

巨細胞性動脈炎

横浜市立市民病院糖尿病リウマチ内科長

平野 資晴

(聞き手 池脇克則)

巨細胞性動脈炎の治療についてご教示ください。

<神奈川県勤務医>

池脇 巨細胞性動脈炎（GCA）の治療について教えてください。まず確認ですが巨細胞性動脈炎とは以前は側頭動脈炎といわれていたものですか。

平野 はい。2015年ころから名称が変わりました。巨細胞性動脈炎とは、肥厚した血管壁の中に巨細胞が散見されるということが病名の由来になっています。

池脇 病名が変わった2015年に指定難病になったのですね。

平野 はい。指定難病の一つであった側頭動脈炎が、巨細胞性動脈炎に置き換わりました。

池脇 まずは巨細胞性動脈炎について基本的なところから教えてください。

平野 巨細胞の浸潤を伴った炎症によって血管壁の全層が肥厚し、内腔に狭窄あるいは血栓閉塞を生じます。つまり、虚血に陥ることで支配臓器に障

害が生じ、臨床症状や所見として現れます。

このことをイメージしながら、診断や治療をしていくことがカギになると思います。

池脇 炎症が起こる動脈は、頭頸部の動脈、あるいはそこから枝分かれしたところが主体ですか。

平野 その部分が好発部位です。

池脇 側頭動脈、浅側頭動脈、あと眼動脈に起きて眼動脈が詰まってしまったら失明してしまうのでしょうか。

平野 そうです。この病気が一番見逃してはいけないポイントは、失明です。失明の症状、視力障害が起こった場合は、即、治療に取り掛からないといけない病気です。

池脇 巨細胞性動脈炎というのは、頭頸部の動脈の大・中・小のうちどちらかというときめめの動脈が主体なの

ですね。

平野 そうですね。大血管の炎症といわれています。大血管ですから、大動脈のほうにまで炎症が波及し、その病変部に分枝した血管も巻きこまれることで、様々な虚血症状を起こします。炎症の首座が大動脈で画像での区別が時としてつきにくいことがある血管炎に、高安動脈炎というのがあります。病理像は異なりますが、いきなり大動脈を生検するわけにはいきませんので、高安動脈炎は若年者に多く、巨細胞性動脈炎は高齢者に多いといわれていることを大まかな鑑別としています。

池脇 発症年齢は50歳以上だそうですが、好発年齢のピークは60~70歳ぐらいなのでしょうか。

平野 文献によると、日本の統計では72歳前後といわれています。

池脇 どこから炎症が始まるかによるのでしょうか、患者さんの自覚症状はどのようなものが多いのでしょうか。

平野 好発部位は、内頸、外頸、椎骨、鎖骨下動脈ですので、先ほどのお話のように、それぞれ虚血の起きた部位の症状が現れます。一番多いのはかつての名称のごとく、側頭部、こめかみの部分の自発痛や圧痛です。この所見を認めたら真っ先に、内頸動脈の先にある眼動脈病変の有無に注意を払う必要があります。失明、霧視や複視がないかを問診することが大切です。そのほかには、噛んだときの顎の疲れ、いわ

ゆる顎跛行の症状、上肢の痛みや麻痺の症状など様々あります。

また、時々、血管雑音、狭窄音が聞こえることがあるので、そういったものも聴診してみることも必要かと思えます。

池脇 患者さんの自覚症状によっては、最初は眼科や脳神経内科などでいろいろと診ていって、ひょっとしてということで先生のところに紹介されるという流れが多いのでしょうか。

平野 はい、多いですね。血管に何かがある、虚血症状がある、プラス炎症がものすごく高い場合は、鑑別として巨細胞性動脈炎を挙げておくべきだと思っています。

池脇 確かにこの巨細胞性動脈炎は発症や再燃をすると、明らかに炎症所見があるのですね。

平野 もちろん必須です。これは炎症の病気なので、炎症がなければほぼ除外してもいいぐらい、炎症所見が大事です。

池脇 血液検査の異常で、必ず何かがあるはずだ、と鑑別を進めるにあたり、先生方の場合は最終的にこの疾患の診断をどのように進めていくのでしょうか。

平野 これらの虚血症状や身体所見、血清学的炎症反応の所見に加えて、画像や組織所見で確かめています。超音波検査では、側頭動脈血管壁の浮腫を認めます。先ほどのように頭蓋内動脈

以外にも大血管の炎症を併発していることが多いため、FDG-PET、MRIで炎症血管部位の検索を行います。また、浅側頭動脈の生検は診断に重要です。病変が非連続性に出現することがあるので、超音波検査で炎症の有無を確認し、長めに採取（2 cm以上）して検索するほうがよいようです。

なお、眼症状は非可逆的に失明に至るため、治療を先行し生検をすることもあります。ちなみにステロイド投与後も、投与開始後1週間以内であれば病理所見を得られることが多いです。

池脇 炎症が起こっている動脈のところが、PETで光る集積があるということで診断をして治療をするのですね。治療としてはプレドニゾロンを使うのかと思っているのですが、このあたりは治療の変化、進歩があるのですね。

平野 従来はまずステロイド単剤を投与し寛解に持っていき、それでも効果が不十分だった場合は、免疫調節薬のアザチオプリンやリウマチでよく用いるメトトレキサートを使うことがあります。ただ、これでもコントロールがつかない場合があり、5年ぐらい前からトシリズマブ、IL-6を阻害する生物学的製剤が適応拡大になりました。それでより一層コントロールしやすくなってきました。血管炎で使用するステロイドは、中等量から高用量、場合によってはパルスまで使うので、ステロイドの影響が出やすくなります。

特に高齢の方にとって、骨粗鬆症やステロイドミオパチーはADLへ大きな影響を与えます。私はそういったことにも配慮して、いたずらにステロイドで引っ張らずに生物学的製剤をうまく組み合わせて、なんとか生活を維持するような方向へ持っていくようにしています。

池脇 性差だと女性の方が多く、高齢の女性は骨粗鬆症も進行しているので、そういう方にステロイドを長期使用すると、その弊害やフレイルが考えられます。できるだけ早く、プレドニゾロンを低用量、あるいはやめられるかどうかわかりませんが、ステロイドの中止を目指すときに新しい生物学的製剤は非常に有効なのです。

平野 ステロイドと比べて生物学的製剤はコストがかかってしましますが、長い目で患者さんや家族の生活を考えると、使えるのであれば生物学的製剤をなるべく早めに使うのも一つの方法ではないかと考えています。

池脇 早めというのは、一般的にステロイドでコントロールできない、あるいはそこにメトトレキサートを乗せてもうまくいかず、いよいよ生物学的製剤という流れではなくて、もっと早い段階ということですか。

平野 どのくらい早い段階で使うのがよいかは、この疾患以外の基礎疾患（糖尿病、高血圧など）、社会的背景の状況で一概に言えないと思います。例

例えば、重度の糖尿病がある方ではステロイドの使用は少しでも短くしたいので、費用対効果を考える必要性もありますが、生活の中の治療ですので、生物学的製剤を投与するかしないかは別にして、バランスは常に検討する必要がありますかと思えます。

池脇 それを使うことによって、あまり副作用を考える必要がないぐらいのステロイドの量に軽減できた場合、トシリズマブの場合は、どのぐらいの間隔で注射をするのでしょうか。

平野 トシリズマブは理論上、4週で失効すると言われていますが、私がかかわっている患者さんは2、3カ月の間隔をあけて投与できています。

池脇 では、金額は別にしてもそれほど負担にならないですね。

平野 ならない可能性はあります。

池脇 最後にお聞きしたいのですが、この巨細胞性動脈炎にリウマチ性多発筋痛症（PMR）が合併しやすい、逆もありうるとなるとリウマチ性多発筋痛症疑いのときに巨細胞性動脈炎の存在をきちんと見ておかないとたいへんで

すよね。

平野 おっしゃるとおりで、リウマチ性多発筋痛症と巨細胞性動脈炎ではステロイドを使う量がまるっきり違います。当然、リウマチ性多発筋痛症は少量ですし、巨細胞性動脈炎は大量なので、リウマチ性多発筋痛症だと診断がついて巨細胞性動脈炎を見逃すと巨細胞性動脈炎はそのまま寛解に入らず続いてしまいます。すると、それによる虚血障害が起きるので、必ずリウマチ性多発筋痛症を見たら巨細胞性動脈炎はないかを見ておく必要があります。ちなみに頻度としては、巨細胞性動脈炎にリウマチ性多発筋痛症が合併するのは50%で、リウマチ性多発筋痛症に巨細胞性動脈炎が合併するのが20%といわれています。

池脇 いずれにしても少なくない数ですね。

平野 はい。量を間違えると後遺症として残ってしまいますので、やはり巨細胞性動脈炎は常に考えておくべきだと思います。

池脇 ありがとうございます。

早朝高血圧

東京女子医科大学高血圧内科准教授

森 本 聡

(聞き手 池脇克則)

早朝高血圧患者の指導、薬剤選択についてご教示ください。減塩指導、夕方
の内服薬追加なども行っていますが、コントロール不良症例にたびたび遭遇し、
難渋することがあります。

いつも自宅での血圧が診察室での血圧より高値な場合に考えられる状況およ
び測定時に気をつけるポイントについてご教示ください。

<和歌山県開業医・兵庫県開業医>

池脇 早朝高血圧の患者さんの治療
がなかなかうまくいなくて困って
いるという、臨床現場からの切実な質問
をいただきました。まず、早朝高血圧
とはどういう状況なのでしょう。

森本 はい。早朝高血圧というのは、
文字どおり早朝の血圧が高い状態をい
います。定義としては、起床後1～2
時間以内の血圧が高いこと。家で血圧
を測定してもらい、135/85mmHg以上
である場合を早朝高血圧といいます。

池脇 135/85mmHgとありますが、け
っこう厳しめの数字だと思うのですが、
それは定義として上が135mmHg、下が
85mmHg以上であれば、少し高いこと
になるのですか。

森本 それぐらい以上の血圧ではそ
の後の心血管合併症が多くなるので、
きちんとこれぐらいにすべきであると
考えられています。

池脇 確かに、脳血管障害や心血管
疾患は朝に多いといわれていますので、
高血圧があるからそうなったかどうか
はわからないにしても、やはり早朝高
血圧というのはリスクだと考えて介入
すべきだという考えなのですね。

森本 はい、おっしゃるとおりです。

池脇 ただ、起きて1～2時間で高
くなるというのは、いつから上昇する
のか、早朝高血圧も何種類かあるの
ですか。

森本 大きく分けると、2種類ある

といわれています。まずは、正常なら夜間寝ている間は血圧が下がるはずなのに下がらなくて、睡眠中から血圧が高く、それが朝まで持続しているという場合は高血圧持続型の早朝高血圧と呼ばれています。一方、夜間は血圧が高くないけれども、起床時から急に血圧が高くなる場合を早朝昇圧、モーニングサージ型の早朝高血圧と呼ばれています。

池脇 朝の時点で測ると両方とも高いけれども、直前に上昇したのか、あるいは夜間から続いているのかわかりませんが、どちらもリスクではあるのでしょうか。あるいはこちらのほうがよりリスクが高いなどはあるのでしょうか。

森本 いずれも非常にリスクが高いです。基本的に朝の高血圧ですが、24時間持続型の高血圧よりもリスクが高いという報告もあるくらいです。この2種類の早朝高血圧も特にどちらのほうがリスクが低いということではなくて、同じぐらい高いといわれています。

池脇 日本人の早朝高血圧は、持続型とモーニングサージ型では基本的にどちらが多いというデータはあるのでしょうか。

森本 はっきりとしたデータはないと思いますが、おそらく、両方ともけっこう多いと思います。

池脇 どちらかを判断するためにどうやって調べたらいいのでしょうか。

患者さんに自宅で血圧を測ってもらっても、さすがに寝ている間はなかなか難しい。どこまで厳密にその2つを鑑別するのか。それが最終的に何か治療成績にかかわってくるのでしょうか。

森本 この2つの分類は、研究者らが言い出した言葉で、基本的に24時間の血圧の測定をして、そのデータを基にしています。24時間血圧測定で、夜間の血圧が高いか低いかの評価をして、初めて2種類に分けることができるので、いわゆるABPM（24時間自由行動下血圧測定）をしなければなりません。それがなかなかできない日常診療においては、実際に両者を区別することは、けっこう困難ですし、それほど大きな意義はないと考えています。

池脇 そこまで厳密に区別しなくてもいいということは、一つの安心材料ですが、朝の血圧が高いのはどうもリスクらしいとなると、それをどう是正していくのか。薬を使う、あるいは生活習慣の改善などいろいろな方法があると思いますが、投薬の前に何かアドバイスはありますか。

森本 朝に血圧が高くなる原因としては、体液過剰が重要となります。ですので、減塩指導を行って、患者さんにも、それをきちんと守ってもらうようにしていただくのが重要だと思います。

池脇 基本に立ち返って減塩ですね。前夜の睡眠や飲酒などは関係するので

すか。

森本 大いに関係するといわれています。あとは喫煙です。やはりストレスが多いと早朝高血圧になりやすいというデータがあります。

池脇 血圧以外のいろいろな生活習慣に目を向けて、是正したほうがいいところは、きちんと指導するのが大事なのですね。それでもなかなか朝の高血圧が改善しないといったときには、投薬ということになります。その辺りの使い方のポイントはどのようなのでしょうか。

森本 まずは、作用時間の長い薬剤を使う。そして、できれば、それを夕食後か就寝前に内服してもらうようにすることが一つの手だと思います。

池脇 一般的には、ロングアクティングの降圧薬はだいたい朝の服用が多いですが、朝の血圧が高いときには、むしろ寝る前に飲むのですね。

森本 いくらロングアクティングといいいましても、24時間は作用が持続しないので、朝、内服した薬剤が翌日の朝まで持続しないことがよくありますので、そういう場合には夜に内服していただくことが有効になると思います。

池脇 夜でしたら、高血圧持続型の方には、就寝中もある程度抑えられるというメリットが出てくるのですね。この質問の医師も、それはやっているということですが、それ以外はどうか。例えば昔は、朝内服してい

て、朝の血圧が少し高いときに、就寝前の α 受容体遮断薬などをよく使っていましたが、今はどうなのでしょう。

森本 今も、いわゆる α 遮断薬は早朝高血圧でよく用いられると思います。早朝高血圧の原因としては、内分泌系の日内リズムの変動に加えて、交感神経活動の亢進が関与しているといわれているので、交感神経活動を抑制するような薬剤を使用します。もちろん、 α 、 β の2種類の受容体がありますが血圧を下げるとなると、 β 遮断薬よりも α 遮断薬のほうが有効となることが多いと思います。あとは、いわゆる中枢性の α_2 アゴニスト、カルシウム拮抗薬でも、L型のみならずN型のカルシウムチャンネルをブロックするような薬がありますので、そういった薬剤が有効であると考えられます。

池脇 早朝の血圧を下げようとして服薬の時間をずらしたりすると、今度は逆に、ほかの時間帯が上がったり下がったりするときには、一つの方法として1日1回を朝と夕方2回に分けるような方法も考えてよいのでしょうか。

森本 先ほど話題に出ました、ロングアクティングの薬でも、1日2回に分けて投与することが多いです。

池脇 1日2回服用というのは、なかなかはじめない患者さんもいるかもしれませんが、そういうメリットもあるので、それができる患者さんであれば試してみるということですね。

森本 そうですね。あとは、早朝高血圧の原因には、やはり体液過剰が関与しているといわれていますので、上手に利尿薬、従来のサイアザイド系利尿薬やループ利尿薬を使うことが有効でしょうし、最近では、ミネラルコルチコイド受容体、MRに対する選択性の高い、いわゆるMR拮抗薬（MRA）が使えるようになってきました。副作用はあまり気にせず、体液量を減らすことが可能となっていますので、これを上手に使うのがいいと思います。これらは朝の投与でいいと思います。また、ARBの効果とネプリライシン阻害薬の効果을併せ持つ、いわゆるARNIという薬がナトリウム利尿ペプチド効果によって体液過剰を是正してくれますので、こういったものも利用する意義があると思います。

池脇 少量の利尿薬、MRA、それからARNIとして幾つかオプションもあるという話をうかがいました。質問の最後に診察室よりも自宅で高い、いわゆる仮面高血圧で気をつけるポイントがあったら教えてくださいなのですが、どうでしょうか。

森本 仮面高血圧は幾つか種類があ

ります。一つは今話題にありました早朝高血圧、あとは昼間の高血圧と夜間の高血圧になると思います。昼間の高血圧は、自宅でのストレス、精神的なストレス、あるいは身体的なストレスが過度となっていることがあると考えられるので、それをできるだけ減らすようにすること。そして、最近是在宅勤務をすることが多くなりましたので、家での仕事をあまり根を詰めてやらないようにすることも重要だと思います。夜間の高血圧では、循環血液の増加が重要となりますので、かなり減塩が重要となるし、先ほど言いましたような利尿薬関係の薬を上手に使うことがコツになるかと思います。あとは測定時に、例えば喫煙していないか、室温が低くなりすぎていないか、きちんと精神的ストレスがない状態で血圧が測定できるかどうかには気をつけるのがよいと思います。

池脇 仮面高血圧の場合は、まずはきちんと測れているかどうかを確認して、その時間帯によって原因を考えていくということですね。ありがとうございました。

肺MAC症

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター医長

森本 耕三

(聞き手 池田志孝)

肺MAC症の診断と治療についてご教示ください。

<兵庫県開業医>

池田 肺MAC症の診断と治療についての質問ですが、肺MAC症というのは何の略なのでしょう。

森本 *Mycobacterium avium* complexをMACと呼ぶのが一般的です。このコンプレックスには10種類ほどの菌が含まれているのですが、日本では主にマイコバクテリウム・アビウム (*M. アビウム*) とマイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*M. イントラセルラーレ*) の2菌が大部分を占めます。したがって、この2菌を総称してMACと呼ぶことに問題はありませぬ。

池田 たくさんの種類の中で、特に2種類が日本では多い。しかしながら、複数なのでコンプレックスという名前がついているのですね。生活している間にいつの間にか感染してきているという感じなのでしょうけれど、この菌はどの辺にいますのでしょうか。

森本 基本的に非結核性抗酸菌は環境常在菌です。ただ、菌種によって分布の違いがあることも明らかになっています。特に、話に上がったMAC菌、すなわち*M. アビウム*菌と*M. イントラセルラーレ*菌について、*M. アビウム*菌は日本の風呂場から頻りに検出されるという報告があります。このアビウム菌は風呂場以外にも自然界に存在すると考えられていますが、*M. イントラセルラーレ*菌は、風呂場からは検出されたことがありません。このため、*M. イントラセルラーレ*菌は自然界に分布していると考えられます。

池田 風呂場というと人間に近い感じがしますので、どちらかの菌でMACが起こるとすると、やはり*M. アビウム*菌のほうが頻度が高いのでしょうか。

森本 日本では、風呂場が主要な原因とされる*M. アビウム*菌は、国内全

体に広く分布しています。全体の6割がM. アビウム菌というデータがありますので、ご指摘のとおり、M. アビウム菌が原因となる頻度は高いです。

池田 風呂場から土壌に広く存在しているという感じですが、感染経路はどうなっているのでしょうか。

森本 感染経路は基本的に経気道感染とされています。肺の感染症であるため、気道から菌が侵入すると考えられます。菌はミスト中に多く存在するため、蒸気を吸い込む際に感染する可能性があります。また、土埃に菌が付着している場合、それを吸い込むことで感染すると考えられています。一方、少数のケースでは、逆流性食道炎のように、胃にのみ込まれた菌が、逆流して気道に入る経路も存在するとの報告があります。

池田 確かに、胃腸関連になりますと逆流性食道炎の頻度が上がってきますね。基本的には、経気道的に入るか、あるいは胃に入ったものが、もう1回肺に入ってくるという経路を想定されているのですね。健康な方は、あまりMAC感染症にならないと思いますが、宿主の方に何か異常があるのでしょうか。

森本 基本的に、環境の常在菌が簡単に肺に感染することは少ないと考えられています。肺に基礎疾患がある方、例えば結核の後遺症のある方や、COPD（タバコ肺）のある方などが感染しや

すいと古くから知られていました。最近では、強力な免疫抑制薬の使用が増え、免疫が抑えられている方が感染しやすくなっています。一方、健康な人では感染するのは難しいとされている中、実はここ数十年で、明らかな肺基礎疾患のない中高年の痩せ型女性の間でこの病気が増加しており、これが大きな課題となっています。

池田 中高年の痩せ型の女性になりやすい理由はわかっているのでしょうか。

森本 明らかな原因はまだ特定されていませんが、性別や年齢、痩せ型などの特徴から、幾つかの説が提唱されています。まず、女性ホルモンの減少が免疫システムに影響を与え、感染しやすくなるという説があります。次に、痩せ型の人々において、脂肪組織から分泌される免疫に関与するホルモンの変動が感染リスクを高めるという考え方も提案されています。しかしながら、これらの要因だけで感染のメカニズムを完全に説明することは難しいとされ、複数の要因が複雑に絡み合っていると考えられています。この「宿主因子」に関する研究は世界中で進行中です。

池田 やはり、世界的に認められている疾患なのでしょうか。

森本 1990年代から主に欧米、日本を含む先進国を中心に、この疾患が増えていることが認識されてきています。最近では先進国以外の結核が多い

国でも、実はこの菌が隠れていたということが報告されるようになってきています。

池田 開発途上国では、結核自体が多いので、その中をよく調べてみると、非結核性のもが入ってきているというイメージなのでしょうか。

森本 同定検査はしっかりされていなかったと思いますので、結核が蔓延している国の中でも、結核を治療してもなかなか治らないという方の中に、この菌に感染していた人が含まれていたということがわかってきています。

池田 日本における疫学というのはわかっているのでしょうか。

森本 結核のような直接的な報告制度はありませんので推定ですが、10万人当たりで、1年間にどれだけの数の方が発症したかという罹患率は、2017年の調査で19.2です。これは日本全国でいうと約24,000人の方が新たに発症したというデータになります。また、この疾患はなかなか治りにくいなどの理由から累積してきます。よって全体でどれだけの患者さんがいるのかというデータ（有病者数）については、おそらく20万人を超えているだろうと考えています。

池田 かなりの人数の方が罹患しているということですが、どのようなきっかけでこの病気が疑われて、どのように診断をするのでしょうか。

森本 咳や痰が続くという呼吸器症

状で受診される方が多いです。女性で血痰を主訴にする方は、多くがこの病気であるという特徴があります。また、興味深い点として、日本は検診制度が発達しており、検診での指摘を契機に紹介される方がいます。当院の場合は、4割の方が検診の結果に基づき紹介されています。そして、喀痰を調べ、その中に繰り返し同じ菌が確認されるかという点をもとに診断します。菌の確認は、2回以上の同定が診断のスタンダードとなっています。

池田 喀痰を培養して、それからPCRで菌種同定ということなののでしょうか。

森本 喀痰の培養が基本になり、培養菌株をPCRや、最近は質量分析機器などを使って同定しています。

池田 抗生物質治療が難しいようですが、実際にはどのように治療するのでしょうか。

森本 標準治療というのが確立されていて、マクロライド系の抗生物質であるクラリスロマイシンかアジスロマイシン、それから抗結核薬である、リファンピシンとエタンブトール、この3剤を併用して治療するのがスタンダードになっています。この3剤を使うことによって、ある程度の菌陰性化を得ることができます。

池田 でも、なにか特殊なホストの状態、あるいは菌自体が風呂場や土壌にいることから、やはり再発する方が多いのでしょうか。

森本 この標準治療の陰性化率は60～70%というデータがあります。そして、その治療が成功した患者さんの中で、4～5年の経過を追ったところ、約40%の患者さんが再発したとの報告があります。しかし、再発した患者さんの喀痰から取得した菌を検査すると、もともと治療していた菌とは異なる遺伝子構造を持つ新たな菌に感染しているケースが多く、再発した患者さんのうち、約75%は新たな感染、つまり再感染であるとの報告があるのです。

池田 高率に再感染するということですが、再発の予防法はあるのでしょうか。

森本 現在、完全な予防法はまだ確立されていません。この菌は環境中に広く分布しているため、環境の要因を特定し、それを清潔に保つ取り組みや、特定の宿主の要因を明らかにして改善するというアプローチが考慮されています。しかし、風呂場をどの程度清潔に保つことで菌が存在しなくなるのか、

土との接触をどの程度制限すれば感染のリスクが下がるのかといった具体的な点は未だ明らかではありません。さらに、これらの予防策を実施した後の感染経過や改善の程度に関する確固としたデータも、現段階では得られていません。

池田 そこが難しいところですね。ちなみに、風呂場で感染する可能性があるというのですが、レジオネラ菌では菌数測定などのシステムがありますが、M. アビウム菌には特にそういうシステムはないのでしょうか。

森本 現在のところ、主に研究レベルで培養や遺伝子検査を活用し、状況を把握しています。レジオネラ菌のように、手軽にその存在を確認できる検出システムが求められています。

池田 今後、そういうシステムがあると、患者さんもお風呂に入っている話になって、すごく安心すると思います。ありがとうございました。

異所性胃粘膜

星薬科大学学長

牛島俊和

(聞き手 池田志孝)

咽頭違和感と診断されている患者さんの内視鏡検査を行うと、食道裂孔ヘルニア、GERDに加えて頸部食道の異所性胃粘膜をしばしば認めます。

- ①これを咽頭違和感の原因とみなしてよいのでしょうか
- ②異所性胃粘膜の原因はGERD/NERDとしてよいのでしょうか
- ③異所性胃粘膜は正常の胃粘膜のような生理的機能を有しているのでしょうか
- ④治療についてご教示ください。

<長野県開業医>

池田 異所性胃粘膜についての質問です。異所性胃粘膜という考え方は、いつごろからあるのでしょうか。

牛島 実は古くからある概念で、外科の教科書をめくっていくと、1970年ころの教科書でも、異所性胃粘膜はectopic gastric mucosaやheterotopic gastric mucosaと記載されています。それがどうしてできるのかについても発生学的に検討されています。

池田 異所性胃粘膜はどのような機序で、どこにできるのでしょうか。

牛島 内視鏡検査を行う医師は、よ

く目にしているのではないかと思います。内視鏡を入れていくと頸部食道に、1～3mmくらい少し色が違うことがあると思います。組織を採って、円柱上皮があって胃の粘膜であるならば、それが異所性胃粘膜です。NBI (Narrow Band Imaging) などを行うと、胃の粘膜の腺窩構造がきれいに見えてきて、胃だというのがよくわかる小さな数mmの病変が頸部食道にあるのが異所性胃粘膜です。異所性胃粘膜は、食道以外にも十二指腸や腸にもできること自体は知られていて、このご質問の食道の

異所性胃粘膜は主に発生異常で出てくるのが外科の教科書に書かれています。どういう仕組みかという、発生学を思い出していただくと原腸陥入で腸ができることがあると思うのですが、腸は最初は円柱上皮が上から下、つまり口から肛門までつながっています。その円柱上皮が重層扁平上皮が変わって、食道ができるのですが、その変化は食道の中部から起こってることがわかっているので、頸部食道というのは最後に重層扁平上皮になる部分です。

池田 食道の真ん中から重層扁平上皮になって、上にいきます。そして口腔内からやはり重層扁平上皮になるのでジャンクションという感じなのです。

牛島 おっしゃるとおりで、通常であれば口腔内からくる重層扁平上皮と食道から上がってくる重層扁平上皮がきちんとつながるはずが、一部つながり損なったところが異所性胃粘膜として円柱上皮で残ってくるとされています。

池田 自覚症状がないと思うのですが、これはどのぐらいの頻度で見つかるのでしょうか。

牛島 内視鏡的に詳細に検討されている報告と、古くには透視で検討している報告もあります。内視鏡では20～30%、透視では3%から十数%ぐらいの方に異所性胃粘膜がありますが、多くの場合は無症状であることもよく知

られています。ルーティンで検診している医師は、注意して見たら3、4人に1人は見られるのではないかと思います。

池田 そんなに頻度が高いのですね。ということは、次の質問にあります、GERDなどと関係しているのでしょうか。

牛島 はい。逆流性食道炎との関係は世界的に随分言われていると思います。ただ、よく論文を調べてみますと、実は関係ないという結果のものもけっこうあります。最近発表されたメタ解析の論文では21報の過去の論文を調べたところ、ポジティブに出たのは4報でした。原因としては先ほど申し上げた発生異常ですので、そもそも20～30%ぐらいの方に存在しています。GERDで検索すると見つかることも多いので、GERDと関係していそうな感じがするけれども、きちんと統計をとると関係していないというデータになる場合も多いのだと思います。

池田 でも、胃粘膜ですのでやはり胃酸を分泌したりするのですか。

牛島 はい、おっしゃるとおりです。組織学的にも詳細に検討されていて、胃粘膜の壁細胞などもありますし、プロトンポンプを染めると染まってきます。なので、小さな胃粘膜ですが6～7割の異所性胃粘膜は困ったことにそこで胃酸を作っているのです。

池田 もしかすると咽頭に違和感が

ある場合の原因のひとつとみなしてよいでしょうか。

牛島 はい。GERDがあればもちろんそれが原因の可能性が高いですが、もしGERDがなくて、かつ、しつこい咽頭違和感の場合には異所性胃粘膜から出ている酸が周辺の粘膜を刺激していることは十分に考えられると思います。論文的にも咽頭違和感がある人とならない人で、異所性胃粘膜の発生頻度を比べると、やはり咽頭違和感がある人のほうが、有意に異所性胃粘膜が多いことも報告されているので、関係する場合があります。GERDがない場合には、異所性胃粘膜かもしれないと思います。

池田 個人によって、感じ方は違うのですね。食道の異所性胃粘膜は20～30%の方にあるということですが、これをそのまま放置しておくとか何か不都合なことはあるのでしょうか。

牛島 日本人はだいたい年齢引く10%ぐらいの人がピロリ菌陽性です。それは胃の本体では50歳の人だと40%ぐらいの人がピロリ菌陽性かと思いますが、異所性胃粘膜にもピロリ菌がいることがあります。すると、異所性胃粘膜でもピロリ菌による炎症が起こって、腸上皮化生が発生して、胃がんが発生する危険性があります。ピロリ菌感染が胃の本体にある方の場合は、異所性胃粘膜にもピロリ菌感染があって、面積的に小さいので危険は小さいですが、場合によってはがんができてしまうこ

とがあるので注意が必要になってくると思います。

池田 普通なら胃がんは腺がんですが、もし異所性胃粘膜でがんになると、食道の扁平上皮がんのように周りに余裕もないし、リンパ腺もたくさんありますよね。

牛島 そうなのです。異所性胃粘膜から腺がんが発生して、食道腺がんになってしまいますので、短い時間で周りの臓器に浸潤していく危険性は十分あると思います。なので、発生の危険性は低いですが、胃の本体のピロリ菌を除菌した方は内視鏡検査のときに異所性胃粘膜もきちんと見ていただくことが必要かもしれません。

池田 治療法ですが、もちろん、ピロリ菌がいれば除菌はするのですね。

牛島 はい。胃がん予防、症状緩和のために今は除菌が推奨されています。先ほど申し上げたように異所性胃粘膜から出る酸で刺激されて、咽頭の違和感が出る場合は、逆流性食道炎と同じで異所性胃粘膜からの酸を抑えます。プロトンポンプ・インヒビターが効いたという症例報告が外国から出ていますので、場合によってはプロトンポンプ・インヒビター、ボノプラザン等を試されるとよいのかもしれませんが。

池田 いずれにしても除菌をしなければならぬのですね。

牛島 まず除菌です。

池田 除菌の場合は、通常の胃のピ

ロリ菌感染症と同じような手順なのでしょう。

牛島 はい。異所性胃粘膜にピロリ菌がいる場合は、胃本体にもピロリ菌がいますので、そちらの除菌をやっていただければ、異所性胃粘膜のピロリ菌もほぼ除菌されることが期待できると思います。

池田 ピロリ菌を除去したグループと、元からピロリ菌が陰性のグループとに分けて異所性胃粘膜をフォローアップしていくことにすると、例えば、ピロリ菌除菌が済んだグループは年1回ぐらいの内視鏡検査でいいのでしょうか。

牛島 おっしゃるとおりで、今、胃本体のピロリ菌除菌後は1年に1回もしくは2年に1回の内視鏡検査になっています。それと同様に、異所性胃粘膜も、胃本体の内視鏡検査のついでに見ていただくことになると思います。

池田 通常の胃のための内視鏡検査で喉も見えていただけるのでしょうか。

牛島 はい、おっしゃるとおりです。

池田 ピロリ菌がもともといない異所性胃粘膜の場合は、どのぐらいの頻度でフォローアップするのでしょうか。

牛島 無症状であれば、いらないのではないかと思います。一方で咽頭違和感や胸骨角の不快感などがある場合

は異所性胃粘膜からの胃酸が問題の可能性もあるので、場合によっては内視鏡検査で周辺に発赤がないかを見ていただくとか、プロトンポンプ・インヒビターで異所性胃粘膜からの酸を抑えていただくことが必要かもしれません。

池田 そういう症状がある方は年に1回ぐらい定期的に見ていくのですね。

牛島 そうですね、症状がある人はそのぐらいだと思います。

池田 定期的に検査をしていて、たまたま早期の胃腺がんが見つかった場合は、やはり大きな手術になるのでしょうか。

牛島 それについては、日本の医師はESD（内視鏡的粘膜下層剥離術）がとても上手で、異所性胃粘膜から出た食道腺がんをESDで切除できたことが横浜市立大学の前田先生も論文で報告されていますので、早く見つけていただいてESDを行うのがよいと思います。

池田 なるべく早く見つけて、なるべく侵襲の少ない手術を行うということですね。

牛島 はい。胃がんになった方も周辺に腸上皮化生が見つかっていますので、おそらく過去にピロリ菌がいた方だと思います。そのような方はやはり注意が必要になると思います。

池田 ありがとうございます。

ストレスチェック

北里大学医学部公衆衛生学教授

堤 明 純

(聞き手 池田志孝)

産業医として企業から定期健診を依頼されます。健康診断個人票において「医師の意見」欄は本来、その企業の産業医が記載する欄と理解していましたが、産業医を選定していない小企業も多く、原則、健康診断を行った医師が記入するほうがいいのでしょうか。ご教示ください。

<兵庫県勤務医>

.....

産業医の長時間労働者や高ストレス者の面接指導についてご教示ください。特にストレスチェックの実務をどのように行ったらいいのでしょうか。

<滋賀県開業医>

池田 堤先生、2つ質問がきています。まず、産業医がない小企業に関して、労働安全衛生法では医師の意見の記入はどのように規定されているのでしょうか。

堤 労働安全衛生法では、健康診断の結果、有所見者への医師等からの意見聴取が義務づけられています。この義務は、すべての事業場に義務づけられていますので、小規模事業場も例外ではありません。事業者は定期健康診断や特殊健康診断などの結果、異常な所見があると診断された労働者につい

ては健診後3カ月以内に医師または歯科医師の意見を聞かなければならないことになっています。聴取した医師等の意見については、健康診断個人票に記載しなければなりません。事業者は、医師等の意見を勘案し、必要があると認めたときは、労働時間の短縮などの就業制限や要休業等の措置を講じなければなりません。

池田 もし、産業医がない場合はどのように接すればよいのでしょうか。

堤 そうですね。もう少し具体的に申し上げますと、健康診断結果に基づ

く就業上の措置として、作業方法や作業環境などの改善を事業者に求めることとなりますが、健康面と就業適正の調整が困難な場合、配置転換や負荷軽減措置を講ずるために、産業医は医師の意見を述べることになっています。実務上、これは、職場の業務内容に精通した産業医、産業保健スタッフと人事労務担当者、職場管理者、それぞれの役割と責任のもと協力して対応すべきものになります。職場巡視などにより、労働者の置かれた作業環境や作業内容を把握しておくことは、産業医が適切な判断を行う前提となります。

労働安全衛生法では、健康診断の結果についての医師等からの意見聴取をすべての事業者に義務として課しています。地域産業保健センターでは、労働者数50人未満の事業場からの申し込みを受けて異常の所見があると診断された労働者に対する意見を陳述する産業保健サービスのほか、産業保健に関する各種サービスを行っています。したがって、質問の回答としては、産業医の専任義務のない小規模事業場においては、労働者の健康管理等に関し、医師等が相談等に無料で応じる地域産業保健センターを活用することによって、健康診断の結果について医師等からの意見を聴取することが適当だと思えます。

池田 キーワードは地域産業保健センターを利用するということですね。

ありがとうございます。

次の質問ですが、長時間労働面接指導やストレスチェック面接指導とは、どのように行われるのでしょうか。

堤 いわゆる過重労働対策とストレスチェック制度にかかわる産業医の職務の中で大きなウエートを占めるものに、長時間労働者に関する面接指導およびその結果に基づく措置、高ストレス者に対する面接指導およびその結果に基づく措置があります（表1）。手続きについてはそれぞれ異なりますが、産業医による面接の基本は、事業者から提供される情報と面接指導時に労働者から得られる情報を基にした労働者のリスクの評価と事後措置です。事業者に対しては、面接で得られた知見およびそれに基づく判定をそれぞれの様式で報告することになります。面接対象者に対しては必要な保健指導を行います。それぞれの調査のリスクの評価のターゲットとなる疾患は、長時間労働ではメンタルヘルス不調と循環器疾患。ストレスチェックであればメンタルヘルス不調になります。しかし、必ずしも産業医に正確な診断が求められているわけではなく、リスクが高いと見立てたら、事業者への報告とともに労働者と相談して、必要に応じて専門医を受診させる、経過観察をするなどの保健指導を行います。

面接対象者の就業状況を確認して、判定や指導に反映させます。長時間労働

表1 長時間労働、ストレスチェックにおける医師の面接指導について

長時間労働における面接指導の実施【労働安全衛生法第66条の8】

- 長時間労働（時間外労働が月80時間を超え、疲労の蓄積を認める者等）について実施。
- 特定の職種（※1）で月100時間を超える労働者は、希望の有無にかかわらず医師の面接指導が必要。
- 指定した医師を希望せず、労働者が希望する医師による場合は面接結果の提出を受ける。

（※1）新たな技術、商品または薬務の研究開発に係る業務従事者。高度プロフェッショナル制度対象者も同様の扱い。

面接指導の申し出があった場合の必要な措置【労働安全衛生法第66条の9】

- 医師（産業医等）の意見を勘案し、「労働時間短縮」「作業転換」「作業回数の変更」等の措置を講ずるか否かについて検討。適切な措置の実施。

心理的負担の程度の把握【労働安全衛生法第66条の10第1項～第2項】

- 常時使用される労働者について、年1回、定期的にストレスチェックを実施。
- 労働者から書面または電磁記録による同意を受けなければ、医師等からの情報提供は受けられない。

面接指導の申し出があった場合の医師からの意見聴取【労働安全衛生法第66条の10第5項】

- 心理的負担のあった者のうち、申し出のあった労働者が対象。
- 意見聴取は、面接指導を行ったあと、遅滞なく実施。

面接指導の申し出があった場合の必要な措置【労働安全衛生法第66条の10第6項】

- 医師（産業医等）の意見を勘案し、「労働時間短縮」「作業転換」「作業回数の変更」等の措置を講ずるか否かについて検討。適切な措置の実施。

働者に関する面接指導であれば、長時間労働の理由やそれが一時的なものかどうかといったことは大切なポイントだと思います。高ストレス者面接であれば、ストレスチェックの結果で仕事の量や裁量の有無など、心理的な負担

の状況を把握するとともに、その他の心身の状況の所見の確認を行い、労働者の状況に応じて就業区分——例えば就業制限をするかどうかといったことを、就業上の措置——例えば、時間外・休日労働の制限を行うなどといったこ

とについて、事業者に意見をすることになります。

池田 特にストレスチェックの実務について、面接指導の対象者とはどのような方なのでしょう。

堤 ストレスチェックの面接指導の対象者は、まずストレスチェックで医師によって高ストレス者と判断され、またその方が医師との面接指導を希望するといったような条件が重なって対象となります。本人が面接指導を希望しない場合は実施されません。

池田 ここはなかなか難しいところですね。日本人は遠慮してしまって、なかなか受けないという方が多い気がします。

堤 実際に面接指導を希望される方が少ないという情報があるので、たいへん難しいところだと思います。

池田 一方、面接指導者はどのような方なのでしょう。

堤 面接指導者は労働安全衛生法で定められていて、面接指導の実施者は医師と規定されています。厚生労働省のストレスチェック制度実施マニュアルの中では、その職場環境をよく理解している専属または嘱託の産業医を面接指導の実施者とするのが推奨されています。

池田 面接指導までの流れはどのようなになっているのでしょうか。

堤 受検した労働者はストレスチェックの結果が通知されてから、おおむ

ね1カ月以内に面接指導の申し出を行い、申し出を受けた事業者は1カ月以内に面接指導を行うこととされています。高ストレス者と判断された労働者が、ストレスチェックに基づく面接指導を希望した場合、事業者は面接を受けさせる義務が発生します。

池田 面接をするとき、どのような情報が求められているのでしょうか。

堤 面接指導時に必要な情報としては、以下のようなものがあります（表2）。対象となる労働者の情報（氏名、年齢、所属する事業場名、部署、役職など）、ストレスチェックの結果、ストレスチェック実施前1カ月間の労働時間・労働日数・業務内容、定期健康診断やその他の健康診断の結果、ストレスチェック実施時期が繁忙期だったか閑散期だったかなどの情報、職場巡視による職場環境に関する情報などです。

池田 なるほど、それらを基に聴取を行って、その結果、面接指導結果報告書および就業状況配慮に関する意見書を記載するということですが、面接指導では、どのような点を確認するのでしょうか。

堤 面接指導では、医師はおおむね3つの点を確認することになると思います（表2）。まず、第一に面接対象者の勤務の状況、労働時間や労働時間以外の要因、例えば長時間労働が発生しているかなどといったことは、心理

表2 面接指導時に必要な情報と面接指導における確認事項

| 面接指導時に必要な情報 | 面接指導における確認事項 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ●対象となる労働者の情報（氏名、年齢、所属する事業場名、部署、役職） ●ストレスチェックの結果 ●ストレスチェック実施前1カ月間の労働時間・労働日数・業務内容 ●定期健康診断やその他の健康診断の結果 ●ストレスチェック実施時期が繁忙期だったか、閑散期だったかの情報 ●職場巡視による職場環境に関する情報 | <ul style="list-style-type: none"> ●面接対象者の勤務の状況 労働時間や、労働時間以外の要因；例えば、長時間労働が発生している等 ●心理的な負担の状況 ストレスチェック結果（仕事のストレス要因、心身のストレス反応、周囲のサポート） 抑うつ症状（気分の低下）等、医学的に特記すべきことがあるか ●その他の心身の状況 過去の健診結果や現在の生活状況の確認等 |

的な負担にかかわる情報というかたちで捉えることができます。2つ目に心理的な負担の状況です。こちらはストレスチェックが行われていますので、その結果を基に判断することが適当だと思います。例えば、仕事のストレス要因、心身のストレス反応、周囲のサポートといったようなことは、ストレスチェックの結果として出てきます。そのほかに抑うつ症状、例えば気分の低下などといったことが見受けられたら、医学的に特記すべき事項として検討することになります。3つ目にその他の心身の状況として、過去の健康診断の結果、現在の生活状況の確認などを行うことになります。

池田 それらの点を考慮しつつ、面

接指導医師の判定、それから本人への指導区分が記載されると思います。それで、例えば、就業上の措置が必要だと考えられるときは、意見書で報告をしますが、これは事業者に報告するのでしょうか。

堤 はい。意見書は事業者に宛てて報告し、事業者がその意見を受けて、就業配慮をするという構造になっています。

池田 個人情報を詳細に事業者に伝えるのは、面接を受けた方の不利益につながるなどの配慮はされているのでしょうか。

堤 はい。基本的に事業者に伝える内容というのは、面接者と面接をされた方との間で、伝えてもいい内容を確認

していただくと問題がないと思います。また、必ずしも面接指導の中で診断できるわけではありませんが、例えば、病気の名前などは不要で、就業配慮が必要になるような状態を報告されて、それを受けて事業者が判断すればよいというかたちになります。

池田 事業者はそれに従う義務があるのでしょうか。

堤 義務というところまではありませんが、それを基にして、事業者が配慮するようなかたちになっています。働き方改革関連法により2019年4月1日から「産業医・産業保健機能」が強化されています。労働者の健康を確保する必要が生じた際には、産業医は事業者に対して、労働者の健康管理に関する勧告を行うことができます。産業医から勧告があった場合には、事業者は当該勧告を尊重するとともに、勧告の内容や措置の内容（措置を講じない場合は、その旨や理由）について記録し、3年間保存しなくてはなりません。就業上の措置としては、意見書で通常勤務、就業制限配慮、要休業といったような判定をしますが、そこで発生するいろいろな就業区分である、労働時間の短縮にかかわることや、休暇休養に関連すること、労働時間以外では、就業場所や作業転換。それからシフト

の変更、職場環境の改善などといったようなこともありますし、また病院にかかられているようでしたら、医療機関の受診の配慮など、ストレスの要因を軽減される項目が、幾つか挙がってきます。それが事業場で対応が可能な場合もありますし、場合によっては、例えばシフトは変えられないなど個別の事情もあるかもしれませんので、これは一般健康診断と同じですが、そういった措置の実効性を高めるために、本人や上司、それから人事などと相談して、実施ができるストレス軽減措置を、現場で考えていくようなことが勧められます。

池田 なるべく要望に沿ってということですが、このストレスチェックというのは何回か繰り返すということはあるのでしょうか。

堤 ストレスチェックは法律上では年に1回以上というようなかたちで繰り返されるので、状況が変わる可能性もあります。産業医としては、その対象者の方が心配であれば、次のストレスチェックを待たずに、面接の機会を設けるなどしてフォローしていくようなことも、保健指導の中に入れていただいてよいかと思います。

池田 どうもありがとうございます。

膝半月板損傷

東京医科歯科大学再生医療研究センター長

関 矢 一 郎

(聞き手 山内俊一)

膝半月板損傷における自己血を利用する再生療法についてご教示ください。
74歳女性、左膝関節痛にて近医でMR検査の結果、上記疾患と診断され、自己血を利用する再生療法の予定をされました。

<大阪府開業医>

山内 膝の半月板損傷、比較的ありふれた病気といえますか損傷だと思いますが、一般的にはまず手術となるのでしょうか。

関矢 決してそうではありません。症状がなくてもたまたまMRIを撮影して、半月板損傷が見つかることは珍しくありません。半月板損傷があったからといって、必ずしも症状に結びつくものではないのです。手術になる場合というのは、切れた半月板が不安定になっている症状です。具体的に言うと、引っかかって膝が伸びない、曲がらない、膝の曲げ伸ばしをしたときにカクンカクンする。そういう物理的な症状がある場合には手術になります。

山内 意外に症状が出ないものなのでしょうか。

関矢 いえ、そういうわけでもなくて、手術をしようとする半月板損傷の方は一定数存在します。今、日本で半月板損傷の単独手術、半月板だけの手術は年間3万5,000件ぐらい行われているので、決して少ない疾患ではありません。

山内 ただ、思われるほど症状が強くないといえば強くないのでしょうか。

関矢 強い方もいますし、半月板損傷をMRIで確認できても症状がない方も、軽い症状の方もたくさんいます。

山内 そのような背景の中で、再生医療が出てきたようですが、どういった治療なのでしょう。

関矢 膝においては、半月板損傷に対してよりも変形性膝関節症に対する注射療法として血液成分を使ったり、

細胞を使ったりする治療が普及しつつあり、それを再生医療と呼んでいます。

山内 やはり、侵襲が少ないという利点があるのですね。

関矢 そうですね。手術と組み合わせで行う再生医療もありますが、注射だけで行う再生医療もあります。注射だけのものは、侵襲が小さいので、そういう意味で希望される方が最近増えています。

山内 再生医療には、いろいろなやり方があるのですか。

関矢 はい。今、普及しつつあるのは、多血小板血漿 (platelet-rich plasma) : PRPと呼ばれる血液成分を注射する方法です。例えば血液を50cc取って遠心分離すると底の赤血球と上澄みの血漿成分の間に血小板をたくさん含む分画が溜まるので、そこをうまく抽出して注射するような仕様になります。

山内 血小板の成長因子などを利用するという発想ですね。

関矢 そのとおりです。血小板由来の成長因子、あるいはTGF- β と呼ばれるような成長因子にし、そういうサイトカイン、成長因子をたくさん含んでいるものになります。

山内 さらにハイテクで先生が力を入れていらっしゃる幹細胞を使ったものもありますね。

関矢 はい。iPS細胞などもありますが、間葉系幹細胞と呼ばれる幹細胞が普及しつつあります。私たちは膝の

滑膜という膝関節を裏打ちしている膜を0.5gぐらい採取して、それを酵素処理して2週間かけて培養して回収したものを注射したり、あるいは半月板損傷部や軟骨欠損部に移植したりするような再生医療を行っています。滑膜以外にもお腹の皮下脂肪から取ってきた脂肪を酵素処理、培養してそれを注射するような方法もあります。

山内 いずれにしても、局所に注射で送り込むかたちと考えてよいですね。

関矢 注射にも2通りあります。例えば半月板を縫合したところに、局所に投与するような方法と、膝関節全体に行き渡らせるような方法があります。

山内 実際の効果はいかがでしょうか。

関矢 目的にもよりますが、大きく分けると、手術と組み合わせで細胞を移植する方法と、手術を行わないで注射だけで行う方法があります。注射だけの方法は半月板損傷というよりは、変形性膝関節症に対して行う治療で、炎症を抑えて痛みを和らげる効果の持続が期待できます。ただ、皆さん、再生医療というと、軟骨が増えたり半月板がきれいに元に戻ったりすることをイメージするかと思いますが、注射だけではなかなかそこまではいかないというか、そこまでの効果を示すエビデンスがないのが現状だと思います。

山内 現状ではPRPを用いる方は痛

みを和らげることが目的と考えてよろしいですか。

関矢 現段階では、そのように考えるのが適切だと私は思います。

山内 一方で、幹細胞の方は、根治療法を目指すと考えてよいのでしょうか。

関矢 幹細胞に関しても、注射だけの方法と、半月板であれば半月板を縫って、半月板縫合部に集中して細胞を移植するような方法の2通りがあります。注射だけの方法では、注射した細胞の多くが膝の滑膜という裏打ちしている膜に多く取り込まれます。そこで幹細胞の特性を維持しながら、幹細胞が成長因子をたくさん出します。なので、PRPの治療よりは成長因子を出す期間が長いので、より長い効果が期待できますが、実際にPRPと比べて、より長い効果が得られるかどうかはまだよくわかっていません。

山内 外から局所に注入したものがどの程度働くかが、まだ十分に解明されていないのでしょうか。

関矢 そうですね。動物を使った研究ではその辺りはわりときれいな結果が出るのですが、ヒトとなりますと効果をきれいに示すことは簡単ではないのです。

山内 現時点では、即効性といえますか、処置をした1週間、2週間でカラッとよくなると、そういったものではないということですね。

関矢 痛みに対しては、注射してすぐに効果を感じられる方も中にはいます。逆に効きすぎて、翌日、膝が腫れたりするようなこともあるぐらいです。

山内 そうなのですか。変形性膝関節症は高齢者に多いと思いますが、高齢者に対して再生医療を行うかどうかはいかがでしょうか。このご質問では半月板損傷ということですが。

関矢 高齢の方が半月板損傷を指摘される場合、半月板損傷だけが問題ということはわりと少ないように思います。高齢の方ですと半月板とその周りの関節軟骨が一緒に変化することが多く、変形性膝関節症という状態になりますが、74歳という年齢を考えると、半月板だけではなくて、膝全体を上手に治していくことが大事ではないかと思っています。

山内 現時点では、強いていえばPRPの注射のほうを選択されると考えてよいのでしょうか。

関矢 そうですね。痛み止めの薬を飲んだり、保険収載されているヒアルロン酸の注射をしたりしてもいい効果が得られないのであれば、PRPの注射をするのが一つの選択肢だと思います。

山内 あちらこちらに関節がありますが、なぜ膝関節の治療法が最初に出てきたのか、理由はありますか。

関矢 それは注射しやすいからだと思っています。また膝が腫れるとすぐわかりますし、膝の中の水の量によっても、

治療効果が簡単に確認できますので、そういう意味では治療の対象になりやすいといえます。

山内 確かに効果も一番強く実感できる関節の一つではあるでしょうね。

関矢 はい、そのように思います。

山内 今後さらに、ほかの関節などにも広がっていく治療法だと考えてよいですか。

関矢 はい。注射しやすい部位、例えば肘関節なども治療する部位としてはけっこう行われています。野球選手、特にピッチャーで肘が痛い方に対して、PRPの注射を肘にしたりすることはわりと行われます。

山内 確かに大リーガーなどいろいろなスポーツ選手のニュースで多いですね。血小板を注射して、それで炎症、腫れとか痛みが引いていると考えてよいのですか。

関矢 そのとおりです。

山内 何度もやってかまわないもの

でしょうか。

関矢 PRPにも血小板の濃縮具合などいろいろな種類があります。また白血球成分を含むものと含まないものがありまして、1回だけの注射が推奨されるPRPもありますし、1週間ごとに3、4回注射するような方法もあります。

山内 そのあたりは秘伝といえますか、医師によってやり方があるのでしょうか。

関矢 そのとおりですね。PRPのキットによって成分が変わってきて、それによって回数も決まります。

山内 最後に、費用はどのくらいでしょうか。

関矢 これは保険がききませんので、自費診療になります。数万円から高いものだと日本では40万円ぐらいの費用になります。

山内 どうもありがとうございます。

尿道バルーンカテーテル

キッコーマン総合病院泌尿器科主任部長

鈴木基文

(聞き手 山内俊一)

尿閉のため尿道バルーンカテーテルを留置している患者さんで、尿混濁が顕著でカテーテルの閉塞を繰り返す方がいます。対応についてご教示ください。

<奈良県勤務医>

山内 鈴木先生、まず、尿閉で尿道バルーンカテーテルが留置となるようなケースですが、これはどういったことが原因で多いのでしょうか。

鈴木 高齢男性では前立腺肥大症に伴う尿閉の患者さんを多く経験することがあります。あとは骨盤内臓器の術後や糖尿病による末梢神経障害によって神経因性膀胱に至り、自力で排尿ができなくなってしまったような患者さんです。女性でも高齢者に限らず巨大な子宮筋腫があるような方では尿閉が起こりえます。また、薬剤性の尿閉になることもあり、もともと前立腺肥大症があるところに総合感冒薬や抗アレルギー薬を服用して、薬剤の抗コリン作用によって膀胱の収縮力が妨げられてしまい突然おしっこが出にくいとか、出せないというような訴えで病院に来

られるケースを多く経験します。

山内 ただ、さらに尿道カテーテルの留置、持続となるとどうなるのでしょうか。かなり長い年月、持続になるケースであれば、その中の一部の方になりますよね。

鈴木 そうですね。最初の尿閉に対する対応が尿道カテーテル留置になってしまって、その後ずっと、なぜか尿道カテーテルの交換を持続されているケースに出会うことがあります。認知機能や身体機能に問題がない方なら間欠的な自己導尿をマスターしていただいで、自分で尿路管理をされる方もおられます。長期間にわたって尿道カテーテルを留置すると尿道下裂のような合併症もありますし、自己導尿と尿道カテーテル留置を比較すると、尿道カテーテル留置のほうが尿路感染症のり

スクが高いというエビデンスもあります。安易に尿道カテーテル留置で管理を長く続けることは、立ち止まって考えたほうが良いと思います。

山内 したがって、実際に尿道カテーテルが閉塞してしまうケースはやはり高齢者、少し認知症があるケースに多いような気がしますね。

鈴木 できるだけ患者さんにとってベストな尿路管理を考えたいところで、やむをえず尿道カテーテルの交換を続けているような患者さんも実際におられました。

山内 全体の数%ぐらいの方でしょうか。

鈴木 そうですね。実際の数値をカウントしたことがないので、正確な数値は申し上げられませんが、やはり数%ぐらいではないかと思います。

山内 質問の尿の混濁の問題ですが、やはり感染絡みで、いろいろな異物が出てきた結果かという気がします、いかがですか。

鈴木 まず、尿道カテーテルが閉塞する原因の多くは尿中に出てくる沈殿物です。その成分は尿路上皮や血液といったような細胞成分のほかに、腎臓から出てくるような尿円柱、それから尿中に析出してくるような結晶の成分、あとは脂肪成分細胞や細菌が含まれます。特にバクテリア、微生物が尿中に逆行性感染で入ってきてしまうのですが、その細菌が、ウレアーゼ（尿酸分

解酵素）という尿酸を分解する酵素を持っているような微生物の感染を受けると、尿中の尿酸が分解されて水酸化アンモニウムが生成されます。水酸化アンモニウムは水に溶解するとアルカリ性を示すので通常ならば中性から弱酸性ぐらいの尿がアルカリ性になってしまいます。尿がアルカリ性になると尿中から塩類が析出して、それが尿の沈殿物の主たる成分になっています。

山内 アルカリ化塩ですね。これは大きな問題ですね。

鈴木 そうですね。感染尿というのはほぼアルカリ尿だと私たちは教わりましたが、実際に尿検査をすると、pH 8、中にはpH 9という方もいます。

山内 長期留置されているケースではかなり高い頻度で出てくるのですか。

鈴木 そうですね。実際に尿道カテーテルの交換をしていると、尿道カテーテルの先端に析出した塩類がこびりついているようなケースを多く経験します。すると、尿道カテーテルを引き抜くときに、やすりをかけたような状態になります。ということは、患者さんにとってたいへんな苦痛です。

山内 普通に考えると、尿道カテーテルの内径を太くするとか、尿道カテーテルを頻繁に交換するなどといった対応になりそうですが、いかがですか。

鈴木 私もこの機会に文献をたどってみたところ、『BJU International』という雑誌の2021年128巻667頁に尿道カ

テーテルを洗浄する、太い尿道カテーテルに変更するといったような対応は、結局のところあまり有効ではないというように書かれていました。実際の臨床でも、尿道カテーテルの洗浄をしてもあまり尿道カテーテルが長持ちした経験がありません。よくもって2週間ぐらい。やむをえず2週間ごとに交換していた高齢者の方の経験があります。

それから、あまり太い尿道カテーテルにすると患者さんご自身の苦痛にもつながりますし、尿道そのものが血流不全を起こします。尿道海綿体は血流豊富なところなので、太い尿道カテーテルが入っていることによって血流不全を起こすと、ゆくゆくは尿道狭窄の原因にもなりうると考えられます。

山内 なかなかいい案がないということですね。

鈴木 そうですね。

山内 尿道カテーテルの交換頻度をもう少し頻繁にするというのは、先生のご経験ではどうだったのでしょうか。

鈴木 私自身、最も高頻度に交換したとしても2週間ごとの交換というケースが多かったように思います。通常は4週間ごとに交換するという対応ですがどうしても詰まってしまう方の場合は、2週間ごとの交換で対応ができていたと記憶しています。

山内 ただし、医師も患者さんもたいへんですね。

鈴木 そうですね。2週間ごとの通

院もそうですし、交換のときの苦痛がその都度あるわけですから、患者さんもたいへんだと思います。

山内 通常考えられる抗生物質はどのようにしていますか。

鈴木 これは非常に罪深いことかなと私自身は思っています。どうしても多剤耐性菌を生む元凶になっていると思いますので、一時的には尿がきれいになると思うのですが、長い目で見ると、やはり耐性菌による感染が起きて、次に使える抗生剤がなくなってしまう。もっと広い視野で見ると、その地域や医療圏に多剤耐性菌が蔓延するようなことの手助けをしてしまう可能性もあるので、抗生剤による対処はあまり好ましくないと考えています。

山内 それ以外のステントのようなデバイスに関してはいかがですか。

鈴木 尿道ステントは、私自身が挿入したわけではなくて、ほかの医師が挿入している場面に立ち会わせていただいたことがあるのですが、定期的な交換が必要で、交換のときにやはり塩類がこびりついてしまって、なかなかたいへんだったというような話も聞いたことがあります。もう少しバイオフィームや塩類の付着に強いデバイスが出ていればよいのですが、私自身、そのあたりの知識を今は持ち合わせていませんので、正確なお答えができなくて申し訳ありません。

山内 水分をしっかり摂ることは先

ほどのアルカリ化の問題の是正ということになるのでしょうか。

鈴木 そうですね。尿のアルカリ化防止という意味では、クランベリージュースを飲む、ビタミンCを摂る、あとは酸性食品である魚、肉類、乳製品、穀物というような食品を摂って尿を酸性化に導くことが尿のアルカリ化防止に有用かもしれません。

山内 そういったものは、サプリでも最近供給されていますね。

鈴木 サプリメントでも売られていますし、クランベリージュースについ

てはドラッグストアなどに行きますと、健康食品として陳列されているように思います。私自身も購入して飲んだことがあります。

山内 飲みやすいんですね。

鈴木 少し酸っぱいので、水で薄めて飲むというようなことが書かれていたように記憶しています。

山内 水分摂取と一石二鳥になるかもしれないですね。

鈴木 そうですね。おっしゃるとおりです。

山内 ありがとうございます。

重症の副鼻腔炎治療

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室講師

森 恵 莉

(聞き手 池田志孝)

副鼻腔炎で通常の治療で改善がみられない。もしくは慢性副鼻腔炎や骨膜の肥厚を伴うような症例に対する治療についてご教示ください。

<広島県開業医>

池田 副鼻腔炎はよく聞く病名ですが、そんなに単純なものなのでしょう。あるいは、いろいろな背景の副鼻腔炎というのがあるのでしょうか。

森 昔、慢性副鼻腔炎は蓄膿症といわれて、鼻たれ小僧が思い浮かぶと思うのですが、感染性の副鼻腔炎が主で、マクロライド少量長期投与が一般的に行われていました。このマクロライド少量長期投与で改善しない場合に手術で治すというのが、一昔前の副鼻腔炎の治療法だったのですが、2000年前後ぐらいから徐々にマクロライド少量長期投与と手術でも改善しない副鼻腔炎が出てきて、それらの副鼻腔の粘膜に好酸球がたくさんいることから、難治性の副鼻腔炎の一つとして好酸球性副鼻腔炎が存在することがわかってきました。この好酸球性副鼻腔炎の背景に

は、好酸球の親分である、type 2 と呼ばれる免疫応答が考えられていて、主に最近では好酸球炎症が大きく起こる type 2 炎症と、そうではない non type 2 炎症に分類されて、それぞれの治療法を行うという流れになっています。

池田 好酸球性副鼻腔炎というのは診断が難しいのでしょうか。

森 好酸球性副鼻腔炎は2015年に難病に指定されました。その診断基準としては、副鼻腔CTで、篩骨洞優位かどうか、それから内視鏡検査で鼻の中にポリープの存在があるかどうか、また血中好酸球のパーセンテージがどのくらいの値か、この3つで評価をし、好酸球性副鼻腔炎を疑います。確定診断には、副鼻腔炎が起きている組織、主に鼻茸の中に好酸球がどのくらい浸潤しているかどうかで決められます。

具体的には、鼻茸の中に3カ所、一視野に好酸球が70個以上存在していると、好酸球性副鼻腔炎という確定診断がつかえます。

池田 診断として、鼻茸があるというのが入っているので、それをちょっと切り取って、病理でみるということですね。

森 おっしゃるとおりです。

池田 鼻茸がない場合は、それは除外されてしまうのでしょうか。

森 鼻茸がある場合とない場合とでは病態が異なるという可能性が考えられているのですが、鼻茸があったほうが症状が強く出てくるので、鼻茸の存在あるなしをこの診断基準に入れていきます。ただし実際は鼻茸がなくても、副鼻腔の粘膜に好酸球が浸潤している副鼻腔炎も存在しています。type 2炎症の副鼻腔炎の中でも、ポリープができる場合とできない場合と、個々の病態は非常にバラエティに富んでいます。

池田 好酸球性副鼻腔炎の治療はどうされるのでしょうか。

森 好酸球炎症ではない副鼻腔炎はマクロライド少量長期投与が主でしたが、好酸球炎症に関してはステロイドがよく効きます。噴霧式点鼻薬、ネブライザー、鼻うがいなど局所の治療法とステロイドの内服を組み合わせ、症状のコントロールを行うのですが、ステロイドを中止すると再燃してきますので、その場合には手術が適応にな

ります。手術によって、6～7割でコントロールがつく印象があります。それでもコントロールがつかないような患者さん、特にNSAIDsの過敏症、気管支喘息を合併するような方々というのは、やはり手術をしても再燃してきて、ステロイドが必要な状況になってきます。ステロイドの内服が何度か繰り返されるようであれば、分子標的薬であるデュピクセントの使用を検討します。

池田 手術をしたり、ステロイドの反復投与、病理で鼻茸にかなり好酸球浸潤があるということが満たされるとデュピクセントを使えるという理解でしょうか。

森 はい。おっしゃるとおりです。

池田 では、対象症例として、限られてくるということですよ。

森 はい。すべての方がデュピクセントの適応というわけではありませんので、診断をしっかりとつけて十分に適応のステップを踏むことが重要です。

池田 では、デュピクセントのターゲットになると、指定難病ですので、臨床個人調査票を書いて申請する。デュピクセントは高額な薬ですが、全額カバーされるのでしょうか。

森 全額ではなくて、その患者さんによって若干変わってくるのですが、医療費の助成が受けられますので患者さんの負担が軽減されます。

池田 なるほど、微妙なところでは

ね。

森 ただ、この治療を行うことによって、嗅覚障害や咳や鼻漏、鼻づまり、そういったものがよく解決されます。患者さんのQOLを考えますと、デュピクセントの導入のメリットは非常に大きいと考えますので、治療を受けたいという方は多くいらっしゃると思います。

池田 一方、non type 2炎症の副鼻腔炎の対処はどのようにされるのでしょうか。

森 慢性副鼻腔炎というのは非常に多岐にわたる病態が背景に隠れています。副鼻腔自体に原因がある場合と続発性に起こる場合とに分けられるのですが、副鼻腔自体に問題がある場合は、例えば解剖学的な異常によって、副鼻腔の通気口である自然口が狭窄してしまうことによって副鼻腔炎が起こる場合もありますし、また、その人の免疫状態、例えばステロイドを飲んでいたり、解剖学的な要因だったり、あるいは環境因子であるタバコなどが原因で副鼻腔粘膜自体が何か異常を起こしていたりして、副鼻腔炎を起こしている場合もあります。その場合はその問題を解決しなければ副鼻腔炎は解決しません。あとは続発性となりますと、カビや歯が原因だったり、もしくはそこに腫瘍やがんが隠れていたり、また副鼻腔気管支症候群の一種である、カルタゲナー症候群や線毛機能不全症などが存在したり、副鼻腔炎を起こす病態

というのはたいへん多岐にわたります。一人で治療をしていても、なかなかうまくいかないなという場合には、もしかしたら、ほかの病態が隠れているのではないかと疑う必要があると思います。

池田 一人でクリニックでみているよりは、少し大きめの病院に紹介して、可能性を見つけていただく。治療の反応性が得られたら、また逆紹介していただいて、フォローアップしていくことがやはりいいのでしょうか。

森 そうですね。副鼻腔炎の治療は一筋縄ではいかないことも経験します。一人で抱えずに、複数の医師と相談しながら、患者さんの病態を十分に見極めて、治療を選択することが重要になってくると思います。

池田 おそらく科学の進歩とともに、また新しい病態が見つかったりすることもあるでしょうし、勉強し続けなければいけないということですよ。

森 おっしゃるとおりだと思います。そこに新しい治療法も、またどんどん出てくると思います。

池田 最後に、国際学会の事務局長をやられるとうかがいました。

森 ありがとうございます。2024年の4月4～6日まで、京王プラザホテルで国際学会を東京慈恵会医科大学が主催をさせていただきます。このISIAN (International Society of Inflammation and Allergy of the Nose) という学会

は、東京慈恵会医科大学が最初に立ち上げた鼻の国際学会で、前回は2011年の東日本大震災の年に行われて、13年ぶりに開催します。今、たくさんのプログラムを考えている最中です。

池田 国際学会ですから、ポストコ

ロナでたくさん参加されると思うのですが、どのくらいの数の参加者を予想されているのですか。

森 1,500人来ていただきたいです。

池田 たいへんな数ですね。ありがとうございました。

運動療法

昭和大学歯学部総合内科／医学部循環器内科兼任教授

木庭新治

（聞き手 大西 真）

大西 運動療法についてうかがいます。有酸素運動が重要だといわれますが、それで血清脂質が改善するのか、そもそも有酸素運動とはどういうものなのか教えていただけますか。

木庭 有酸素運動とは長く続けられる運動です。我々が体を動かすためにはATPというエネルギーが必要ですが、ATPは必ずしも体に蓄えられているわけではないので、糖や脂肪酸を使ってATPを産生していきます。有酸素運動は効率よくATPを産生できるので、効率がいい運動ということになります。

大西 どれくらいの時間や程度で行うことが推奨されているのでしょうか。

木庭 ガイドラインでは1日30分以上です。これは10分を3回に分けても同じ効果があるといわれていて、1週間に150分以上を目標に運動を行いましょうとされています。

大西 実際、血清脂質が改善することは知られているのでしょうか。

木庭 一般健康成人を対象にしたランダム化比較試験のメタ解析では、150

分以上の運動においてLDLコレステロール、トリグリセライドを有意に低下させ、HDLコレステロールを有意に増加させることが示されています。

大西 日本人と欧米人に何か差異はあるのでしょうか。

木庭 特に人種差はありません。東アジア人だけを抽出したメタ解析においても同じような効果が見られます。

大西 次に成人のレジスタンス運動が実際に血清脂質を改善するかという質問ですが、そもそも、レジスタンス運動とはどういうものですか。

木庭 いわゆる筋力トレーニングで、筋肉に少し負担をかけて行います。健康のためには、重いものを持ち上げるよりも、軽めのレジスタンス運動が高齢の方でも安全にできます。レジスタンス運動も同じようにLDLコレステロール、トリグリセライドを下げ、HDLコレステロールを上げることが見られるのですが、残念ながら日本人を対象にした研究はありません。

大西 レジスタンス運動は、具体的

にどのように行うことが推奨されているのでしょうか。

木庭 例えばスクワット運動は足のレジスタンス運動になりますし、ペットボトルを重りに使ったような簡単な腕のレジスタンス運動などもありますし、ゴムチューブなどを用いると、上半身でも下半身でもレジスタンス運動を行うことができます。

大西 成人の場合は食事療法と運動療法を組み合わせるのがよいとよくいわれるのですが、それについても血清脂質改善のエビデンスはいろいろ出ているのでしょうか。

木庭 食事と運動を組み合わせることで、より血清脂質が改善することは、メタ解析でも示されています。

大西 実際、先ほどお話に出ました有酸素運動と身体活動量を増加させることは、動脈硬化性疾患の予防につながるのでしょうか。

木庭 はい。実は最近の研究は様々なデバイスを用いて、身体活動量を計測することができます。必ずしも、激しい運動だけではなくて、軽めの運動でも合計の身体活動時間が長いと、将来の動脈硬化性疾患を予防するエビデンスがあることが示されていて、多くの前向きコホート研究のメタ解析でも証明されています。

大西 スマホなどを使って行っていますね。そうすると、あまり激しい運動ではなくて、軽めの運動になります

か。

木庭 軽めの運動でも、長く行うことが非常に重要です。

大西 長いというのは、継続して行うということですか。

木庭 1日のトータルの時間なので、小刻みに分けてもけっこうです。

大西 どれくらいやったらよいですか。

木庭 成人は60分、高齢者は40分を目標に行います。

大西 60分だとけっこう長い感じがしますね。

木庭 そうですね。ただ10分を6回でも同じ効果が得られます。

大西 休憩時間にできるようなかたちなのですね。次に先ほど出ました、レジスタンス運動が動脈硬化性疾患の予防につながるというエビデンスはどうですか。

木庭 レジスタンス運動においても、活動量が将来の動脈硬化性疾患を予防することが示されています。

大西 レジスタンス運動と有酸素運動との比較で、こちらのほうがよりベターだとかはないのですか。

木庭 筋力を保持、増加させるにはレジスタンス運動がいいです。ですから、例えば血糖改善で筋肉を介するグルコースの利用などは、有酸素運動とレジスタンス運動の併用が非常に効果的です。

大西 じっと座って仕事をせずに

時々立ったほうが良いといわれていますが、座っている時間を減らすことも、動脈硬化性疾患の予防につながるというエビデンスは出ているのでしょうか。

木庭 そうですね。多くの前向きコホート研究のメタ解析で、座っている時間に応じて将来の動脈硬化性疾患だけではなく、例えば糖尿病等の発症率が有意に増加することが示されています。

大西 オフィスで長時間座っている方が多いと思いますが、実際は日々どのような工夫をしたらよいのですか。

木庭 例えば30分おきに立ち上がり、そこで少し歩くだけで、体のインスリン感受性が増加するということが示されています。

大西 立ち上がって、少し動き回ったりしたほうがベターなのですね。では、仕事の合間に、少しそういう動作をすることがいいのですか。

木庭 そうですね。途中で立ち上がるということです。

大西 ついつい座りっぱなしということが多いので、非常にそのあたりが重要ですね。運動療法の指針のようなものは出ているのですか。

木庭 そうですね。動脈硬化性疾患予防ガイドラインにも示されていますし、脂質異常症のガイドライン以外に糖尿病や高血圧のガイドラインでも、運動療法についての記載があります。厚生労働省のホームページのe-ヘルス

ネット等でも、具体的に運動についての記載がされています。

大西 有酸素運動の話に戻りたいのですが、具体的にどのような運動がありますか。

木庭 一つはウォーキングです。ウォーキングで体力がついてくると、ジョギングでも可能な方がいますし、人によっては軽めのランニングもできます。これも十分有酸素運動です。

大西 あまり激しい運動は避けたほうがいいですね。ジョギングで調子が悪くなる方もいますから、むしろウォーキングのほうがいいかもしれませんね。

木庭 そうですね、ウォーキングやサイクリングですね。

大西 少し速足で歩いたほうがいいのかウォーキングの工夫はありますか。

木庭 エネルギー消費量に、メッツという単位があります。座っている状態が1メッツ、立ち上がると1.8メッツ、ゆっくり歩くと3メッツですが、やや速歩というのが実は4メッツで、それは中等度の運動強度とされています。

大西 歩き方にもいろいろあると思いますがいかがでしょうか。

木庭 とりあえず姿勢を正しくして、可能であれば少し高く足を上げて歩くのがよいと思います。

大西 よく1日10,000歩、歩きなさいといわれますが、歩数に関しては何かありますか。

木庭 一つの目安は10分1,000歩として考えていただければよいです。1時間歩くと6,000歩ぐらいはいきます。

大西 それぐらいやるといいということですね。あと、先ほどのいわゆる、ジムに行ってかなり筋トレする人もいますが、有酸素運動もあまり激しくやりすぎるのもどうなのでしょう。

木庭 多くの前向きコホート研究では、激しい運動というのが必ずしも長寿に結びついていないことは事実です。ですから、例えばジョギングにしても、かなり激しく長い時間をスピードを出して走っている集団は、必ずしも長寿ではなく、軽めのジョギングをしている方が最も長寿であると示されています。

大西 そうということなのでしょう。健

康診断でCPKが上がっている人がいて、前日にけっこう激しい運動をしていたということがありますが、あまりそういうのはよくない気がします。将来的に何か運動療法に関しての新しい動きなど展望はありますか。

木庭 一つはインターバルトレーニングです。以前は心臓病などにはあまりよくないといわれましたが、激しい、いわゆるスプリントトレーニングではなく、やや強めのインターバルトレーニングが体力の向上には非常によく、いわゆる有酸素運動よりも効果が大きいということが示されています。ですから安全に1、2分間隔で少し早く走って、またゆっくり歩くというのを取り入れるというのがいいと思います。

大西 ありがとうございます。

薬物療法

東京医科歯科大学生命倫理研究センター・遺伝子診療科教授

吉田 雅 幸

（聞き手 大西 真）

大西 動脈硬化性疾患の予防を考えるというシリーズの一つとして、薬物療法についてうかがいたと思います。

日本人で冠動脈疾患やアテローム性動脈硬化症の予防のために、薬物を使ってLDLを下げるということが実際にエビデンスとして有効であるかどうかを教えてください。

吉田 以前は海外のデータが主でしたが、最近は国内の大規模臨床試験の結果から脂質を低下することの有効性が証明されています。したがって心血管疾患のリスクが高い人には、積極的に脂質低下治療を進めていただきたいと思います。

大西 極めて有効であると考えてよいのですね。

吉田 はい、極めて有効だと思います。

大西 中性脂肪を下げる薬がいろいろあるかと思いますが、それが実際に先ほどお話があったアテローム性動脈硬化性疾患の予防に有効なのかどうかです。

吉田 中性脂肪についてもリスクがあるので、心血管疾患のそれを下げることによってイベントを抑制できると考えられており、過去にはそれを示す臨床試験のデータもありました。また最近、新しいタイプの中性脂肪低下薬剤を用いた臨床試験が行われました。この結果としては、中性脂肪値は下がったのですが、心血管イベントの抑制効果ははっきりしなかったという結果になっています。しかし、この試験の中にはいろいろな患者さんが含まれていて、日本ではあまりみられない著明な肥満を有する2型糖尿病の進展像なども多く含まれています。今後わが国の臨床にどのような知見が得られるのか、その研究結果を詳細に見る必要があります。

大西 冠動脈疾患の二次予防にスタチンを大量に使うといわれていますが、それに関してストロングスタチンが第一選択だということは、エビデンスとして確立しているのでしょうか。

吉田 冠動脈疾患の二次予防につい

ては、その治療開始の前のLDLの値にかかわらず、できるだけ早くから積極的に低下させるべきだといわれています。そのためには、ストロングスタチンといわれている強力なスタチンを第一選択としたほうが良いと思います。

大西 次に、高リスクの疾患として例えば家族性高コレステロール血症や糖尿病、急性冠症候群、アテローム血栓性脳梗塞などが知られていると思いますが、その二次予防に対してLDLをどれだけ下げるとのことについてはいかがですか。

吉田 新しい動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022では、very high riskの患者さんにはLDLの目標値を70mg/dL未満にするとされています。

大西 次にアテローム性動脈硬化性疾患の予防でスタチン以外のいろいろな薬もあると思いますが、それらの有効性についてはいかがですか。

吉田 スタチンについては、スタチン不耐症といって、筋肉症状などによって飲み続けることが難しいという患者さんもいます。そういう場合には、ほかの薬剤、例えば小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）や陰イオン交換樹脂を利用することがあります。また、プロブコールという薬もありますので、スタチンと作用機序の異なるものを使うことになります。

大西 幾つかの代表的な薬の話が出

ましたが、脂質異常症の主な治療薬の適応有効性、安全性について教えてくださいいただけますか。

吉田 まず、スタチンについてですが、LDLの低下効果および心血管疾患の予防という点で、エビデンスがしっかり確立しています。ただし、高用量を使っても目標値に達しない場合や筋肉の痛みなどの症状が出てしまう場合には、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬や陰イオン交換樹脂を併用することになります。この小腸コレステロールトランスポーター阻害薬はスタチンとは作用機序が異なり、小腸からのコレステロール吸収を抑えます。さらに中性脂肪の低下効果も見られます。また、陰イオン交換樹脂は、腸管で胆汁を吸収し、便中に排出します。胆汁はコレステロールを原料としているため、間接的に血中のコレステロールが低下します。薬剤自体は糞便中に排泄されるため、安全性が高いと考えられ、妊娠中の脂質異常症の管理に用いられています。またPCSK9阻害薬という注射製剤はLDL受容体を分解する働きのあるPCSK9を阻害することで、結果的にLDL受容体を増加させるので、血中LDLが著明に低下します。LDL低下効果が顕著のため、心血管疾患の二次予防や家族性高コレステロール血症の場合に用います。ガイドラインの目標値をスタチンで達成できない場合には、ここで述べた薬剤を併用す

ることも必要になります。

大西 併用療法も場合によっては考えるということですね。そうしますと、その薬剤を開始した後の定期検査はどういった点に注意したらよいでしょうか。

吉田 まず、その患者さんが薬をしっかり服用できているかどうか、何か副反応はないかを確認していただくため、4週間から遅くとも6週間以内ぐらいには検査を実施していただくとういでしょう。以降も定期的に血液検査でLDLの値、あるいは中性脂肪の値を確認していただくことが大事です。その後は1、2カ月に一度の採血で経過を観察いただきます。

大西 特に横紋筋融解症が有名ですが、これを起こしやすいような状況というのはあるのでしょうか。

吉田 横紋筋融解症は、実際にはそれほど頻度が高いわけではなく、1,000人に1〜3人ぐらいです。原因として考えられる水分が足りない状態や腎臓の機能が悪い場合には慎重に考えますが、治療とのトレードオフで検問が必要でしょう。

大西 CKが上がってくるとちよっ

と気になるのですが、どうしたらよいでしょうか。

吉田 CKの上昇につきましても、基本的には3〜4倍ぐらいの上昇の場合には、経過を見ながら、投与継続は可能だと思いますが、CKが上がったからすぐやめるというのではなく、やはり全身の状態を見ることが必要です。甲状腺機能低下症も鑑別診断に上がります。一方、例えばCKが正常値の10倍を超えるような場合には、いったんスタチンを中止することが重要だと思います。

大西 服薬アドヒアランスも重要なテーマだと思いますが、いかがですか。

吉田 服薬アドヒアランスのためには、自身のLDLの低下状況を患者さんにも確認していただくことが重要で、患者さんに治療の効果を何らか目に見えるかたちで見せて、それをインセンティブとして治療の継続につなげていくことが大事だと思います。

大西 治療が長年にわたる場合も多いですね。

吉田 はい。ですから、長期的に見ていただくことが大事だと思います。

大西 ありがとうございます。

動脈硬化性疾患の予防を考える（Ⅲ）

薬物療法の可否

帝京大学理事・臨床研究センター長
寺本内科歯科クリニック内科院長

寺 本 民 生

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 薬物療法の実際面についてうかがいます。

動脈硬化性疾患の予防のためにガイドラインが作られました。患者さんに対しては、リスクスコアが示されていますが、その他の検査などどういった点から先生は入っていらっしゃるのか。

寺本 私は脂質のデータでは、まずLDLコレステロールの値を見ます。LDLコレステロールの値が高い、160mg/dL以上の方には、かなりのリスクをきちんと説明することが必要で、その方が男性か女性か、女性であれば閉経しているかどうか、タバコを吸われるのかなど、その方のバックグラウンドを調べた上で、だいたいあなただとLDLコレステロールをここまで下げなければいけないよね、という話をしながら進めていくことが多いです。コレステロールの問題というのは、まるっきり患者さんには症状がないので、急に病気にされたような感じがして不信感などがあり、なかなか納得しにくい

ところがあります。その辺を最初から2回目か3回目の診察まではしっかりと患者さんとどういふ問題があるのかお話しした上で、次のステップに進むというやり方をしています。

齊藤 その基本が重要ですね。患者さんはいろいろ聞いても、1回だけだとなかなか理解しきれないので、それを繰り返してお話しするということですね。

寺本 私は薬物療法とかそういったものは、だいたい診察して3回目ぐらいから話をするようにしています。1回目は検査をして、その方のバックグラウンドを見て、2回目ぐらいのときに、食事や運動など、こういうことだけに注意してくださいというお話をした1カ月後ぐらいにもう1回次の診察をします。そのときにLDLコレステロールが下がっていれば問題ないのですが、下がっていない場合には、ではこれであなたの動脈硬化の程度がどのくらいかを知りましょう、と頸動脈エコー検査をやって、頸動脈に動脈硬化が

あれば薬を使いましょう、というかたちで患者さんと話をしています。多くの患者さんは頸動脈エコーでプラークというコブのようなものがあれば納得されて薬物治療に進まれる方が多いです。それでも薬に対するちょっとした拒否感がないわけではないのですが、そこはやはり薬の説明をきちんとします。

私はコレステロールや中性脂肪など、脂質異常症の治療は最初の数回の診察が一番重要だと思います。その後は比較的今は簡単になってきているので、そこが医師としての腕の見せどころかなと思っています。

齊藤 なるほど。確かに思い当たるところがたくさんありますね。最初にしっかり聞いてモチベーションがある方と、最初を飛ばしてしまうとあとになって患者さんに聞くと、何のために薬を飲んでいるのかわかっていない患者さんはけっこう多いですね。

寺本 最初に納得していただく。先生のご専門の高血圧にしても、高脂血症にしても、糖尿病にしてもそうですが、やはり治療の継続性というのはすごく重要なことです。結局、今までのいろいろな治療エビデンスを見ている、だいたい5年ぐらいで有効性がようやく示せるという状態ですし、それから今はだいぶ長いスパンで見られているエビデンスもあるので、それを見ていると十何年とかそれぐらいでかな

りの差が出てくるのがわかっている。やはりきちんと長くそういうことをしていくことにこそ意味があるので、そうでないとやったことが水の泡になるといった話もします。薬に対して少し抵抗感のある方たちにも、そういう話をします。

齊藤 そういうことでしっかり患者さんとコミュニケーションの時間をとって話しているのですね。先生の診療では、次はいつ来てというような時間の管理を予約で行っているのですね。

寺本 私のところはだいたい予約で行っています。先ほども言いましたが、例えば最初に話をして、食事の注意など、そういったことをしたうえで、だいたいひと月ぐらいで効果が出ますので、ひと月後にもう1回脂質を見るといふかたちをとるのです。そのときに重要なことは、例えばコレステロールに関していうと動物性の脂肪が非常に問題なわけです。ですから、この1カ月は実験だと思って動物性の脂肪は摂らないで来てくださいと伝えます。そうすると、だいたい食事の効果というのは10~20%、効く方は20%ぐらい下がる方がいるので、効くことがわかるとその食事の意味もわかるわけです。かといって、それではお肉を一切やめなさいといっても一生やめるわけにはいかないですね。ですから、そういうことがわかった上で、その後の生活をしていくことが重要なので、この1カ

月は勝負なのです。その1カ月経ったところで来ていただいて、その次にまた予約をしていただく。今度は頸動脈のエコー検査を行った上で、治療に踏み込むかどうかを患者さんと話す。ですから、おそらく3カ月ぐらいかけて患者さんの治療を決めて、薬なら薬の治療に入っていくというのが私の行っている方法です。

齊藤 私が産業医をしている会社員を見てみると、医師に「食事、生活に気をつけてください」という説明をされて、「また何かあったら来てください」で終了のことがわりと多く見受けられるようです。もう少し先生のおっしゃったようなかたちで、患者さんとしっかりつながっていただくとうれしいなと思うことがあります。

寺本 食事療法もポイントを決めてお話ししないと、患者さんになかなか納得してもらえません。何が悪いか、申し上げたようにお肉が問題なわけです。お肉など動物性の脂肪、例えばバターや挽肉を使う料理が問題なのだとポイントを絞るのです。あれもいけない、これもいけないではなく、最初のひと月ぐらいはきちんとポイントを絞り頑張ってくださいと言って、ひと月後ぐらに見る、というのが一番効果的だと思います。数値が下がってきたのを見ると、患者さんは納得し、その次もある程度気をつけるようになるので、そこが重要なと思います。

齊藤 服薬の開始についてのひと押しは为什么呢。

寺本 薬の効果というのが、まず例えばスタチン系の薬だと、20~30%LDLコレステロールを下げるということがわかっています。あなたのLDLコレステロールの目標値はこれぐらいなので、このスタチンを使うとこれぐらいの効果です、ということをきちんと説明した上で薬を使わないとなかなか難しいです。スタチンなどを使うときは、やはり治療エビデンスがすごく重要だと思います。私はその治療のエビデンスで、例えばこれぐらいで20~30%下がると心筋梗塞や脳梗塞、そういったものを全部合わせたイベントが20~30%下がるということをきちんと説明した上で、薬を使っていくようにしています。大きな研究のエビデンスをきちんと説明しないと、患者さんは何のために治療しているのかわからなくなるので、やはりその辺をしっかりと説明するようにしています。

齊藤 最近も、しばしば週刊誌等に薬を飲んではいけないとかやめたほうがいいとか、そういう話が出ますよね。患者さんの中にはそれを見て心配になる人がいると思いますが、先生はどうされますか。

寺本 それに対していつも申し上げるのは、個々の事例ではいろいろなことがあり、薬はそれぞれに副作用などがあります。個々の事例で議論するの

は問題で、大規模な試験で得られたデータ、そういったエビデンスが大切です。それをきちんと説明しないといけないと思います。

齊藤 ほとんどの方はそれで理解されるわけですね。

寺本 そうですね。

齊藤 ただ一部どうしても理解してもらえない方の場合、先生はどうされていますか。

寺本 私はあまりそこを深追いすることはしません。やはりその方たちもだいたい3カ月なり、6カ月後にもう

1回来て、きちんと見た上で次のことを考えるようにしています。ゴールを決めて、ここまでにどれくらいにしましょうと話しています。

齊藤 そうですね。そういう人たちは心配しているのですよね。

寺本 そうです。

齊藤 ですから、やはり医療者としては患者さんにつながって一緒に診ていくということなのでしょうね。

寺本 継続性がすごく重要だと思います。

齊藤 ありがとうございます。

主要な高リスク病態への対応 冠動脈疾患の既往

佐賀大学医学部長

野出 孝一

（聞き手 大西 真）

大西 動脈硬化性疾患の予防を考えるとというシリーズの一つとして、主要な高リスク病態への対応、冠動脈疾患の既往についてうかがいます。

二次予防の話が中心になるかと思いますが、冠動脈疾患の既往のある方は、きちんとした管理が求められると思います。まずはその中で特に厳格な管理が必要な方、動脈硬化性疾患の発症リスクが特に高い急性冠症候群（ACS）に関して教えていただけたらと思います。

野出 冠動脈疾患ということで、動脈硬化性疾患を有する患者さんの二次予防としては、LDLコレステロールを100mg/dL以下にすることが今回のガイドラインの目標値になっています。一方で心筋梗塞を起こした直後の急性期や亜急性期は、より厳格にLDLコレステロールを下げることになっています。心筋梗塞を起こしたあとや、亜急性期はリスクが高いため、再発を予防する観点からも、ガイドライン上では高用量のストロングスタチンを使ってLDL

コレステロールを70mg/dL未満にする方針になっています。

大西 ACSの場合はなるべく早く治療を始めたほうがよいのでしょうか。

野出 心筋梗塞で入院された患者さんに関しては、可及的速やかに入院当日から高用量のストロングスタチンを使っていく方針です。

大西 2週間以内になるべく早く始めるということですね。

野出 少なくとも2週間以内、できれば入院した当日か2、3日以内に投与するほうが予後がいいのは大規模臨床研究でも証明されています。

大西 高用量とは具体的にどのような処方になりますか。

野出 20mgのアトルバスタチンを使います。10mgでも効果がありますので、10～20mgになります。ロスバスタチンというストロングスタチンは、5～10mgが高用量といわれています。この2つがストロングスタチンといわれており、できれば10mgのロスバスタチンを使っています。

大西 スタチンに加えて、ほかの薬剤を加えるのも効果はあるのでしょうか。

野出 ストロングスタチンの高用量を使った上で、LDLコレステロールが70mg/dL未満に達していなければ、エゼチミブを使う大規模臨床試験でIMPROVE-ITという介入研究があります。スタチンはコレステロール合成酵素を抑える薬剤ですが、エゼチミブは腸からコレステロール吸収を抑える薬なので、作用機序が違います。スタチンでLDLコレステロールが70mg/dL未満に達していなければ、エゼチミブ10mgを併用する基本的治療になります。

大西 それ以外にも何か適切な薬はありますか。

野出 LDLコレステロールが70mg/dL未満に達していなければ、PCSK 9阻害薬があります。これは注射薬で、強力にLDLコレステロールを下げる効果があり、ODYSSEY試験とFOURIER研究において、LDLコレステロールを30mg/dLにした結果、脳卒中と心筋梗塞の再発を予防できることが証明されていますので、エゼチミブとスタチンで効果がなければ、PCSK 9阻害薬を使います。この薬は高額なので、患者さんのことを考慮しながら検討するという推奨度になります。

大西 ほかの病態としまして、家族性高コレステロール血症（FH）があるかと思いますが、このあたりの対応

はどうしたらよいでしょうか。

野出 これもハイリスクグループといわれており、冠動脈疾患、FHを合併されている方は、LDLコレステロールを70mg/dL未満にすることになっています。FHは20～30代から発症し、動脈硬化のリスクは暴露された年月×LDLコレステロールの積です。5歳になってからコレステロールが上がった方よりも、20歳から高コレステロール血症の方のほうが動脈硬化の率が高いということで、LDLコレステロールを70mg/dL未満にする急性冠症候群と同じ目標値になっています。

大西 やはり糖尿病が重要な疾患だと思えますが、そのあたりの対応を教えてくださいいただけますか。

野出 高血圧に比べると糖尿病の心筋梗塞や脳卒中に対するリスクのほうが高いです。前回の動脈硬化学会のガイドラインは、糖尿病を合併していても、糖尿病プラス喫煙や糖尿病プラス高血圧という、もう一つのリスクがないと、LDLコレステロールが70mg/dL未満には設定されていませんでした。2022年版のガイドラインでは冠動脈疾患があって糖尿病があると、この2つでLDLコレステロールが70mg/dL未満になり、糖尿病は前回よりも厳格にLDLコレステロールを下げていくことに変更されています。

大西 アテローム血栓性脳梗塞はどのように対応したらよいでしょうか。

野出 これは前回から最も変更になっている点です。前回の動脈硬化学会のガイドラインでは、アテローム血栓性脳梗塞に関しては、LDLコレステロールは120mg/dLでした。ラクナストロークに比べて日本人でもアテローム血栓性脳梗塞が増えてきた背景があります。PCSK 9 阻害薬を使ったFOURIER研究、ODYSSEY研究、エゼチミブを使った介入研究でも心筋梗塞を減らすのですが、アテローム血栓性脳梗塞を抑制するというエビデンスが出てきています。今回のガイドライン改訂では、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞のリスクは同等にしています。特に冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合併した方は、厳格に下げる観点からLDLコレステロールを70mg/dL未満に設定しています。

大西 現在、血管内超音波検査で冠動脈プラークを評価することがあると

思いますが、この辺りの重要性について教えていただけますか。

野出 心筋梗塞のほとんどは不安定プラークの破裂です。心筋梗塞でカテーテル検査をして、IVUS（血管内超音波検査）をすると、不安定プラークが破綻して血栓が生ずるような病態が多く、不安定プラークがベースの心筋梗塞は、海外ではLDLコレステロールを55未満にするガイドラインもあります。JAS（日本動脈硬化学会）のガイドラインでは心筋梗塞や狭心症のような症状がある方で、症状がなくてもIVUSでみると不安定プラークがあるケース、ここにLDLコレステロールをどう持っていくかが今後の課題だと思っています。不安定プラークがあれば冠動脈疾患と定義してもいいのですが、そこまでは今回のガイドラインでは提示していません。

大西 ありがとうございます。

主要な高リスク病態への対応 糖尿病

岩手医科大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野教授

石垣 泰

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 糖尿病患者さんの動脈硬化性疾患予防についていかがいます。

まず、糖尿病患者さんでの動脈硬化性疾患のリスクをどのように考えたらいいのでしょうか。

石垣 糖尿病患者さんは、心筋梗塞、脳梗塞といった動脈硬化性疾患の発症リスクが高いと考えられています。海外のメタ解析でも、糖尿病のない方に比べるとその発症率はおよそ2倍、日本の幾つかのコホート研究でもやはり2倍程度リスクが高いことが報告されています。

齊藤 一次予防と二次予防があるのですか。

石垣 一次予防と二次予防に分けて、その管理を考えていかなければならないと思います。

齊藤 まず二次予防ではどうなりますか。

石垣 動脈硬化性疾患予防ガイドラインが動脈硬化学会から策定されています。これまでは主に冠動脈疾患を対象に一次予防、二次予防と分類されて

いましたが、2022年の改訂版からそれにアテローム血栓性の脳梗塞も加えた心臓と脳の動脈硬化性疾患の既往の有無で一次予防、二次予防に分類されるようになりました(図)。その中で糖尿病の患者さんで一度動脈硬化性疾患を起こした方、すなわち二次予防の対象になる方は、特に厳格な管理が必要と考えられています。管理対象になっているリスク因子は主にLDLコレステロールで、しっかり下げることが推奨されています。

齊藤 LDLコレステロールの治療にはどのようなものがありますか。

石垣 LDLコレステロールを下げる薬物治療の中心は、やはりスタチン・HMG-CoA還元酵素阻害剤になると思います。

齊藤 目標値はどのくらいですか。

石垣 二次予防のカテゴリーになりますと、一般的にはLDLコレステロール100mg/dL未満を目指すのですが、糖尿病患者さんはさらに高リスク群ということで、可能な限りLDLコレステロ

図 リスク区分別脂質管理目標値

| 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。
- **「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、いずれの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。
- 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%の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4 mm以上）。

（日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022より）

ール70mg/dL未満を目指す厳格な管理が望まれています。

齊藤 かなり低いですが、低いほうがよいということでしょうか。

石垣 はい、そうですね。LDLコレステロールはThe lower, the betterといわれておりますけど、日本人においても二次予防群ではLDLコレステロー

ルを下げたほうが予後はよいというデータが幾つか出てきていますので、しっかり下げたほうがいいと思います。

齊藤 一次予防では脂質に関してはどうなりますか。

石垣 一次予防の患者さんのエビデンスは、あまり多くありません。糖尿病患者さんは非常に幅が広く、検診で見つかったばかりの病歴の短い方もいれば、10年20年糖尿病を患っていて、様々な血管障害が出ているような方もいて、いろいろな病態が入り交じっています。一次予防の患者さんの管理をしていくにあたって、その方がリスクの高いグループなのか、そうでない方なのかということ念頭に管理目標を考えていく必要があると思います。

齊藤 リスクの高い人は、どのような方針でコントロールを行いますか。

石垣 リスクが高い一次予防の患者さんは、今回のガイドラインでは、網膜症、腎症、神経障害といった糖尿病の細小血管合併症のある方、あるいはタバコを吸っている方や下肢の動脈硬化性疾患のある方は、一次予防の中でも高リスク群としてLDLコレステロールを100mg/dL未満にコントロールしましょうといった厳しめの管理が求められています。

齊藤 糖尿病では、トリグリセライド(TG)が高い方がいますね。この辺はどうされますか。

石垣 先生がおっしゃるとおり、糖

尿病患者さんの脂質プロファイルは、特徴的な面があります。LDLコレステロールを抑えることが動脈硬化の予防においては一番大事なのですが、先生方もよく経験されるように、糖尿病患者さんではトリグリセライドが高い方、HDLコレステロールが低い方が多くいます。トリグリセライドが高いことも動脈硬化のリスクですので、高TG血症を見逃さないで、数値の高い方やリスクの高い方には、トリグリセライドに対する介入も必要になってきます。

齊藤 様々な生活改善に加えて、場合によっては投薬ということですね。

石垣 はい、先ほど申しましたように、高LDLコレステロール血症に対してはスタチン、そしてエゼチミブを併用することが有効で、トリグリセライドが高い方に関しては、現在であればペマフィブラートが有効な選択肢になってくると思います。

齊藤 さて、血糖値はしっかり下げることが大切だと思うのですが、いろいろな薬でエビデンスが出てきていますね。今、代表的なものにはどのようなものがあるのでしょうか。

石垣 動脈硬化性疾患の予防のエビデンスがある薬に、現在では重要なものとしてSGLT 2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の2つが挙げられます。

齊藤 どちらもかなり大規模なエビデンスがあるということですね。SGLT 2阻害薬にはどのようなエビデンスが

あるのでしょうか。

石垣 SGLT 2 阻害薬は、主に二次予防の患者さんに対して心臓の動脈硬化性のイベントの再発を予防するというエビデンスが発表されて注目されました。それに加えて、心不全の予防効果、そしてCKDの進展抑制といった腎保護効果に関するエビデンスが多数報告されています。その結果、ご存じのとおり現在ではSGLT 2 阻害薬の適応がさらに広がって、糖尿病のみならず心不全やCKDの治療薬という位置づけになっています。

齊藤 もう一つのGLP-1 受容体作動薬はどうでしょうか。

石垣 GLP-1 受容体作動薬も主に二次予防の患者さんに対して、心血管イベントの再発抑制のエビデンスがいくつかの薬で報告されています。

齊藤 こちらは注射薬ですか。

石垣 基本的には注射薬です。かなり分子量の大きなペプチドなので、注射薬として上市され、その後開発が進み、毎日の注射から週1回の注射で済む薬剤に簡便化されてきました。そして近年、ドラッグデリバリー技術の進歩により、GLP-1 受容体作動薬の経口薬が発売になりました。注射のハードルが高く感じる患者さんは多いですが、飲み薬ならよいと処方はかなり増えてきています。

齊藤 とても重要な薬で、経口投与ができればハードルが低くなりますが、

飲み方が難しいのですね。

石垣 はい。胃から吸収されるという特殊な薬物動態を示すので、空腹時に服用する、服用時の水の量をあまり多くしない、服用後30分以上飲み食いをしてはいけないといった幾つかの制限があります。

齊藤 注射薬もデュアルアゴニストが使えるようになってきたのですか。

石垣 はい。GLP-1 とGIPというペプチドを合わせてインクレチンといますが、この2種類の受容体刺激作用を併せ持った注射薬が2023年4月から使用可能になっており、血糖低下効果、そして体重を減らす効果が高いと期待されています。

齊藤 脂質と血糖、さらに血圧も含めて包括的にコントロールするのでしょうか。

石垣 おっしゃるとおりです。数年前に国内からJ-DOIT 3 という非常に重要な研究が報告されました。この研究は血糖、脂質、血圧に関して今までのガイドラインよりも厳しめの管理を包括的に行うことで、予後の改善が得られるか検討したものです。加えて、肥満の解消、あるいは禁煙といった動脈硬化予防につながる様々な要素を包括的に改善することが、合併症予防や予後の改善につながるという結果が得られています。

齊藤 どうもありがとうございます。

主要な高リスク病態への対応 脳血管障害

東京女子医科大学脳神経内科教授

北川 一夫

（聞き手 多田紀夫）

多田 2022年、日本動脈硬化学会から動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版が発表されました。今回のガイドラインにおきまして主要な高リスク病態として位置づけられる脳血管障害を取り上げ、いろいろお話をいただきたいと思います。

とりわけ、今回のガイドラインの改訂で特に虚血性脳血管障害の捉え方が重要視されるようになったと思いますが、その辺りから教えていただきたいと思います。まず歴史的背景などがございましたら、ぜひ教えてください。

北川 脳卒中に動脈硬化が関係するというのは、多くの方に知られていたのですが、実際に疫学的な研究で、例えば血清のコレステロールの値と脳卒中の発症というのが、それほど関連が見られなかったり、あるいは従来、脳卒中の中で脳出血というのはむしろコレステロールの低い方に多いということもありまして、疫学的なエビデンスが高くなかったことから動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、これまで脳

卒中の予防という観点で脂質管理は強調されてきていなかったと思います。それが今回、複数の大規模研究の結果を得て、脂質管理というものが脳卒中、特に脳梗塞の中でもアテロームを伴ったアテローム血栓性脳梗塞の予防、再発予防に重要ではないかということが認識されて、今回のガイドラインの改訂で脳梗塞のことを大きく取り上げたのではないかと思います。

多田 脳卒中といわれても一筋縄ではいなくて、出血や梗塞、またTIAのような一過性の発作もあったりすることから、なかなかバラエティに富んで病態として捉えにくかったということでしょうか。

北川 はい。脳卒中には大きく脳梗塞と脳出血、くも膜下出血があります。脳梗塞の中には心房細動などが原因の心原性脳塞栓症、脳の細い血管が閉塞して起こるラクナ梗塞、脳へ還流する太い血管、例えば頸動脈とか頭蓋内であれば中大脳動脈、そういうところの粥状硬化が原因で起こるアテローム血

栓性脳梗塞の主に3つの病型があります。この中で特に脂質異常が強く関与するのがアテローム血栓性脳梗塞で、裏返して言いますと、それ以外の脳卒中の病型には脂質異常というのは、それほど強く関与していません。それで脳卒中全体で疫学的に検討されると、クローズアップされてこなかったのではないかと思います。

多田 ところが、いわゆる虚血性の脳血管障害というのは絶対無視はできないということで、おそらくそのあたりは疫学的に見ている久山町のデータでしょうか。いわゆる久山町スコアが設けられるようになったということで、動脈硬化学会としては、より詳しく見ていけるということになったと思います。さて、臨床的にはどのようなかたちで捉えていけばよいでしょうか。

北川 はい。脳梗塞の中でも、特にこのアテローム血栓性脳梗塞、つまり脳へ還流する太い血管に50%以上の狭窄のある患者さんの再発予防には、やはり非常に厳格な脂質管理が重要です。今回の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、そういうアテローム硬化を伴った脳梗塞というのは、冠動脈疾患と同じ二次予防の範疇に加えていただきました。今回のガイドラインで私たちにとって非常にありがたかったのは、こういうアテロームが原因の脳梗塞は脂質管理が重要だということを、学会のガイドラインで強調していただいた

ことです。日常診療で、アテローム硬化の脳梗塞の患者さんの二次予防でスタチンを使ってLDLコレステロールを下げた場合、今までだったら、それは下げすぎではないですかなどと言われていたのですが、ガイドラインで今回こういうかたちで明記していただいたので、非常に管理がしやすくなって助かっています。

多田 以前のデータでも確かにコレステロールが低い患者さんでは脳出血が多い。例えばLDLコレステロールが120mg/dL以下の方々には脳出血の頻度が高いとあったのですが、下げたからそうだったのではなくて、もともと低い人が、例えば栄養障害があったりしたことから血管が破れやすかった、そういうことと理解してよいですか。

北川 はい、私も先生のおっしゃるとおりだと思っています。もともとLDLコレステロールが低い方というのは、例えば非常に高齢で痩せていて栄養状態の悪い人、そういう方は脳出血のリスクがありますが、LDLコレステロールが高く、冠動脈疾患の既往の方ですと、比較的全身状態がよくスタチンを使って、LDLコレステロールをしっかり下げられますよね。そういうときにはほとんど脳出血は起こりません。それから最近のPCSK9阻害薬の日本のデータも出てきて、LDLコレステロールを50mg/dLとか40mg/dLとかに下げても、もともと健康な人、栄養状

態のよい人に関しては脳出血が増えるというデータは一切出ていません。

多田 安心していいということでしょうかね。

北川 私はそう思っております。

多田 実際に治療の対応はどういう方を二次予防の中に入れていくのか、病態を見極めることが大事なのですが、そこから先はどうすればいいかを教えていただけますか。

北川 まず、やはり今回のガイドラインで強調されたのは脳梗塞の二次予防、アテローム血栓性ですので、脳梗塞を一度起こされた方に関しては、脳へ還流する血管、特に重要なのは頸動脈、これは超音波検査で非侵襲的に捉えることができます。それから脳の中の太い血管、私たちは主幹動脈と呼んでいます、そういう血管に動脈硬化の狭窄があるかないかは、MRIの血管造影で非侵襲的に評価できます。この2つの検査を組み合わせ、脳へ還流する血管にしっかりしたアテローム硬化があれば、LDLコレステロールは冠動脈疾患に準じて少なくとも100mg/dL未満に管理していくべきだと思います。

多田 少なくとも100mg/dL未満、場合によっては70mg/dL未満とか、合併する度合いによるのでしょうか。

北川 アテローム硬化を伴った脳梗塞、あるいはアテローム血栓性脳梗塞で、もともと何らかの冠動脈疾患を合併されている方、冠動脈疾患がなくて

も糖尿病を合併されている方、あと家族性の高脂血症のヘテロの方とか、そういう方に関しては、LDLコレステロールは70mg/dL未満ということが学会で推奨されています。

多田 そういう意味では安心して下げていっていいということでしょうか。

北川 脳出血のリスクに関しては、もともと脳梗塞の人に関しては、下げても大丈夫だと思います。

多田 しかしエビデンスはないのですね。

北川 脳出血が増えるというエビデンスはありません。

多田 わかりました。いわゆる脳血管障害というのは、今回非常に前面に出てきていますので、全体を通じて先生の立場から、総論的に何かお話しただければありがたいのですが。

北川 脳卒中あるいは脳梗塞の予防という観点からは、非常に重要なリスクファクターとして、高血圧、糖尿病、心房細動そして脂質異常があります。だから、常にこの4つを評価しながら管理をしていくことが重要です。その中でも脂質管理、特にアテローム硬化を伴った方に関しては、脂質をしっかり下げることが脳卒中予防の観点からは非常に重要だと思います。血圧、血糖、それと脂質管理、そして冠動脈疾患とは違って心房細動のチェックを常に行っていただき、脳卒中予防という観点から目を向けていただければありが

たいと思います。

多田 脳血管障害を中心として、動脈硬化性疾患のガイドラインの中でのようなかたちで脂質を管理すればいいかという話をいただきましたが、実際には脂質、まず病態をしっかりと見ることと、先生がおっしゃったようなエコーとかMRI、血管造影なども使ってみていく。脂質も大事ですが、血压とか、そもそも病態として、例えば心房細動があるかないかとか、そういうところも一緒にトータルで管理していけばいい、ということですか。

北川 はい。脳卒中の予防という観点でいきますと、やはりそういうかたちで広くリスクの管理をしていただくのが非常に重要だと思います。あと、脳卒中を一度発症された方はもちろん二次予防になるのですが、発症の前段階の方、例えば脳のMRI検査を取りますと無症候性脳梗塞であったり、無症候性の脳出血であったり、あと頭蓋内の血管の狭窄が見つかることがしばしばあります。リスクファクターが幾つもあるような患者さんで、ある程度高齢の方につきましては、頸動脈の超音波と脳のMRI検査を一度していただくのが、その方のリスクの層別化という

観点では非常に役立つのではないかと考えています。

多田 脂質の薬、それから血压の薬も大事になってきますが、その他の血栓関係の薬などはいかがでしょう。

北川 一度、脳梗塞を起こされた患者さんは、皆さんほとんど抗血栓薬を飲まれています。抗血栓療法は脳梗塞の再発予防にはすごくいいのですが、やはり出血リスクというのは常に隠れています。そういった観点では、アジア、日本人の方で脳出血を起こしやすい抗血栓薬としては、ワーファリンでしょうか。それともう一つ注意していただきたいのは、私たち日本人の臨床研究を見ますと、アスピリンを脳梗塞再発予防で使った場合、脳出血がほかの抗血小板薬に比べて少し多い傾向にあります。隠れ脳梗塞があるから、安易にアスピリンという選択だけは避けていただく。まずは血压管理、それから脂質管理、血糖のチェックなどのリスクの管理をしていただくことが重要ではないかと思っています。

多田 非常に大事な点ですね。今回のお話、臨床に役立つと思います。ありがとうございました。