

杏林大学呼吸器内科学教授
**石　井　晴　之**
（聞き手　山内俊一）

**間質性肺炎治療後もKL-６値が900U/mLと高値が続いている患者について（無症候性、$SpO_2$ 98%、LOH値、白血球数、白血球分画、XP正常）経過観察でよいでしょうか。ご教示ください。**

＜北海道開業医＞

**山内**　石井先生、質問では間質性肺炎「治療後」ですが、我々が一般的に診るのは治療前かと思います。この２つには差があるのでしょうか。

**石井**　まず治療後という質問に関しては、それまでの経過があると思いますので、その経過に合わせて現在の900U/mLという値が維持しているという判断になると思います。一般的に間質性肺炎を疑ったり、健康診断で異常陰影が見られたときに、このKL-６という数字を測ることもあると思いますので、今回は間質性肺炎の治療後と治療前も含めて、全般的に説明したいと思います。

**山内**　早速ですが、間質性肺炎と肺線維症がよく混同してしまって、私どもも困っていたところなのですが、これは間質性肺炎が線維化して進行したかたちが肺線維症と考えてよいのでしょうか。

**石井**　基本的には間質性肺炎という大きな症候群の中に特発性肺線維症や、別の間質性肺炎、薬剤性や二次性の膠原病等の間質性肺炎があります。ただ、一番よく遭遇される特発性肺線維症が間質性肺炎と同義語で使われていると思います。おそらくこの医師も肺線維症のことを意識されていると思います。

**山内**　ちなみに、間質性肺炎は、肺炎と名がついていますが、実際に肺炎のような高熱が出たりすることはあまりないようですね。

**石井**　そうですね。乾性咳嗽と労作時呼吸困難の症状が多いと思います。

**山内**　一応炎症反応は出てくるので

しょうか。

**石井**　はい。

**山内**　この質問のケースはそういった炎症反応はどうもなさそうですが、無症候性となりますと、昨今私どもがよく見ますのは、特に喫煙者で多いCTスキャンでのすりガラス様の陰影ですね。通常無症候なので、これはどうしましょうということになります。このCTでよく出てくるすりガラス状の陰影の位置づけはどう考えたらよいのでしょうか。

**石井**　ご指摘のとおりで、健康診断、特にCTスキャンの受診率から間質性の肺炎疑いという症例はかなり増えていると思います。その中で、すりガラス影や網状影、また蜂巣肺（honeycomb lung）がある症例は、その後に間質性肺炎の病巣が進行してくるという例があります。そのため、CTで少し気になるような異常陰影があればフォローは必要になってくると思います。

**山内**　例えば年に１回でも構わないのですね。

**石井**　そうですね。

**山内**　無症候性でもCTですりガラス様の陰影があった場合、KL-６は測るべきものなのでしょうか。

**石井**　先ほどの質問にもありましたが、間質性肺炎を疑ったときの診断には比較的補助的診断として有用な検査だと思います。一度は検査することをお勧めします。

**山内**　この質問はCTの前にKL-６を測っているようです。KL-６はそもそもどういったマーカーなのでしょうか。

**石井**　もともとは肺胞の２型上皮細胞、また呼吸細気管支の気道上皮細胞における炎症や、炎症後の修復過程でムチン糖蛋白として発現し、血中にも検出されてくるものです。そのため、炎症が悪化しているときには当然高くなりますし、炎症は落ち着いていても持続していたり、その修復過程においても数字は下がらないことがあります。

**山内**　この質問では900U/mLと高値が続いているとのことです。まずKL-６ですが、１回測っただけでは今の病気の勢いがどうかとはあまり言えないと考えてよいですか。

**石井**　はい、１回の検査では診断学的な補助にはなりますが、病勢を評価するには経過中に何回か測定し、その変動を見ていくのが適切な使用方法だと思います。

**山内**　ひどくなってくると上がってくるのでしょうね。

**石井**　そういう方が多いですね。

**山内**　ただ、間質性肺炎は症候群ということで、いろいろな亜型でこの値が変わってくることもありうるのですね。

**石井**　はい。もともとKL-６の発表論文では、肺線維症だけではなくサルコイドーシスやほかの間質性肺炎とし

て過敏性肺炎などの数字も測定されています。疾患によっても、また病勢によっても数値は変動しますので、１回の測定値ではなく測定値の変化、推移を見ていただくのがいいと思います。

**山内**　この領域はほかにSP-AとかSP-Dなどのマーカーがありますが、専門医はどう使い分けされているのでしょうか。

**石井**　どちらも肺胞上皮細胞の炎症で、測定値は上昇します。急性の変化においてはKL-６よりもSP-A（サーファクタントプロテインA）、SP-D（サーファクタントプロテインD）のほうが早く高値になりやすいといわれています。KL-６とSP-A、SP-Dは、症例により異常値になるものと、ならないものがあります。異常値をみてとる項目を経過観察としてフォローしていくやり方もあります。

**山内**　保険上、三者同時測定は認められているのでしょうか。

**石井**　残念ながら保険診療上はどれか一つになります。

**山内**　非専門医にとって比較的耳慣れているKL-６をモニターするのが一つの手といえるのでしょうね。

**石井**　はい。

**山内**　さて、一般的に無症候性でたまたまCTで見つかってしまった方は特に喫煙者で多いですね。

**石井**　そうですね。

**山内**　こういった方は一度は専門医に紹介したほうがいいだろうと思いますが、どのタイミングで紹介するといいのでしょうか。

**石井**　間質性肺炎を診療している専門施設が近くにあれば、診断を疑われるとき、最初にCTで異常陰影がみられた場合には、無症候性でも一度は受診していただいて、専門医の評価も行ってもらうのがいいと思います。ただ専門施設が近くになければ、経過を見ていただきながら、先ほどのKL-６値や画像所見の変化があったときに専門医に紹介いただくのがいいと思います。

**山内**　CTは非専門医でも、少なくともひどいかひどくないかはわかりますが、胸部X線写真は意外に難しくないでしょうか。

**石井**　X線写真だけですと難しい症例もあると思いますので、そういう意味ではこのKL-６の測定が少し補助的な判断に使える検査になると思います。

**山内**　最後に、症状もないということで、経過観察とした場合ですが、急性増悪を起こすことがありますね。これに関しては患者さんにどう説明するのがよいですか。

**石井**　非常に重要なポイントで、急性増悪が一番死亡につながりやすいエピソードになります。まず高齢者であること、男性であること、また蜂巣肺（honeycomb lung）の部分がある方に関しては急性増悪を起こすリスクが高いです。そういう方が急激な症状の悪

化を認めた場合は、すぐ病院に来るようにと前もってお話ししていただくのがいいかもしれません。

**山内**　症状の悪化は、息切れとか呼吸苦ですね。

**石井**　そうですね。あと普段は起きないような熱が出たり、症状が持続する場合も来院を考えてもらったほうがいいと思います。

**山内**　風邪をひいてしまったときなどにこういったこともありうることを事前に話しておくということでしょうか。

**石井**　はい。

**山内**　どうもありがとうございました。

# IgG４関連疾患

関西医科大学香里病院病院長
**岡　崎　和　一**
（聞き手　池田志孝）

**IgG４-RDについて**

**１）60代男性、特記すべき疾患なし。数年来、血清IgG４値160～190㎎/dL（標準値５～117㎎/dL）と高めで推移しています。「2020年IgG４-RD包括診断基準」の項目２は満たしていますが、項目１に該当する臓器病変が見当たらず、したがって項目３も満たさずIgG４-RDとはいえません。このようなケースに考えられる病態と、今後の検査、経過の注意点についてご教示ください（IgG４/IgG比：0.13～0.15）。**

**２）一方でこのケースでは非特異的なIgEが590～640mEq/dL、好酸球数540～650とアレルギー疾患の関与も疑われると思いますが、IgG４-RDとの関連についてはいかがでしょうか。**

＜岡山県開業医＞

**池田**　IgG４関連疾患についての質問なのですが、そもそもどういった疾患なのでしょうか。

**岡崎**　概念としては、2011年にわが国の厚生労働省の研究班が提案して、同じ年に国際シンポジウムで国際的にも認知された新しい疾患です。わが国から発信された疾患概念として近年注目されていますが、全身のあらゆる臓器にびまん性、あるいは限局性に腫大、腫瘤、結節、もしくは管状の臓器では肥厚を呈する全身疾患という定義がされています。

臓器の組み合わせにはいろいろあり、単発の臓器の場合もありますが、共通点としては血清学的診断で血中のIgG４が高値であること。それから組織的にIgG４陽性の形質細胞とリンパ球が著明な浸潤を認めること。特徴的な線維化として花むしろ状線維化が認められること。また、閉塞性静脈炎を認めるといった病理学的な特徴を有する疾患

です。

**池田**　いろいろな臓器で見られるということですが、考え方としては以前は違う病気とみなされていたのでしょうか。

**岡崎**　そうですね。この疾患概念を歴史的にひもときますと、19世紀にヨハン・ミクリッツ先生が両側の涙腺、唾液腺の腫脹する疾患をミクリッツ病として報告されました。これが最初の報告になると思います。その後、ミクリッツ病自体はシェーグレン症候群の単なる一亜型にすぎないということになり、一度、医学の歴史から退場した疾患です。20世紀になって、1960年代に自己免疫の抗体が出るような慢性膵炎で、シェーグレン症候群などが合併しているという報告が単発的にありました。それが今はIgG４関連疾患の膵病変という認識ですが、そういったものが各臓器にぱらぱらと散発的に報告がありました。

カミング先生がその頃に全身性の多発性の硬化性疾患という概念を提唱されまして、これがおそらくは現在のIgG４関連疾患のプロトタイプと我々は考えています。

いずれにしても、もともと自己免疫性膵炎という概念は膵がんで手術した患者さんの術後組織を調べても、どこにもがん細胞がない、腫瘤を形成する慢性膵炎でした。私が医師になった当時は腫瘤形成性膵炎という、膵炎の一種として認識されていました。それがその後、IgG４の陽性の形質細胞が著しく浸潤することなどがわかって、現在はIgG４関連疾患の膵病変と位置づけられています。そういった病変が胆管炎では原発性硬化性胆管炎と、これも難病の一つである、IgG４関連の硬化性胆管炎が間違って診断されていたと考えられています。

それから、甲状腺疾患などでも橋本病という診断のもと手術された患者さんの中には、40％ぐらいがIgG４関連の慢性甲状腺炎だったり、後腹膜線維症などにしても、もちろんがんや感染症などの二次性の後腹膜線維症もあるわけですが、原因不明のいわゆる特発性の後腹膜線維症の中にはIgG４関連の後腹膜線維症がかなり混ざっていると考えられています。現在は、全身の慢性炎症性の疾患がIgG４の関連疾患のキーワードで分類されています。

特に驚くのは、例えば喘息も通常の喘息と臨床的になかなか症状では区別がつかない喘息発作があり、そういった方の気管支の壁肥厚があるタイプではIgG４関連の呼吸器病変であることが最近わかってきました。また動脈瘤などでも従来は動脈硬化に伴うものと考えられていたのですが、動脈壁の中膜、外膜に非常に強い炎症、線維化を起こすということで、動脈周囲炎のような範疇にも入ってきて動脈瘤もあることがわかってきました。

今、わが国では各臓器の関連学会では精力的に臓器のIgG４関連疾患の定義、診断基準などの検討が活発に行われているのが現状です。

**池田**　今まで見過ごされていた疾患がたくさんここに含まれるということですね。

**岡崎**　そう思います。

**池田**　質問では、60代男性、特記すべき疾患なし。数年来、血清IgG４値が高値で、包括診断基準の項目２は満たしているけれども、項目１に該当する臓器病変が見当たらないということです。このケースで考えられる病態、今後の検査をどうしたらいいのでしょうか。

**岡崎**　このIgG４関連疾患が脚光を浴びて疾患概念が広く知れ渡るようになって、IgG４が高いということをもってIgG４関連疾患ではないかと患者さんを紹介していただく機会も非常に増えているのですが、実はIgG４という抗体は非常に特殊な抗体で、まだ完全に機能的なところはわかっていません。一つはご承知のように、血中のIgGの中で比率が一番高いのはIgG１で65％ぐらいを占めます。一方、IgG４は最も少なくて、２～４％ぐらいといわれています。

抗体の性格は非常に異なっていて、特徴的なものでは補体との結合性がないこと、胎盤を通過することは以前からわかっていました。実はFC部分が抗体の立体構造でSS結合でくっついているのですが、IgG４は非常にそれが弱いということが最近の研究でわかりました。アームエクスチェンジといわれるのですが、FC部分が離れやすくて、また別の抗原を認識しているIgG４とキメラ抗体のようにまたくっつくという非常に変わった性格があることがわかってきました。

以前からIgEのカウンターパートとして、IgEの抗原がアレルギーを起こす抗原の場合、その処理にIgEが非常に関わっていることはわかっていたのですが、IgG４はこのIgEの働きを遮断するような遮断抗体ではないかといわれています。あるAというアレルゲンの抗原がある場合に、IgG４が全く抗原を認識しないIgG４と、Aというアレルゲンを認識するIgG４がそれぞれキメラ抗体を作ると、弱いながらも抗原を処理するキメラ抗体が２通りになるので、倍の抗原の処理能力ができることがわかってきました。結果的にアレルゲンの排除をしたり、あるいはFC部分でリウマチ因子のように他の変性したIgGのサブクラス抗体とFC部分とくっつき、ポリマーのような抗体になってその変性した抗体を処理する。そういった機能もあることがわかってきました。

このようにまだよくわからない抗体ですが、IgG４が増える病態というのは幾つかあります。アレルギーや喘息

## 表　改訂IgG４関連疾患包括診断基準（2020）

項目１：臨床的、画像的診断

単一*または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める（＊リンパ節が単独病変の場合は除く）。

項目２：血清学的診断

高IgG４血症（135mg/dL以上）を認める。

項目３：病理学的診断

以下の３項目中２つを満たす。

①著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認める。

②IgG４陽性形質細胞浸潤：IgG４/IgG陽性細胞比40％以上かつIgG４陽性形質細胞が10/hpfをこえる。

③特徴的な線維化とくに花筵様線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める。

項目１）＋２）＋３）を満たすもの：確診群（definite）

項目１）＋３）を満たすもの：準確診群（probable）

項目１）＋２）を満たすもの：疑診群（possible）

（注釈１）臓器別診断基準の併用

本基準で、準確診群（probable）、疑診群（possible）であっても、IgG４関連臓器別診断基準**で確定診断されたものは、IgG４関連疾患確診群（definite）と判断する。

**IgG４関連臓器別診断基準：

①自己免疫性膵炎診断基準、②IgG４関連ミクリッツ病診断基準、③IgG４関連腎症診断基準、④IgG４関連硬化性胆管炎臨床診断基準、⑤IgG４関連眼疾患診断基準、⑥IgG４関連呼吸器疾患診断基準、⑦IgG４関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準

（注釈２）除外診断

１）できうる限り組織診断を行い、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など）を鑑別することが重要である。

２）高熱、高CRP、好中球増多などを呈する場合、感染性・炎症性疾患を除外することが重要である。

（注釈３）病理学的診断

経皮・内視鏡下針生検に比べ、摘出・部分切除標本では、IgG４陽性細胞数は通常多く認められる。本疾患は共通する病理像が特徴ではあるが、数値にこだわり過ぎない総合的な評価が重要である。

（注釈４）ステロイド反応性

IgG４関連疾患は通常ステロイド治療に良好な反応性を示すが、診断的治療を積極的に推奨するものではない。一方、ステロイド治療に全く反応しない場合は診断を再考する必要がある。

でも増えますし、実は膵がんや胆管がんなどでも１割ぐらいの患者さんは非特異的に増えるということもわかっています。そういったことを考えてみますと、IgG４関連疾患におけるIgG４の意義というのはまだよくわかっていないのですが、免疫反応を抑えた結果として増えている側面はあるかと思います。

**池田**　質問の２にありますが、この症例は非特異的IgEが高値、好酸球数も高いということです。これはやはりIgG４の高値と関係しているのでしょうか。

**岡崎**　これが非常に難しくて、実はIgG４関連疾患ではIgEがよく上がりますし、好酸球も増える患者さんもいます。一方、アレルギー疾患でIgEが増えたり、好酸球が増える疾患もあります。その場合は遮断抗体的に、病態を抑えるためにIgG４が増えているのです。

IgG４関連疾患のIgG４が増えるのは結果だといわれると、それにしてはちょっと上がり過ぎではないかということで、最近は免疫系を介して疾患の病因とリンクして上がる場合と、アレルギー疾患などの病変の活動度を抑えるための結果として増える場合と、２つのIgG４が増える制御機構があるのではないかと考えられ、非常に複雑なのです。ですから、IgG４関連疾患であるIgG４というのは非常に特徴的ですけれども、疾患に特異的ではないということに注意しないといけない。IgG４が高かったら何でもIgG４関連疾患と考えがちですが、そこにはある程度注意しないといけないということです。

IgG４が今のところ病因に確実に結びついているのがわかっているのは天疱瘡です。上皮のデスモソームに対する自己抗体がIgG４であって、それは確かにデスモソームの機能を障害している病因につながっているのですが、今のところ、残念ながらIgG４関連疾患においては、IgG４が病因とダイレクトにつながっているという決定的なところはまだ見つかっていません。そういう意味であいまいなところがあり、判断が難しい抗体かと思います。

**池田**　質問の症例については、一つにはIgG４関連疾患の発生に注意しつつ、アレルギー疾患も含めてフォローアップしていくということでしょうか。

**岡崎**　ここは非常に難しくて、日本では包括診断基準（**表**）と各臓器の学会に承認された臓器別診断基準が並行して作られています。欧米ではリウマチ学会、米国とヨーロッパのリウマチ学会が作った分類基準、クラシフィケーションクライテリアというものがあり、その中ではこういうものがあればIgG４ではないというエクスクルージョンクライテリア（除外基準）があって、この中には実は好酸球が非常に多いものは除外しなさいという項目があ

ります。分類基準では１mEq中に好酸球が3,000以上あれば非常に多いのですが、それは違いますよとしています。この質問の症例などはどちらもありうるかなという感じで拝見しています。

**池田**　ありがとうございました。

# アニサキス症

東芝林間病院副院長
**川　名　憲　一**
（聞き手　池田志孝）

**アニサキス症についてご教示ください。**

＜神奈川県開業医＞

**池田**　アニサキス症についての質問ですが、まずアニサキスのライフサイクルとはどのようなものなのでしょうか。

**川名**　アニサキスは、もともと成虫が海にすんでいる哺乳類（クジラやイルカ）の胃の中に寄生しています。そこで産卵して、便とともに海中に排泄されていきます。その排泄されたものがオキアミに捕食されて、さらにオキアミがイカやサバに捕食されます。イカやサバの体内にアニサキスが第３期幼虫として感染している状態が第２中間宿主と呼ばれるものになります。その第２中間宿主がクジラやイルカに捕食され、胃の中で第４期幼虫から成虫に成長していくというのが基本的なライフサイクルです。

**池田**　人間は第２中間宿主を食べてしまって、そこの中に巻き込まれてしまうというパターンですね。

**川名**　そうですね。本来であればライフサイクルで完結するようなところを、人間が手を出して食べてしまうことにより食中毒を起こしているということになります。

**池田**　第２中間宿主の中にいるときは糸状の状態になっているのでしょうか。

**川名**　第２中間宿主の中では糸状の虫体がくるくるとらせん状になって、静かにしていることが多いかと思います。

**池田**　それを食べて腹痛とか起こるのですが、実際にアニサキスというのは胃の粘膜に食いついたりして痛みを起こすのでしょうか。

**川名**　以前は胃の粘膜にアニサキスがかみつくというか、刺入していくことによって痛みが出るという話も考え

られていたのですが、実際のところ、緩和型といわれる状況と劇症型といわれる状況がアニサキス症にはあります。１回目のアニサキス症ではあまり症状が出ない緩和型、２回目以降が症状の強い劇症型になるといわれています。

**池田**　１回目はただ入っただけで、そんなに症状がないということですか。

**川名**　基本的には１回目にはあまり症状が出ないといわれていまして、そのときにアニサキスの何かに感作してIgEが作成され、それが原因で２回目のアタックのときに劇症型、激しい痛みになると考えられています。

**池田**　ある意味アレルギー的な反応なのでしょうか。

**川名**　そのとおりで、IgEが関係する、いわゆる１型のアレルギー反応だといわれています。

**池田**　例えば内視鏡所見ではどのような所見が得られるのでしょうか。

**川名**　内視鏡所見も大きく２つに分類されまして、たまたま検診などで内視鏡を施行した際に胃の粘膜がきれいな状態のところにアニサキスが刺入しているということがあります。また腹痛症状があり内視鏡を施行する際には、胃に発赤、びらんを認め、その中心部にアニサキスが刺入しています。おそらく前者が初回の緩和型で、後者が２回目以降の劇症型にあたるものと考えられます。

**池田**　例えば加熱するとか、酢でしめるとか、そういったことはあまり症状を防ぐことにはならないのでしょうか。

**川名**　アニサキスが胃の粘膜に刺入しなければ基本的に痛みが出ません。加熱なり冷凍するなりの方法を取ればアニサキスが死にますので、アニサキス症というものは基本的には発症しません。しかし、アニサキスが分泌する蛋白質やアニサキス自体を構成する蛋白質自体がアレルゲンになるため、いわゆる食物アレルギーと同じ機序でアニサキスが死んでいてもアレルギー症状が出る可能性があります。

**池田**　逆にいうと、どこのイカとかサバを食べたらいいかということになるのですが、海洋哺乳類はどこでもいますよね。

**川名**　日本は特に島国ですので、周りにたくさんいますね。

**池田**　ということは、その哺乳類がいる場所のものはアニサキスがついているかもしれない、ということですよね。

**川名**　日本近海にいるアジとかサバとかイカとか、そのようなものには基本的にはアニサキスがいると思っていたほうがいいかと思います。

**池田**　患者さんの中にはどうしてもそういったものを食べたいという方もいると思うのですが、何か調理をするうえでのポイントはあるのでしょうか。

**川名**　基本的にはアニサキスは内臓

に寄生していることが多いので、まず内臓を取り除くのと、あとその周辺の筋肉に刺入している場合があるので、その周辺の筋肉、身の部分を切除していただければ基本的には安全と考えられます。

**池田**　例えばサバですと、おなか側は切り取ってしまって、背中側だけ食べるとか。

**川名**　そうすると基本的には安全かと思います。あとは丁寧に見ながら、アニサキスを確認しながら調理していただければと思います。

**池田**　見えるのですか。

**川名**　基本的には見えますが、かなり見えにくいです。アニサキスを発見するものも実はありまして、紫外線を使ったUVライトを使うと多少見えやすくなります。しかし、アニサキスの種類によっては紫外線により発光しないものがいるようなのです。

**池田**　アニサキスは何種類もあるのですか。

**川名**　わかっているだけで今９種類ほどいるようです。

**池田**　先ほどの分泌あるいは排泄蛋白と、そのものの蛋白質、いわゆるアレルゲンですが、これは何種類ぐらいあるのでしょうか。

**川名**　2020年の段階でアニサキスアレルギーのアレルゲンになるといわれているものは16種類報告されています。

**池田**　どれに感作されるとか反応するとか、個人差がありますよね。

**川名**　おっしゃるとおりで、どれに感作するかと、あとはいろいろな種類に感作した場合、感作したからといっても、アレルギー反応ですので、人によって強く出る場合とあまり強く出ない場合と、いろいろなことが考えられるかと思います。

**池田**　一番安全なのは、一度発症してしまった後は、その辺の魚は食べないか、よっぽど注意深くアニサキスを取って食べるか、そのようなことになりますか。

**川名**　そうすると一番安全なのですが、日本人は生で魚を食べる文化があるのでなかなか難しいと思います。外来でアニサキス症だと思われる患者さんがときどきいますが、中には「今回で５回目だよ」とおっしゃる患者さんも普通にいますので、注意していてもそうなってしまうようですね。

**池田**　そういうものなのですね。もう一つの考え方として、例えばある一定期間、例えば何年も魚を食べるのを我慢して、その後食べたらどうなるか、そういった経験はありますか。

**川名**　実はIgEの抗体価をアニサキスは測れるのです。この抗体価が年を経るごとにだんだん下がってくるというデータもあるようで、そうした場合に食べても大丈夫ではないかという方がいるのです。ただ、IgEは１型アレルギー反応ですので、抗体価が低いか

らといってアレルギー反応が出ないとも断言できないですし、なかなかそこは難しいところだと思います。

**池田**　最近はアレルギーを食べて治そうというのがあるのですが、我慢して、あまり症状が強くない人がどんどん食べてしまって治るという、そのようなことはあるのですか。

**川名**　IgEが高いからといってアニサキス自体が胃に刺入しなければ大丈夫だと思いますので、アニサキスを口から入れないということだけを本当に注意していただければ基本的には大丈夫かと思います。

**池田**　変性させる、加熱したりしてよく取り除いて刺入させないことも、少しは意味があるのでしょうか。

**川名**　そこが一番大事なところかと思います。人間の胃の中にアニサキスを入れないことが一番大事だと思いますので、そこは十分注意していただけばいいのですが、なかなかうまくいかないところですね。

**池田**　例えば海外でも魚を食べますが、ほとんど生の状態はないですよね。

**川名**　そうですね。スペインやオランダではあるようですが、なかなか生の魚を食べる文化というのはないみたいですね。

**池田**　でも、アニサキス症はあるのですか。

**川名**　ありますね。世界で初めて報告されたのがオランダの発表でして、日本で発表されたのは1965年が初めと文献上はなっています。

**池田**　ほかの国もあるのですね。

**川名**　あるにはありますが、圧倒的に日本が多いようです。

**池田**　生で食べて、生きているアニサキスが胃に来て刺入することがアレルギー反応の引き金になりやすいということでしょうか。

**川名**　アレルゲンに接する機会が日本人は多いですので、やはりそこが一番問題ではないかと思います。

**池田**　海外でもあるものだということを知らなかったので、ちょっとびっくりしました。ありがとうございました。

# 新型コロナウイルスワクチンで産生される抗体

東京大学医科学研究所・感染免疫部門・ワクチン科学分野・教授
**石　井　　健**
（聞き手　山内俊一）

**新型コロナウイルスの抗体についてご教示ください。**
**・変異株（Δ、β、α、γ）による違いがあるのか**
**・感染を防ぐ値はあるのか**
**・SARS-COVID-２スパイクとSARS-COVID-2Total抗体の違い**

＜埼玉県開業医＞

**山内**　石井先生、まず、COVID-19に罹患した患者さんに出てくる抗体と、ワクチンを接種した方に出てくる抗体、この２つの差異についてうかがいたいと思います。

**石井**　感染とワクチン、特にワクチンは感染のまねをするということで、よく似た抗体が出てくるとお考えの方もいるのですが、ウイルスはたくさんの蛋白に囲まれていて、感染した後はそのたくさんのウイルス蛋白に対して抗体ができます。もちろん、スパイク蛋白という大事な蛋白に対する抗体もできますが、多くの抗体ができますので、変異が起きても、そういった違う抗体でブロックできることから、感染した人は非常に次の感染をしにくくなっているというのが一般的な考え方です。

一方、特に今回のワクチンはウイルスの穴の外の突起に対する抗体を作るためのワクチンですので、その突起に対する抗体しかできません。なので、ウイルスのほかの蛋白に対する抗体はできず、本来であると感染より弱いといわれています。一方でスパイク蛋白はウイルスのアキレス腱といいますか、そこをつかんで止めておけばウイルスは感染できないため、スパイク蛋白に対する抗体だけでもしっかり感染を防げることがわかっています。なので、２つとも感染を防ぐ抗体ができるのですが、変異が起きたような場合には、たくさんの違う部位に抗体ができる、

感染による抗体のほうが、広がりが大きいと考えています。

**山内**　これに関連すると思いますが、COVIDにすでに罹患した方にワクチンを打つことで、さらに感染を防ぐ力が強くなると考えてよいのでしょうか。

**石井**　感染を経験された方がその後、特にファイザーやモデルナといったmRNAワクチンを２回打つと、非常に強い免疫が誘導できることが知られています。先ほど申し上げましたが、一度感染をすると次の感染はしにくくなっているのですが、抗体もできないような軽症の場合はそれが成り立たない場合があります。２回のワクチンを打っていただくことで、英語ではsuper immunityといって非常に強い免疫ができることが知られています。

**山内**　ウイルス感染後にワクチンを打つタイミングに関しては多少議論があるようですが、まだこれは確定していないと考えてよいですか。

**石井**　残念ながら定説はありません。基本的に感染後のワクチンですので、皆さん覚えていると思いますが、２回目のワクチンで副反応が強かったように、１回目、２回目とも副反応は感染していない方よりも強いといわれています。ただ、私もよく言うのですけれども、それは非常に強い免疫が起きている証拠でもありますので、もちろん我慢できない程度では困りますが、許容の範囲内でその副反応について自身で今、強い免疫が起きていると理解していただければと思います。それは３カ月後、６カ月後、どちらがいいのかに関してはまだ定説がありませんが、チャンスがあるならば打ったほうがいいと考えています。

**山内**　デルタ、オミクロンといった変異株で違いがあるのかという質問ですが、いかがでしょうか。

**石井**　アルファ株からデルタ株までの変異の数とオミクロン株に至ってはスパイク抗原という大事な蛋白に30以上の変異があります。今まで既存の抗体薬やワクチンで誘導された抗体に対して結合能が下がっていますので、ウイルスが増殖しやすく、有効率、つまり感染を防御する有効率は下がるというデータがたくさん出ています。一方でいいニュースなのは、重症化や死亡率に関しては弱いということで、T細胞を作るための細胞性免疫やその他、変異で低くなっていない抗体がしっかり効いているのだろうと考えています。

**山内**　この場合、変異性が増すごとに病原性が落ちていくということは考えられているのでしょうか。

**石井**　もちろん、楽観的に病原性が低いので全く心配しなくていいというメッセージには取っていただきたくないのですが、今まで200年、ウイルスのパンデミックの歴史上、最初は非常に強い病原性があったウイルスでも、だんだんと感染力は上がるけれども病

原性が下がるという事実が知られています。これはどのウイルスもそうですので、今回のウイルスだけが特別だとは考えていません。オミクロン株は非常に感染力が強いといわれていますが、おそらく致死率であるとか入院するような重症化率は下がってくると予想しています。

**山内**　次は感染を防ぐ値について、どのぐらい抗体価が高いと感染を防げるかという質問です。中和抗体がらみかと思いますが、これはいかがでしょうか。

**石井**　これは臨床医からよくお聞きするのですが、抗体検査に患者さんの検体を出して、抗体価が幾つだから、あなたは感染しにくいとか、しやすいとか、もう一回ワクチンを打ったほうがいいとか、そういうアドバイスをしてほしい、もしくはしてあげたいというリクエストが多いのです。残念ながら現在の技術では中和抗体価は測る場所によって微妙に違いますし、抗体価も、いわゆる中和抗体でない限りはブロックできる抗体価と反応しませんので、抗体価が高くても感染する人もいるし、抗体価が低くても感染しない人はいるということになります。感染を防ぐ値というショートアンサーはノーになります。

ただ、mRNAワクチンを２回打ちますと非常に強い細胞性免疫ができます。２回目を打った後に数週間後をピークに抗体価は非常に高くなって、その後下がりますが、これは歴史上のどのワクチンでも起こる通常の免疫反応ですので、こうしたことは全く問題ありません。抗体価が落ちた後、しばらくずっと、メモリーB細胞とか、プラズマ細胞といって一生続く抗体産生細胞が生きています。ワクチンを打った方はいくら感染が起きてウイルスが増えても、感染していないときとは比較にならない速さできちんとした抗体をT細胞の協力のもとに作ります。こういうことを患者さんに細かく説明する必要はないと思いますが、抗体価の上がった下がったに一喜一憂することなく、２回免疫していれば基本的にひどくなることはないですよと返してあげればいいと思います。

**山内**　一般論としては２回ワクチン接種をしていると重症化は非常に高率で防げるということですが、これは３回目をそんなに急がなくてもいいと考えてよいのでしょうか。

**石井**　そうですね。今はまだワクチンの接種事業の渦中かもしれませんが、私としては自身に基礎疾患があったり、糖尿病や心血管障害、90歳以上の超高齢者、もしくは老健施設の担当者の方などは、やはり３回目接種をもちろん推奨します。医療関係者もそうです。ただ、通常一般の方々にはそれほど急がなくていいということです。我々、日本ワクチン学会も理事全員の合意の

もと、３回目接種はそれほど、全員には推奨される必要はないという見解を出していますのでご安心ください。

**山内**　最後の質問ですが、SARS-COVID-２スパイク、これは中和抗体のことでしょうが、Total抗体との違いについて、お聞かせください。

**石井**　先ほどから話題になっていますが、スパイク蛋白はウイルスの表面の突起の部分の蛋白です。mRNAワクチンはそのスパイクの蛋白の設計図であるmRNAを２回接種している。なので、スパイク蛋白に対する非常に強い抗体ができているのです。SARS-COVID-2Total抗体とおっしゃいましたが、ウイルスはスパイク蛋白以外にたくさんの蛋白がありますので、Totalというのはそのいろいろな種類に対する抗体ができている状態をいいます。すなわち、感染後の方が体に作る抗体はそういった言い方をしてもいいと思います。その違いは、スパイク蛋白に対する抗体だけではないので、蛋白が変異したようなウイルスでも、ほかの抗体がブロックできるというようなチャンスはある。

一方、スパイク蛋白のみのmRNAワクチンの場合は、そのスパイク蛋白に対する変異が起きた場合に少しその抗体の威力が下がる。ただ、一方でmRNAワクチンは、今度は感染力の強い細胞性免疫やB細胞のメモリ、免疫記憶を誘導していますので、私はどちらかの優劣は今のところつけがたいと申し上げたいと思います。

**山内**　ありがとうございました。

# アトピー性皮膚炎の外用剤

帝京大学医学部皮膚科学講座准教授
**鎌　田　昌　洋**
（聞き手　池田志孝）

**アトピー性皮膚炎の外用剤（タクロリムス・デルゴシチニブなど）についてご教示ください。**

＜北海道開業医＞

**池田**　アトピー性皮膚炎の治療薬、特に外用薬について、ステロイド以外の軟膏が幾つか出てきたという質問が来ています。まず、ステロイドも含めてアトピー性皮膚炎治療の外用薬の位置づけを教えてください。

**鎌田**　アトピー性皮膚炎は、かゆみを伴い、繰り返す湿疹病変を特徴とする慢性炎症性疾患で、長期にわたりQOLを障害します。そのため継続した治療が必要となります。治療については、スキンケア、悪化因子の検索と対策、そして薬物療法に分けられますが、薬物療法の中でも外用療法は最も基本的な治療法であり、全身療法を行う場合でも併用されます。

治療を大きく２つに分けると、皮膚が悪化した状態の寛解導入と、皮膚が良くなった後、それを維持する寛解維持に分けることができます。寛解導入時は十分な強さの薬剤、例えば部位や年齢によりますが、成人の体幹、四肢ではvery strongからstrongestクラスのステロイド外用剤を使います。一方で寛解維持には急性増悪、いわゆるフレアを防ぎ、良い状態を維持するために、保湿剤などに加え、必要に応じて抗炎症外用剤を用いたプロアクティブ療法を行います。長期に外用することを考えると、安全性がより重視されます。

ステロイド外用剤では長期外用により皮膚の菲薄化や毛細血管拡張、顔面では酒さ様皮膚炎などが起こりうるため、長期の外用は勧められません。ステロイド外用剤でプロアクティブ療法をする際は週２回の外用で行うこともあります。長期外用の安全性という面

からはタクロリムス軟膏やデルゴシチニブ軟膏は長期外用においても副作用が少なく、プロアクティブ療法に適していると考えられます。

**池田**　例えば、特に顔面など、急性期はある程度の強さのステロイドを使って、落ち着いてきたらタクロリムスとかデルゴシチニブに替えていく、そういうこともあるのでしょうか。

**鎌田**　もちろんありますし、繰り返すような皮疹に関してはプロアクティブ療法としてステロイドからタクロリムス軟膏やデルゴシチニブ軟膏に替えるというのはよく行います。

**池田**　プロアクティブというと、皮疹がないところ、あるいは軽いところで悪化しないようにつけるということなので、患者さんたちはステロイドを嫌がりますよね。

**鎌田**　そうですね。ステロイドというと長期の使用による副作用というものが全面的に報道されたりとか、昔のそういった影響があるので、どうしてもステロイド忌避になっている患者さんもいます。そういった患者さんには短期では問題になる副作用はほとんどないことと、十分な強さのものを使う必要があることを説明します。そのうえで、長期の視点で見たときに、ステロイドの外用量の総量を減らすという面でも、プロアクティブ療法でタクロリムス軟膏やデルゴシチニブ軟膏などを上手に使っていくことが良いのではないかと思います。

**池田**　そこで、タクロリムス軟膏というのはどんな軟膏なのでしょうか。

**鎌田**　タクロリムス軟膏は、カルシニューリン阻害薬で、主にT細胞受容体シグナルを阻害しますが、有効性としてはだいたいステロイド外用剤のstrongクラス、例えばベタメタゾン吉草酸エステル軟膏などと同程度の効果が期待できることが報告されています。安全性はほかの抗炎症外用剤と同様に、もちろん感染症のある、ざ瘡や伝染性膿痂疹などには外用しないという注意が必要ですが、ステロイド外用剤の長期使用で見られるような皮膚の菲薄化や、毛細血管拡張などは見られずに、長期の外用に向いているといえます。

あと、寛解期においてはステロイド外用剤に比べてタクロリムス軟膏のほうが経表皮水分蒸散量（TEWL）、つまり皮膚から水分が逃げていく量が低下します。水分が逃げていかないほうがいいので、TEWLは上昇しないほうがいいのですが、タクロリムス軟膏はそのTEWLの上昇が見られない。あとは天然保湿因子の低下も見られないことが報告されています。一方、寛解期の皮膚バリア機能において、ステロイドはTEWLの上昇や、天然保湿因子の低下が見られますので、ステロイドに比べてタクロリムス軟膏のほうが寛解期の皮膚バリア機能維持には優れている可能性が示唆されています。

長期外用が可能ということですので、頸部の湿疹の繰り返しによってできる色素沈着、頸部がちょっと黒くなっている、dirty neckといわれる病変にも、長期、具体的には数カ月単位で外用することで幾らか改善が期待できるという報告もあります。

また、眼囲の皮疹においても、日本皮膚科学会のみならず、海外の皮膚科学会でもタクロリムス軟膏の使用が推奨されています。ステロイド外用剤の場合はどうしても緑内障のリスクの上昇が懸念されますので、ステロイド外用剤の使用は短期にとどめて、長期外用になってしまうような場合はタクロリムス軟膏をお勧めします。

難点といえば、外用開始時に刺激感があることです。投与開始当日からだいたい１週間程度、ほてりやかゆみなどの刺激を、塗ってすぐ、15分ぐらいからだいたい２時間ぐらい感じることがあります。顔面は刺激を感じやすい一方で体幹、四肢のほうは感じない人も結構います。しかし、いずれの部位においても、もちろん外用開始時には十分な説明をする必要があります。例えば入浴直後は避けていただくとか、小範囲から始めるなど、あらかじめきちんと伝えておくことが必要になります。

ステロイドの外用の上からタクロリムス軟膏を重層塗布することで皮膚温度上昇が抑えられたというデータもありますので、３～４日ぐらい併用していただくと刺激感があまり感じられなくなって、患者さんもタクロリムス軟膏を嫌がらず使えるかもしれません。刺激感が強いようでしたら、成人患者さんにおいてもタクロリムス軟膏小児用を試すのも手です。

タクロリムスは分子量が大きいという特徴からバリア機能が破綻した部位のみに経皮吸収されやすい一方で、バリア機能がしっかりとしているところは吸収率が低いことが知られています。そのため、もちろん１回５g、１日10gという使用制限はありますが、維持期に広範囲に外用しても、経皮吸収がそこまで問題になることはほとんどありません。また、皮疹の悪化しているところに外用すると、どうしても経皮吸収が高いために刺激感も出やすい傾向がありますので、皮疹に塗る場合はステロイド外用などで炎症が比較的落ち着いた部位、またはプロアクティブ療法として使用するのがいいと考えられます。

**池田**　次にデルゴシチニブ軟膏について特徴等を教えていただけますか。

**鎌田**　デルゴシチニブ軟膏はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬です。機序の詳しい話は省きますが、一部のサイトカインシグナル伝達をブロックすることによってアトピー性皮膚炎に対して効果が得られると考えていただければと思います。有効性についての臨床試

験の結果を見る限り、タクロリムス軟膏と同程度の効果を期待できます。また、臨床試験の結果から４週以降32週ぐらいまでは徐々にEASI50とかEASI75の達成率が増えていて、一部の患者さんにおいては効果発現が遅いのですが、長期に外用すると改善することもあります。

プロアクティブ療法に関しては、まだエビデンスはありません。皮疹に対してという条件付きになりますが、長期、52週まで外用してもステロイド外用剤で見られるような副作用は報告されていません。長期外用についても安全性が高い印象を受けますが、プロアクティブ療法におけるエビデンスは現在なく、今後の報告が期待されます。分子量が小さく、経皮吸収が心配されますが、使用制限内では大きな問題はないと考えられています。ただ、長期に１日10gを使い続けたらどうなるかのデータはないので、全身に塗るというよりは、やはり再燃を起こしやすいところに絞ってプロアクティブ療法として外用したいですね。あとは、軽度から中等度で範囲がさほど広くない場合には初期から外用を検討してもいいかもしれません。皮膚のバリア機能回復についての報告もありますので、プロアクティブ療法として優れている可能性があります。

**池田**　ご紹介していただいた２つの外用薬、それぞれの特徴を踏まえてどのように使い分けるかという質問についてはいかがでしょうか。

**鎌田**　寛解導入時はやはりしっかりとした強さの薬剤を使用する必要がありますので、もちろんステロイド外用剤を短期間に使うというのが良いと思います。寛解維持期には長期外用の安全性からタクロリムス軟膏を検討するのもいいと思いますし、先ほどお伝えしたように、デルゴシチニブ軟膏に関してはプロアクティブ療法のエビデンスはまだないのですが、そのような使用法も可能性としては臨床試験のプロファイルから見ても期待できると思います。例えばデュピクセントなどの全身療法の併用にも適していると思います。

質問にあった両者の異なる特徴から使い分けを考えると、タクロリムス軟膏は分子量が大きくて、皮膚バリアが壊れたところのみで経皮吸収が良くなる。一方で皮膚バリア機能が正常なところは経皮吸収が少ない、そういった特徴が良いところだと思います。悪いところのみに薬物が入っていって効いてくれるというイメージです。ですので、体幹とか四肢とか、広範囲にプロアクティブ療法が必要な患者さんにはタクロリムス軟膏の使用が向いていると思います。

一方で欠点としては刺激感が挙げられます。刺激感が気になる患者さんもいます。特に顔面などは刺激をどうし

ても感じやすいので、最初からデルゴシチニブ軟膏を試すのもいいかもしれません。また、軽度の皮疹の再燃であれば、デルゴシチニブ軟膏を試してみてもいいと思います。あと、dirty neckや眼囲の皮疹に関してはタクロリムス軟膏では過去の報告もありますので、検討に値すると思います。残念ながらデルゴシチニブ軟膏に関してはこういったエビデンス、報告はまだないのですが、機序的に考えても試してみる価値は十分あると思います。ただ、もちろん私が今お話ししていることはエビデンスや報告がないことですので、今後にその報告の蓄積というものが期待されます。

タクロリムス軟膏とデルゴシチニブ軟膏は作用機序も異なりますので、いずれかの有効性が乏しい場合や、またプロアクティブ療法をしているにもかかわらず効果がない場合は、もう一方の薬剤を試してみるのもいいかと思います。

**池田**　タクロリムス軟膏に関しては発売からだいぶ時間もたっていますし、使用経験も含めてエビデンスが蓄積されているけれども、今後またデルゴシチニブ軟膏のエビデンスが集積されると使い方も広がっていくということでしょうか。

**鎌田**　おっしゃるとおりだと思います。

**池田**　どうもありがとうございました。

# 乳幼児の肥満と漢方薬

国立病院機構岡山医療センター院長
**久　保　俊　英**
（聞き手　池脇克則）

**乳幼児の肥満に対する漢方薬の内服、特に防風通聖散の効果についてご教示ください。**

＜大分県開業医＞

**池脇**　久保先生、小児の肥満に対して漢方、特に防風通聖散の効果についての質問をいただきました。

ただ、小児に薬というのはおそらく最後の手段ですので、一般的な小児の肥満への対処を、広い範囲でいただくようにお願いしたいと思います。

まず、最近の小児の肥満はどういう状況なのでしょうか。

**久保**　はい。実は、1970年頃から2000年頃にかけて子どもの肥満は３倍ぐらいまで増えていたのです。ところが、ここ最近については世界的に見ても肥満児の出現率はプラトーになっているか、日本では少し減ってきているような状況です。

**池脇**　その理由には何が考えられるのでしょうか。

**久保**　一つは肥満のことが10年、20年ぐらい前からかなり警鐘を鳴らされていて、文部科学省なども含めていろいろ啓発なり、肥満減少のための取り組みが行われてきた成果が出てきたといわれています。日本だけではなく、外国も同様でいろいろな取り組みをしています。そういった影響でどんどん増えていた状況から今は落ち着いている状況になっています。

**池脇**　いわゆる成人の肥満は、食べ過ぎや運動不足が原因だと思うのですが、小児の肥満も基本的には同じような原因なのでしょうか。

**久保**　おっしゃるとおりです。子どもでも、ほとんどが食べた分だけ動かないことによるエネルギーの蓄積が原因で、９割近くが成人と同じ、いわゆる原発性肥満だろうと思います。

**池脇**　そうはいっても、大人と違っ

て子どもの場合には、それぞれの性格や家庭の環境、食事の影響や周りの環境など、単純にこれというのではなく、ケースによって様々なような気がしますが、どうでしょう。

**久保**　おっしゃるとおりで、昔は単純性肥満と呼ばれていたのが原発性となったのは、原因が単純ではないということです。やはり遺伝的な素因もある程度ありますし、要するに家族性の肥満といいますか、家庭環境、生活環境もあります。原因は個々によって全然違います。

**池脇**　小児といっても、乳児から思春期あたりも含むとすると、乳児の肥満と幼児の肥満、あるいは思春期の肥満の状況はちょっと違うような気がしますが、どうでしょうか。

**久保**　乳幼児期の肥満が健康被害を起こすことはあまりないのですが、思春期ぐらいになってくると、それに伴う健康被害、いわゆる肥満症などを生じてくるケースが多いだろうと思います。

**池脇**　どの時期に肥満になるかは別にしても、ある時期に肥満になり、それが持ち越されることで成人肥満につながり、最終的にいろいろな合併症を起こすという意味からすると、やはり早い時期であっても必要に応じて介入する、そういう考えでよいのでしょうか。

**久保**　おっしゃるとおりで、現在はトラッキングというのが非常に問題になっています。本当はもっと早くてもいいのでしょうが、いきなりは無理なので、３歳ぐらいの幼児健診で引っかけて、幼児期から予防的なものを進めていこうという流れになっています。

**池脇**　肥満症に定義はあるのでしょうか。

**久保**　肥満症は健康障害と関連して医学的に減量したほうがいいというものであって、必ずしも肥満の程度が強いから肥満症というわけではありません。

もちろん肥満児で、そこに例えば高血圧なり脂質異常症などのファクターが加わった場合に肥満症といいます。ただ、子どもの場合にはけっこう太っていても元気な肥満の子がそれなりの人数いますので、肥満症と肥満は必ずしもイコールではなく、その辺の区別は必要だろうと思います。

**池脇**　小児科でも久保先生のように専門的に小児肥満の治療をされているところに来るお子さんに対して、どのような治療、介入をされているのでしょうか。

**久保**　基本的に子どもの肥満の治療は一に食事療法、それから運動療法、最近では行動療法を加えていますが、食事療法は本人だけではなかなか無理なので、親御さんの教育からまず始めることになります。もちろん、ある程度大きい子になってきますと、食事指

導も本人にわかるように説明するようにしています。

**池脇**　なかなか小さい子に食事を制限するのは難しそうな気がするのですが、むしろ保護者にきちんと教育をして適正な食事をするのが重要なのでしょうか。

**久保**　もちろんそうです。食事を制限する前に、まず食生活を正しくすることです。よく言われているのは早寝早起き朝ごはんで、３食をきちんと取る。夕食を早く取る。夕食の後、夜食を取らない。親御さんの晩酌と一緒に食べない。そのように食生活のパターンを是正して、次はおやつに適当なお菓子ではなくて、ある程度カロリーを考えたものを与えるようにします。小さい子に対してはそういった基本的なところからやります。どちらにしても、小さいお子さんには親御さんがその辺を考えてやるようにします。親が自分たちの生活習慣を改めていくことがまず第一だろうと考えています。

**池脇**　確かにそうですね。家の中で子どもだけ食事に気を使って、親は今までどおりというわけにいかないですから、むしろ家族ぐるみで一緒に進めることによって、子どもさんも続けることができるのですね。

**久保**　はい、そうです。

**池脇**　運動療法とおっしゃいましたが、これはどのような効果を期待して、どのようにして進めているのでしょうか。

**久保**　肥満のお子さんはもともと運動が嫌いな子が多いと思いますから、そこにいきなり運動しなさいといってもなかなかできない。これは笑い話にしてはいけないのですが、時々、親御さんが「運動させます」と、空手教室とか柔道教室につれて行く。もともと運動が苦手ですから動きもよくない。いきなりやって骨折して、かえって肥満が悪化したとか、そんなことも起こるのです。ですから、最初は肥満児の運動特性をよく理解して、危険性に留意しながら、ちょっとずつ、その子ができる範囲で、楽しい範囲から進めていくようにしています。

うまく乗ってきたら１日１時間ぐらい、心拍数が120～140ぐらいの、いわゆる有酸素運動をやっていきますが、それでも運動が嫌いな子はいます。そういったお子さんには例えば食事が済んだら片付けを手伝ってもらうとか、あるいはテレビなどを見ているときでも座って壁にもたれながら見たりしていますので、そういったときはもたれるのをやめさせたり、日頃の生活の中で体をしっかり動かすように、しつけの一環として動かすようにしましょうという話をしています。

**池脇**　運動だけではなくて、日常生活で動くようにという指導を先生はされていて、最後に行動療法とおっしゃいましたが、具体的にはどんな療法な

のでしょう。

**久保**　少し大きい子には、まずどのくらいの体重にしようという目標を設定します。それから運動など、自分でどういうものをやるかを選ばせます。

もう一つは、最近よく言われているセルフモニタリング、これは成人でも言われていると思いますが、体重測定を記録するのです。単純そうに見えて、これはけっこう効果があります。数字がわかるようになってきますと、毎日の体重をカレンダーに書いていくだけでもけっこう効果があります。あるいは、歩数計を持たせて、その歩数を毎日記録するとか、そういったことも効果があります。

あとは、専門用語になりますが、オペラント強化といいまして、とにかく褒めることです。達成できたら褒める。場合によってはご褒美をあげる。ただ、そのご褒美は決して食べ物であってはいけません。

あとは、先ほども保護者が食事を気をつけないといけないと言いましたが、とにかく家にジュースとかアイスクリームをなるべく置かないように指導します。それから食事のときも個人のお皿にして、盛り皿にしないというのもありますし、食べ物はなるべく大きく切って、飲み込めないようにするとか、少し固いものを材料にするとか、いろいろ工夫してもらいます。

**池脇**　いろいろな工夫があるようですが、最後に質問にある漢方、特に防風通聖散ですが、これはどのように使われているのでしょう。

**久保**　漢方薬は苦いのでなかなか幼児期のお子さんには使えないのですが、小児の治療で薬物療法は原則として行いません。しかし日本でもアメリカでもそうなのですが、発達障害のあるお子さんのような場合は、どうしても目標設定など、先ほどのようなことができないことがあり、そういったケースで漢方薬を使うことはあります。実際に防風通聖散をのんで少し改善する方もいますが、私は今まで十数人やりましたけれども、劇的に効いたという人は１例か２例ぐらいです。

防風通聖散の効果として、便秘の人は便が少し軟らかくなることもありますが、一般には褐色細胞を活性化してエネルギー消費を増すといわれています。ただ、漢方薬で苦いので、なかなかのめる方は限られてしまいます。錠剤もありますが、成人だと１日27錠、適応外ですが小児でも12錠とか18錠をのむとなると、なかなか使いにくいのですが、運動療法や食事療法などの一般的な療法が使えないケースには用いることもあります。

**池脇**　基本的には小児の場合にはまず薬物以外で対処して、どうしてもというときには、こういった漢方を補助的に使うということでよいでしょうか。

**久保**　原則はそういうことだろうと

思います。皆さんもそうされていると思います。

**池脇**　どうもありがとうございました。

# 乳児の先天性内斜視の手術適応

国立成育医療研究センター眼科診療部長
**仁　科　幸　子**
（聞き手　池脇克則）

**乳児の先天性内斜視の手術適応についてご教示ください。**

**現在11カ月の男児。生後４カ月健診では斜視と判断されませんでした（ペンライトで正中反射あり）が、生後５カ月時の視診で右内斜視があり、眼科紹介となり、先天性両内斜視と診断され経過観察されています。生後11カ月で明らかな内斜視とわかりますが、整容的な理由のみでは手術適応にはならないのでしょうか。**

＜大分県開業医＞

**池脇**　仁科先生、乳児の斜視の質問をいただきました。斜視は約２％のお子さんに見られ、意外と多いのですね。

**仁科**　そのとおりです。いろいろなタイプの内斜視を全部合わせると、学校に入るまでにだいたい２％ぐらいのお子さんに斜視が起こるといわれているので、決してまれな病気ではないですし、小児科医も見かける比率は高いのではないかと思っています。

**池脇**　赤ん坊から子どもの間に発達する中で、片方の目の位置がずれていると、我々が普通に見ている立体の視覚というのでしょうか、そういったものが阻害されるのですよね。

**仁科**　そのとおりです。目の機能は生まれたての頃は全く発達していないので、そこから学校に入るぐらいまでの間に、視力もそうですが、両目で立体的に物を見る機能も育つわけです。ここが感受性の高い時期なのでその間にずっと斜視が起こってしまうと、発達しなくなってしまって、生涯、立体視できなくなることが心配されます。

**池脇**　斜視といっても場合によっては早急な対処が必要な斜視もあるのですね。質問のお子さんのように乳児の比較的早期の内斜視というのは、先天性といってよいのでしょうか。

**仁科**　一般的には生まれた直後に内

斜視になっている赤ちゃんはいないので、今は先天性というよりも乳児内斜視という言葉を一般的に使っています。非常にありがたいことに、この医師は内斜視があってすぐに眼科に紹介しています。私どもが扱っている病気の中には、普通の内斜視ではなくて、片目に白内障や緑内障、網膜芽細胞腫など、すぐに対応しなければいけない目や脳の病気でこの時期に内斜視になることもあります。片目の内斜視だったらすぐに眼科に紹介していただきたいと、いつも小児科医に申し上げているので、この時点で紹介していただいたのは非常に助かります。

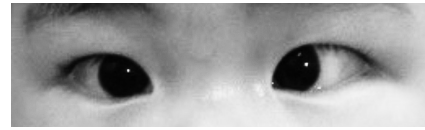
**池脇**　確かにこの質問の医師は本当に的確に迅速に眼科に紹介していますね。その医師の診立ては右の内斜視、眼科医は両内斜視、これはどう理解したらよいのでしょう。

**仁科**　最初は右眼だけが内斜視だったのですが、眼科医の診立てでは右眼が内斜視になったり、左眼が内斜視になっていたり、交互になっているという判断でしょう。片方だけの内斜視でないと、片目の弱視や目の病気は疑いにくいです。眼底も含めて全部、眼科医が診ていると思うのですが、そうすると通常の乳児内斜視で、左右眼とも固視できている状況ではないかと思います。

**池脇**　このお子さんの場合には眼科医の判断で手術等はしないで経過を見ています。経過を見るということは、場合によっては斜視が改善することを見込んでいるのか。一般的には見込めるのでしょうか。

**生後８カ月　乳児内斜視**

A　手術治療前



B　手術治療後

**仁科**　本当に軽い内斜視だと自然治癒もあるのですが、明らかな斜視とわかるという記載があります。はっきり角度の大きい内斜視だと通常、自然治癒はしません。斜視のタイプにもよるのですが、遠視が強い場合は眼鏡、そうでない場合はプリズムという光学的な治療や手術をして、なるべく早く目の位置をまっすぐにそろえてあげるのが通常推奨される治療です。

**池脇**　先ほど先生が言われた、子どもが発達してきちんと立体で見られる両眼視の機能というのも、タイミングよく回復してあげないとそれが育たないということからすると、そんなに猶予がないのですか。

**仁科**　そのとおりです。眼科医の診

立てで何かほかに懸念すべき状況なのかもしれませんが、通常の乳児の内斜視だと発症する時期が早いものですから、それだけ感受性が高く、３カ月以上、内斜視のまま放置しておくのは立体視取得が困難になるといわれています。できればそうなる前になるべく早く、何らかの治療で目の位置をまっすぐにしてあげることが重要だと一般的には考えられています。

**池脇**　先生のところでは年間200～300例の斜視の手術をやっておられるので、非常にそのお言葉は重いのですが、実際に手術ということになると、具体的にはどのような手術なのでしょう。

**仁科**　目の周りには外眼筋といって目の位置や動きをつかさどっている筋肉が６本ありますが、そのうち内直筋といって内側に引っ張って動かす筋肉があります。その内直筋を後ろにずらす、つけかえて弱化する手術を両眼するのが国際的な標準の治療法です。その治療法をするには全身麻酔が必要ですが、比較的安全な手術方法ですので、体に問題がなければちゅうちょなく受けていただけるのではないかと思います。

**池脇**　例えば内斜視の原因にはいろいろあって、不明と書いてあるものが多いですが、手術のアプローチというか、ターゲットはだいたい同じなのですか。

**仁科**　斜視の原因が様々で、そもそも内直筋が原因ではないのですが、目の位置をまっすぐにするために末端部の内直筋を後ろにずらす手術が乳児では一般的だと思います。

**池脇**　手術をしても赤ちゃんだと、「ああ、よく見えました」というフィードバックはなかなか難しいですが、見た感じの目の位置ということでだいたい評価はできるのですか。

**仁科**　本当に正確に８プリズム以内の内斜位になっていないと両眼視の獲得が難しいので、眼科医としては細かな斜視や弱視も見逃さないように、内斜視の場合は10歳ぐらいまでずっと目の位置を保てるようにいろいろな治療を加味していくことになります。

**池脇**　早期に手術しても、それで終わりというわけではなくて、まだまだその後があるのですね。

**仁科**　そうですね。ようやくスタートラインに立って、できるだけ立体視できるように、その後も弱視治療や眼鏡の装用、もしかしたら追加で手術という方も10人に１人ぐらいはいますが、そういったことを含めてずっと管理していくことが重要です。生活環境もやはり重要で、近距離ばかりずっと見ているような生活は悪影響が出る可能性があるので、私どもは懸念しています。

**池脇**　せっかく手術して良くなっても、お子さんがスマートフォンばかり見ていると、ちょっと困りますね。

**仁科**　そうなのです。まさしく乳児内斜視手術の後、目の位置がすごく良かったのに、お父さんのスマートフォンを借りて私の前でそれを見ている１歳の赤ちゃんがいて、「おやっ」と思ったら片目で見ていたのです。片目が弱視になっていて、あわてて追加治療をしたということがあります。２歳ぐらいまでは本当に大事な時期です。特に斜視になりやすいお子さんは、よほど気をつける必要があると思います。

**池脇**　こういう乳児の斜視というのは、ほとんど内斜視なのでしょうか。

**仁科**　乳児内斜視のほかに、乳児外斜視や、上下の斜視もありますが、外斜視の場合は一般的には間欠性といって、ぼうっとすると時々目の位置が外に向くけれども、普段はまっすぐというタイプが多いのです。外斜視の場合は一般的なタイプだとすぐに手術をするものは少ないです。

**池脇**　今回の質問は乳児の内斜視でしたが、ある程度目の機能が統合できてからの斜視もあるのでしょうか。

**仁科**　あります。それは年齢によるのですが、３歳、４歳を過ぎて、いったん両眼視していたのが内斜視になると、複視といって物が２個見えるとか、ぼやけるとか、お子さんが気づくこともありますし、もちろん急に目が寄って見えると親御さんがはっきり外見からわかるので、眼科にいらっしゃることが多いです。

**池脇**　そういう場合にはまずは手術よりも、眼鏡や、先ほどのプリズムなど、非手術療法といったらいいのでしょうか、そういったものをまず行うのですか。

**仁科**　一般的には年長になってから起こるタイプだと遠視が原因の場合が多いので、まず眼鏡や、ほかの治療の適応ではないということも鑑別しなければいけません。最も急ぐのは目の筋肉が麻痺しているような内斜視や急性の内斜視だと、万が一ですが、脳腫瘍などの場合もあります。小児科医と一緒に診て、ほかの病気を鑑別することが、年長になってくると、なお大事なことになってきます。

**池脇**　乳児の顔を見て、ちょっと片方の目の眼球がずれていると思ったら、早速眼科医に紹介するのが良いですね。

**仁科**　ぜひそのようにしていただけると、眼科医としても早く病気を見つけて、それだけ早く治せて予後も良くなるので、ありがたいと思っています。

**池脇**　どうもありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅳ）

# 高尿酸血症の食事療法

日本臨床栄養協会理事長
**多　田　紀　夫**
（聞き手　大西　真）

**大西**　多田先生、高尿酸血症の食事療法というテーマでうかがいます。

まず初めに、高尿酸血症の尿酸の意義といいますか、役割など、そのあたりから教えていただけますか。

**多田**　尿酸は核酸由来のプリンヌクレオチドが代謝されることによって生成されます。生成される場所は肝臓と小腸が中心です。あと筋肉や腎臓、血管内皮細胞でも作られます。そして排出される臓器は腎臓ならびに腸管です。ただ、腸管の役割はまだわかっていないことがあります。

機能としては、生体にとってたいへん重要なフリーラディカル・スカベンジャーとして働いています。我々の血液中のフリーラディカルの55％はおそらく尿酸によって消去されているということであります。そのうえ特に中枢神経系細胞においても酸化ストレスを除去するという非常に大事となる役目を持っています。多発性硬化症やアルツハイマー病、パーキンソン病、こういった病態において血中尿酸濃度は逆に低いということも報告されています。

また、高尿酸血症の患者さんを集めてみますと、92％の方が、例えば脂質異常症や高血圧といった冠動脈疾患の危険因子を持っているという報告があります。そのため尿酸を治療する食事療法においてはそういった動脈硬化性疾患に対する食事療法も併せて考えていくことが大切だと思います。

**大西**　尿酸というと悪い働きをしているのではないかという誤解があるのですが、非常に重要な役割をしているのですね。

それでは次に、高尿酸血症の治療、特に食事療法の意義について教えていただけますか。

**多田**　まず高尿酸血症を治療するうえにおいて、どういう状態が高尿酸血症を起こしているのかという機序を知っておかないとならない。どうして患者さんの尿酸が高いのかを見極めることが大切です。一般的には偏った摂食態度やアルコール性飲料の過剰摂取、それから肥満、すなわちBMI（Body

Mass Index）が高い場合、メタボリックシンドロームの場合、インスリン値が高い場合も尿酸が高くなるようです。脱水も原因として大切です。あと、慢性腎障害があったりすること。それから、これは食事と直接関係ないのですが、細胞のターンオーバーが非常に高い状態、すなわち乾癬ですとか骨髄系の増殖性疾患、担がん状態。こういった背景となる原因を見すえて、その人が指導しようとする食事療法に適合するかどうかの見極めが非常に大事です。

**大西**　食事療法ですが、どの程度食事療法が尿酸を下げるのに寄与しているかはいかがですか。

**多田**　高尿酸血症を治療するにおいて当然念頭に置くことは痛風という病態ですが、この痛風発作をいかに回避するかということです。それ以外に腎機能の低下も高尿酸血症の治療をすることで防止できますし、血圧も低下しますし、インスリン抵抗性も改善します。そういうわけで、実際的には高尿酸血症を呈する原因を把握して治療方針を立てるということです。

一方、食事に関してなかなか一筋縄ではいかないこともあるのです。というのは、血液中の尿酸濃度と痛風発作発現との関連性がなかなか一定しないこともあるという現実があります。例えば血中尿酸濃度で10mg/dL、これは非常に高い値であるわけですが、こうした値を持つ人々を15年間にわたって長期観察しても、全体の半分の方しか痛風発作を起こさないという報告もあります。というのは、血液中の尿酸が析出して結晶化する濃度、この臨界濃度は6.9mg/dLとか7.0mg/dLといわれていますが、この血清尿酸濃度と関節腔内の尿酸濃度が必ずしも一致していないことに加え、関節腔の中で尿酸が析出する濃度が必ずしも一定しないということ。体温や関節腔液のpH、ナトリウム濃度が析出に関係しますから、血清尿酸値と臨床症状との不一致があるということです。あと女性では痛風発作が起きにくいこともあります。

治療するうえで我々は、当然どういう治療方針を選ぶかということですが、特に尿酸の場合はTreat to Target方式がとられます。一定の血中濃度を定めてその値を目標に治療していくのです。これまでの講義の中で先生方が話されていると思いますが、治療の目標値は６mg/dL、痛風結節がある場合は５mg/dLです。けれども、先ほど申しましたように10mg/dLもある患者さんがいます。食事療法の限界とも関係するのですが、せいぜい食事で低下できる血清尿酸値としては３mg/dL程度です。そういったことを知ったうえで治療することが大事です。やみくもに食事ばかりで押していくことはしない。特に痛風発作などを持っている方には薬物療法との併用も大事だということです。

**大西**　そうしますと、食事療法の基本としては、どういったことに気をつければよいでしょうか。

**多田**　今までいろいろなところで食事療法について治験が行われていますが、基本的にはアルコール飲量をまず減らしていく。それから、プリン体の少ない食べ物を選ぶ。プリン体が肝で尿酸になるわけです。それから、果糖摂取が意外と問題となるということです。

**大西**　お菓子類とかそういうことですか。

**多田**　そうです。お菓子もそうですし、特にビバレッジの中に入っている甘味料、コーンスターチみたいなもの、これはほとんど果糖でできていますから、甘味料包含の飲料は避けたほうがいいということです。こうしたうえで体重、肥満とか過体重の方はカロリー制限をしていく。この方向性が大事ではないかと思います。

**大西**　このあたりを総合的にやっていく必要があるのだと思いますが、スタディなどではどういったことがいわれているのでしょうか。

**多田**　様々なスタディを集め2018年、デンマークのParker研究所が発表したシステマティックレビューがあります。ただエビデンスとしては、確かに尿酸の食事療法、例えば体重を減らしたり、果糖を減らしたり、アルコールを減らしたり、こういったコントロールをしても食事療法としてのエビデンスレベルはそんなに高くない。人によって食事と尿酸値との関連性はいろいろ違うようです。先ほどお話ししましたように特に女性はなかなか痛風を起こしにくいということがあると思います。そういうことを見ながら診ていくということですが、食事療法は患者の動機づけにはいいようです。食事と血清尿酸値との関係を**表１**にまとめました。

**大西**　あと、よくコーヒーがどうかとかいわれますが、どうなのでしょうか。

**多田**　コーヒーは基本的には、尿酸値にはイノセントといいますが、痛風リスクと負の相関があるとの報告がある一方、コーヒーに含まれるシュウ酸のため、尿路結石には注意との報告もあります。

**大西**　ビタミンCはどうなのでしょうか。

**多田**　ビタミンCがいいという報告もありますが、2020年に発表された、American College of Rheumatologyのガイドラインでは尿酸値を下げる目的でビタミンCを投与する必要性はないといわれています[1)]。

**大西**　先ほどのお話ですと、食事療法でせいぜい３㎎/dLぐらい下がるのが精いっぱいだということですが、薬物療法のタイミングは発作がよく起きるとか、結石ができるとか、そういったことを見ながら薬物療法を開始する

**表１　高尿酸血症の食事性要因とその機序**

| 高尿酸血症の食事性要因 | 血清尿酸値増加の機序 |
|---|---|
| アルコール飲料 | ①飲用されたアルコールはアセチルCoAを介して乳酸を増加させ尿酸排泄を低下させる。<br>②ヌクレオチドの代謝を亢進し、キサンチンを増加させ尿酸生成を増加させる。<br>この２つの機序で尿酸値は増加する。 |
| プリン体の多い食物摂取 | プリン体は核酸を構成する主成分であり（プリンヌクレオチド）、プリン体の肝での最終代謝産物が尿酸である。<br>ただし、食事由来の尿酸は血中尿酸の20％程度であり、多くはアポトーシスによる体細胞由来です。 |
| 肥満 | 尿酸値はBMIに比例して増加するが、食事療法による減量で血清尿酸値は低下する。一方、過度な運動はヌクレオチドの分解を促進し尿酸生成を増加し、絶食はケトーシスを招き、尿酸の再吸収を促進し、血清尿酸値を増加する。 |
| 果糖摂取 | ブドウ糖と異なり果糖のリン酸化はATPを消耗させ、AMPの代謝亢進を介してキサンチンを増加させ尿酸生成を増加し、血清尿酸値を増加させる。 |

BMI：Body Mass Index　ATP：アデノシン三リン酸　AMP：アデニル酸

のでしょうか。

**多田**　そのとおりです。あと非常に面白いといいますか、食事療法の中で蛋白摂取が問題になって、これはプリン体との関連性になってくると思うのですが、多くの場合は動物性蛋白のほうが植物性蛋白よりもプリン体含量が高い。植物性蛋白はそんなに問題ないということで、実際、ベジタリアンはそうでない方に比べて血清尿酸値も低いことがわかっています。けれども、そういった植物に類するものでも意外とプリン体が多い食べ物がある。例えば乾燥ワカメなどのプリン体含量は非常に高いのです。これには気をつけなければいけない（**表２**）。

**大西**　健康によさそうですが。

**多田**　動脈硬化予防の面ではいいのですが、尿酸が高い人は摂り過ぎに注意しなくてはいけません。あとはすべてのキノコが必ずしもそうではないのですが、**表２**にも挙げたように干しシイタケにはプリン体が多いようです。

**大西**　キノコもいいといわれて、摂られている方が多いですよね。

**多田**　キノコは繊維質でいいのです

**表２　食物のプリン体含量（100gあたり）**

| |
|---|
| 極めて多いもの（300mg以上）<br>クロレラ、ビール酵母、ロイヤルゼリー、<br>スピルリナ、鶏レバー、煮干し、<br>干しシイタケ、タラ白子、<br>あん肝（酒蒸し）、鰹節、干しエビ |
| 比較的多いもの（200mg以上）<br>牛レバー、豚レバー、干しワカメ、<br>カツオ、大正エビ、イワシ干物、<br>サンマ干物、魚介類の内臓、オキアミ |
| 比較的少ないもの（50mg以下）<br>鶏卵、うずら卵、牛乳、いくら、チーズ、<br>野菜、味噌、醤油、豆腐、穀物、<br>エノキダケ、ナメコ、かまぼこ、青汁 |

が、尿酸に関してはプリン体含量が高いものがあります。

**大西**　魚介類はどうですか。

**多田**　魚介類も、肝とか白子とか、そういう臓物に関しては同じ魚介類でも注意する必要があると思います。あと、干物の魚はプリン体が多いようです。

**大西**　お魚はお肉よりいいというイメージがありますが。

**多田**　脂質に関しては、オメガ３脂肪酸含量が高いという意味では動脈硬化予防にいいのですが、尿酸においては同じように細胞分裂をどんどんして細胞が詰まっているような白子や明太子にはプリン体が多く、注意すべきです。

**大西**　そうすると、卵類もいろいろ気をつけなければいけないですね。

**多田**　実は鶏卵にはほとんどプリン体は含まれていないのです。

**大西**　鶏卵にはあまりないのですか。

**多田**　はい。ところが、明太子にはプリン体が比較的多い。

**大西**　ああいうぎっしり詰まっているものですね。

**多田**　ぎっしり詰まっているものはかなり高いのです。コレステロールは鶏卵には多いのですが、プリン体は鶏卵やうずら卵にはゼロと考えていいということです。

**大西**　生活様式をどのようにするのが一番よいか、今までのお話をまとめていただくとありがたいのですが。

**多田**　先ほどお話ししましたように2020年にAmerican College of Rheumatologyが、ガイドラインを出しています。これによりますと、病態の活動性のいかんにかかわらず、痛風患者ではアルコール摂取の制限をする。プリン体摂取も制限したほうがいいだろう。それから、これも同様に病態の活動性のいかんにかかわらず、痛風患者には果糖を多く含むコーンシロップなどの摂取制限をしていただく。

そして体重減少も大切で、肥満の方は減量していただくとあります。余談ですが、Bariatric surgeryというものがあり、どうしても減量できない方の胃の一部を切除し、摂食量を減らしていただく手術です。術後は体重減少と

ともに、数カ月後には尿酸値も下がってきます。ただ、手術をした当座は逆に一過性に尿酸が上がります。ですから、そういうときは痛風発作には注意をしなくてはいけない。同じように飢餓においても、全く食べないということになればケトーシスの出現とともに尿酸値が上がってきますので、これは注意しなくてはいけないということです。

**大西**　どうもありがとうございました。

### 引用文献

1）FitzGerald JD, et al: 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. Arthritis Care Res 2020; 72 (6), 744-760.

尿酸値を診る（Ⅳ）

# 高尿酸血症治療薬の使い方

鳥取赤十字病院副院長
**荻　野　和　秀**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　高尿酸血症治療薬の使い方についてうかがいます。

血清尿酸値が高い患者さんに、まずは生活習慣改善を勧めますか。

**荻野**　高尿酸血症は生活習慣病を合併していることが多いので、やはり生活習慣病を是正する。そのためには生活指導、食事や運動、食事もアルコールを含めた指導が第一だと思っています。

**齊藤**　一般的な治療を行っても尿酸値が下がってこない場合、先生はどういったタイミングで薬による治療をお勧めしますか。

**荻野**　もちろん、痛風関節炎を発症している人は薬物治療の適応だと思うのですが、無症候性高尿酸血症の場合は血清尿酸値が９mg/dL以上になると痛風、関節炎を有意に起こしやすいことがわかっているので、９mg/dLが薬物治療開始のタイミングになると思います。さらに、生活習慣病、CKDや高血圧などを合併している人たちには８mg/dLから治療を考慮する。これはガイドラインにも明記されています。

**齊藤**　高血圧もある場合、降圧治療はどうなりますか。

**荻野**　高血圧の生活習慣を是正する減塩などがあります。あと、降圧薬の中には尿酸値を下げる作用のあるロサルタンがあるので、高血圧を合併した高尿酸血症には一つの選択肢かと思っています。

**齊藤**　糖尿病の合併時はどうでしょうか。

**荻野**　これも最近よくいわれていますが、糖尿病に関しても、SGLT２阻害薬が血清尿酸値を下げることが報告されているので、糖尿病を合併した高尿酸血症患者さんの選択肢の一つになるかと思います。

**齊藤**　脂質異常合併ではどうですか。

**荻野**　脂質に関しても、フェノフィブラート、特にTGが高い方によく使われると思うのですが、フェノフィブラートは高尿酸血症の尿酸値を下げることがわかっているので、選択肢になるかと思っています。

**齊藤**　心不全・高血圧薬のサクビトリル・バルサルタンが最近出てきましたが、これもいいのでしょうか。

**荻野**　サクビトリル・バルサルタンは、最近高血圧にも適応が追加されましたが、高血圧・心不全の治療薬のサクビトリル・バルサルタンも血清尿酸値を下げるということがわかっているので、そういった疾患を合併した高尿酸血症の治療には非常に有用な手段だと思います。

**齊藤**　そういった周辺領域から尿酸を攻めて、それでもコントロールされないと、尿酸降下薬を使用することを患者さんと話し合うのでしょうか。

**荻野**　そうです。

**齊藤**　患者さんの反応はどうでしょうか。

**荻野**　健診などで見つかった無症候性高尿酸血症の患者さんは、尿酸に対しての危機感があまりなくて、治療に対して躊躇することが多いです。もちろん、痛風関節炎を経験したような人は痛い思いをしているので比較的受け入れやすいですが、そうではない人はなかなか難しいことが多いです。

**齊藤**　関節炎が起こって痛くなった場合、これは痛風の診断がつけられて治療開始ということでしょうが、どういった治療を行っていくことになりますか。

**荻野**　基本的にはまず関節炎の炎症を抑えるのが第一になるので、NSAIDsを使うことが多いと思います。

**齊藤**　尿酸降下薬は直ちには開始しないのですか。

**荻野**　そうですね。急性期に尿酸降下薬を使用して血清尿酸値を急激に下げると炎症や痛みが増悪することがわかっているので、まず炎症を抑えてから、ゆっくり、少しずつ血清尿酸値を下げるのが治療の基本になります。

**齊藤**　その期間はだいたいどのぐらいになりますか。

**荻野**　人によって違いますが、２週間ぐらいはかかると思います。

**齊藤**　それ以前から尿酸降下薬を続けている方は、それは継続でよいですか。

**荻野**　そうです。それを増やす、あるいは減らす、中止するのは避けていただいて、その量を維持するのが基本になります。

**齊藤**　さて、薬の選択の基本的な考え方はどうなりますか。

**荻野**　基本的には高尿酸血症を機序別に分類して、尿酸の産生が過剰なタイプと排泄が低下するタイプに分け、産生が過剰なタイプには尿酸生成抑制薬、排泄が低下しているタイプには尿酸排泄促進薬を投与するのが基本となります。ただ、最近は新しい尿酸生成抑制薬や、あるいはドチヌラドといった新しいタイプの薬は非常に尿酸の降下作用が強いので、そこまでタイプにこだわらずに使用してもいいという意

見もあります。ただ、原則はタイプ別にやったほうがより少ない量で効果が出るのは変わりないと思います。

**齊藤**　最近の薬は使いやすく、強力でもあるのですね。アロプリノールは腎機能での用量調整がありましたね。

**荻野**　おっしゃるとおりで、アロプリノールは腎機能の悪い人に使用すると副作用が出やすくなります。その点は非常に注意が必要で、腎機能が悪い人には用量設定が必要になります。一方、最近の薬は腎排泄だけではないので使いやすくて、比較的腎機能を気にせず使うことができて、楽になったと思います。

**齊藤**　どのぐらいの尿酸値を目標にしていきますか。

**荻野**　血清尿酸値は６㎎/dL以下を目標にします。６㎎/dLを達成できないと有意に痛風関節炎の再発が多いことがわかっていますので、６㎎/dL以下を目標に、さらに６㎎/dLに満足せずに、もう少し下げてもいいという意見が多いです。

**齊藤**　とにかく６㎎/dLを目指すということで、おそらく場合によっては増量していくことになるのでしょうか。

**荻野**　そうです。

**齊藤**　ほどよい量で６㎎/dLを目指すのですね。

**荻野**　そうです。

**齊藤**　服薬をいつまで続けるかが話題になるかもしれませんが、そこはどうされますか。

**荻野**　難しいですが、基本的には一生服薬していただく。高血圧やその他の薬と同様だと思います。もちろん、いろいろな生活習慣が改善されたら薬の減量を試みることはありうるし、中には薬をやめられる方もいます。薬は基本的に続けるけれども、減量はありうると思います。

**齊藤**　そういうことで尿酸をコントロールしながら、その結果として心血管系合併症が抑制されるとか、あるいはCKDの腎機能悪化が抑制されるとか、そういったデータもぼつぼつ出だしていますね。

**荻野**　疫学的に高尿酸血症の患者さんは、心不全が多かったり、高血圧になりやすかったり、あるいは心血管事故が多かったり、CKDが多かったりというデータがあります。ただし、介入試験できちんと証明されているのは現在のところCKDだけです。CKDにおいては、血清尿酸値を下げることによってeGFRの低下を緩やかにできるRCTが出ています。

**齊藤**　そういったことで長く続けていけば、いつかよいことがあるということでしょうか。

**荻野**　そうですね。

**齊藤**　それから薬の使い方で、メルカプトプリン、あるいはアザチオプリンなどをのまないといけない患者さんで尿酸が高い場合、アロプリノールあ

るいはフェブキソスタット等は併用してはいけないことになっているのですね。

**荻野**　おっしゃるとおりです。相互作用があるので併用禁忌薬になっています。アザチオプリン等を服用している患者さんに対しては、ほかの尿酸排泄促進薬や、ドチヌラドなどが選択になると思います。

**齊藤**　尿酸値が高い患者さんには、痛風を抑制することも含めて尿酸を薬によって下げていくことが基本になりますか。

**荻野**　そうですね。もちろん、生活習慣の改善だけで下がればいいのですが、なかなかお酒はやめられないとか、おいしいものはやめられないとか、運動も面倒くさいとか、改善が難しいところがあります。最近は効果が高く、かつ使いやすい薬が増えてきたので、薬物治療が楽になってきたと思います。

**齊藤**　ありがとうございました。

尿酸値を診る（Ⅳ）

# コルヒチンと冠動脈疾患予防

三越厚生事業団顧問
**中　村　治　雄**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　冠動脈疾患予防ということで、コルヒチンの最近の成績をうかがいますが、その前に、先生のライフワークである冠動脈疾患予防のお話からいただけますか。

**中村**　1960年ぐらいからLDL、いわゆる悪玉と呼ばれているコレステロールを転送するリポ蛋白が高いと、血管の壁にコレステロールがたまり、動脈硬化が出てくることがわかってきていました。その当時からマクロファージ、その他、炎症の細胞が組織に集まってくるということも指摘されていたのです。ただ、研究はもっぱら臨床家がその面でスタチンを使ったり、陰イオン交換樹脂を使ったり、いろいろな薬で悪玉コレステロールを下げて、心血管系の予防や、二次予防も含めてよくなるかどうかの検討が続けられ、最近は悪玉コレステロールを70mg以下にしても、副作用もないし、二次予防に有効であることがはっきりわかってきました。

ただ、それでもまだ心血管系疾患がゼロにはならないのです。そうすると、何かほかのファクターを抑えたほうがいいのではないかということで、病理医らが最初に指摘されていた炎症が取り上げられ、それも同時に抑えていく必要があるのではないかと言われて、現在では炎症を抑えること、LDLコレステロールを下げること、その２方面から治療していこうという方向に変わりつつあるのです。

**齊藤**　最初はフラミンガムスタディなどで疫学的にわかってきましたね。

**中村**　それは脂質ですね。

**齊藤**　それで、それを下げるランダマイズドコントロールスタディが本格的に行われだしたということでしょうか。

**中村**　そうです。

**齊藤**　スタチンでかなりよい成績が出てきたのですね。

**中村**　日本人でもそうでした。[1)]

**齊藤**　先生は日本でのメガスタディを主催されましたね。

**中村**　私どもは一次予防を中心に行

っていったのです。コレステロールが低い日本人では問題ないのではないかといわれていたのですが、あえてやらせていただいたら、やはり日本人でもLDLコレステロールを下げればそれなりのメリットがあることがわかりました。そこで日本人にスタチンを使うことを厚生労働省なども容認してくれたのです。

**齊藤**　スタチンでLDLが下がるのが主たる効果でしょうけれども、炎症にも影響があるのでしょうか。

**中村**　ある程度は炎症を抑えてくれるのですが、それは二次的にです。LDLコレステロールが下がってきたために炎症反応も弱くなるということであって、炎症にダイレクトにアタックしたという証拠はないです。

**齊藤**　そこは病理的にもそうですし、CRPを測るなどしたことでわかったのですか。

**中村**　そうです。

**齊藤**　ただ、残余リスクがあるということで、その中のファクターとして炎症が注目されているということですね。

**中村**　実際にハーバード大学の人たちが、2017年に、高感度CRPが２mg/Lを超え、LDLが高い人にスタチンを使いながら、同時にカナキヌマブという生物学的な製剤でインターロイキン１βを阻害する薬を２週間に１回ずつ注射で治療していったところ、二次予防なのですが、明らかに冠動脈硬化のある人たちの再発が抑えられたことがわかってきて、やはり炎症を抑えることが大事だということがヒトの面でわかったのです。[2] ただ、そのカナキヌマブは注射で、しかも１mgが１万円以上するかなり高価なものです。もう少し安いものでできないだろうかと目をつけたのがコルヒチンなのです。

**齊藤**　コルヒチンは紀元前からあるような薬なのですか。

**中村**　そうですね。

**齊藤**　痛風に効くのですか。

**中村**　発作に効くのです。

**齊藤**　発作の痛みに効くのですね。ただ、作用機序はあまりわかっていなかったのですか。

**中村**　NOD-like receptor protein 3（NLRP３）インフラマゾームに効くのがわかってきています。

**齊藤**　今は痛風以外にも、例えば家族性地中海熱とか、心膜炎にも承認されているのですか。

**中村**　はい。

**齊藤**　そういった炎症を抑えるのですね。今回お話しいただくのは、冠動脈疾患の患者さんにコルヒチンをランダマイズドスタディで使ったということですね。

**中村**　コルヒチン0.5mg/dayで、費用としても１日７円程度しかかからないですから、極めて安い薬です。それを使って実際に2013年ぐらいからぼつ

ぼつ欧米でその研究が始まりました。最終的には2020年の11月、『The New England Journal of Medicine』に発表されたのですが、[3] オーストラリアとオランダの医師らの共同研究で、2,700例ぐらいの症例が、コルヒチンを使ったグループとプラセボを使ったグループでランダマイズの試験が５年間行われたのです。その結果の発表がなされてから、スタチンと同時にコルヒチンという炎症を抑える薬を一緒に使うことが、より有用性が高いのではないかといわれ始めたのです。

**齊藤**　その試験では従来のガイドラインで指示された、アスピリンとかスタチンとかβブロッカーとか、そういったものを投与のうえでコルヒチン、あるいはプラセボを投与するということですか。

**中村**　基本的にはスタチンとコルヒチンで、ほかにβブロッカーを使おうが、血小板の凝集を抑える薬を使おうが、それは制約されていません。

**齊藤**　つまり、スタチン＋コルヒチンになるのですね。

**中村**　そうです。

**齊藤**　そうすると、先ほどの２つのメカニズムを両方抑えてしまおうということですね。

**中村**　そうですね。

**齊藤**　エンドポイントは心筋梗塞などでしょうか。

**中村**　ハザード比で0.69という成績で、31％、心筋梗塞を含めた心血管系のイベントを抑えたことがわかってきたのです。

**齊藤**　そうしますと、生物学的製剤などの値段が高い注射薬に比べると、コストパフォーマンスがよいということでしょうか。

**中村**　安価で使いやすい。ただ、問題は0.5mg/dayというのを長期に使った場合に下痢を起こしたり何かほかの有害事象が多くなるのです。私どもとしては、コルヒチンの量をもう少し下げて長期に使えないかと思っています。

**齊藤**　コルヒチンの１錠投与をずっと続けるのは、痛風発作の後の患者さんにコルヒチンカバーと称していますね。

**中村**　先生もご存じのように、今まではコルヒチンは発作のときから使い始めていましたよね。下痢が起こったらやめるというような、わりにショートレンジに使っていたのです。今度は少なくとも半年ぐらい、0.5mgを１日量として使う。それでやめて５年間経過を見るか、より少量で長期に使うかです。

**齊藤**　下痢の副作用はありますか。

**中村**　下痢でやめたりした例もあります。

**齊藤**　それは2020年の論文ですか。

**中村**　そうです、2020年に発表されました。

**齊藤**　おそらくそういったエビデン

スを取り込んで、今後、日本やアメリカ、ヨーロッパのガイドラインも二次予防の中に、コルヒチンを入れるということがあるでしょうか。

**中村**　可能性としては出てきているのですが、まだガイドラインにはっきりとしたかたちで発表されていません。

**齊藤**　それから、もう少し少量にして日本人向けの研究を行っていくことがあるかもしれませんね。

**中村**　もう少し長期に使うとかですね。

**齊藤**　そういうことで、先生のライフワークをうかがって、最後に炎症を抑えるというコルヒチンに至りましたが、今後、さらにそういった面で進歩がありそうでしょうか。

**中村**　ありうると思います。もう少しコルヒチンでないものも使えるようになるかもしれませんし、基本的には血液のどういうマーカーを見たら一番適当なのかが次に問題になると思います。

**齊藤**　ありがとうございました。

**文献**

1）Nakamura H et al. Lancet 2006; 368: 1156-1163
2）Sabatine MS et al. N Engl J Med 2017; 376: 1713-1722
3）Nidorf SM et al. N Engl J Med 2020; 383: 1838-1847

## 尿酸値を診る（Ⅳ）

# 将来展望

東京慈恵会医科大学名誉教授
**細　谷　龍　男**
（聞き手　中村治雄）

**中村**　「尿酸値を診る」シリーズの最後を飾るべく、長年ご研究をされている細谷先生のご意見、場合によっては夢をお話しいただければありがたいと思っています。

まず基本的なことですが、私どもの体にとって尿酸はどういう役目というか、仕事をしているのか。例えば、コレステロールは細胞の膜を作ったり、胆汁酸になって消化・吸収を助けたりします。尿酸には何か役割はあるのでしょうか。

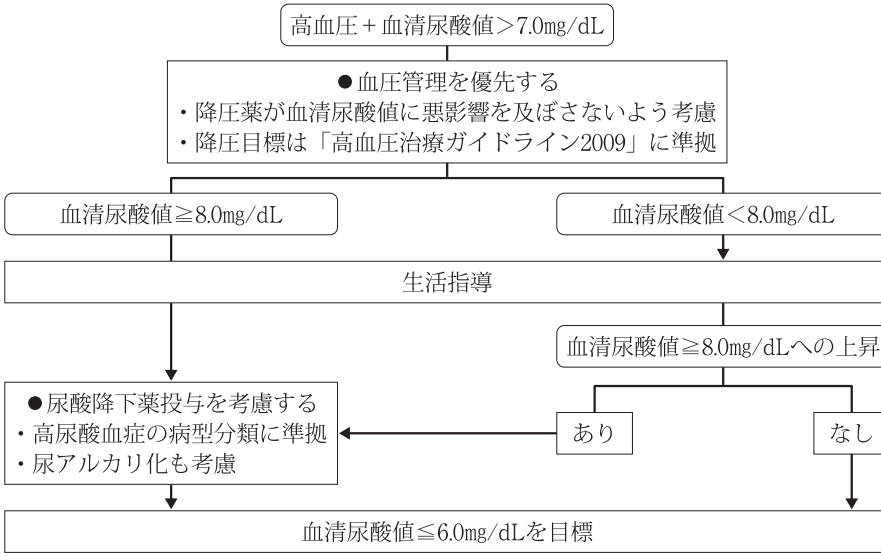
**細谷**　尿酸は強い抗酸化作用を持っているといわれて、活性酸素を消去するのではないかといわれています。しかし、実際に尿酸が低値を示すような先天的な疾患、腎性低尿酸血症とか、キサンチンオキシダーゼ欠損症の低尿酸血症が持続している人の寿命が短い、あるいは悪性腫瘍などを発生しやすいことは認められていません。

では、尿酸は何をしているのかということですが、例えば腎性低尿酸血症という病気では時々運動後に急性腎不全を起こすことがあるといわれています。その理由はおそらく尿酸値が低くて、激しい運動をした後に活性酸素が産生されても、それを消去できないからではないかという考え方があるのです。しかしこの現象が多くの場合にそれが当てはまるわけではないことがわかっています。ということから考えると、尿酸は確かに抗酸化作用があるけれども、人間において何か活性酸素が急に発生するような病態ができたときに活躍するのではないかと推察されています。

**中村**　あまり高くてももちろん問題でしょうが、低すぎても困る場合があるのですね。

**細谷**　おっしゃるとおりだと思います。実際に尿酸はほかの霊長類や鳥類以外では、ウリケースという酵素によってアラントインに酸化されるため、本来、尿酸は中間代謝産物なのです。ところが、人間はウリケースが欠損しているので、尿酸が最終代謝産物なのです。中間代謝産物だといろいろわか

**図１　高血圧を合併した高尿酸血症患者に対する治療方針**




りにくい点があります。尿酸が最終代謝産物であれば、その物質が体の中で増えたり、減少したりするとどのようなことが起こるのかが、もっとわかりやすくなるのではないかと思います。けれども、現時点でその点が明確になっていない部分が幾つかあるので、尿酸の体の中での働きという面では、ちょっと不明確なところがあると思います。

**中村**　その辺は将来、解決される見込みはあるのでしょうか。

**細谷**　これからもう少し、そういった基礎的な研究が必要になると思いますが、少なくとも現時点で尿酸はある範囲の中に保たれている。しかも、尿酸は腎臓の糸球体で濾過された後、尿細管で再吸収まで受けていますから、生体内で何らかの役割があることは間違いないだろうといわれています。そして、その正常域がどういう機序で設定されているのか、それが解明されないと本当のところはまだわからないのが現状だと思います。

**中村**　そうしますと、私ども臨床家にとって正常値はどのようなかたちで集められているのでしょうか。

**細谷**　いろいろなガイドラインにも書いてありますが（**図１**）、例えば尿酸値が高くて、９以上になると痛風関

節炎などを起こしたりする率が非常に高くなるとか、尿酸の排泄が増えてきて一定以上になると尿路結石の発症が多くなる、あるいは腎障害などを起こしやすい、動脈硬化なども起こしやすいことが疫学的にわかっているので、そういった観点からガイドラインを作成して尿酸値の目標を定める。または正常域というものを導くものと我々はとらえています。

**中村**　最大公約数的なものなのですね。

**細谷**　そうです。絶対値とは言いがたいです。ただ、もう一つ絶対値的なことを言えば、尿酸はもともと体液中に溶けにくい物質なのです。中間代謝産物であることもその理由かもしれません。それで、尿酸があまりに多いと血中で溶けきれずに析出して結晶化する。そして組織に沈着するといわれているので、尿酸値が高すぎると痛風関節炎を起こしやすいのはそういう理由だといわれています。すなわち溶解度という絶対的なものによって規定されている面もあります。

**中村**　かつては日本人は痛風あるいは高尿酸血症はあまりないといわれていた時代もありましたが、最近はそういう状況ではなくなってきました。プリン体の代謝研究に関しては日本でもかなり進歩してきていると思っていますが。

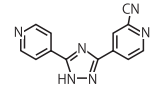
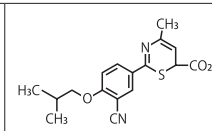
**細谷**　そのとおりだと思います。

**中村**　先生からご覧になって、これからどういった面での発展が望まれているのか、現状はどうなのか、その辺をお話しいただけますか。

**細谷**　尿酸を下げる薬、尿酸降下薬には、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の２種類があります。生成抑制薬は以前からアロプリノールというキサンチンオキシダーゼ阻害薬が使われてきたのですが、アロプリノールが開発されてから40年以上もたったのにその後は新しい薬が開発されていませんでした。ところが最近日本から、2011年にフェブキソスタット、2013年にトピロキソスタットという２つのキサンチンオキシダーゼ阻害薬である尿酸生成阻害薬が開発、上市されたのです。その間に新しい薬が出てこなかったのは、開発しなかったのではなくて、みなアロプリノールに効果の面や副作用の面で優ることができなくて登場してこなかったのです。ところが、アロプリノールの欠点を補うように、日本からの開発品として２つの新しい尿酸生成抑制薬が開発されました。

欠点を補うというのは、アロプリノールはもともと尿酸と非常に似た骨格をしているので、キサンチンオキシダーゼ以外にも他のプリン体関連酵素への影響が多少あるのではないかと危惧されていました。もう一つ、アロプリノールはその代謝産物であるオキシプリノールという物質とともに、すべて

**図２　XO阻害剤３剤の比較**

| | Allopurinol | Topiroxostat | Febuxostat |
|---|---|---|---|
| 一般名 | アロプリノール | トピロキソスタット | フェブキソスタット |
| 発売年月 | 1969年１月 | 2013年９月 | 2011年５月 |
| 効能・効果 | 痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症 | 痛風、高尿酸血症 | |
| 投与回数 | １日２～３回 | １日２回 | １日１回 |
| 腎機能低下による減量 | 必要 | 不要（通常用量で使用可能） | |
| 排泄経路 | 尿中のみ | 尿中、糞中 | |
| 構造式 | （プリン骨格） |  （非プリン骨格） |  （非プリン骨格） |
| キサンチン酸化還元酵素阻害様式 | 非選択的 | 選択的 | |
| | 反応依存型 | ハイブリッド型 | 構造適合型 |

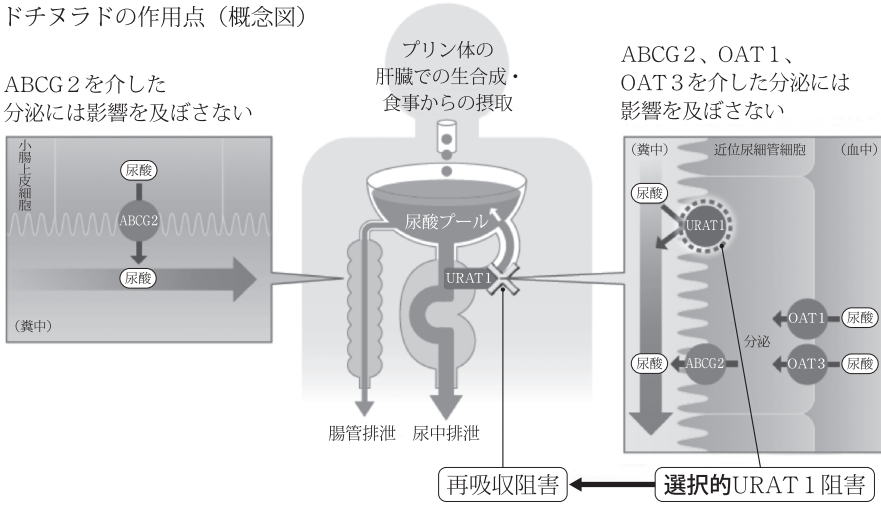
参考：プリン骨格

腎臓から尿中へ排泄される。そのために、腎臓機能が低下している人では用量を調整しなければいけないという問題点があったのです（**図２**）。フェブキソスタット、トピロキソスタットはプリン骨格を持っておらず、他のプリン体合成に影響がほとんどないため、キサンチンオキシダーゼにより特異性が高い阻害をすることができます。また腎臓だけではなくて、胆道から腸管へ排泄される経路も持っているため、腎機能がある程度低下していても通常用量を使える。そういった欠点を補うような新規薬剤ということができます。

また、もう一方の尿酸排泄促進薬ですが、これも40年以上前に開発された、ベンズブロマロンというウラットⅠ阻害薬、尿酸の再吸収を阻害する薬が使われていました。しかし、最近になってそのウラットⅠの構造や発現部位がきちんとわかってきて、それを標的にして開発を進めてきたところ、ベンズ

**図３　SURIであるドチヌラドの作用機序**

ドチヌラドは、URAT１選択性が高く（*in vitro*）、ABCG２、OAT１、OAT３を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT１を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬（SURI）である。




社内資料：ヒトABCG２、OAT１およびOAT３発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（CTD 2.6.2.2）
Taniguchi T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019；371：162-70
［利益相反］本文献の著者のうち８名は株式会社富士薬品、２名は持田製薬株式会社の社員である。

ブロマロンよりもより強いウラットＩ阻害作用を有するドチヌラドという薬が2018年に日本で開発、上市されました。これはベンズブロマロンと異なり、他のいろいろなトランスポーターへの影響が少なく、ウラットＩに特異的である。そのため薬剤のトランスポーターにも影響が少なく他の薬との併用や相互作用が認められないという特徴を持っています（**図３**）。

このように尿酸を下げる新しい薬剤は、３剤とも日本が開発したものです。日本から開発できたということは、この分野ではキサンチンオキシダーゼの立体構造や反応機序に関する西野武士先生やトランスポーターに関する遠藤

仁先生方の詳細な基礎研究が成されていたことによるものと思います。その結果、我々がいろいろな薬を使って、病態に応じて尿酸値をきちんと下げられるようになったと考えています。

**中村**　腸管から尿酸が排泄されるというルートがあるのですね。

**細谷**　これも当時はわかっていなかったのですが、トランスポーターなどの最近の基礎的研究の結果、ABCG２というトランスポーターが同定されました。このトランスポーターは腎臓以外、胆管上皮、あるいは小腸の上皮にも発現していて、腎臓から尿中へ尿酸を排泄する。それから、腸管や胆管から糞中に尿酸を排泄する役割を担っています。このABCG２の発見は非常に画期的なことで、さらに今後、ABCG２の機能を活性化することによって尿酸を下げる薬が開発されるかもしれないといわれています。

**中村**　それも一つの将来の見込みといいますか、楽しみですね。

**細谷**　今、そのことを研究されている方がたくさんおられますが、まだ薬剤の開発までは至っていません。

**中村**　私ども臨床家にとっては随分いろいろな、しかもよい武器が出てきたと考えられますか。

**細谷**　おっしゃるとおりです。いろいろな選択肢、武器ができましたが、どれを使ったらいいか、どのような適応があるのかは今後さらに臨床的にも研究を続けていかなければならないと思います。例えば尿酸を生成させないようにするのがいいのか、排泄して体の中の尿酸を減らしていくほうがいいのか、どちらのほうが合併症などを起こしにくいのか、あるいはその両者を併用したほうがより効果が大きくなるのか。例えば、動脈硬化を抑制する、腎機能低下を抑制する、そういったことに対してどのような効果があるのか、もう少し長期で見ていかなければいけない問題だろうと思います。

**中村**　私は炎症の立場でコルヒチンに興味を持っていて、もうちょっと投与量が少なくても効くのではないかと思いますが、いかがですか。

**細谷**　コルヒチンの使用方法が見直されていて、コルヒチンカバーといって、痛風発作が起こってから抑えるのではなく、痛風発作を起こしやすいような人、またはしばしば発作を繰り返して起こしている人に、数カ月の間コルヒチンを１日１錠0.5mgだけ尿酸降下薬と併用してもらう使用方法です。１錠だけ尿酸降下薬と併用してしばらく使っていただくと、初期の段階で痛風発作を起こすことが非常に減ることがわかってきました。そのような発作の予防薬として使われるようになっています。

**中村**　ありがとうございました。