

Non-HDLコレステロール

順天堂大学医療科学部臨床検査学科教授

小倉正恒

(聞き手 池脇克則)

Non-HDLコレステロール測定の意義とLDLコレステロール値の一次予防の目標値をご教示ください。

<滋賀県開業医>

池脇 小倉先生には脂質異常症関係で時々お話をいただいております。Non-HDLコレステロールとは何を意味していてどう使うのかについて教えてください。

その前に、昨年、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防のガイドラインが改訂になりましたので、まずはどのあたりがどう変わったのか解説をお願いします。

小倉 昨年7月に出たガイドラインの大きな変更点は、幾つかあります。一つは今まで空腹時採血で評価されていたトリグリセライド(TG)の値は健康診断などの最初のスクリーニング検査では随時(非空腹時)の値を使っていいことになり、カットオフ値として空腹時は150mg/dL未満が正常なのですが、随時はちょっと厳しく175mg/dL

未満が正常とされました。もう一つは、LDLコレステロールの管理目標値が特に糖尿病患者さんで非常に厳しくなっていて、しかも細分化されました。糖尿病があるだけで、ハイリスクで120mg/dL未満なのですが、細小血管合併症、すなわち網膜症、腎症、神経症がある、または、PAD(末梢動脈疾患)がある、タバコを吸っている、こういう場合は100mg/dL未満、二次予防であれば有無を言わず70mg/dL未満と厳しくなり、細分化されました。

池脇 前のガイドラインでは、二次予防の糖尿病は、糖尿病だけでは70mg/dL未満ではなかったですね。

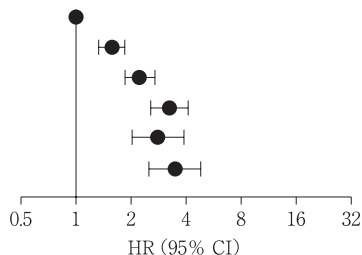
いわゆる一次予防でも二次予防でも糖尿病があるということで、より厳格な管理が求められるという変更点ですね。それ以外ではいかがですか。

図1 随時（非空腹時）の血清中性脂肪値と心筋梗塞リスク



Copenhagen City Heart Study + Copenhagen General Population Studyに参加した116,550名の解析

mg/dL (mmol/L)	(Events)	Person- Years	HR (95% CI)
<89 (<1.00)	30,689 (558)	22	[Reference]
89-176 (1.00-1.99)	53,295 (1,850)	41	1.6 (1.3-1.9)
177-265 (2.00-2.99)	19,047 (875)	57	2.2 (1.8-2.7)
266-353 (3.00-3.99)	6,629 (382)	72	3.2 (2.6-4.1)
354-442 (4.00-4.99)	2,439 (139)	68	2.8 (2.0-3.9)
≥443 (≥5.00)	2,049 (138)	78	3.5 (2.5-4.9)



TG自体はエネルギー源として大切だが、血中の余分なTGはリスク。TG>89mg/dL (!) で心筋梗塞リスク増加。一方でTG>265mg/dLならリスク不変。マイルドな高TG血症で心筋梗塞リスクが増加する。

JAMA Intern Med. 2016; 176 (12): 1834-1842. (海外データ)

小倉 もう一つは、今まで吹田スコアというもので計算していたのですが、このたび、福岡の久山町のスコアを用いることになりました。大きな変更点は、二次予防の定義が今まで冠動脈疾患だけでしたが、今回、アテローム血栓性脳梗塞も加わり、冠動脈疾患and/orアテローム血栓性脳梗塞を二次予防患者とすることになりました。

池脇 イベントが冠動脈疾患だけではなくて、アテロームによる脳血管障害、脳梗塞も加わったというのは、久山町のデータを採用したということも一つの理由なのですね。

小倉 そうなのです。きちんと論文が出ていまして、それが採用されています。

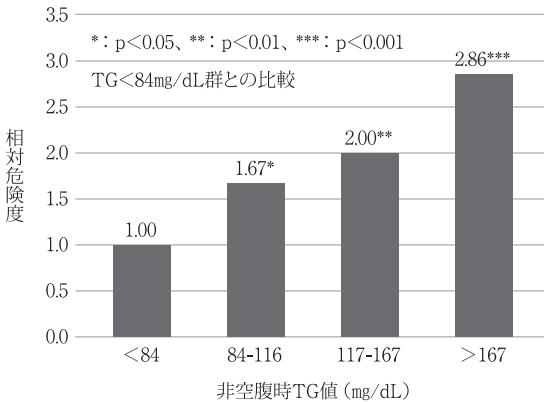
池脇 確かに久山町の疫学のデータ

は世界に誇る日本の疫学のデータで、こういうところで使うことにより、より実態に近いかたちに改訂したということなのですね。ほかにも改訂点もありましたか。

小倉 細かい点ですが、家族性高コレステロール血症 (FH) のLDLコレステロール管理目標値が2017年版では、一次予防で100mg/dL未満もしくは治療前値の50%未満だったのですが、PCSK 9 阻害薬のような強力な薬が出てきたので、一律100mg/dL未満に、厳しく管理する方向に変更されました。

池脇 最初の随時の中性脂肪の話に戻りたいのですが、確かに健診だと午後来て採血をされる場合も多く、現実問題として空腹というのは難しいです。そこで随時食後の中性脂肪をどう評価

図2 随時TG値と冠動脈疾患発症リスク（日本人）



方法：1975～86年に循環器健診を受けた40～69歳の住民のうち、冠動脈疾患既往のある61例、およびトリグリセリド値に欠測があった241例を除いた11,068例（男性4,452例、女性6,616例）を1997年末まで平均15.5年間追跡した。（Cox比例ハザードモデル）

Iso H, et al. *Am J Epidemiol* 153: 490-499, 2001

するかという意味で今回思い切って踏み込んだのだと思いますが、少々厳しい感じがしますね。

小倉 デンマークのデータや日本のデータでも、随時で175mg/dL未満というのは、実は動脈硬化性疾患の予防という意味では妥当な値なのだそうです。

池脇 正直、私は日常臨床でNon-HDLコレステロールをみている患者さんすべてをチェックするところまでいっておらず、一般の医師もそんなには使っていないと思うのですが、質問のNon-HDLコレステロールとはどういうコレステロールなのでしょうか。

小倉 計算式がありまして、総コレステロール値からHDLコレステロール値を引き算するという極めてシンプルな数値です。これはHDLに含まれてい

るコレステロール以外のすべてのコレステロールを含むということです。ですから私たちがよく使うLDLコレステロールや、VLDL、レムナント、あとはLp (a) など、いろいろなりポタンパク質の中に含まれているコレステロールを含んでいます。

池脇 ということは、LDLコレステロールだったらLDLという比較的単一の粒子の中に含まれているコレステロールですが、Non-HDLというのは、LDLやレムナント、あるいはVLDLやコレステロールも含むとなると、多様性のあるリポタンパク質の集団のコレステロールを表しているのですね。

小倉 はい、おっしゃるとおりです。

池脇 多様性があるということ、やや解釈が難しくなるのですが、動脈硬化

表 リスク区分別脂質管理目標値

- TGの管理目標値は管理区分にかかわらず<150mg/dL(空腹時)、<175mg/dL(随時)
- 高TG血症の診断基準も<150mg/dL(空腹時)、<175mg/dL(随時)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後薬物療法の適 用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150(空腹時)*** <175(随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正ととも に薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム 血栓性脳梗塞(明らかな アテローム****を伴うその 他の脳梗塞を含む)の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- *糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する(第3章52参照)。
- **「急性冠症候群」「家族性高コレステロール血症」「糖尿病」「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれも管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく(第4章参照)。
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にNon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもNon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%も目標値としてなりうる。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚4mm以上)。
- 高齢者については第7章を参照。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2022年版) P22、P71

と関連しているというデータがあるのでしょうか。

小倉 はい、あります。LDLコレステロールに30mg/dL足した値というのが管理目標値となっていて、それが動脈硬化の予防に有用であることがガイドラインにも記されています。

池脇 確かにそうですね。この表の管理目標値のメインのところにLDLコレステロール、その横にNon-HDLコレステロールが書いてあって、確かにLDLの値にだいたいプラス30の数値になっています。両方ともLDLを含んでいるのでLDL以外のところが30以上

だと、それはよくないという意味なの
でしょうが、これは幾つかのリポタン
パクの中の、だいたいどのあたりのリ
ポタンパク質なのでしょう。やはり
レムナントなどを想定していると考え
ていいですか。

小倉 はい、私はそう考えています。
動脈硬化の指標ですから、大型のカイ
ロミクロンや正常のVLDLのように動
脈硬化プラークの中に入り込めないよ
うな大きなリポタンパク質のコレステ
ロールは想定していないと思います。

池脇 大きなリポタンパク質はあま
りコレステロールを含まず中性脂肪が
ほとんどなので、Non-HDLが上がる
ことは、そんなにかもかもしれないけ
れど、やはり極端に中性脂肪が高いと
きのNon-HDLは、やや慎重に解釈し
たほうがいいですか。

小倉 はい、そう思います。目安と
していただきたいTG値が600mg/dL以上
になると、大型のVLDLやカイロミクロ
ン中のコレステロールを含むと考えら
れていますので、TG値600mg/dLを目
安にされるといいです。

池脇 例えば、目の前の患者さんの
いわゆるリスクの層別化、一次予防の
低中高リスクと二次予防で、この人は
LDLが幾つだと出て、Non-HDLを測
ると、その方がもうすでにスタチンを
飲まれていて、LDLは管理目標値に到
達しているけれどもNon-HDLがまだ
ちょっと高いというときなどは、先生

はどのように治療に介入していくの
ですか。

小倉 そうですね。Non-HDLコレス
テロールが高い理由が大切です。Non-
HDLコレステロール値が高い方の多く
はTG値が高いので、高TGに関連する
体型や生活習慣、病気がないかをまず
チェックします。例えばメタボや飲酒、
糖尿病がないか、などをきちんとチェ
ックすることが大切です。動脈硬化の
予防には、まずはスタチンでしっかり
LDLコレステロールを下げるのが最優
先ですが、プラス何かできる生活習慣
や病気に対する介入をして、それでも
やはり下がらない場合は、中性脂肪を
下げる薬を検討するのがいいと思いま
す。

池脇 以前までは、スタチンにフィ
ブラートを乗せたいけれど、フィブラ
ートを一緒に使うと、横紋筋融解症の
リスクが心配でなかなか踏み出せない
ことが多かったと思うのですが、最近
は薬物相互作用があまりない、新しい
フィブラートも出ていていると聞いていま
す。

小倉 はい、そうですね。ペマフィ
ブラートという薬はスタチンとの併用
でも副作用のリスクが高くないです。
しかも腎機能がかかなり悪い患者さん
にも慎重投与ではありますが、禁忌では
ないので、副作用の有無をモニタリン
グすることできちんと管理ができる時
代になりました。

池脇 Non-HDLコレステロールの意味合い、定義、それに対する対処の仕方を教えていただきました。

質問は、LDLコレステロールの一次予防、目標値ということですが、表に載っているとおりで、一次予防で低リスクの場合は160mg/dL未満、中リスクの場合は140mg/dL未満、そして高リスクで120mg/dL未満で糖尿病があったら100mg/

dL未満と書かれていますが、そのとおりでよいでしょうか。

小倉 はい、そう思います。まずLDLコレステロールをきちんと管理して、その上でTG値が高い方にはNon-HDLコレステロールを時々測っていただいて、高い場合には生活習慣もしくは薬物で介入するという流れかと思います。

池脇 ありがとうございます。

サブクリニカルクッシング症候群

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科主任教授

曾根 正勝

(聞き手 山内俊一)

サブクリニカルクッシング症候群の診断、治療についてご教示ください。

<千葉県勤務医>

山内 原則的にサブクリニカルクッシング症候群は、下垂体腫瘍または副腎の腫瘍があるケースが大前提でよいのでしょうか。

曾根 はい。特に副腎では必ずしも腫瘍とは限らないですが、腫瘍または過形成などで下垂体ならACTH、副腎ならコルチゾールが分泌されているケースになります。

山内 下垂体の場合は、サブクリニカルクッシング病になりますか。

曾根 そうですね。実際には副腎性のクッシング症候群のほうが偶発腫などで遭遇されるケースが多いのではないかと思います。

山内 一つは偶発腫瘍や過形成があるということ、もう一つはクッシング様の症状がないというのも条件にあるようですが、この意味するところとは何なのでしょう。

曾根 コルチゾールが明らかに過剰になっているとわかりやすく、いわゆる満月様顔貌や赤色皮膚線条など誰が見てもわかるクッシング特異的な症状が出てくるのですが、そういうのがないような状態ですね。パッと見てわからない状態でも高血圧や脂質異常、糖尿病などの代謝異常や骨粗鬆症、血管合併症の原因になることがあって、そういうコルチゾールは一見正常な範囲に入っているけれども、自発的に分泌されていることで、外見上パッと見てわからないような様々な患者さんに障害をもたらしていることがあるという概念です。

山内 体形などはクッシング様ではないといっても肥満はあってもいいのですか。

曾根 そうですね。この辺の身体所見の捉え方は、なかなか難しく、ど

れ以上が必ずいわゆる特異的所見かという難しいですが、当然肥満や内臓肥満が増える方が多いといわれています。

山内 副腎の偶発腫瘍は画像診断が出てきてからずいぶんおなじみで、ホルモン値に異常がなかったら放っておいていいと言っていたのが、必ずしもそうでもないということがわかってきたことは、この概念の一つの意義と考えてよいですね。

曽根 そのとおりだと思います。数値では正常でも、先ほど言ったように、高血圧や脂質異常、骨粗鬆症、糖尿病などの原因になっていることがあって、一見、コルチゾールの数値は正常でも勝手に副腎から作られたりすることが、そういう患者さんにとって健康障害をもたらしていることはある、ということがわかってきました。

山内 あと、我々はクッシング症候群自体についても昔から疑う症例は随分あったのですが、なかなかクッシング症候群との診断に至らないケースが多かったのです。このサブクリニカルという概念が出てきたことで、診断が中途半端だった患者さんがかなり具体的な治療方向に進むことができるようになったことも、大きな意義と考えてよいのですね。

曽根 はい、そうだと思います。手術をしたら患者さんにとってプラスになるのか、ならないのか、という判断

をきっちりしてあげることが重要かと思います。

山内 詳しい診断基準はネットを参照していただくということにして、必ずしも専門医ではない、大学病院のように24時間蓄尿でのコルチゾールの測定も実際にはなかなか実施が難しい非専門医でもある程度スクリーニングができるということについて少しお話をうかがいたいです。スクリーニングとしてどういったものが妥当と考えられるでしょうか。

曽根 まず一般の採血で考えた場合、時間帯の差というのはけっこう大事で、普通の人は朝はACTH・コルチゾールが高く、夜はほとんど出ないのですが、副腎性であれ下垂体性であれ、夜にコルチゾールがある程度、正常値の高い方の数値があったりすると、やはりおかしいと思ってもらったほうがいいのかと思います。あと、早朝の採血でも副腎性の場合、コルチゾールとACTHがアンバランスになって、コルチゾールが正常でもACTHが完全に抑制されていると、ネガティブフィードバックといって、コルチゾールが自律分泌されていることで上流が抑えられているので、アンバランスなコルチゾール正常・ACTH低値を見たときも、副腎性のサブクリニカルクッシング症候群が疑われるかと思います。ただ、そういう一般採血でちょっと悩んだときに一番簡単なのは、デキサメタゾン

抑制試験というデキサメタゾンを1mgか0.5mgを23時に飲ませて(私は1mgでいいと思います)、翌朝に採血をすることで簡便にスクリーニングができると思います。

山内 先ほどの夜の採血とは18時以降ということになりますか。

曾根 そうですね。だから現実的には夜間診療をしている病院でないといけないので、海外では唾液のコルチゾールを測ったりするのが診断基準です。

山内 もう一つコルチゾールの基本的な動態に関して、日内変動はむしろありますが、日差変動はいかがでしょうか。

曾根 おっしゃるように下垂体の場合は、サイクリックといわれるクッシング病の中でも、かなり周期をもってACTHが分泌されるという病態があるのですが、サブクリニカルに関しては、あまり神経質に考える必要はないかと思えます。それは明らかなクッシング兆候が周期的に出てくる人で考えたらいいかと思えます。

山内 原則的には24時間ほとんど抑制も受けずに出てきている状態が想定されているのですね。

曾根 そうですね。サブクリニカルクッシング症候群に関しては、副腎性が多くて、その場合はそういうケースが多いと考えられます。

山内 糖尿病などでも境界型という概念がありますが、先生方はこのサブ

クリニカルクッシング症候群に関して、クッシングの未病の状態と考えているのか、それとも別の疾患概念だと考えているのでしょうか。

曾根 とても重要なところで、未病の状態というよりは、別の疾患概念と考えられると思います。というのは、サブクリニカルクッシング症候群の人のほうが、普通のはっきりしたクッシング症候群の方よりも、平均年齢が高いことが知られていますし、またサブクリニカルクッシング症候群の人を観察していても、ごく一部を除いて、overtというか、はっきりしたクッシング症候群にならない方が多く、昔はプレクリニカルクッシングと呼んでいたのですが、プレは間違っているのではないかということから、サブクリニカルと名前が変わったという経緯があります。前駆症状ではなくて別の病態と考えられています。

山内 新しい疾患概念と考えたほうがいいのかということでしょうか。

曾根 疾患概念というより、サブクリニカルクッシング症候群が悪化して普通のクッシング症候群になるのではなくて、サブクリニカルクッシング症候群の人はサブクリニカルクッシング症候群のままなことが多いので、症状が完成したクッシング症候群の人とは違う患者さんで起こる状態だということです。

山内 糖尿病の境界型では、いつの

間にかまた正常に戻ることがあります
が、これもあるのですか。

曽根 戻ることはないと思います。
先ほど言ったように腫瘍が過形成が原因
なので、あまり生活習慣などは関係
ないといわれていることから、やはり
放っておいて良くなることは事実上あ
まりないかと思えます。

山内 そうですか。最後に治療です
が、これはそもそも治療の必要性があ
るのでしょうか。

曽根 おっしゃるとおりで、サブク
リニカルクッシング症候群の治療の必
要があるかどうかは、まだコンセンサ
スが得られておらず、患者さんごとに
判断することになっています。

具体的には、コルチゾールがわずかに
その腫瘍などから作られていることが
患者さんにとって健康障害をもたら
しているのであれば、取ってあげる必
要があるので、高血圧や脂質異常症や
糖尿病や骨粗鬆症などの合併症が多
くあったり、心血管合併症のリスクに
なっていると思われるものは取ってあ
げたら大きなメリットがあります。あ
まり合併症がないような方では、取る
必要があるかどうかは議論が分かると
思いますし、結局それを取ること
で患者さんにどれぐらいメリットがあ
るかということを個々の症例で判断
して手術するかどうかの判断になる
と思います。

山内 言い換えますと、手術をして

その腫瘍を取った場合、特に副腎偶発
腫瘍とされているものは摘出すると、
例えば糖尿病、場合によっては高血
圧が良くなることもあるのですね。

曽根 はい、もちろんサブクリニ
カルではない本当のクッシング症候群
だと良くなることが多いですが、サブ
クリニカルクッシング症候群でも経
験上、糖尿病や高血圧が非常に良
くなる方もいらっしゃいます。結
局、どれくらい寄与しているかを
判断するのも、医師の役目なの
かなと思っています。

山内 それは非常に画期的なところ
もあるような気がします。例えば、
肥満も治るのでしょうか。

曽根 肥満に関しては難しいところ
で、実はそうやって手術してもあ
まり良くなかったという方もい
るし、良くなったという方もい
ます。結局その人の生活習慣が
どれぐらい関与していたのかにも
よると思うので、やはりどれ
くらい合併症が重複しているか
を見ていく必要があるのか、肥
満だけの人が果たして良くなる
のかは、サブクリニカルクシ
ング症候群の場合、実は難し
いかもしれません。

山内 基本的には患者さんの同意
が得られると、一度専門医を紹
介することもありと考えていら
っしゃるのですね。

曽根 あとは、簡便にスクリー
ニングするのであれば、腫瘍が
見つかった症例では、全例1
mgデキサメタゾン抑

制試験を行ったほうがいいとヨーロッパのENSATという会などでは推奨さ

れています。

山内 ありがとうございます。

頭部打撲による脳出血

東京慈恵会医科大学先端医療情報技術研究部准教授

高尾 洋之

(聞き手 山内俊一)

高齢者の頭部打撲による脳出血についてご教示ください。

<大阪府開業医>

山内 高尾先生は、5年前に重症のギランバレー症候群を発症されて、現在リハビリ回復中という中、解説をお受けいただきました。よろしくお願いたします。

質問について、硬膜外や硬膜下血腫に関してはよく知られていますが、高齢者の転倒、打撲時、外傷性の脳内出血というのは起こりうるのでしょうか。

高尾 脳内出血というよりは、脳の表面に血腫が溜まる、急性硬膜下血腫や急性硬膜外血腫が多いと思います。

山内 脳の中の出血は、さすがに先生方も見ないということですね。

高尾 細胞が傷ついて脳挫傷等はあるのですが、大きな血腫になることは少ないです。

山内 転んだ場合、やられやすい血管の部位については何か知られているのでしょうか。

高尾 たぶん、脳の表面にある静脈などが回転で引っ張られて切れるのだと思います。

山内 例えば特に前頭部に多い、後頭部に多い、そういったデータはありますか。

高尾 ぶつけた場所によると思います。右側をぶつけたら右側になることもあるし、脳が揺れて反対側に起こることもあると思います。

山内 いずれにしても深い場所の出血はあまりないと考えてよいですね。

高尾 はい。

山内 もう一つは、ぶつけたときにあちこち一斉に出血するようなことがあるのでしょうか。

高尾 両側性も片側性もあると思います。ぶつけた衝撃の度合いと場所によると思います。

山内 単に転倒した程度では、多発

出血はないと考えてよいのですね。

高尾 ないです。でも両側はあります。脳が揺れると反対側も傷つけることがあります。脳は頭蓋骨の閉鎖空間にあるので反対側に寄ると反対側も傷つくことがあるのです。

山内 作用・反作用じゃないですけど、どんどんとくるのですね。

高尾 そうです。

山内 初期に小さな出血があったとして、これが後々血腫に進展する確率はわかっているのでしょうか。

高尾 確率はわからないのですが、高齢者など脳が委縮していて、もともと血管などが張っているような人は起こりやすいと思います。

山内 あと高齢者ですと血液をサラサラにする薬を飲んでいるケースもあると思いますので、こういったケースではもちろん出てくるのですよね。

高尾 普通の人より確率は高いと思います。

山内 急性期に血腫のほうに行かないように予防する治療といったものは特に何かあるのでしょうか。

高尾 予防する方法はないですが、血液をサラサラにする薬を服用している人がいたら元の疾患を見て可能ならばやめたほうが良いと思います。しかし、やめられないなら、経過観察の回数を慎重にすると良いと思います。

山内 経過観察は、一般的にどの程度の期間なされるのでしょうか。

高尾 一般的には2カ月と3カ月が多いと思いますが、高齢者は数カ月以内にさらにもう1度やったほうが良いと思います。

山内 転倒して頭の表面が血だらけになったような方が来た場合、念のために経過で入院させる際にはどのくらい経過観察したらよいのでしょうか。

高尾 私は1日で良いと思います。急性血腫になる場合は1日見れば大丈夫です。しかし慢性血腫になる可能性もあるので、受傷後1カ月と3カ月での経過観察は必要です。

山内 救急の病院に来て、CTスキャンにしても症状も特にこれといったものはない。だけどその後遅れて血腫が出てくることもあるのでしょうか。

高尾 たまにあるので気をつけたほうが良いと思います。特に頭痛や片麻痺などの症状があったら早めに病院に行くべきだと思います。

山内 後からいろいろな症状が出てくるケースで、例えば年齢やお酒を飲んでいる方などで何か特別なポイントはありますか。

高尾 高齢の男性は飲酒をする方が多いですが、その際に頭をぶつけることがあります。

山内 頭をぶつけることに関連で、例えばボクサーなどは、こういった例での脳内出血や血腫はいかがなのでしょう。

高尾 起こすこともあります。プロ

ボクサーは1年に2、3回、急性硬膜下血腫になっています。

山内 プロボクサーの方は、時々CTなどを撮っているのでしょうか。

高尾 血腫があると、もうボクシングができなくなるのでなかなか撮らないです。

山内 そうですか。さて、基本的な治療法は急性期は安静にするということでしょうか。

高尾 血腫が少なければ普通はそのまま自然に吸収が期待できます。でも血腫が大きくて脳に障害を起しているときは、命に関わるのが考えられるので緊急手術で血腫を除去します。

山内 予後は明らかになっているのでしょうか。

高尾 急性血腫の予後は良くなくて、死亡だけでなく障害が残るという意味も含むと命に関わる確率は50%前後だと思います。

山内 急性期からしばらくの間フォローアップするときの注意点ですが、まず特にこういった状態に対して使われる薬剤はないのですか。

高尾 残念ながらないのです。

山内 高齢者の場合、血液をサラサラにする薬や降圧薬などを飲んでいる方もいると思いますが、こういった薬への対応はいかがでしょうか。

高尾 基本的に薬は続けていいと思

います。血液をサラサラにする薬だけは、病気によっては1カ月ぐらいやめるのがいいと思いますが、やめられない人は経過観察を慎重にすると思います。

山内 逆に言いますと、血液をサラサラにする薬は必ずしも中止するわけではないのですね。

高尾 他の病気になってしまう可能性があり、絶対ではないと思います。

山内 血圧の管理・維持ですが、やはりやや低め維持でよいのでしょうか。

高尾 若くなければいいと思います。

山内 では、それに応じて降圧薬も調節するということがよいですね。

高尾 はい。普段どおりに飲んで調整しておけばいいと思います。

山内 最後に高齢者を前提とした、退院後の生活指導、運動時の注意点といったことを簡単にまとめていただけますか。

高尾 例えば家に段差があるならバリアフリーにするなど、再び頭部外傷を起こさないようにすることだと思います。あと血腫によって後遺症が残ってしまったときは、その症状によって気をつける必要があります。例えば、片麻痺が残ると普段より転びやすいと思うので、気をつけたほうがいいと思います。

山内 ありがとうございます。

PPIの長期内服における注意点

国際医療福祉大学病院消化器内科教授

佐藤 貴一

(聞き手 山内俊一)

PCI後にPPI+抗血小板薬、AfにDOAC+PPIを内服している方が多くいます。
PPI長期内服による注意点がありましたらご教示ください。

また、胃がん発生率の増加についてデータはあるのでしょうか。

<東京都開業医>

山内 PPIが出始めの頃は、急性期だけ使うように言われていました。それがいつの間にか長期処方、さらに慢性的に使われるようになってきた背景について少しうかがいます。

佐藤 おっしゃるとおりで、1991年に初めてオメプラゾールが出てきた時は、H₂ブロッカーよりもかなり強力なものですから、副作用の懸念もあって、ごく短期間限られた疾患に使いましょう、ということでスタートしました。効果が良いので、だんだん後続のPPIも出てきて処方量がどんどん増えまして、長期的に使うとなると適用はGERDや、NSAIDs潰瘍の再発予防などに限られるのですが、それ以外にそういう疾患がなくても胃の症状がある方に投与して、1回投与開始したらそれっき

りという、ちょっと問題のある長期投与が多いのが現状ではないかと思っています。

山内 胃薬を何か処方してくれないかと言われた時に追加してしまうような感じになってきていますが、やはり今のお話からも特に日本では随分と使われていそうですね。諸外国と比べてどうでしょうか。

佐藤 外国ももちろん多いのですが、日本でもかなり増えてきました。例えば、Yamamichiらの検診のデータでは、2010年のPPI使用者の割合は1.8%から2019年では5.3%と倍以上に上昇しているという結果が出ています。

山内 今回のお話になりますが、長期使用リスクに関してです。例えばアスピリンなど抗血小板薬等について

胃潰瘍予防として出されるケースが多くなっていると思われませんが、このあたり、今の話でいうと厳密には適応になっていないのでしょうか。

佐藤 アスピリンの場合は、潰瘍既往がある場合は適応になっています。

山内 既往がない場合は、いかがでしょうか。

佐藤 本当は適応ではないのですが、消化性潰瘍診療ガイドラインでは使いましょうという推奨をしています。

山内 長期使用リスクに関してのエビデンスはいかがでしょうか。

佐藤 タイムリーな話題で胃がんのデータが多く出てきています。観察研究ですので、注意点をまず2点述べさせていただきますと、その評価の尺度はオッズ比とかリスク比などがあるのですが、胃がんの頻度は非常に低く、どの測定値もだいたい似たような数値をとるので、メタ解析などが可能と考えられています。ただ、どうしても観察研究に構成されますので、検出されないバイアスというのは、コントロールの必要があるので、マッチングや統計学的調整をやるのですが、どうしても交絡が残ってしまうという危険があります。それで、その測定値が0.3~3という低い数字の場合、潜在的バイアス領域として因果関係の解釈には注意が必要といわれています。

山内 0.3~3ぐらいバイアスがかかるといえることですね。

佐藤 気をつけましょうということです。

山内 他に問題点や対策がありましたら、教えてください。

佐藤 先ほど一つお話しした交絡の調整ですが、あと2つありまして、薬剤の疫学研究の大きな問題として、プロトパシーバイアス、逆因果バイアスといわれることがあります。例えば、胃がんの初期症状でPPIを投与した場合、そのPPIのせいで胃がんになったという間違った解釈をされることを逆因果バイアスと言うのですが、それを最小限にするために曝露の基準にラグタイムというのを入れて、調査直前の一定期間、6カ月~1年とか、人によっては数年設けるのですが、その期間は投与の評価から外して評価します。

もう一点は比較のコントロールの問題なのですが、PPI服用者を一般集団と比較すると胃がんのリスクを過大評価しているのではないかという指摘があります。というのは、胃に疾患を持つ患者さんはすでに胃がんのリスクが高まっているということがあるので、比較対象でH₂ブロッカー服用者を選んで、それをPPI服用者と比較して適応症の交絡を少なくしようという工夫をしています。

山内 そういったものをきちんと入られていった上で、長期使用リスクが現在のところ幾つか挙がってきている状況にあると考えてよいですね。その

中で少し注目されているのが胃がんになるのでしょうか。

佐藤 いよいよデータについてお話しさせていただきたいのですが、観察研究は2006~20年まで実に20件の報告、データがあります。その20件に対して、2022年から23年にかけてなんと4つのメタ解析があるのです(表)。ですから、今かなり注目されているのですが、一つひとつの観察研究でオッズ比は低いものは1.01から高いものは3.6まであります。メタ解析のデータを見ますと、

オッズ比は1.3~1.94の範囲で2よりは低い数字になっています。先ほどの話ですと、これは少し低いほうに入ると思うのです。

山内 他の有害事象に関してのメタアナリシスはありますか。

佐藤 はい。他の有害事象は、肺炎や腸管感染症、骨折、骨粗鬆症、認知症など観察研究の結果はたくさんあるのですが、それぞれについてメタ解析はなされていません。ただ、幸いなことに大きなRCTが1件ありまして、

表

著者 年	Gao 2022	Peng 2023	Poly 2022	Piovani 2022
論文	Medicine	Int J Clin Oncol	Cancer	APT
文献検索	2022年 1月まで	2022年 2月15日まで	2022年 4月1日まで	2022年 6月1日まで
研究数	20	16	13	14
Control	N, H ₂	N, H ₂	N, H ₂	H ₂
効果	OR 1.94, CI, 1.43-2.64	OR 1.75, CI, 1.28-2.40	RR 1.80, CI, 1.46-2.22	RR 1.33, CI, 1.11-1.59
高品質研究 効果			RR 1.31, CI 1.06-1.63	RR 1.07, CI, 0.97-1.19
non cardia ca	OR 2.53, CI, 2.03-3.15	OR 2.14, CI, 1.50-3.07	RR 2.38, CI, 1.90-2.98	
cardia ca	OR 1.79 ; CI, 1.06-3.03	OR 1.45, CI, 0.77-2.74	RR 1.32, CI, 0.84-2.03	
容量反応				なし
期間依存的影響	なし	なし		なし
除菌後	OR 2.29, CI, 1.57-3.33	OR 2.67, CI, 1.79-4.0	RR 1.98, CI, 1.31-2.98	

表 プロトンポンプ阻害薬使用と胃がんリスクのメタ解析

1. Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, Zhao Y. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 9; 101 (49): e32228.
2. Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2023; 28: 99-109.
3. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YJ. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 21; 14 (13): 3052.
4. Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, Bonovas S. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 653-665.

N、Non-PPI users；H₂、H₂受容体拮抗薬服用者；OR、オッズ比；RR、リスク比。CI、95%信頼区間。文献1)～4)

Moayyediという先生がリバーロキサバンとアスピリンの服用者約17,000人と非常に多くの方にPPIとプラセボのRCTを3年行い、中央値を調べました。すると有害事象で有意差が出たのは、それらの中で腸管感染症だけで、そのオッズ比も1.33と非常に低いものでしたので、RCTでいろいろ心配されている有害事象は否定されたという結果が出ています。

山内 今までのお話ですと、いろいろな疾病が少し多くなるような心配があるけれども、明らかなエビデンスまでには至っていないということですね。

佐藤 そうですね。非常に危険なところではないのかもしれないというところだと思います。

山内 こういったデータを受けまして、例えば、アメリカの消化器病学会の長期使用に関する見解をうかがいたいと思います。

佐藤 アメリカ消化器病学会で2つ出ていまして、2017年に長期投与リスクベネフィットの見解が出ています。その中ではGERDの患者さんは、びらん性食道炎や狭窄の合併症がある方は長期のコントロールのために長く使いましょうとされています。ただし、GERDで短期的な投与に反応して合併症がない場合は、中止を検討してください、となっています。その他、バレット食道やNSAIDsによって出血性リスクのある人がNSAIDsを服用する場合は、長期にPPIを使ってください。ただし、

長期で使う場合は、その投与量は定期的に再評価してくださいというアドバイスをしています。

山内 何の再評価をするのでしょうか。

佐藤 要するに少ない量にできないか、あるいはやめてよいかということだと思います。やめることに関して、もう1点、2022年にやはりアメリカ消化器病学会から今度はPPI処方中止の推奨が出ました。ただ、そのPPIの中止の決定は、PPI投与の適応がないということだけに基づくべきであって、関連有害事象の懸念が理由にはならないとしています。ただし、その長期投与の適応がない患者さんにおいては、全例投与中止を検討すべきであるという推奨を出しています。

山内 次に日本の対応ですが、PPIの長期投与に関するガイドラインについては先ほど少しお話がありました。多分、日本のほうがアメリカより相当使われているというあたりを踏まえて、これはいかがでしょうか。

佐藤 日本消化器病学会のGERD診療ガイドライン2021で触れられているのですが、クリニカルクエスションでPPI長期維持療法は安全かということに対して、安全性は高いのですが、注意深い観察が必要であり、常に必要最低限の投与量を提案するという推奨をしています。

山内 この必要最低限というのは、

薬剤でいう維持療法に近い概念ですか。

佐藤 はい。維持療法です。full doseよりも半量、半量で済むのであれば、隔日投与などももう少しあけて、より投与量を減らしていきましようという推奨になっています。

山内 隔日投与も一つの選択肢なのです。

佐藤 下げるところまで下げましようという推奨です。

山内 もう一つの飲み方で頓服はいかがですか。

佐藤 もちろん、よいと思います。それでコントロールできるならいいのですが、ご存じのとおりPPIの次に、ポノプラザンという強いアシッドブロッカーが出てきたのですが、これはPPIよりもすぐに効果が出ます。ですから、頓用には非常に向いていますのでガイドラインでも頓服的な使い方も勧めています。

山内 よく症状が出てくるのが怖いので、くださいみたいなケースがありますがどうでしょうか。

佐藤 それはやはり不必要な投与になってしまうのではないかと思います。

山内 患者さんにお話しして、少しずつ減らしていくということですね。あと除菌後のケース、これはいかがでしょうか。

佐藤 除菌後に逆流性食道炎が増えるのではないかと懸念があったのですが、これは必ずしも増えるわけで

はなく、良くなる人も、変わらないという人と、3パターンあります。やはり食道裂孔ヘルニアがある方や、逆流の要因が強い方は逆流性食道炎が起きることがありますので、除菌前には経験したことのない胸やけがある方は必

要に応じて使う必要があります。しかし、もともとピロリ菌がいた方ですから酸分泌が多すぎるわけではないので、これも長期的にはあまり必要ないかなと思います。

山内 ありがとうございました。

ピロリ菌の偽陽性と偽陰性

東京医科大学消化器内視鏡学主任教授

河合 隆

(聞き手 池脇克則)

ピロリ菌を除菌し、尿素呼気試験などで陰性確認後も人間ドックや検診でピロリ菌陽性が持続している人がいます。抗体の偽陽性率はどの程度か、再感染は考えなくてよいのかご教示ください。

<兵庫県開業医>

池脇 ピロリ菌の除菌に関してエキスパートの河合先生に解説をしていただきたいと思います。質問文の前半、ピロリ菌除菌後の除菌判定を尿素呼気試験で行われていますが、これは一般的な手順なのでしょうか。

河合 今はピロリ菌の除菌判定は除菌の薬を飲んでから1カ月前後でやっていただくのですが、尿素呼気試験が一番精度、感度ともに高く診断できることから世界的にも認められている方法です。

池脇 話が前後しますが、ピロリ菌の検査表を見ますと、侵襲的といった、胃カメラのときに合わせたリアル検査と非侵襲的検査の中に尿素呼気試験や抗体を血清、尿で測る抗体法や便中の抗原を測る便中抗原法などいろいろ

あるのですね。

河合 先生がおっしゃったとおり、内視鏡、いわゆる胃カメラの際に組織を採ることが侵襲に値しますので、組織を採ってウレアーゼという作用を利用するウレアーゼ検査、培養検査、あるいは顕微鏡でピロリ菌を調べる鏡検検査があります。一方、非侵襲的検査としては血液検査でもわかりますし、尿素呼気試験、そしてピロリ菌は胃を出た後は腸に感染せず便に出てきますので、便の中を調べる便中抗原法があり、全部で6つの検査があるといわれています。

池脇 原理が違えば、いわゆる感度や特異度もおそらく違うでしょうし、こういう時には、こういう検査が適しているというものもあると思うのです

が、除菌後の除菌判定は尿素呼気試験が一番適していると考えてよいですか。

河合 そうですね。やはり一番正確に診断できる方法としては、尿素呼気試験が最も有用だといわれています。便の検査も抗原検査なので感度が高いのですが、持って来ていただく間の便の温度管理が必要で、ある程度温度が高くなってしまうと、変化が生じて感度等が下がるともいわれていますので、やはり一番間違いないのは、この尿素呼気試験だと思います。

池脇 わかりました。それで陰性ということでしたが、質問文には人間ドック、検診でピロリ菌陽性が持続しているとあります。除菌を確認したはずなのに抗体検査で陽性ということはどう考えたらいいのか、この抗体検査はおそらく血清の抗体検査ではないかと思うのですが、こういう状況での抗体検査の信憑性は、どうなのでしょう。

河合 やはり抗体検査も先ほどの6つの検査のうちの一つでして、初回の診断方法としては、かなり感度・特異度の高いピロリ菌の診断をできるといわれております。やはり抗体ですので、抗原自体のcheckではなくピロリ菌がいなくなったあとでも抗体は同じように持続して高い値が続きますので、除菌後に抗体で感染判定したり、経過を見るのは困難です。以前に私が除菌を担当した患者さんが健診センターで抗体検査を受け、健診でピロリ菌が陽性

と言われたと、私の外来に来られました。「いや、大丈夫です」という話をしたのですが、やはり除菌後の抗体検査によるピロリ菌感染診断が、まだまだ問題になっているのかと思います。

池脇 除菌していつぐらいに抗体検査をされたのか、ここには書いてありませんが、あまり時間的に離れていない場合には、抗体が下がるにはちょっと時間がかかるので、その間、陽性は十分ありうるということですね。

河合 そうですね。2年ぐらいですとやはり30~50%、まだまだ陽性で、陰性化する、いわゆるカットオフ値に下がるのは10年かかるといわれています。そのぐらいのスパンで見えていただくのがよいかと思っています。

池脇 抗体検査は抗体検査の良さ、どういうタイミングと目的でやるのかというのはあるにしても、少なくとも除菌して尿素呼気試験で陰性のあと、抗体検査というのは、あまり参考にすべきではないと考えてよいのですか。

河合 そうですね。抗体検査のその数値が示す意味自体がまだ確立していませんので、除菌後の経過観察中には、抗体検査をしないほうが良いというのは、学会の意見でもあります。

池脇 感染はないけれども、抗体検査で陽性というのを偽陽性だとすると、この質問では偽陽性はどのくらいなのでしょうかと聞かれています。それは除菌のあとの期間によってパーセンテ

ージも大きく変わりますね。

河合 おっしゃるとおりですね。やはり除菌後の期間が短いと30~50%、5年経ってもまだ10%前後です。やはり期間によるばらつきもあるので、まだまだ抗体でのピロリ菌の除菌後の経過観察は、行わないでいただいたほうがよいかと思っています。

池脇 この質問の医師は、陰性だったのがまた陽性になったことを再感染ではないかと考えているのですが、基本的にピロリ菌の再感染というのは極めてパーセンテージが低いと聞いていますけれど、どうなのでしょうか。

河合 そうですね。論文ですと高くても数パーセントあるかないかですね。私自身も1,000人以上除菌していると思いますが、自分で明らかに再感染がわかったのは2人でした。除菌して1年に1回内視鏡にて経過観察をしていたのですが、粘膜の炎症が治ってきていたのに、5年後に突然粘膜全体にむくみが出現して、あれっと思って検査したところやはりピロリ菌陽性（再感染）だった患者さんを経験しています。再感染はゼロではないのですが、あまり心配しなくてもよいかと思っています。

池脇 わかりました。とはいえ、現実として人間ドックやら検診で受けた方が希望して、ピロリ菌も一緒に調べてくださいと申し出た抗体検査だと思えるのです。ですから、これまでピロリ菌の検査をしていない方であれば、

人間ドックで陽性と言われたときの意味合いは十分あるのでしょうか。

河合 はい、先生のおっしゃるとおりで、今までピロリ菌の感染の検査もしていない、そして除菌治療も受けていないという方でしたら、抗体検査でまずチェックいただく意味は非常に高いと思います。検査自体の感度・特異度も両方とも90%以上ありますので、まずは抗体検査でピロリ菌がいるかないかの判定自体は間違っていないと思います。ただ、やはり検査自体、どうしても偽陽性や偽陰性があるので、そのあたりは十分注意してやっていただきたいと思っています。

池脇 最後に細かいことですが、この抗体検査も以前はEIAという方法が主流だったのが、最近はラテックスでの抗体検査が普及しつつあるということです。こういった測定の手技の違いがその結果にも多少影響を及ぼすのでしょうか。

河合 ラテックスのほうがより早く結果が出るということで、多くの検査法（生化学検査）がラテックスに変わってきています。それに伴いピロリ菌の検査も先生がおっしゃられたEIAからラテックスに変わっているのですが、ラテックスは早いというメリットがある反面、測定がIgG抗体だけでなく、IgA、IgMもチェックしてしまうようです。EIA法よりも偽陽性率が高いということが今、学会でも問題として上

がっています。日本ヘリコバクター学会という学会のホームページにも少し注意喚起の文章が掲載されていますので、ご興味がある方はぜひそちらも閲覧していただければと思います。ただ、最後に一つお話ししたいのは、ピロリ菌は胃の中で感染しているので、検査等で偽陽性、偽陰性の可能性があれば、

年に1回は胃カメラで中の状態を見ていただく。感染の状況もはっきりわかりますし、本当に心配な胃がんも発見できます。ぜひとも定期的な内視鏡の検査を経過時に特にやっていただき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。

腎移植時の拒絶反応

獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科教授・移植センター長

徳本直彦

(聞き手 山内俊一)

腎移植患者の拒絶反応をかなり抑えることが可能になったとのこと。最近の知見についてご教示ください。

<青森県開業医>

山内 徳本先生、腎移植は最近やはり少し増えているのでしょうか。

徳本 そうですね。ただし、3年前のダイヤモンドプリンセス号の横浜入港から日本に新型コロナウイルスが入ってきた経緯から、実をいうと移植医療の中でもたいへんなことになりました。日本における移植数がかかなり減ってしまい、この3年間は移植医にとってたいへんつらい時代ということがいえるかもしれません。

山内 具体的にはどういう理由だったのですか。

徳本 1997年に脳死法案が通って、臓器を脳死下に摘出することができるようになりました。心臓死で摘出するよりは、腎臓が出てくるクオリティがはるかに高いということで、献腎移植が欧米並みに増えてくることが期待さ

れたのですが、実際にはこの20～30年、献腎移植は年間200例ぐらいで変わらなかったわけです。それがさらにコロナの影響で献腎移植自体が約半数になってしまったのです。要はドナーになる方がいらっしやっても、コロナに感染する可能性から、摘出医が県外に行って摘出するということが自体が難しいという現状が3年前に起こったのです。

山内 献腎移植というのは、昔いわれていた死体腎移植のことでしょうか。

徳本 そのとおりです。なぜ献腎移植とっているかと申しますと、死体という言葉に敏感な方もいらっしやるからです。亡くなった方からの臓器、死体という言葉を使わないほうがいいのではないかという先人の配慮がおそらく働いたと思うのですが、ずいぶん前から献腎移植といういい方に我々移

植医は統一しています。

山内 献腎移植の割合についてはどうなのでしょうか。

徳本 日本の場合、30年以上前から圧倒的に生体腎移植が多いです。これを海外と比較すると欧米はむしろ献腎移植のほうが多いのです。数も違いますが、全体の数からみると、日本は約9割が生体腎移植で約1割が献腎移植というように生体腎移植が非常に多いのが特徴です。腎移植数という点からみると、2019年には2,000例を超えたところまでいって、さらに伸ばすという気運があったのですが、実をいうとコロナの影響で献腎移植のみならず、生体腎移植数もかなり減っています。

山内 そうなのですね。

徳本 2020年には急に1,711例までダウンと落ち込みました。

山内 今日の質問ですが、拒絶反応に対する治療効果が目覚ましく進展して、現在はこういった移植に明るい展望が見えるようになってきたということでしょうか。

徳本 そうだと思います。

山内 歴史的に見るとどういったところで変わってきていますか。

徳本 まず移植というのは、ことさら、腎移植にとっては自分の臓器でない第三者、いうなれば他人の臓器をいただくことで成り立つ医療です。言い換えれば、移植はドナーがいなければ成り立たない治療という意味で特殊な

医療だと思います。ドナーからの命の贈物である臓器を移植するということは、自己の免疫に関しては、自分のものではない臓器を移植するといわゆる拒絶反応が起こるため、臓器をいかに受け入れてもらうかの仕組みを解明し、免疫をコントロールする薬剤を開発するまでの長い歴史がありました。かつては、組織適合性を一致させる、つまりは血液型やHLAをいかにマッチングさせるかということから、移植が始められました。日本の歴史を見てみると、腎移植は当初、急性腎不全の治療に対して行われたという報告があります。現在では急性腎不全に対しては透析が発達しているため、一時的に透析すればいいのですが、当時はまだ腎不全自体が不治の病でした。今では腎移植は慢性腎不全の方が対象になっています。この慢性腎臓病に関して、ドナーが見つければいいのですが、通常ではなかなか見つからないのでかつては近親者である親兄弟からが最も多かったのです。よって移植は、臓器の拒絶反応を起こさないようにする、いわゆる免疫抑制剤が必ず必要なのですが、1983年に移植の革命を起こしたといわれるシクロスポリンという薬が日本に入ってきました。私も東京女子医科大学腎センターに在籍していた時、このシクロスポリンを使ってすごい薬だという認識を持ちました。この薬が出たおかげで、以前より飛躍的に生着率が改善し、

表 年代別レシピエントの移植腎廃絶原因

移植腎廃絶原因	1983～2000年		2001～2009年		2010～2019年	
慢性拒絶反応	3,618	61.3%	513	31.5%	160	24.2%
急性拒絶反応	358	6.1%	72	4.4%	46	7.0%
原疾患の再発によるもの	152	2.6%	85	5.2%	26	3.9%
Primary Nonfunction	131	2.2%	77	4.7%	26	3.9%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	109	1.8%	56	3.4%	19	2.9%
患者自身による免疫抑制剤の中止	61	1.0%	46	2.8%	24	3.6%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	61	1.0%	20	1.2%	5	0.8%
薬剤性腎障害	30	0.5%	8	0.5%	1	0.2%
技術的問題	15	0.3%	14	0.9%	2	0.3%
その他	508	8.6%	350	21.5%	123	18.6%
不明	365	6.2%	103	6.3%	74	11.2%
未入力（確認中含む）	494	8.4%	285	17.5%	155	23.4%
合計	5,902		1,629		661	

引用：factbook2021

日本の移植、世界の移植が変わったといわれています。実際に日本では1986年2月に発売されました。この免疫抑制剤によって、拒絶反応の割合がかなり減ったのですが、生着率などの成績はまだ十分ではありませんでした。やはりこの免疫抑制剤を投薬してもコントロールできない拒絶反応が生じることがあるのです。特に急性拒絶反応が起こって、治療の甲斐がなく時間単位で腎臓がダメになっていくといったことを経験しますと、やはり人間の免疫をコントロールするのは容易なことではありません。

山内 シクロスポリンはかなり古い薬で我々もよく耳にした薬ですが、最

近さらにバージョンアップされてきたと考えてよいのですね。

徳本 そのとおりです。カルシニューリンインヒビターの中で日本の製薬メーカーが開発されたタクロリムスという薬剤が1993年に発売されました。次いで2002年に注射薬としてバシリキシマブという、CD25に対するモノクローナル抗体が発売されました。これはTリンパ球の細胞内へのシグナルをブロックすることで細胞性拒絶反応を抑えることができます。また2001年9月にリツキシマブが発売されました。これはBリンパ球表面マーカーのCD20に対するモノクローナル抗体で、いわゆる抗体産生能を数カ月抑えることが

できます。これらの薬をコンビネーションで使うことで、2000年以降の拒絶反応の割合を大幅に、特に慢性拒絶反応の割合を減らすことが可能となりました（factbook2021）。

山内 そういったところが進んで、例えば夫婦間の移植も可能になってドナー対象が非常に広がったと考えてよいのですね。

徳本 そのとおりです。

山内 最近、透析なしで移植するケースも耳にするようになりました。これはいかがでしょうか。

徳本 これは先行的腎移植といえます。腎代替療法として透析か移植かを自らが選択するという概念です。慢性腎臓病（CKD）のカテゴリーの中でステージ5というeGFRで15を切った場合に、主治医より腎代替療法に向けての治療選択が提示され、透析か移植かという治療選択を自ら決められるようになってきました。この先行的腎移植を選択する患者さんが最近は多くなっています。

山内 末期の腎臓障害の方にも少し明るい展望を与えることができるかなと思えますね。

徳本 もしかしたらそうかもしれませんね。

山内 それに向けて、腎臓病学会、移植学会では、何か試みというのはあるのでしょうか。

徳本 適切な腎代替療法の推進としての試みがあります。これは腎代替療法専門指導士という移植医療や在宅医療を推進するために2021年度からできた資格制度です。この専門指導士によって腎移植が可能なCKD患者さんに、しっかりインフォームドコンセント（IC）がなされるようになると、腎移植も増えてくるかもしれません。

山内 今まで腎臓内科の専門医にお願いしていましたが、そこに少し選択肢が増えてきたと考えていいのですね。

徳本 そのとおりです。従来は医師が患者さんに選択肢を与えるというような状況だったのが、腎代替療法に向けて医師のみならず、例えばコーディネーターや、看護師、薬剤師、臨床工学士も資格を取ることができることから、いわゆる移植の啓発にも広くつながることが期待されます。

山内 非常に希望をいただくお話でした。ありがとうございました。

睡眠薬

北里大学精神科学主任教授

稲田 健

(聞き手 池脇克則)

10年来、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用している40代の患者さんが、依存症や副作用を心配して治療薬の変更を希望されました。徐々に減薬しつつありますが、オレキシン受容体拮抗剤を追加したほうがいいのでしょうか。また、メラトニン受容体作動薬はあまり効果が期待できないのでしょうか。

<兵庫県開業医>

池脇 ベンゾジアゼピン系睡眠薬からオレキシン受容体拮抗薬に変更して不眠の管理をしたいという質問です。そう考えている医師はけっこう多いと思うのですが、非専門医と先生のような睡眠の専門医では多少処方の内容は違うかもしれません。やはり従来のベンゾジアゼピン系睡眠薬からオレキシン受容体拮抗薬をより使っていくという流れなのでしょう。

稲田 はい、そのとおりだと思います。今まではベンゾジアゼピン系睡眠薬が中心だったのですが、そのベンゾジアゼピン系睡眠薬の問題点が様々指摘されるようになってきました。そこに出てきたオレキシン受容体拮抗薬というのは、問題点をだいぶ少なくして

くれた薬だと思います。ですから、今後はそちらにシフトしていくのは自然な流れだと思います。

池脇 ベンゾジアゼピン系の問題点はなんといっても依存性ですが、そうなのでしょう。

稲田 はい。ベンゾジアゼピン系薬について、依存性はあるといつてもよいと思います。実際にPMDAからも注意喚起がなされていますし、あるものと考えたほうがよいと思います。

池脇 細かいことになりますが、従来のベンゾジアゼピン系に比べて、非ベンゾジアゼピン系は、依存性がなくはないけれど、前に比べたら少ないです、といったことを聞くことがありますが、やはり非ベンゾジアゼピン系に

も依存性はあって注意しないとイケないのですか。

稲田 そうですね。少ないとはいええますが、やはり依存性がありますね。ただ、その依存の特徴を知っていただくと、扱いやすくなると思います。

池脇 具体的にはどういう特徴なのですか。

稲田 ベンゾジアゼピン系薬の依存の特徴というのは、もっと飲みたいと思うような「渴望感」、もっとたくさん飲みたいと思うような「耐性形成」はあまりありません。でも、なかなかやめられず、いざやめようと思うと、「離脱症状」によってやめられなくなります。だんだんと続いてしまうのがこのベンゾジアゼピン系依存の特徴だと思います。

池脇 本当にその方が不眠で苦しんでいるときに使って眠れるようになったから、では、だんだんとやめていきましようかというときに、この依存性が問題になってくるという理解でしょうか。

稲田 そうですね、いざやめようと思ったときには離脱症状が出るので、やめにくいということですね。もう一つのポイントは不眠の患者さんは眠れないことに対してとても不安を感じることです。薬をやめることに対しての不安で心理的な依存とっていいと思うのですが、そういう部分と離脱症状とをケアするとうまくいくと思います。

池脇 患者さん自身が抱く不安というのは、ベンゾジアゼピン系を飲んでいても、新規のオレキシン受容体拮抗薬を飲んでいても、おそらく同じようにあると思うのですが、ベンゾジアゼピン系で強く出てくるのでしょうか。

稲田 そうですね。患者さんにとってはベンゾジアゼピン系と、その他の薬との違いはあまりわからないかと思っています。ただベンゾジアゼピン系は不安に対して抗不安作用も持ち合わせているので、ベンゾジアゼピン系をやめていくときには、やはり不安など、そういった離脱症状を生じることがあるので、これをやめるのがちょっと困難なことがあります。

池脇 わかりました。ベンゾジアゼピン系を使っている患者さんが、依存性が心配で変えてほしいとのこと。オレキシン受容体拮抗薬を使ったほうがいいのでしょうか、という今回の質問ですが、いかがでしょうか。

稲田 今のまま少しずつ減薬していき、やめられるのであればそれだと思います。ゆっくりやめていくことで、患者さんがやめることが怖いという不安に対処できているのであれば、主治医との関係がとてうまくいっているのだと思います。ただ、やめていくときにちょっとずつ眠れなくなって眠れないことがまた不安、となるようでしたら、オレキシン受容体拮抗薬に切り替えるか、オレキシン受容体拮抗

薬を上乗せするかしてきっちり落ち着いて眠れるように、眠れない不安を取り除いてあげた上で、ベンゾジアゼピン系を抜いていくのがいいかと思えます。

池脇 確かに依存性のある薬ではなくて、これはこういう薬だから、ちょっと使いましょうか、というと、患者さんもそれほど不安を抱かない可能性はありますね。

稲田 はい、そうですね。

池脇 この患者さんの今後の状況によっては、オレキシシン受容体拮抗薬が使えるという状況だということですね。基本に戻るようですが、不眠は入眠障害や、中途覚醒あるいは早朝覚醒など、いろいろなタイプがあります。そういったものに合わせて選んで使う必要はないのでしょうか。

稲田 以前は入眠困難や早朝覚醒などいろいろ使い分けていた頃があったのですが、今はもう、それらをあまり区分けしなくなっていますね。

それよりも夜、眠れなくて日中に影響があるのか、そういったところを確認していったほうがいいように思います。

池脇 もう一つ確認です。この質問の最後のところに出てきましたが、状況によってベンゾジアゼピン系以外の薬を使う場合、その一つがオレキシシン受容体拮抗薬でした。これに関しては先生も使うときは使っているのではと

いうご意見でしたが、メラトニン受容体作動薬について、こういうときにいいというのはありますか。

稲田 メラトニン受容体作動薬は、眠らせるという作用はあまり期待できないのですが、その代わりに副作用がほとんどないのが特徴です。そうしますと、中学生や高校生など若年者や高齢の方に対しては、有用な選択肢の一つだと思います。

池脇 そうですね。副作用はそんなに心配なくてよくて、特に若い患者さんの場合には使いやすい。ただ、このメラトニン受容体作動薬というのは飲んですぐ効くわけではなくて、少し時間がかかると聞きましたが、どうでしょう。

稲田 そのとおりです。メラトニン受容体作動薬は、体内の睡眠のリズムを作り出してくれる。それを作り出すことによって、眠りを促していく薬ですから、1回2回飲んだだけでは、ほとんど効果が得られません。しばらく飲み続けてくださいとお話するのが正解だと思います。

池脇 最後に、ベンゾジアゼピン系よりも新しいオレキシシン受容体拮抗薬が良い、という大きな流れはあるかもしれませんが、やはり専門医から見ると、やはりベンゾジアゼピン系がいいから、こういう人には無理して新しい薬にシフトするよりも、こういった薬で慎重に使うほうが良いという患者さ

んもいるような気がします。一般の医師に向けてこういうときは気をつけたいというような患者さんはいますか。

稲田 ベンゾジアゼピン系薬をこれから新たに、最初から使うということは少なくなってきました。オレキシン受容体拮抗薬を使ってもうまくいかない、どうしても必要な方がいらっしゃると思います。どんな方が多いのかと考えると、やはり不安を伴っている方です。それから体のご病気など合併症を持っているとか、一人で抱えきれないよう

な心理的なストレスを持っているとか、そういう方に対してやはり必要かと思えます。でも、そのときにはどのような困り事があるのかをちょっとだけ時間をかけて聞いてあげる、そうするとうまくいくのではないかとも思います。

池脇 確かに薬を頻繁に変えるよりも、患者さんに寄り添って、どこが心配ですか、というその一言が結果的にうまくいく秘訣なのかもしれませんね。ありがとうございました。

新型コロナウイルスの抗体

国立感染症研究所インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター長

長谷川 秀 樹

(聞き手 池田志孝)

1回もワクチン接種をしていない新型コロナウイルス感染症の方のS抗体をPCR陽性4週間後に測定したところ0.4未満U/mLでした。血清が残っていたのでN抗体を測定すると7.09 (<1.4未満)で陽性でした。

S抗体はワクチン接種後に対応したスパイクとするとS抗体陰性とはワクチン対応スパイクがないということでしょうか。

<和歌山県開業医>

池田 この収録は2023年1月23日に行っております。質問にあるS抗体が陽性になるS抗原とは何なのでしょうか。

長谷川 S抗原というのは、ウイルスの表面にあるスパイクタンパクのことで、ウイルスが細胞の受容体に結合する機能を持っているタンパクです。ですから、感染した時に最初に我々の細胞に結合するタンパクです。

池田 では、S抗体が認識するスパイクタンパクがなければ、感染できないということですね。

長谷川 そういうことになりますね。

池田 この方は感染は明らかということなので、必ずS抗原を持っていた

のですよね。

長谷川 はい、そうですね。感染を起こす最初の部分なのでワクチンの成分としても使われているのがS抗原で、Sタンパクになります。この方の場合には、感染されているので感染したウイルスがスパイクタンパクを持っていたのは確かだと思います。

池田 もう一つ、PCR陽性で感染から4週間後に測定したということですが時期的なことはどうなのでしょう。

長谷川 一般的にウイルス感染から10日～2週間以降に検出できるレベルのウイルスに対する抗体ができますので、その4週間後というのは本来であれば、抗体が上がっている時期になり

ます。

池田 では、時期的に見てもS抗体が陽性でなければいけないのですね。

長谷川 はい、そういうことになります。

池田 ではなぜこのようなことが起きているのでしょうか。

長谷川 第一は、抗体の誘導の程度には、非常に個人差があります。ですから、感染後に高い抗体価が誘導される人もいれば低い人もいます。この方の場合、陰性ということなのですが、実は現在国内で広く使われているS抗体の検出方法は、最初に流行したいわゆる武漢株といわれているウイルスのS抗原に対する抗体を検出するキットになっています。それが2022年のオミクロン株の流行以降、この検出系によって検出できる抗体は、割合が非常に少なくなっています。つまり、その検出に使っている抗原がオミクロン株とマッチしていないということですね。

池田 武漢株から始まっていろいろ変異した時に、スパイクタンパク自体に何カ所も変異が起きているので、一番元の武漢株のスパイクタンパクを認識する抗体が作られていない可能性があるということですか。

長谷川 抗体応答が非常に強い方の場合は、交差応答といって武漢株に対しても反応する抗体もできてくるのですが、オミクロン株に感染した方は武漢株に対する抗体が非常に誘導されに

くく、特にワクチン接種していない場合がそうなります。ワクチンはもともと武漢株で作られているので、ワクチン接種歴がある方はオミクロン株に感染しても武漢株のSタンパクに対する抗体が上がってくる傾向がありますが、ワクチンを未接種で今まで全く武漢株に曝露されていないような状態でオミクロン株に感染した場合、オミクロン株に対する抗体は上がるのですが、それが今の検出系ではきちんと検出できていないことになります。

池田 では、この質問の症例で1回もワクチン接種をしていないということは、武漢株のスパイクタンパクも持っていないということなのですね。

長谷川 そういうことですね。以前、国立感染症研究所で行った調査でも初めてオミクロン株に感染したワクチン未接種者の場合、武漢株に対するS抗体が検出された割合は、4割ぐらいでした。ですので、6割ぐらいの方は感染していてもS抗体が検出されない陰性なので、それにあたるのかと思います。ただ、そういった陰性になっていてもオミクロン株に対する中和抗体を測定すると8割近い人が陽性になるので、必ずしも武漢株に対するS抗体が陰性だからといってオミクロン株に対する中和抗体が上がっていないということではないと思いますね。

池田 ここでのS抗体の測定法というのは、どのようにされているのでし

ようか。

長谷川 一般的にウイルスの抗原を用意してそれに反応する抗体を検出するので、抗原のほうが感染したウイルスと異なるものだと検出できないことになってしまいます。要は抗原に結合したものを判定するということです。

池田 スパイクタンパクを用意して、それにつく抗体があるかをみるのですね。一方、中和抗体はどのように測るのでしょうか。

長谷川 細胞にウイルスを感染させると感染が成立するのですが、そこにその抗体を入れた時、もしくはこの場合のように、血清を一定の濃度で希釈したものを入れたときに感染を阻止する、中和するという言い方もできますが、そういったものを中和抗体と呼んでいます。

池田 では見ているものが違いますね。今、行われているS抗体の検出法は、抗原Sタンパクに抗体がつくかどうかを見ているのですね。

長谷川 結合抗体を検査しています。

池田 一方、中和抗体というのは、細胞にウイルスが入るかどうかをみるものなのですね。

長谷川 機能的に細胞にウイルスが感染するのを阻止するかどうかをみるのが中和抗体です。

池田 そこは抗体の性質や量などにも微妙に影響を受けるパターンですね。S抗体の現在の検出法と中和抗体の機

能的な解析法が少し違ってくるというのは理解できました。今はオミクロン株が中心ですが、それに対する抗体の検査は開発されているのでしょうか。

長谷川 実験室では可能なのですが、それを一般の体外診断薬として使えるようになるかという、そこは診断薬を作っている企業によりますので、今のところできていないのが現状です。ですから、感染したかどうかを調べるには、Sタンパクに対する抗体を調べるよりも、Nタンパクに対する抗体を調べるほうが感度は高いと思います。

池田 逆にこのNタンパクが反応するN抗原とは何なのでしょう。

長谷川 ウイルスのヌクレオプロテインの略のNで、ウイルスが増殖する時に使う機能的なタンパクになります。

池田 これが変異を起こしてしまうと、ウイルスは自己合成にとって不都合なのでしょうか。

長谷川 はい。NタンパクのほうがSタンパクよりも変異が入らない状態で保存されているので、オミクロン株であっても武漢株のN抗原に対して反応するような抗体を誘導できるようになります。ただ、N抗体といっても感染者で陽性になるのは6割程度の方ですので、感染しても必ずしもN抗体が陽性になるとは限らないことも注意が必要だと思います。

池田 なかなか難しいですね。基本的に感染したかどうかはPCR検査等で

みていくのは変わらないのですね。

長谷川 その時に感染しているかどうかをみるのはPCR検査ですね。

池田 SARS-CoV-2はとても変異が入りやすいのではないかと考えられているのですが、例えばインフルエンザもこのような状態になっているのでしょうか。

長谷川 はい。ウイルス、特にRNAウイルスというのは、非常に変異が入りやすく、ウイルスが増殖するたびに、比較的頻繁に変異は入っていくものです。インフルエンザウイルスも同様にかなり変異が入っていて、毎年流行してくるウイルスは新しいウイルスに変わってきています。

池田 インフルエンザの場合は例えばオミクロンなどといった名前は付かないですね。

長谷川 そうですね。インフルエンザの場合には、ある一定の抗原性、遺伝的にはクレードというグループで判断しています。グループ名は年々新しくなって分かれてきてはいますが、1個変異が入ったからといって新しい名前が付くという頻度では、その名前を変えていないという現状があります。

池田 N何とかH何など、こういう字がありますよね。

長谷川 ヘマグルチニンのHとノイ

ラミニダーゼのNでHとNの番号はありますが、その同じ番号の中のウイルスの中でも変異が入っています。

池田 そうなのですか。本当はほとんど変わっているけれど、あまり変わっていないように見えるだけなのですね。

長谷川 はい、そうですね。例えばH1N1ですと2009年のパンデミックから今までずっと流行していますが、その中でもかなり変わってきています。

池田 世界的に新型コロナウイルスの全ゲノムを調べているのでこのようにわかっているだけなのですね。

長谷川 現状は調べられてしまうといえますか、全ゲノムを短時間で調べられますので、すぐに新しい変異が見つかって新しい名前が付いているのです。大きく性質が変わることを検出するのが重要だと思いますので、病原性が変わるとか抗体から変異してワクチンが効かなくなるというのは重要だと思いますが、あまり細かく分けてしまっても難しくなるだけかなという気はしますね。

池田 一般の方々の恐怖をおお一方で、本当に医学的に意味があるのかなという印象を受けています。どうもありがとうございました。

歯周病治療

東京歯科大学歯周病学講座教授

齋藤 淳

(聞き手 池脇克則)

最新の歯周病治療についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池脇 歯周病の最新治療についての質問をいただきました。おそらく歯周病の最新治療というと、外科的な治療の話になると思うのですが、歯周病は30歳以上の方の8割の方が持っている国民病で、患者さんのほとんどの方が持っています。それに対してどう対処するのか、歯科医師だけではなく、他の先生方も何かしらできることがあるのではないかと思います。

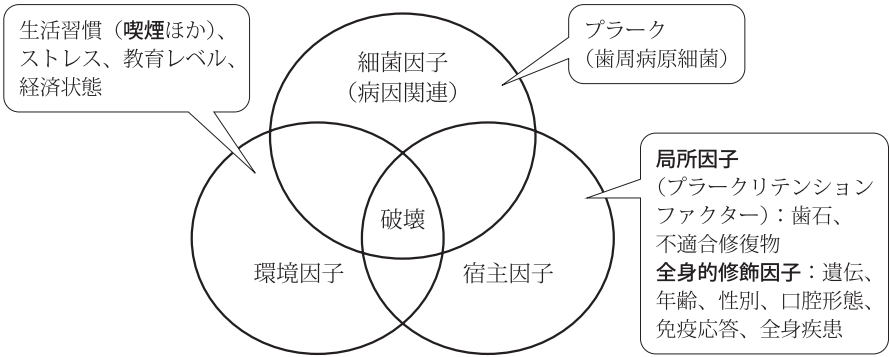
先生がお書きになった総説によると歯周病を起こすリスクには細菌因子、環境因子、そして宿主因子の3つがあるとのことでした。これについて教えてください。

齋藤 歯周病は、大きく分けると歯周炎と歯肉炎の2つになります。歯周炎は従来歯槽膿漏といわれていた骨まで溶けてしまう、すべての歯周組織に炎症が及んだものですが、一番の原因

は歯と歯肉の間に溜まる従来は歯垢といわれていたデンタルプラークです。デンタルプラークの中には、歯周病に関連する細菌が入っていますので、そういう特定の細菌による細菌感染症と従来は考えられていて、今でもそれが一番の原因であることは変わらないのですが、先生がおっしゃったように、細菌だけが悪さをするわけではありません。ディスバイオーシスといわれる細菌に対する宿主の免疫応答のバランスの乱れに、さらに喫煙やストレス、環境の因子も関与します。先生が今おっしゃった3つは、原因でもあるのですが、リスクファクターとして考えられています(図)。

池脇 一生懸命歯を磨いているつもりでも、歯垢や歯石というのは、やはり溜まっているような気がします。これを日常のブラッシングで防いでいく

図 歯周病のリスクファクター



のは、本当にきちんとした指導がないと難しいような気がするのですが、どうでしょうか。

齋藤 そうですね。歯周病の予防と治療で一番難しいのは、患者さんに一生懸命やっていたただかなければいけないことが多いことです。薬をただ出したりするだけではダメなので、実際にブラッシングで結果を出していかなければいけないということがあります。たとえ細菌やプラークの量が同じであったとしても、免疫応答の状況によって、ある人は歯周炎になってひどくなってしまう、ある人は悪くならないということもありえます。基本はプラークコントロールをしっかり行い、定期的に歯科医院に足を運んで、歯科医師ないし歯科衛生士が主体になって、プラークコントロールを指導したり支援をしていますので、患者さんと一緒に

治すというイメージです。

池脇 3つのうちの宿主因子に入るかもしれませんが、私が歯周病に關してすごく印象的だと思ったことがあります。例えば糖尿病の方が歯周病を治療したら、糖尿病の指標の一つであるヘモグロビンA1cが改善した、歯周病が動脈硬化を進めるなどいろいろな報告がされています。歯周病は歯だけの問題ではなくなってきましたね。

齋藤 そうですね。まさに先生がおっしゃるとおりで、今は全身状態もすごく密接に関わっているといわれていまして、キーワードとしては「炎症」が挙げられます。微細な炎症かもしれませんが、歯周炎に限らず体のどこかに小さな炎症があると、それが最終的には他の部分にも影響を及ぼすことは、昔から知られていました。歯周炎は、糖尿病とは双方向性の関係性が明らか

なっています。糖尿病の治療をすると歯周病も良くなる、歯周病の治療をすると、糖尿病の値も改善するというのは、医科と歯科の双方のガイドラインで明確に示されており、エビデンスが一番蓄積されています。

池脇 確かに動脈硬化は慢性炎症反応ともいわれて久しく、そういう炎症を介して、歯周病と繋がっているというところで、もちろん我々と歯科医がみる歯周病のレベルは違うとは思いますが、歯周病の方が来られたらどのように評価をされるのでしょうか。

齋藤 一番は視診で歯肉をみることです。まず歯肉の色や、腫れたところがないかなどを確認します。一般的に行われているのは歯周組織検査であり、その中でもプロービングといって歯と歯肉の隙間にプローブという器具を入れて、何ミリぐらいポケットがあるかを測ることが基本になります。

池脇 いわゆる歯周ポケットが深ければ深いほど、歯周病が進行しているという理解でよいのでしょうか。

齋藤 そういことです。

池脇 プローブで測ったり、レントゲンや場合によってはCTも使われていますか。

齋藤 そうです。今、一般の開業医ではコーンビームCTという非常に精密に画像が得られる装置が普及しつつあります。基本はデンタルX線画像で10枚法か14枚法なのですが、それに加

えて、必要に応じてパノラマX線を撮ったり、コーンビームCTも使用します。歯周炎は骨が溶ける病気でもあるということです。

池脇 歯周病の基本治療は、ブラッシングと聞きましたが、歯垢に対しては効果があるけれども歯石になってしまったらちょっと難しいですよ。

齋藤 プラクコントロールはブラッシングがメインですが、ポケットができてしまったり、歯石が沈着するなど、患者さんにはいろいろなタイプがあります。歯石の沈着した根面はスクレーピング・ルートプレーニングが必要で、歯科医院で歯科医師、あるいは歯科衛生士にやっていただくことになります。

池脇 そんなに多くはない一部の患者さんだと思いますが、なかなかそういったものでは、進行が止められない、管理できないときの治療にはどういったものがあるのでしょうか。

齋藤 なるべく我々も外科はやりたくないとは思ってはいるのですが、基準を満たして必要な場合は躊躇なく外科治療を行います。歯科では歯周組織再生療法という再生治療が非常に普及して、今は新しい薬も使えるようになっています。

池脇 いわゆる骨も含めて組織が欠けたところに組織の再生を図るということですね。これは何か再生を促すようなものを合わせて使うという意味で、

新しいということですか。

齋藤 そういうことです。基本は、切開を入れて、歯肉弁をあけて、中の歯周組織をきれいにするということが一番大切ですが、ただそのまま閉じてしまうと修復的な治癒になるのです。それを再生まで導くためには、歯根と歯槽骨という骨の間に存在する歯根膜の細胞を増殖・遊走させて、その中には幹細胞を含む未分化間葉系の細胞があるので、その能力を引き出すことが必要です。それが今行われている塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を使用する方法です (表)。商品名は「リグロス」で、日本で保険治療で使用されています。

池脇 これは入院しての治療でしょうか。

齋藤 外来で局所麻酔のできる治療ですので、そんなに特別な治療ではありません。

池脇 そういう治療を受けて、食事ができないとか患者さんの利便性の負担はどうなのでしょう。

齋藤 それはたいへん重要なことですね。歯周組織の治癒には臨床的な治癒と、病理組織学的な治癒があって、おそらく先生がおっしゃったのは臨床的な治癒だと思います。外科治療をやると、1~2週間ぐらいは、違和感があったりという状況はありますが、そ

表 わが国で行われている
歯周組織再生療法

-
- ・組織再生誘導 (GTR) 法
 - ・エナメルマトリックスデリバティブ (EMD)
 - ・塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤
-

の段階ごとのプラークコントロールをきちんとやって、抜糸をしたり、経過を見ていくと、だんだんと落ち着いてきます。鎮痛薬も出しますので、あまり不自由はかけないと思います。

池脇 そういうひどい状況でも今新しい治療があるというのは、すごく安心する情報をいただきました。最後に我々医師が、目の前の患者さんに対してできることはありますか。

齋藤 そうですね。一番は例えば、歯周病や口の状態はどうですかということをお声がけいただくのがよいと思います。あと、すぐわかるものとして口臭があるとか、他には歯にちょっと隙間が多いとか、歯肉が少し腫れているとか、そういうことがあったら、歯科の受診をお勧めいただくと思います。

池脇 どうもありがとうございます。

横断的診療① 内分泌緊急症

九州大学内分泌代謝・糖尿病内科 (第三内科) 講師

坂本 竜一

(聞き手 槇田紀子)

槇田 坂本先生、内分泌緊急症についてお話しいただきますが、内分泌疾患というと、細かく採血したり、あるいは負荷試験で、ホルモンが高い・低いを判断したりして、じっくり考えるイメージがあります。内分泌と緊急症というのは、そのイメージに合わない感じがするのですが、どういった病態になるのでしょうか。

坂本 特に患者さんに大きなストレス、侵襲がかかったとき、どうしても体に必要なホルモン需要量が高まったときにそういった状況に陥ることがあります。代表的なのが副腎クリーゼです。副腎皮質ホルモンが生存に必須だということは皆さんご存じだと思うのですが、欠乏状態にある方でも、通常の状態でも致命的な状況に陥ることは意外なく、感染症や突然ストレスがかかる状況に陥って需要量が高まったときに、生命の危機にさらされる場合がありますし、そういったときは早急にその対処を行わないと手遅れになってしまうことがあります。副腎クリーゼは、

グルココルチコイドの圧倒的な欠乏によって起こるもので、非常に緊急性の高い状況として経験するのは、低血圧もしくは低血糖とそれによる意識障害です。これが非常に治療抵抗性であった場合、ただの昇圧剤ではなかなか血圧が上がってこない、グルコースをいくら入れても血糖が上がらないという状況になったときに、もしかしてこれは副腎クリーゼではないかということ疑って、グルココルチコイドの補充を行うと劇的にスッキリ治って診断に至ることがよくあると思います。

槇田 ホルモンの採血をして結果を待っている場合ではないと思うのですが、症状から診断するということがよいですか。

坂本 そうですね。もうその状況では治療的診断ですね。実際に治療抵抗性の低血圧ショックから低血糖のときにヒドロコルチゾンを経投して点滴投与して、それでスカッと良くなれば、臨床的にはそうだといえるでしょう。あとは処置をする前に採血をしてもらい、

後で測って振り返っていただければと思います。

榎田 副腎不全・副腎クリーゼというと、低ナトリウム血症を合併します。副腎不全の治療をしたときにナトリウムが急に上がり過ぎてしまうことはないのかと思うのですが、どうでしょう。

坂本 実際、それはありますね。ナトリウムも本当に緊急の状況だったら結果が出る前に補充するケースもありますが、ナトリウムが例えば120程度まで下がっている人が補充だけで一気に正常領域まで戻ったりするので、いわゆる教科書的な患者さんは、ナトリウム補正とかけ離れたナトリウム正常化が起こります。ただ、このグルココルチコイドの補充でナトリウムの正常化が起こる場合に、いわゆる脱髄症候群が起こるかといわれると、私は経験がないですし、あまり起こったという話を聞きません。それはグルココルチコイド自体にそういう保護作用があるのではないのかといわれていますが、理由はよくわかりません。

榎田 それは、副腎クリーゼでは副腎皮質ホルモンがとにかく足りないことを一番に考えて補うということですね。そのほか、クリーゼといわれるような内分泌緊急症はあるのでしょうか。

坂本 次にクリーゼで挙がるのは甲状腺のクリーゼだと思います。バセドウ病がベースにある方が多いですが、甲状腺中毒症つまり甲状腺ホルモンの

過度な過剰状態、その臓器に対する症状が非常にひどく出た場合に起こります。原因疾患としては、バセドウ病がほとんどなのですが、一部は下垂体のTSH産生腺腫による甲状腺機能亢進症や亜急性甲状腺炎、そういったものによる甲状腺中毒症でも起こることがあるといわれています。実際に問題になる、それによる中枢神経や循環器に対する作用とは、頻脈性のEFが保たれた心不全、重症心不全や中枢神経に対する作用による意識障害、消化器症状で重症の肝不全や急性肝不全の黄疸、それから高熱などが問題になる場合もあります。

榎田 甲状腺ホルモンがすごく高くないと、このような緊急症にはならないのでしょうか。

坂本 ホルモンの多い少ないでは決まらないと思います。甲状腺ホルモンのFT₃、FT₄の値がひどく高いから起こるわけではなくて、実際その心臓あるいは中枢神経でそこに強く作用するかどうかという点と、あともう一つはストレスです。多いのは、感染症ですが、そういったものが重なった場合に起こりやすいとされています。ですから、FT₃、FT₄の値が基準値よりも高ければ起こりえます。やはりこれも臨床症状での判断になります。

榎田 甲状腺ホルモンを院内で測れない施設もたくさんあると思いますが、これもやはり疑ったら即治療になるの

でしょうか。

坂本 そうですね。甲状腺クリーゼの治療の場合には、ステロイドの投与と甲状腺ホルモンを抑えるための抗甲状腺薬、大量のヨード投与という3つが柱になります。甲状腺ホルモンの結果が出る前に大量のヨード投与と抗甲状腺薬を投与するのは、やはり厳しいのですが、上述しているようにコントロールに難渋する頻脈、重症の心不全、意識障害を認めた場合には、鑑別に挙げて、先行してステロイドを投与するのはありだと思います。ステロイドはT₄からT₃への変換を抑えることでホルモン自体を減らすことはそんなにできないのですが、標的臓器での作用を抑えることができるので、これだけでも症状の軽減ができ、先行して処置することはできると思います。

槇田 副腎クリーゼと意外に似ているのですね。

坂本 そうですね。疑ったときにまず投与してみて、反応を見るというのは、こういう場合は許容されると思います。あとは疑うのは身体所見です。バセドウ病では、こういう症状を起こす方は、活動性が高いので、まず非常にびまん性甲状腺腫、goiterが強い方がいますが、ぱっと見てわかるぐらい、甲状腺の形がはっきりとわかるようなgoiterがあったり、眼球突出に該当するような甲状腺眼症の症状がはっきり出ている方は甲状腺ホルモンの測定が

なくても、先ほどの心不全症状や意識障害や消化器症状が揃っていると抗甲状腺薬の投与に踏み切ったりする場合もあります。

槇田 副腎・甲状腺とききましたが、そのほかはどうでしょう。

坂本 あとは内分泌疾患が原因で起こる著明な電解質異常が緊急症として問題になる場合があります。今回お話ししておきたいものとしては高カルシウム血症性のクリーゼです。副甲状腺機能亢進症、あるいは悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症などで、著明な高カルシウム血症によって起こる意識障害や場合によっては痙攣を起こしたりしますし、尿細管障害による多尿に伴って起こる急性の腎不全です。こういったもので生命の危機にさらされますので、早急な対応が必要になります。

槇田 どのぐらいカルシウムが上がるとこういった症状になるのでしょうか。

坂本 カルシウムの値で言うと、14、15辺りまで上がってくると起こると思います。

槇田 そういった場合、どのようなカルシウムを下げる治療があるのでしょうか。

坂本 緊急に下げるために一番大事なことは、大量の外液の補液です。これによって腎前性の腎不全をしっかりと防ぐこともできますし、腎機能がきちんとしている方であれば、この大量補

液だけでもある程度カルシウムを排泄することでコントロールできます。まず、これをしっかりと行って、腎機能の悪化を防ぐことが大事だと思います。続いて、短期で効果が期待できるのは、カルシトニン製剤です。ただ、これを連日繰り返していると、だんだん効果が減弱していきますので、中長期的にコントロールが必要な場合には、ビスホスホネートの静注製剤が有効です。どうしても効果が出てくるのに1~2日かかるのですが、いったん効果が発現すると、ある程度長期間、その状態を維持できます。大量の外液の補液、そしてカルシトニン製剤、ビスホスホネートの静注製剤といった治療が必要だと思います。

槇田 そのほかで内分泌の緊急症はありますか。

坂本 あとは高血圧性クリーゼですね。原因として多いのは褐色細胞腫ですが、症状としては高血圧です。著明な高血圧に伴って起こる症状となります。具体的には頭痛や吐き気などの症状、ひどくなると循環動態の不安定化、そして生命の危機に移る、そういった疾患になります。

槇田 褐色細胞腫でなくても、血圧が高いことで緊急の病態は起こるのでしょうか。

坂本 褐色細胞腫以外の病態でも、悪性高血圧などでは、収縮期が180mmHg以上、拡張期が120mmHg以上ぐらいの高血圧になると、高血圧症でのクリーゼは起こりえますし、緊急の降圧が必要となります。カルシウム拮抗薬の静注製剤の持続投与などで、しっかりと血圧を下げるが必要になるのですが、頻度が高い褐色細胞腫によって起こる高血圧性クリーゼの場合は、一般的に緊急の降圧で使われるカルシウム拮抗薬の静注製剤での血圧のコントロールはなかなか難しいので、これに特化した $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ 拮抗薬であるフェントラミンの持続静注が必要になることが多いです。それでもなかなかコントロールができない場合には、 β 遮断薬（プロプラノロール）の静注製剤の併用が有効だと思います。

槇田 お話をうかがって、意識障害の患者さんをみたときに、こういったホルモンの異常も考えていく必要があるなと思いました。ありがとうございました。

横断的診療② 医原性副腎不全を見逃さない

防衛医科大学校医学教育学専任教授

栗原 勲

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 今回は主に医原性副腎不全についてお話いただけます。まずは一般的な副腎不全からうかがいますが、これはどんなところが診断のきっかけになりますか。

栗原 一般的には倦怠感が主な症状になってくると思うのですが、たまに腹痛があったり、やはり副腎不全の症状は非特異的な症状が多いというのは、教科書でもいわれているとおりだと思います。

齊藤 そこまではっきりしないのですね。検査するとどんなことで見つかりやすいですか。

栗原 検査値でいうと、教科書的には低ナトリウム血症が有名だと思いますが、低ナトリウム血症はかなりシビアな副腎不全にならないと出ないことも多いので、私は末梢血の好酸球の数値に注目しています。普段正常な値を推移している人で好酸球がなぜか上昇しているような場合には、これはもしかしたら副腎不全かもしれないと検査をすることがあります。

齊藤 末梢血で白血球の分画をみていくということですね。好酸球が増える人は、例えばアレルギーもありますね。

栗原 そうですね。もともとアレルギー体質の人は好酸球の数値が高いので検査しても空振りになってしまうということはあると思います。普段何も問題ない人が上昇したところ、というのが注目点だと思います。

齊藤 好酸球上昇で副腎不全を疑った場合、今度はホルモン検査をしたいと思います。これはどのようにしますか。

栗原 副腎不全の診断はコルチゾールの値が重要になりますが、おすすめとしては、ぜひACTH値とセットでっていただきたいです。コルチゾールが低い場合には中枢性の副腎不全と副腎原発の副腎不全の2つのパターンがあって、ACTH値をとっていないと、どちらのパターンか鑑別がつきにくいので、両方同時にとることをおすすめしています。

齊藤 採血の時間帯はどうでしょうか。

栗原 皆さんご存じのとおり日内リズムで、朝は高め、午後になると低くなってくるので午後に採血すると、そんなに異常はなくても低めに出してしまうことはあります。怪しいなと思った場合には、もう一度朝に来ていただいて再採血が必要になってくるかもしれません。

齊藤 ACTH値とコルチゾールの両方を測ってACTH値が低くない場合に副腎性を疑うのですね。

栗原 そうなりますね。

齊藤 副腎皮質機能低下症で有名なのは、アジソン病ですが、これは今、日本ではどのような状況ですか。

栗原 もちろん教科書的にはアジソン病は有名ですが、私は今、厚生労働省の副腎班で患者数調査などをやっているのですが、ヨーロッパ人に比べると圧倒的にアジア人にアジソン病は少ないです。それ以外の原因として有名な結核なども最近は減ってきていますし、むしろ悪性腫瘍に伴って両側副腎転移であったり、副腎自体が器質的に冒されている場合が最近は増えてきているのではないかと思います。

齊藤 ここまでが一般的な副腎皮質機能低下症ですが、医原性となるとやはりステロイド薬を何らかのかたちで飲んでいる、あるいは使っていた人ということになりますか。

栗原 そうですね。ステロイド薬の怠薬（退薬）が原因になるのが一般的な医原性副腎不全です。ただ、ステロイド薬と意識しながら飲んでいる人は処方している医師からも「急にやめてはいけませんよ」ということを言われていますので、やはり臨床で多いのは、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸配合錠（セレスタミン）など、アレルギーの薬としてその中にステロイドが含まれていることを患者さんは知らずに飲んでいて、処方するほうもあまり意識せず、アレルギーの症状が取れたので、パッとやめてしまって、副腎不全になってしまうというパターンかと思います。

齊藤 これは花粉症などで使うことが多いですか。

栗原 花粉症でも使われますし、皮膚のアレルギー症状がなかなか治らないと使われていることがあるようです。

齊藤 例えば膠原病やネフローゼのようなステロイドをしっかりと使う場合には、医師もそこは認識していて患者さんもわかっていることから、何か事故や災害で薬がなくなってしまうなど以外は多くはなさそうですね。

栗原 そうですね。そこはあまり心配しなくてもいいパターンかと思います。

齊藤 喘息では吸入ステロイドが主流になっていますが、これはどうなのでしょうか。

栗原 医原性を起こすのは内服薬がメインですし、一般的に吸入薬や外用薬は、あまり副腎不全を起こさないと考えられています。実際に処方している呼吸器科の医師も吸入薬だから絶対に医原性副腎不全にはならない、と思われている方もいらっしゃるのですが、私の経験では、内服薬は全く飲んでいなくて、吸入薬だけの使用でも、かなりシビアな副腎不全になっている人を何人か見えています。吸収されやすさなど個人差があると思うのですが、吸入薬だからといって、医原性副腎不全のリスクはないと考えてしまうのは、ちょっと危険かと思います。

齊藤 吸入薬をやめて、他の治療に切り替えたようなときですか。

栗原 そうですね。ずっと続ければだいたいは大丈夫ですが、私もその辺の分野は専門ではないのでわかりませんが、生物学製剤だったり、より効果が高い喘息薬に切り替えたりした症例の経験は何度かあります。

齊藤 皮膚科で外用でステロイド薬を使うこともありますか。

栗原 経皮での吸収は、吸入よりもステロイドが全身に及ぼす影響は確かに少ないと私も思います。ただ、やはり軽度な副腎不全になっている方はいらっしゃるのではないかと考えています。先ほどお話した倦怠感として発見された副腎不全ではなく、採血をしたらたま

たまコルチゾールが低いという患者さんもときどきいると思うのですが、そういう人たちにきちんと病歴を聞いてみると、どこかでステロイドの外用薬が出されていて、それがちょっと影響しているのかなど、振り返って気づく症例はあるかと思います。

齊藤 そういうことですね。それから、副腎の手術を行うことがありますね。術後も可能性はあるのですか。

栗原 はい。有名なものはもちろんクッシングで、術後はきちんとステロイドを補充しなければいけないと知られているように、非患部は副腎機能が落ちています。最近では原発性アルドステロン症も増えています。アルドステロンなので手術しても補充は必要ないのがほとんどなのですが、ときどきアルドステロン症の腫瘍の中にコルチゾールの自律性分泌も伴っていて、そのことに気づかずにアルドステロン症だけだと思って腫瘍を取って補充をしないと、副腎不全になってしまうことがあります。ぜひ手術前には、コルチゾールの異常がないかどうかかも確認をしていただきたいと思います。

齊藤 それから免疫チェックポイント阻害薬の使用が増えている、いろいろな内分泌系の異常を起こすことで有名ですね。

栗原 そうですね。やはり、医原性となると、確かにこれも入ってくると思います。実際に免疫チェックポイント

阻害薬で副腎不全を起こすパターンは、先ほどのアジソン病のような副腎性は少なく、下垂体炎が多いです。中枢性の副腎不全、それも不思議とACTH単独欠損症パターンをとってくるものが多いのですが、そちらのほうが多いのは確かです。医原性という扱いで考えると、これも一つカテゴリーには入ってくるかと思います。腫瘍に対してはすぐ効果が高いので、いろいろな腫瘍を専門とする科で使用されていて、本当によく見るパターンになっているかと思います。

齊藤 これらが見つかった場合、治療はどうしますか。

栗原 医原性副腎不全に対する治療は、基本的に本来持っている副腎機能を早めに回復させたいので、ショートアクティングのヒドロコルチゾンをぜひ使っていただきたいと思います。デキサメサゾンやプレドニゾロンなど、ちょっと強めのロングアクティングのものを使ってしまうと、なかなか本来

の機能が回復してこないのも、やはりヒドロコルチゾンをおすすめしたいと思います。

齊藤 短い作用のステロイド薬を使って、その効果が切れたときを狙うのですか。

栗原 そうですね。効果をちょっと切らせることによって、残っている副腎が自ら頑張りはじめますので、そこに期待するかたちになります。

齊藤 患者さんは心配するでしょうが、やはり飲めば元気になるのですか。

栗原 実際に使ってもらおうと良かったとなるのですが、どうしてもステロイド薬であるという認識の患者さんが多く、ステロイドを飲みたくないと思ってしまう患者さんもいて、そこはぜひ、少ないものに対してプラスしているので副作用のことは一切心配しなくていいということを説明していただきたいと思います。

齊藤 どうもありがとうございました。

横断的診療③ 内分泌腫瘍にひそむ遺伝性疾患

札幌医科大学医学部遺伝医学教授

櫻井 晃 洋

(聞き手 大西 真)

大西 櫻井先生、「内分泌腫瘍にひそむ遺伝性疾患」というテーマでお話をうかがいます。

はじめに内分泌腫瘍の特徴について教えていただけますか。

櫻井 私たちの体は、いろいろなところに腫瘍ができますが、内分泌腫瘍はどちらかというと、がんよりも良性腫瘍のほうが多い傾向があります。内分泌腺はもともとホルモンを作る場所ですが、ほかのがん、例えば肝臓がんには肝細胞としての機能はもうないですし、肺がんもガス交換としての機能はないです。内分泌腫瘍はホルモン分泌機能を維持して、むしろそれが過剰な状態になっているのが一つの大きな特徴だといえます。ですので、内分泌腫瘍の場合には、占拠性病変としての特徴と、もう一つはホルモン分泌の過剰によって全身のいろいろなところに症状が現れてくる、その両面があるというのが大きな特徴と考えています。内分泌疾患は一般的に罹患している臓器と臨床症状が出る場所が違うもので

すから、なかなかその診断が難しい例も少なくないです。

大西 次に、内分泌腫瘍のうち遺伝性のものは、どれくらいあるのでしょうか。

櫻井 ほかのがんもそうなのですが、どの腫瘍かによってかなり差があります(表)。例えば内分泌以外では卵巣がんは15%ぐらいが遺伝性といわれている一方で、肺がんは遺伝性が少ないです。内分泌腫瘍も同様で、特に遺伝性の割合が多いとして知られているものが2つあり、それが褐色細胞腫と甲状腺がんの中の髄様がんという、特殊ながんです。それぞれ30~40%ぐらいが遺伝性だといわれています。ただ、褐色細胞腫の場合、カテコラミン分泌過剰でいろいろと症状が出てくる腫瘍ですが、遺伝性は1/3ぐらいあるものの、その体質を持っている方が必ずしも褐色細胞腫を発病するわけではないので、実際に遺伝性とわかっていても、家族にはどなたも同じ病気の方がいらっしゃらない、いわゆる家族歴がない

表 内分泌腫瘍を伴う遺伝性腫瘍症候群

	主な内分泌腫瘍	原因遺伝子
複数の内分泌腫瘍を発症するもの		
多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN 1)	副甲状腺機能亢進症 膵内分泌腫瘍 下垂体腫瘍	<i>MEN1</i>
多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN 2)	甲状腺髄様癌 褐色細胞腫	<i>RET</i>
単一の内分泌腫瘍を発症するもの		
遺伝性褐色細胞腫・パラングリオーマ症候群		<i>SDHB</i> 、 <i>SDHD</i> など
家族性副甲状腺機能亢進症		<i>MEN1</i> 、 <i>HRPT2</i> 、 <i>CASR</i> など
家族性先端巨大症		<i>AIP</i>
	など	
随伴病変として内分泌腫瘍を伴うもの		
フォンヒッペル・リンドウ病	褐色細胞腫 膵内分泌腫瘍	<i>VHL</i>
カウデン病	甲状腺癌	<i>PTEN</i>
カーニー複合	下垂体腫瘍	<i>PRKARIA</i>
家族性大腸ポリポーシス	甲状腺癌	<i>APC</i>

という方もけっこう多いです。褐色細胞腫全体の遺伝性は1/3ぐらいではあるものの、家族性として見えるとなると、やはり1割ぐらいだと思います。

大西 それでは次に臨床像ですが、その遺伝性と非遺伝性で何か違いはあるのでしょうか。

櫻井 一般的な特徴として、ホルモン症状などにあまり差はないのですが、遺伝性の腫瘍の特徴としては、好発年齢よりも若い年齢で発病しやすいこと

が挙げられると思います。一つの例として、副甲状腺機能亢進症があります。これはどちらかというと中高年の女性に多いものですが、若年とか青年期に起きた場合、私たちはまず遺伝性を疑います。それから、腫瘍が起きやすいという体質を持っているので、当然再発しやすいです。例えば副腎や副甲状腺がそうですが、複数の腺に同じ腫瘍が発生してくる場合、これもやはり遺伝性を疑う根拠になります。当然です

が、同じ内分泌腫瘍と診断された方が家族の中にいたら、これは疑わない理由がないことになりますね。

大西 治療はいかがでしょうか。

櫻井 個々の内分泌腫瘍に対する治療は、薬物治療より外科的治療が中心になりますが、非遺伝性腫瘍とあまり変わらないものと、大きく変わってくるものがあります。例えば、下垂体腫瘍は遺伝性であってもなくても、治療戦略としてはほとんど変わることがないのですが、大きく変わってくるのが、副甲状腺です。副甲状腺は遺伝性でない場合には、通常4つある腺のうちの1つが良性腺腫として腫大してくることが多いので、外科的にその腫大腺を摘出することで治療は完結するのですが、遺伝性の場合、1つ腫大腺を取ったとしても、残りの腺もまた後々腫大してくるリスク、つまり再発リスクが高いので、標準的にはその時点で正常腺も含めて全部摘出します。ただ、そうすると今度は副甲状腺機能低下症になるので、正常腺の一部を前腕の筋層に埋める自家移植がよく行われています。副甲状腺の場合は、栄養血管がなくてもそこに生着します。そのようなかたちで治療をすると、仮に後々再発したとしても、頸部の再手術に比べ、前腕の手術のほうが、患者さんの負担も、手術リスクもずっと小さいので、その方法がよく行われています。それからもう一つは、遺伝性の膵内分泌腫

瘍ですが、これも遺伝性の特徴としてけっこう多発します。これを全部摘出しようとするとなん全摘になるので、患者さんのQOLを大きく落とします。ホルモンを作らないタイプの膵臓の内分泌腫瘍は、比較的成長がゆっくりですから、遺伝性の膵内分泌腫瘍のうち、小さい非機能性腫瘍については、経過観察を選択します。

大西 そうしますと、予後は必ずしも多発だから悪いというわけでもないのですね。

櫻井 そうですね、やはり一般的な印象として、早く、そしてたくさん発症してということだと、非遺伝性の腫瘍よりも厄介そうに思えるのですが、実際には必ずしもそうではありません。むしろ同じ腫瘍であっても、遺伝性腫瘍のほうが非遺伝性に比べて進行がゆっくりであることもよく知られています。

大西 それでは、主な遺伝性内分泌腫瘍について教えていただけますか。

櫻井 遺伝性内分泌腫瘍として代表的なものが多発性内分泌腫瘍症、MEN（エムイーエヌ）です。これには1型と2型があり、原因も好発腫瘍も異なる別個の疾患です。1型は、すでにお話ししてきましたが副甲状腺機能亢進症、それから膵臓の神経内分泌腫瘍、そして下垂体腫瘍、この3つがよく起きる腫瘍で、それ以外にも副腎皮質の腫瘍や胸腺腫瘍が起きてくるものです。

2型は、甲状腺髄様がんと褐色細胞腫が好発する疾患になります。この2つが多発という意味では代表的な疾患になると思います。それ以外に、一つの内分泌腫瘍症だけが発症してくる遺伝性腫瘍もあります。例えば家族性の成長ホルモン産生腫瘍、つまり先端巨大症や、先ほどの副甲状腺機能亢進症だけが家族性に発症してくる、あるいは褐色細胞腫だけが発症してくるようなものもありますし、特殊なものとしては、ほかの遺伝性腫瘍で併発病変として内分泌腫瘍を伴うものがあります。例えば、大腸にたくさんポリープができて一部ががん化する家族性大腸ポリーポシスの場合には、特に女性に甲状腺がんが高頻度で見つかります。

大西 診断は、遺伝学的な検査を実施することになるのでしょうか。

櫻井 そうですね。それぞれの遺伝性腫瘍も臨牀的な所見を幾つか満たしていたら、診断を確定するような診断基準が設けられているものが多いのですが、やはり最終的には遺伝学的検査をもって確定することが通常ですし、推奨されると思います。遺伝学的検査で診断を確定すると、ご家族にもその情報を活用できることが大きいかと思います。ただ、保険収載されているのは、

MEN1型の原因遺伝子である*MEN1*と、甲状腺髄様がんという病名でのMEN2型の原因である*RET*遺伝子、この2つだけですね。あとは自費診療になってしまうところがまだまだ課題かと思います。

大西 その家族歴が非常に重要だということ、それがまたご家族にも関係するということで、極めて重要な課題になるのですね。

櫻井 そうですね。どの疾患もやはり、家族歴について、きちんと患者さんから聴くことも大事なのですが、最初に申し上げたように内分泌の病気は、病気のある場所と症状が出る場所が違い、馴染みのない病名もけっこう多いです。患者さんにとっても甲状腺はイメージできて副甲状腺はなかなかイメージできないということもあります。例えば膵臓の内分泌腫瘍や下垂体腫瘍の家族歴があっても、患者さんやご家族は、膵がんや脳腫瘍と認識されていることも多いです。ですので、私たちは「副甲状腺機能亢進症の人はいますか」ではなくて、例えば「ご家族に尿路結石になった人はいますか」とか「胃潰瘍の人はいませんか」といったかたちで情報収集することが多いです。

大西 ありがとうございます。

横断的診療④ 男性性腺機能低下症とLOH症候群

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科
デジタルセラピューティクス講座特任教授

井手 久満
(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 男性性腺機能低下症あるいはLOH症候群についてうかがいます。

これはどういった疾患概念なのでしょう。

井手 男性のテストステロンの低下から引き起こされる様々な症状を、一つの症候群として捉えています。医学的にはlate onset hypogonadism症候群、加齢による男性の性腺機能低下症という、一つのQOL疾患で、原因としては加齢によるテストステロンの低下になります。

齊藤 症状は、体と心の両方ですか。

井手 そうですね。身体症状としては、全身の倦怠感や筋力が落ちたり、体の節々の痛みなど、非常に多岐にわたります。また、精神症状としてもちよっとうつつぽくなってきたり、意欲がなくなったり、性欲がなくなったり性的な症状などもあります。

齊藤 男性ホルモンが減ってくるといことは、年齢としてどういう層が多いのでしょうか。

井手 男性ホルモンのテストステロ

ン自体は20歳をピークに緩やかに低下していきます。特にストレスのかかる40代後半から50代はストレスがテストステロンの低下をさらに引き起こすことからLOH症候群、男性更年期が多いように思います。よく女性の更年期との違いを聞かれることがあります。女性は閉経というすごく大きなイベントがあって、エストロゲンがシャットアウトされてしまうことによって、いろいろな症状が起きています。男性の場合は緩やかにテストステロンが低下してくるので、40代後半から50代に症状のピークがあるのですが、どの年齢で起きてもおかしくないのです。

齊藤 体の不調、精神的な不調となると、働き盛りの人たちではどういったことになりますか。

井手 よくあるのが、かなり会社でストレスがかかっている。デスクワークでIT関係等にしてもずっと座って仕事をしている。座りっぱなしで体を動かさないということが、一つの理由になっています。運動不足と日々のスト

レスによってテストステロンの低下がかなり起きてくる。例えば、前の日に仕事で徹夜をして睡眠不足になると翌日のテストステロンがものすごく下がります。あと飲酒も良くなって、深酒をしてしまうと、テストステロンが下がります。テストステロンはストレスや生活習慣にかなり影響を受けやすいホルモンです。そういったことを契機に症状が顕在化してクリニックに来ているところがあるかもしれないですね。

齊藤 会社には来ているけれど、あまり仕事ができないということになりますか。

井手 そうですね。最近問題になっているプレゼンティズムという状態があります。ちょっとやる気がなくて頭が痛くて会社に行けないとか、ちょっとお腹が痛いとか、昔はサボりじゃないかと言われていたものです。実はそのプレゼンティズムという状態にもテストステロンの低下、男性更年期がかなり隠れていると推察されています。

齊藤 これは、産業保健の観点からもかなり重要な領域になりますか。

井手 そうですね。プレゼンティズム自体が、かなり経済的損失も大きいといわれています。これからさらに少子高齢化が進む日本社会にとっては中高年層が有効に働く、効率よく働くという意味では、けっこう注目されるべき問題かもしれないと思います。

齊藤 いろいろな領域の医師が関わ

ってくると思いますが、主にこの領域を扱う医師はどのような方ですか。

井手 診療科としては泌尿器科を中心に診察していますが、例えば代謝・内分泌科、そして精神科などでもこういった症候群、疾患に注目して診療されている医師が最近増えています。特にLOH症候群に関しては、メンズヘルス医学会という学会が中心となって診療の手引きの作成やテストステロンの治療に対する認定制度などを作っています。

齊藤 メンズヘルス医学会のホームページを見ると、そういった活動をしている医師がわかるのですか。

井手 日本メンズヘルス医学会のサイトにいただくと、そういった全国のクリニックや病院がのっています。ぜひご覧ください。

齊藤 ホルモン治療は講習を受けた医師が行うのでしょうか。

井手 講習を受けた医師しか治療ができないわけではないのですが、テストステロンの治療の知識の高い医師が中心となって治療していくような、学会の取り組みを行っています。

齊藤 認定医があるのですね。

井手 そうですね。

齊藤 診断はどういう流れになるのでしょうか。

井手 男性更年期、LOH症候群では、非常に症状が多岐にわたっているのですが、一般的にはAging male symp-

tomsスコア、AMSスコアというものをを用いて、身体的、精神的、性的症状をスコア化して重症度を判定します。また、血液検査になりますが、総テストステロンや遊離テストステロンを測定してLOH症候群を診療していくことになります。

齊藤 まずは、questionnaire、それからホルモン濃度の測定になりますか。

井手 総テストステロンは250ng/dLという値、そして遊離テストステロンに関しては、今回の診療の手引きの改訂で7.5pg/mLという値を一つの指標にしようということになっています。ただ、治療に関しては、総テストステロン値と遊離テストステロン値は一つの目安であり、症状から男性更年期障害、LOH症候群が疑われる場合には、治療を開始していいとなっています。

齊藤 ホルモン濃度は参考として、主たる診断はquestionnaireのほうでいくのですね。

井手 そうですね。症状から疑われる場合には、テストステロン値は治療開始の妨げにならないということになります。欧米のガイドラインでも同じようなかたちをとっています。

齊藤 治療はテストステロン製剤の注射になりますか。

井手 一般的にはテストステロンのデポ製剤を2週間から4週間に一度、筋肉注射します。またOCT製剤としてはゲル製剤、そして自費診療になって

しまうのですがクリーム製剤なども使用することが可能です。

齊藤 飲み薬はないのでしょうか。

井手 飲み薬に関してはまだ一般的ではありません。欧米では使われているのですが、どうしても経口剤に関しては、肝障害があってこれまで敬遠されてきたところがあります。最近、肝障害の少ない、あるいはない経口剤も欧米では使われていて、そういったものも将来的に日本に入ってくればと思っています。

齊藤 基本的には注射製剤が多いですね。

井手 現時点ではそうですね。

齊藤 症状改善は、どういうスピードで出てきますか。

井手 だいたい3カ月以内に症状の改善がみられる方が多いように思います。逆に言いますと3カ月以上使ってもあまり症状の改善がみられない方は、例えば精神的な疾患など別の疾患を疑っていただいたほうがいいかもしれません。

齊藤 治療期間はどうなりますか。

井手 先ほど申し上げたAMSスコアを見ながら治療をして、症状の改善を図っていくのですが、QOL疾患なので、患者さんと注射の継続に関して相談しながら、治療の期間を決めていくことが多いように思います。早いと6カ月ぐらいで症状が取れていく方が多いように思います。また、テストステロン

の補充療法の注射をしながら生活習慣の改善、特に適度な運動をお勧めしています。自分でリカバーする力もあると思うからです。生活習慣の改善で注射から離脱されるという方も多いと思います。

齊藤 副作用はどのようなのでしょうか。

井手 副作用に関しては、少ないのですが、赤血球の増多作用があるので、多血症があります。テストステロンの補充療法は一時休薬することもあります。また、ほかには睡眠時無呼吸症候群には少し注意したほうがいいとか、特に高齢者では、心疾患の既往のある方にはテストステロンの補充療法は注意したほうがいいということがあるかと思えます。一点、前立腺がんに関してですが、テストステロンは前立腺がん細胞の増殖促進作用があるのですが、テストステロンの補充療法に関しては、前立腺がんの発症を増加させることは

ないと言われています。ただ、PSAがちょっと高めの方、ガイドライン上は2を超える方には少し注意して補充をやっていただいたほうがいいように思います。

齊藤 これは保険診療で使えるのですよね。

井手 LOH症候群という病名は保険診療で通っておりません。男性更年期障害は通っているのですが、基本的には性腺機能低下症として治療を行うか、自費診療ということになります。

齊藤 まだまだこういうことで診断されない患者さんが多い領域ですね。

井手 そうですね。これから先、さらにLOH症候群自身、男性更年期障害を社会的に啓発して、その対策なりを発信していくのが重要かと思っています。

齊藤 どうもありがとうございます。