

# 臨床検査のガイドライン

**JSLM 2018**

検査値アプローチ／症候／疾患

編集

日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会







# 「臨床検査のガイドライン JSLM2018」 発刊にあたって

日本臨床検査医学会は、その定款にあるとおり、臨床検査医学の進歩・普及を図り、もって我が国の学術の発展に寄与することを目的として活動している。本ガイドラインの発刊も、まさに、その目的を体現したものである。

臨床検査は医療の根幹をなすものであり、これは、この度（2018年12月1日）施行となった検体検査の品質・精度の確保を盛り込んだ医療法等の一部を改正する法律（平成29年法律第57号）においても認識が新たにされたところである。品質・精度が保証された検査を提供し続けることは臨床検査に携わる者の永続的な責務である。その一方で、臨床検査を依頼する医師は臨床検査を十分に理解し、患者診療のために必要な検査を効率的にオーダーすることが求められる。医療資源の効率的利活用がいつそう求められている現在の状況を考慮すれば、臨床現場においてより適正に臨床検査がオーダーされ、その結果が適切に活用されることの重要性はますます高まっており、これを推進するための検査側の努力も必要であることは明白である。その意味でも、臨床検査のガイドラインが存在することの意義は大きいと考えられる。

臨床検査のガイドラインが日本臨床検査医学会により初めて発刊されたのは1989年である。当時の河合 忠 日本臨床病理学会会長（現 日本臨床検査医学会名誉会員）が、我が国において効率的な臨床検査の利用を普及させることを目的に「日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会」を設置され、「日常初期診療における臨床検査の使い方・基本的検査（案）」を出版されたのが最初である。1999年には米国の DRG/PPS 方式の導入を見据えた厚生省の調査研究事業「日常診療における効率的な臨床検査の検討」研究班が組織され、2002年の第四次案まで「DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン」が1年ごとに刊行された。また、2003年には DPC（diagnosis combination procedure）導入に合わせ「診断群別臨床検査のガイドライン 2003～医療の標準化に向けて～」が改版出版された。その基本理念は「包括医療検討委員会」に引き継がれ、2005年には、実用化に即した「臨床検査のガイドライン 2005/2006」が出版され

た。その後、包括医療検討委員会は「ガイドライン作成委員会」へと改編され、以降、3年おきに改訂を行うとの同作成委員会の方針のもと、「臨床検査のガイドライン JSLM2009」、「臨床検査のガイドライン JSLM2012」、「臨床検査のガイドライン JSLM2015」が出版された。

医学・医療は日進月歩であり、関係する諸学会のガイドライン改訂など、各領域の進歩に合わせ、幅広い分野の病態において適正な検査の基準を示すことができていることを嬉しく思うとともに、これまで関係していただいた方に心より御礼申し上げる。そして、この度、「臨床検査のガイドライン JSLM2018」が出版される運びとなった。ガイドライン改訂の基本理念は「日常診療の基本となる臨床検査の最大公約数的なもので、かつ、学問的な診断的付加価値を加えた実用的な必要最小限の検査指針」の作成であり、この理念は旧版から受け継がれ、今も変わらぬ基本である。その具体的な方針と今回の改訂の骨子に関しては、『臨床検査のガイドライン JSLM2018「発刊の経緯について」』（吉田博 ガイドライン作成委員会委員長）を参照されたい。今回の改訂版にも、全体にわたって最新情報が盛り込まれ、各領域における臨床検査の果たすべき役割がさらに明確になっている。

今回の「臨床検査のガイドライン JSLM2018」発刊にご尽力いただいたガイドライン作成委員会委員の皆様、ご執筆いただいた先生方ならびに関係各位のご尽力に心から感謝したい。改訂されたガイドラインが多くの方々に活用され、臨床検査の適正な使用、疾患の診断・治療改善の一助となり、最終的にはより良い診療を通じて国民の健康に寄与することを願うものである。また、今後とも本ガイドラインを定期的にアップデートしていくことは学会に求められている重要な活動の一つと考えており、引き続き、ガイドラインの向上のため、関係者にご協力・指導いただけることをあわせて願うものである。

2018年12月

一般社団法人日本臨床検査医学会 理事長 矢富 裕  
（東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学 教授）

# 「臨床検査のガイドライン JSLM2018」発刊の経緯について

2018年に前委員長であった古川泰司先生の後任として、委員長を拝命した。3年間で定期的改定を行うとの日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会方針のもと、この2018年版の発刊に向け活動を開始し、ここに発刊することができたのは、関係各位の多大なるご協力の賜物であり、心より感謝申し上げる。

本学会のガイドライン作成に対する取り組み、重要な学会活動の一環としての経緯については、以下のガイドライン改定の歩みをご覧いただきたい。

1999年 4月：DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン  
第1次案

2003年 12月：診断群別臨床検査のガイドライン～医療  
の標準化に向けて～

2005年 11月：臨床検査のガイドライン 2005/2006

2009年 9月：臨床検査のガイドライン 2009

2012年 12月：臨床検査のガイドライン 2012

2015年 12月：臨床検査のガイドライン 2015

医療・臨床検査を取り巻く環境の変化は大きく、最初のガイドラインが発刊されてから約20年の歳月を経て、現場の業務内容や臨床検査関連法規は相当に様変わりしていることも事実であるが、それぞれのガイドライン作成時の委員会の方針は基本的に一貫している。2012および2015年版からの変化を見ても、関係する諸学会のガイドライン改訂に合わせ、診断手順・治療方針について様々な変更がなされているが、幅広い分野の病態において「適正な検査とは何か」と問われた時に、まずひとくべき資料として本ガイドラインの価値はますます高められていることが明らかである。

## I. 委員会の活動方針

ガイドライン改定の基本理念は「日常診療の基本となる臨床検査の最大公約数的なもので、かつ、学問的な診断的付加価値を加えた実用的な必要最小限の検査指針」の作成であり、この理念は旧版から受け継がれ、今も変わらぬ基本である。目指すガイドラインを作成する方針も2012および2015年版作成時と変わっていないので、そのまま引用させていただくと、下記の通りとなる。

- 1) 外来から入院までの総合的な臨床検査ガイドラインの指針の整備
- 2) 隔年で見直される診療報酬改定を視野に入れたガイドラインの作成
- 3) 従来のガイドラインを踏襲し、検査の進め方を簡

素なフローチャートにし、明快でわかりやすい指針の作成

- 4) 客観的ガイドライン作成のためのコンセンサスガイドラインの作成

特に保険診療との関わりにおいて、学会から各種検査に関わる要望を提案する場合、エビデンスに基づいた学会ガイドラインの存在は非常に大きく、本事業の重要性がすぐに認識される所以である。

## II. 構成および変更点

全体の構成は2009年版からの枠組みを踏襲していることから、大きくは変えていない。第1章：検査値アプローチ、第2章：症候、第3章：疾患からなる章立ての枠組みはそのままとしている。

- 1) 第1章第1項の表の変更：旧2015版の「初期診療オーダーの考え方」および「梅毒血清反応」に関するアンケートの結果を受けて、保険診療の基本的ルールおよび梅毒感染症の現況を鑑み、梅毒血清反応(STS)は表1から削除するとともに、STSの基本的検査における位置付けに関する解説文を表下の備考欄に注釈として付記した。
- 2) 項目の名称変更や再編：付録に記載される「基準値一覧」は「共用基準範囲一覧」に変更された。
- 3) COI開示表の記載：日本臨床検査医学会は、同利益相反委員会より2017年12月24日付けで、臨床研究の利益相反(COI)に関する指針・細則(改訂版)を公表している(<https://www.jslm.org/committees/coi/index.html>)。学会刊行物としての本書においても、2015年版と同様に同指針に従い委員および執筆者のCOI開示を行った。同指針では、「臨床病理」誌での開示、別冊の作成を念頭に個別の章単位での開示を求めているが、本書ではガイドラインという性質を鑑み、多くの他学会のガイドラインで採用されているように、巻末に一覧表を作成する形で開示を行っている。

2017年に医療法改正が成立し、2018年12月から施行された。またそれに伴う関連規則も改正されている。さらにがん遺伝子パネル検査、遺伝学的検査の情報管理、検査情報の取り扱い管理(個人情報保護および情報セキュリティ)、ISO 15189関連など多くの新たな重要事項がある。また、内分泌疾患においては下垂体、副甲状腺、副腎などに関する小項目が未記載である。以上に

については、次回の 2021 年版のなかで掲載できるように努めていく課題である。

2018 年 8 月 16 日に、日本臨床検査医学会も分科会である日本医学会連合の診療ガイドライン統括委員会が開催された。そのなかで各学会間のガイドラインの整合性について実り多い議論がなされた。それは、① 同じ領域をカバーする厚生労働省班研究から確立したガイドラインと学会の総力で発行したガイドラインに相違がある場合、② 共有領域における関連学会間の相違、③ 領域横断的なガイドラインの編集、④ 関連学会からのパネリストの代表権、⑤ 関連学会の同項目の管理目標値の相違、⑥ 各領域の高齢者のガイドラインのあり方、⑦ エビデンスレベルの問題点（無作為比較研究 RCT とそのメタ解析の実行の限界）、⑧ 日本医学会連合診療ガイドライン統括委員会の役割などであり、各学会が異口同音に同様の課題を共有している。

Minds ガイドラインセンターは診療ガイドラインについて下記のように定義している。診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書が診療ガイドラインとされている。「臨床検査のガイドライン」が日常初期診療の検査の考え方とともに意思決定の支援

に役立つことが、「臨床検査のガイドライン JSLM2018」に期待される。

臨床検査の扱う領域は非常に広く、またそれゆえに、幅広い分野のエキスパートが集結しているのが本学会の特徴と言える。その様なメンバーによって作成されたガイドラインは、医師、臨床検査技師を初めとして幅広いメディカルスタッフを対象読者として想定し、各分野がバランス良く取り上げられることを目指した。一方、2007 年 11 月の中医協第 110 回診療報酬基本問題小委員会において「検査は、診断や治療を実施するために必須のものであり、医療の根幹を成す」と明言され、これと呼応するように、現在新しい専門医制度が進行しており、同制度における臨床検査専門医は 18 の基幹領域の一つの専門医として、2017 年から実動に向けた活動が開始された。本ガイドラインは、特定分野のエキスパートである専門医が、各領域のガイドラインの現況とそれらの共有領域の一致・不一致などを含め臨床検査全体を俯瞰するときに必ず役立つと考えている。多方面での活用にご寄与する内容と自負しているが、ご意見、ご鞭撻賜れば幸いである。

2018 年 12 月  
ガイドライン作成委員会 委員長 吉田 博  
(東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座 教授・  
同 大学附属柏病院 副院長)

## 目次 巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 「臨床検査のガイドライン JSLM2018」 目次

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 「臨床検査のガイドライン JSLM2018」 発刊にあたって   | 巻頭 |
| 「臨床検査のガイドライン JSLM2018」 発刊の経緯について | 巻頭 |

## 第 1 章 検査値アプローチ

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 1. 初期診療の検査オーダーの考え方            | 1   |
| 2. 検体検査のサンプリング                | 6   |
| 3. 基準範囲・臨床判断値                 | 12  |
| 4. 検査データの読み方と考え方              | 23  |
| 5. 検体の保存安定性                   | 27  |
| 6. 血算・血液一般検査                  | 33  |
| 7. 感染症検査                      | 38  |
| 8. 肝疾患の検体検査・肝炎ウイルスマーカー        | 43  |
| 9. 脂質異常症検査                    | 50  |
| 10. 糖代謝検査                     | 58  |
| 11. 電解質検査                     | 67  |
| 12. 血液ガス分析                    | 75  |
| 13. 腫瘍マーカー検査・コンパニオン診断検査       | 79  |
| 14. 遺伝子関連検査                   | 83  |
| 15. 心電図検査                     | 93  |
| 16. 動脈硬化性疾患（血管機能・器質障害）検査のポイント | 99  |
| 17. 超音波検査                     | 116 |

## 第 2 章 症 候

### 一 般

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 18. 発 熱            | 125 |
| 19. 浮 腫            | 131 |
| 20. 体重減少           | 137 |
| 21. 肥 満            | 141 |
| 22. けいれん、運動麻痺・筋力低下 | 144 |

### 循環器

|             |     |
|-------------|-----|
| 23. ショック    | 150 |
| 24. 意識障害    | 154 |
| 25. 一過性意識障害 | 159 |
| 26. 動 悸     | 166 |

### 呼吸器

|            |     |
|------------|-----|
| 27. 異常呼吸   | 169 |
| 28. 咳・痰・血痰 | 174 |

|         |     |
|---------|-----|
| 29. 胸腹水 | 177 |
|---------|-----|

## 消化器

|           |     |
|-----------|-----|
| 30. 吐血・下血 | 180 |
| 31. 下痢    | 185 |
| 32. 黄疸    | 188 |

## 血液

|            |     |
|------------|-----|
| 33. 貧血     | 192 |
| 34. 出血傾向   | 199 |
| 35. リンパ節腫脹 | 204 |

## 腎臓・尿路

|            |     |
|------------|-----|
| 36. 蛋白尿・血尿 | 208 |
| 37. 多尿・頻尿  | 214 |

## 疼痛

|           |     |
|-----------|-----|
| 38. 胸痛    | 217 |
| 39. 腹痛    | 221 |
| 40. 腰痛・背痛 | 227 |
| 41. 関節痛   | 231 |

## 第3章 疾患

## 神経

|               |     |
|---------------|-----|
| 42. 脳血管障害     | 237 |
| 43. 睡眠時無呼吸症候群 | 243 |

## 呼吸器

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 44. アレルギー性鼻炎（花粉症を含む） | 249 |
| 45. インフルエンザなどの感冒関連疾患 | 254 |
| 46. 呼吸器感染症           | 258 |
| 47. 気管支喘息            | 265 |
| 48. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）   | 270 |
| 49. 間質性肺炎            | 274 |
| 50. 原発性肺癌            | 280 |

## 循環器

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 51. 高血圧性疾患        | 285 |
| 52. 急性冠症候群・急性心筋梗塞 | 291 |
| 53. 心不全           | 296 |
| 54. 不整脈           | 301 |

## 消化器

|              |     |
|--------------|-----|
| 55. 胃・十二指腸潰瘍 | 306 |
| 56. 胃の悪性腫瘍   | 313 |
| 57. 潰瘍性大腸炎   | 319 |



|              |     |
|--------------|-----|
| 58. クロウン病    | 324 |
| 59. 大腸癌      | 327 |
| 60. 急性肝炎     | 333 |
| 61. 慢性肝炎・肝硬変 | 337 |
| 62. 肝臓癌      | 341 |
| 63. 脂肪肝・NASH | 346 |
| 64. 膵疾患      | 351 |
| 65. 膵癌       | 355 |
| 66. 消化管感染症   | 358 |

## 腎臓・尿路

|                |     |
|----------------|-----|
| 67. 尿路感染症      | 362 |
| 68. ネフローゼ症候群   | 367 |
| 69. 慢性腎臓病（CKD） | 372 |
| 70. 急性腎障害（AKI） | 376 |
| 71. 前立腺疾患      | 379 |

## 内分泌

|                  |     |
|------------------|-----|
| 72. 甲状腺機能亢進症・低下症 | 384 |
| 73. 甲状腺の悪性腫瘍     | 389 |

## 代謝・栄養

|              |     |
|--------------|-----|
| 74. 脂質異常症    | 394 |
| 75. 糖尿病      | 399 |
| 76. 高尿酸血症・痛風 | 407 |
| 77. 骨粗鬆症     | 411 |

## 乳腺・女性生殖器

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 78. 乳 癌                  | 415 |
| 79. 卵巣またはその他の子宮付属器の悪性新生物 | 418 |
| 80. 子宮癌                  | 423 |

## 血液・造血器

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 81. 白血病            | 426 |
| 82. 悪性リンパ腫         | 435 |
| 83. 多発性骨髄腫と M 蛋白血症 | 443 |

## 免疫・結合織

|              |     |
|--------------|-----|
| 84. 関節リウマチ   | 451 |
| 85. 膠原病と類縁疾患 | 456 |

## 付 録

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 共用基準範囲          | 461 |
| パニック値／緊急報告値     | 464 |
| 索 引             | 465 |
| 委員・執筆者一覧        | 470 |
| 利益相反（COI）に関する開示 | 472 |

# 初期診療の検査オーダーの考え方

**要 旨** 日本臨床病理学会（現 日本臨床検査医学会）は、世界に魁がけ、1989年に『日常初期診療における臨床検査の使い方—基本的検査（案）』を刊行した。今回、「基本的検査」（案）の全面改定がされた。改定の理由は、この間のEBMの台頭等に加え、わが国の保険診療上の規則との整合性を図る必要があったことにある。WHOは2018年にModel List of Essential In Vitro Diagnostics（EDL）の初版を公開した。今後は、本学会の臨床検査のガイドラインにWHOの提案をいかに取り入れるかの検討がなされるべきであろう。the Choosing Wisely campaignは臨床検査の分野にも多大な影響を与えつつある。臨床検査の利用者の大部分は小規模病院や診療所等勤務の医師である。米国では臨床検査医とprimary care physicianとの係り方の模索が始まっている。約30年前に、『日常初期診療における臨床検査の使い方—基本的検査（案）』を提案された本学会のパイオニアの先生方のご慧眼に改めて敬意を払いたい。

**キーワード** 臨床検査専門医、日常初期診療、基本的検査、EBM、Model List of Essential In Vitro Diagnostics（WHO）、the Choosing Wisely campaign、primary care physician

## はじめに—日常初期診療と基本的検査とは—

日本臨床病理学会（現 日本臨床検査医学会）は、1989年に『日常初期診療における臨床検査の使い方—基本的検査（案）』を刊行した<sup>1)2)</sup>。しかし、このガイドラインはわが国で第1線の医療を担当している医師の間に普及しているとは言い難い状況が、当初から現在に至るまで続いている。

その理由はいくつかあろうが、全国の医科大学・医学部の臨床検査医学講座等の教員・教官のPrimary Careに関する理解不足に加えて、学生・研修医等に対しての「日常初期診療における基本的検査」に関する教育が不十分であった結果とも考えられる。

Primary Health Careが初めて定義されたのは1978年、WHOとUNICEFによる合同会議で採択されたアルマ・アタ宣言である。発展途上国と先進国の医療の不公平さを容認できないものとし、健康と社会保障を提供する国家の役割を強調した、この歴史的宣言は現在でもWHOのホームページに公表されている。

しかし、現在、欧米先進国のPrimary Careの内容は、WHOの掲げるそれとはかなり異なる。1996年に米国科学アカデミー（National Academy of Sciences; NAS）のInstitute of Medicine（IOM）は、『primary careとは、患者の抱える問題の大部分に対処でき、継続的なパートナーシップを築き、家族及び地域という枠組みの中で責任を持って診療する臨床医によって提供される、総合性と受診のしやすさを特徴とするヘルスケアサービスである』と定義しており、日本医師会雑誌にも、この定義が紹介されている<sup>3)</sup>。

## 「日常初期診療における臨床検査の使い方」が提案された背景

1961年（昭和36年）に国民皆保険制度が発足し、それに前後して、全国的に地域医師会立臨床検査センターが設立され、さらに1970年代には多くの民間立臨床検査センターが開設された。しかし、この頃は臨床検査を十分利用されていなかった実地医家（開業医）の方も多くいたようである<sup>4)</sup>。一方、同時多項目自動分析機器や多項目尿試験紙の普及に伴う臨床検査の進歩は、米国や英国の医師に比べて、わが国の医師に医療面接や身体診察から得られる情報をおろそかにする風潮をもたらした（図1）<sup>5)</sup>。そのため絨毯爆撃のように多くの検査を行って、患者にも健康保険にも大きな負担をかける結果になってしまった。高騰する医療費に対し、行政は検査点数の引下げ、まるめ、実施料と判断料との分離など種々の対策を講じたが、この方策は必ずしも医療の現場の意向を反映していなかった。むしろ逆行する場合もあり、

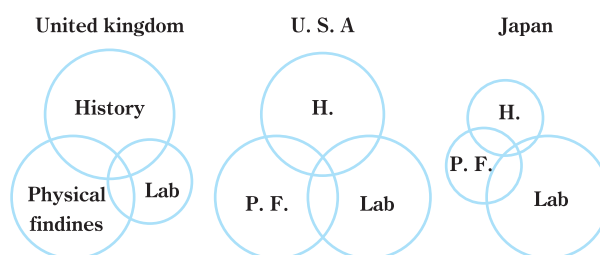


図1 英米および日本における診療の病歴・診察所見・検査の重要視の割合<sup>5)</sup>

わが国、唯一の臨床検査医学の専門集団である日本臨床病理学会（現 日本臨床検査医学会）が積極的にイニシアティブをとってこの問題と取り組んでいく必要があった<sup>1)2)</sup>。

このような歴史的背景の中で、日本臨床病理学会は1988年、日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会を組織し、日常初期診療において臨床的、経済的にも適切と考えられる検査の選択と使い方について検討を重ね、1989年に『日常初期診療における臨床検査の使い方—基本的検査（案）』のガイドラインを刊行した<sup>1)2)</sup>。

当時そして現在も、診療各科に共通する日常初期診療に関する検査を記載した成書、文献は極めて少なく、このガイドライン作成にあたり参考にした資料の一つは、日本医師会雑誌等に発表された阿部正和の「第1次ふるい分け検査<sup>4)</sup>」である。阿部はわが国の臨床病理学 Clinical Pathology および臨床病理医（臨床検査専門医）の在り方について高い見識を持つ数少ない医学者・医学教育者の一人であった<sup>6)</sup>。診療所でも大病院と同じレベルの診療ができるという自信を持って「第1次ふるいわけ検査」を積極的に活用することを、日本医師会会員諸氏に薦めた、この論文<sup>4)</sup>は40年を経ても優れた expert opinion として高く評価されるべきであり、「基本的検査」の今日的意義もそこにある。

### 「基本的検査」の評価と改定について

日本臨床病理学会は、「基本的検査」（案）に加えて一連の臓器系統別検査のガイドラインを刊行した<sup>7)</sup>。1999年以降はDRG/PPS対応臨床検査のガイドライン<sup>8)</sup>、2003年からは診断群別臨床検査のガイドラインが発刊されているが、いずれも主に疾患、疾患群別の検査の選択、進め方であり、日常初期診療において最初に利用される基本的検査の位置づけ、選択項目が不明確であるという意見がでた。そこで2003年のガイドラインで「基本的検査」の数項目を見直し、minor changeを行った<sup>9)</sup>。

この改定案は、「臨床検査のガイドライン JSLM 2015」<sup>10)</sup>まで引き継がれている（表1）。

今回、日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」に関するアドホック委員会により、「基本的検査」（案）の全面改定がされた。改定が必要となった理由はいくつかある。すなわち、この間のEBMに代表される臨床検査の有効利用の評価に必要な検査の特性に関する各種の概念・用語の普及<sup>11)12)</sup>、医師の意思決定・医学判断に関する多方面からの研究の進歩<sup>13)~15)</sup>、米国に始まったEBMに基づき無駄な医療・無駄な検査をしないという the Choosing Wisely campaign<sup>12)16)17)</sup>などであるが、最も大きな理由は、わが国の保険診療上の規則<sup>18)</sup>との整合性を図る必要があることである。

### 保険診療の基本的ルールを守った検査オーダーを

わが国の保険医療制度の特徴は、「国民皆保険制度」、「現物給付制度」、「フリーアクセス」の3点が上げられる<sup>18)</sup>。健康保険法の規定により、「保険医療機関において診療に従事する保険医は、厚生労働省令の定めるところにより、健康保険の診療に当たらなければならない。」（第72条）とされている。ここでいう厚生労働省令が「保険医療機関及び保険医療養担当規則（略称：療担規則）」と呼ばれるものであり、保険診療を行うに当たっての、保険医療機関と保険医が遵守すべき基本的事項を厚生労働大臣が定めたものである<sup>18)</sup>。ここでは、臨床検査に関する部分を抜粋して紹介する。各種の検査は、必要な検査項目を選択し、段階を踏んで、必要最小限の回数で実施する。（1）実施方針について療担規則の規定により、各種の検査は診療上必要があると認められる場合に行うこととされており、健康診断を目的とした検査、結果が治療に反映されない研究を目的とした検査について、保険診療として請求することは認められていない。また、検査は、診療上の必要性を十分考慮した上で、段階を踏んで必要最小限に行わなければならない。（2）検査の算定上の留意点それぞれの検査項目によっては、対象とな

表1 基本的検査（日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」に関するアドホック委員会による2017年改定案）

|               |  |
|---------------|--|
| 1. 尿検査        | 色調、混濁、比重、蛋白、糖、潜血   |
| 2. 血液学検査      | 白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、赤血球指数、血小板数  |
| 3. 生化学検査      | 血清総蛋白濃度、血清アルブミン、随時血糖、総コレステロール、中性脂肪、AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、尿酸 |
| 4. 免疫血清学検査    | CRP  |
| 5. 入院時追加検査（1） | Na、K、Cl  |
| 6. 入院時追加検査（2） | HBs 抗原、HCV 抗体  |

備考

- ・入院時追加検査（1）は、わが国において入院時に一般的に行われている検査である。
- ・入院時追加検査（2）は、当該ウイルス肝炎による新たな感染機会あるいは慢性肝炎が疑われる場合を除いて、入院、転科、転棟の際、その都度に実施しない。また STS については、病院内の診療規則または診療ガイドラインおよび院内感染対策等のなかで、必要に応じて日常初期診療の臨床検査項目として準用する。



表 2 医科診療報酬点数に関する留意事項（抜粋）

算定要件の例（平成 30 年度診療報酬点数表から）

## D002 尿沈渣

尿沈渣検査は、尿中一般物質定性半定量検査等で異常所見がある場合、又は診察の結果から実施の必要があると考えられる場合が対象。

尿沈渣（鏡検法）と尿沈渣（フローサイトメトリー法）を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。

## 生化学的検査（I）D007 血液化学検査の点数の包括（まるめ）

患者から 1 回に採取した血液を用いて本区分の 1 から 8 までは掲げる検査を 5 項目以上行った場合は、所定点数にかかわらず、検査の項目数に応じて次に掲げる点数により算定する。

イ 5 項目以上 7 項目以下 93 点

ロ 8 項目又は 9 項目 99 点

ハ 10 項目以上 112 点

## 不適切な検査の具体例

## ①不適切なセット検査

セット検査（入院時セット、術前（後）セット、〇〇病セットなど）を、患者ごとに必要な項目を吟味せず画一的に実施・スクリーニング的に多項目（出血凝固線溶系検査、免疫系検査、甲状腺機能検査系検査等）を画一的に実施

## ②検査の重複

・炎症反応を調べるために、CRP、ESR を画一的に併施

## ③必要性の乏しいと思われる検査

・貧血のない患者に対する網赤血球数検査を実施

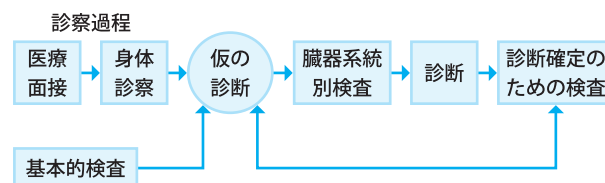
・白血球数に異常のない患者に対する末梢血液像検査を実施

## ④入院、転科、転棟の際、血液型、感染症検査等をその都度実施

る患者の状態等が算定要件として定められているほか、算定可能な検査の組み合わせが限定されていることに留意する（表 2）。

## 日常初期診療における「基本的検査の位置づけ」

当初から現在まで引き継がれて来た日常初期診療における「基本的検査の位置づけ」を図 2 に示す<sup>10)</sup>。実際の診療では、診察所見をもとに迅速に結果が得られる比較的簡便な基本的検査を診察の一部として必要に応じ選択し、診察所見と検査所見を総合的に評価し、どの系統の疾患ないし病態かを推定し、仮の診断を行う。次に患者の問題点を明確化し、問題解決に必要な診察と並行して臓器系統別検査を行う。さらに必要ならば診断確定のための検査を追加する<sup>10)</sup>。診断は、常に医療面接、身体診察、検査の順を経てなされるものではない。特徴ある所見から一瞥しただけでスナップ診断（snap diagnosis）できることや、医療面接と身体診察の早い過程で診断がついてしまうこともある。一方、検査をしても、容易に診断できないこともある。身体所見をみて、病歴情報が不足していたことが解り、医療面接をやり直したり、検査所見から身体診察を見直すこともある。これらの行為は複雑に絡み合ったものであり、診断とはこのような一連のプロセスをいう。医師の診断に関連する認知的要素（臨床推論 clinical reasoning）に関する研究は、推論が医師の頭の中で行われるため、簡単に観察できな

図 2 基本的検査の位置づけ<sup>10)</sup>

い。臨床推論に関する医師の思考過程に関する知見の多くは、決断科学や行動経済学などの医学以外の領域の問題解決行動に関する実証的研究から得られている。その詳細は省くが、推論モデルで有用とされるものの一つに行動経済学の 2 重過程理論（dual-process theory）がある<sup>13)</sup>。今日、「基本的検査の位置づけ」もこれらの理論を基に見直す必要がある。

## 「基本的検査」の世界の潮流、今後の検討事項

WHO は数年前から Model List of Essential In Vitro Diagnostics（EDL）の検討を続けてきたが<sup>19)</sup>、2018 年 5 月に初版を公開した<sup>20)</sup>。このリストは I List of EDL: For primary health care と II List of EDL: For health care facilities with clinical laboratories の 2 群に大別されている<sup>20)</sup>。I も II も a General In Vitro Diagnostics（IVDs）と b Disease-specific IVDs の亜群に分類されている<sup>20)</sup>。WHO のリストで、a は当学会の「基本的検査」の今後を考えるうえで重要な内容であり、b Disease-specific IVDs は、マラ

リアや結核、HIV 感染症など発展途上国の実情を色濃く反映した内容である<sup>20)</sup>。

ちなみに Ia にはヘモグロビン、白血球数、CBC (用手法)、アルブミン、ビリルビン、グルコース、HbA1c、全血乳酸、血液型、hCG (妊娠反応)、尿試験紙法と尿沈渣顕微鏡検査、その他の一般的顕微鏡検査のみであり、IIa には ALT、ALP、ビリルビン、血液 pH とガス、UN、クレアチニン、電解質、CRP、PT/INR、細菌培養、薬剤感受性検査などが含まれる<sup>20)</sup>。

すなわち、当学会が当初から提案してきた基本的検査 (1) (いつでもどこでも必要な検査) と基本的検査 (2) (入院時あるいは外来初診時でも必要のあるとき行う) という、検査項目の組み合わせ (セット検査) のあり方とは違い、WHO が primary health care を推進する立場から各検査項目ごとに作成されたものである<sup>20)</sup>。

今後は、「基本的検査」のみならず JSLM の臨床検査のガイドライン全体として WHO のリストとの整合性をとる必要があろう。

過去 50 余年、低医療費政策の中で国民皆保険制度<sup>21)</sup>を守ってきたわが国の医療費は、現在は OECD 諸国の平均まで増加した<sup>22)</sup>。少子高齢化社会を迎え、国民皆保険制度は崩壊直前にある。この 40 余年間に飛躍的發展を遂げた画像診断に関してもわが国では世界水準から大きく逸脱した乱用がされている<sup>23)</sup>。医師のプロフェッショナルリズムを基盤とし、米国に始まった the Choosing Wisely campaign の歴史的潮流は臨床検査の分野にも大きな影響を与えた。例えば Johns Hopkins 大学病院では系統的・多角的な教育的介入により日常検査の採血を減らした<sup>24)</sup>。さらに EBM に基づき入院患者で繰り返される無駄な臨床検査を削減するガイドラインが発表された<sup>25)</sup>。

一方、臨床検査の利用者の大部分は大病院の医師ではなく、小規模病院や診療所等勤務の医師である。米国の primary care physician (PCP) は臨床検査に関して大なり小なり不満や不安を抱えているが臨床検査医に相談する PCP は少ない<sup>26)</sup>。PCP による過剰検査に対する懸念と同時に必要な検査がされていない可能性についての評価も今後の検討事項である<sup>26)</sup>。米国でも大部分の臨床検査医は PCP と検査室の問題に関心である。しかし、一部の先進的な臨床検査医は、我々が活動できる大きなチャンスがここにもあると捉えている<sup>26)</sup>。その意味で、今から約 30 年前に、『日常初期診療における臨床検査の使い方—基本的検査 (案)』を考えられた本学会の先達のご慧眼に改めて敬意を払いたい。

## 参考文献

- 1) 関口 進. 日本臨床病理学会臨床検査保険点数委員会. 資料 日常初期診療における臨床検査の使い方、基本的検査 (案) について. 臨床病理 1989; 37: 1066-79.
- 2) 「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会 編. 日常初期診療における臨床検査の使い方、基本的検査 (案) 1 版. 日本臨床病理学会 1989.
- 3) 原中勝征: 序. 跡見 裕, 北原光夫, ほか 監修. 症状からアプローチするプライマリケア. 日本医師会雑誌 2011; 140 特別号 (2): S9.
- 4) 阿部正和. 第 1 次ふるい分け検査のすすめ. 日本医師会雑誌 1978; 79: 125-31.
- 5) 日野原重明. 今後の医療と臨床検査のモラル. 臨床病理 1986; 34: 363-71.
- 6) 阿部正和. 内科医の立場から臨床病理学に望む. 小酒井 望 編. わが国の臨床病理学—その現状と将来—. 東京: 宇宙堂八木書店 1971; 67-77.
- 7) 桑島 実. 初期診療における基本的検査と臓器系統別検査の使い分け. 日本臨床 1999; 57 増刊号: 36-40.
- 8) 日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会, ほか 編. 「DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン」(第一次案). 日本臨床検査医学会 1999.
- 9) 桑島 実. 参考資料: 日本臨床検査医学会「基本的検査」とその改定案について. 日本臨床検査医学会日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会 (編). 診断群別臨床検査のガイドライン 2003 —医療の標準化に向けて—. 日本臨床検査医学会 2003; 172-3.
- 10) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会, 編. 初期診療の検査オーダーの考えかた. 臨床検査のガイドライン JSLM 2015 検査値アプローチ / 症候 / 疾患. 日本臨床検査医学会 2015; 1-4.
- 11) 日本臨床病理学会 学術研究委員会, 臨床検査情報学専門部会, 編集. 臨床病理レビュー 特集第 113 号 臨床検査情報学. 臨床病理刊行会 2000.
- 12) 三宅一徳. 今、臨床検査のエビデンスを見直す. 臨床病理 2017; 65: 1046-50.
- 13) Mark DB, Wong JB. Decision-Making in Clinical Medicine, In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw Hill 2015; 18-26.
- 14) Lee TH. Using Data for Clinical Decisions, In: Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Saunders 2016; 37-41.
- 15) Jhang JS, Lifshitz MS. Postanalysis: Medical Decision Making, In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. Elsevier Saunders 2017; 73-83.
- 16) Hilborne LH. When Less Is More for Patients in Laboratory Testing. Am J Clin Pathol 2013; 139: 271-2.

- 17) 小泉俊三．Choosing Wisely キャンペーンについて．日  
内会誌 2016; 105: 2441-9.
- 18) 厚生労働省保険局医療課医療指導監査室 保険診療の  
理解のために【医科】(平成 30 年度). Available from:  
URL: [https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/  
kenkou\\_iryuu/iryuuohoken/dl/shidou\\_kansa\\_01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuohoken/dl/shidou_kansa_01.pdf)
- 19) Schroeder LE, Garner J, Elbireer A, et al. Time for a model  
List of Essential Diagnostics. N Engl J Med 2016; 374(6):  
2511-4.
- 20) World Health Organization Model List of Essential In Vitro  
Diagnostics the first edition (2018). Available from: URL:  
[http://www.who.int/medical\\_devices/diagnostics/WHO\\_  
EDL\\_2018.pdf](http://www.who.int/medical_devices/diagnostics/WHO_EDL_2018.pdf)
- 21) The Lancet Special Series on Japan. Universal Health Care  
at 50 years『ランセット』日本特集号．国民皆保険達成  
から 50 年．2011 年 9 月 1 日刊行． Available from: URL:  
<http://www.jcie.or.jp/japan/csc/ghhs/lancetjapan/>
- 22) OECD Reviews of Health Care Quality, JAPAN,  
RAISING STANDARDS, ASSESSMENT AND  
RECOMMENDATIONS, OECD 医療の質レビュー．日  
本．スタンダードの引き上げ評価と提言．2014 年 11  
月 5 日，Available from: URL: [https://www.oecd.org/  
els/health-systems/ReviewofHealthCareQualityJAPAN\\_  
ExecutiveSummary.pdf](https://www.oecd.org/els/health-systems/ReviewofHealthCareQualityJAPAN_ExecutiveSummary.pdf)
- 23) Kumamaru KK, Machitori A, Koba R, et al. Global and  
Japanese regional variations in radiologist potential  
workload for computed tomography and magnetic  
resonance imaging examinations. Jpn J Radiol 2018; 36(4):  
282-4.
- 24) Thakkar RN, Kim D, Knight AM, et al. Impact of an educational  
intervention on the frequency of daily blood test orders for  
hospitalized patients. Am J Clin Pathol 2015; 143(3): 393-7.
- 25) Eaton KP, Levy K, Soong C, et al.: Evidence-based  
guidelines to eliminate repetitive laboratory testing. JAMA  
Intern Med 2017; 177(12): 1833-9.
- 26) Marques MB, Hickner J, Thompson PJ, et al. Primary  
care physicians and the laboratory: now and the future. Am  
J Clin Pathol 2014; 142(6): 738-40.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 検体検査のサンプリング

**要 旨** 臨床検査は診断や治療方針の決定に必須であり、診断を行う上で、検査なくして疾病の診断、治療、経過観察を行うことは不可能に近い。一方、検体を出せば検査結果は出るが、検査材料や検査対象は、検体として体外へ採取されると壊れたり代謝されたりして変化し、測定値が違っていることがある。この変化は一般的に時間が経つほど大きい。検査項目、搬送・保存時の温度などによって異なる。また、経時変化による変化を抑えるべく努力をしても抑えきれないこともある。つまり、適切に採取され測定されないと検査結果の正しい解釈はできない。本章は、臨床検査値に影響を及ぼす因子とサンプリング時の注意事項に関して、代表的なものを記載する。サンプリングを適正に行わないと、正しい診療ができないこと、かえって誤診につながる危険性があることを理解してほしい。

**キーワード** 検査前工程、検体採取、生理的変動、採取条件、検体保存

## 臨床検査の流れ

臨床検査における作業プロセス（図 1）には、検査の依頼、患者管理から始まる検査前工程、検査工程、検査

結果の報告を含む検査後工程がある。正しい臨床検査値を得るためには、これら全てに留意すべきである。

### A. 検査前工程（Preanalytical Phase）とは

検査が依頼された時点から、一次検体（primary

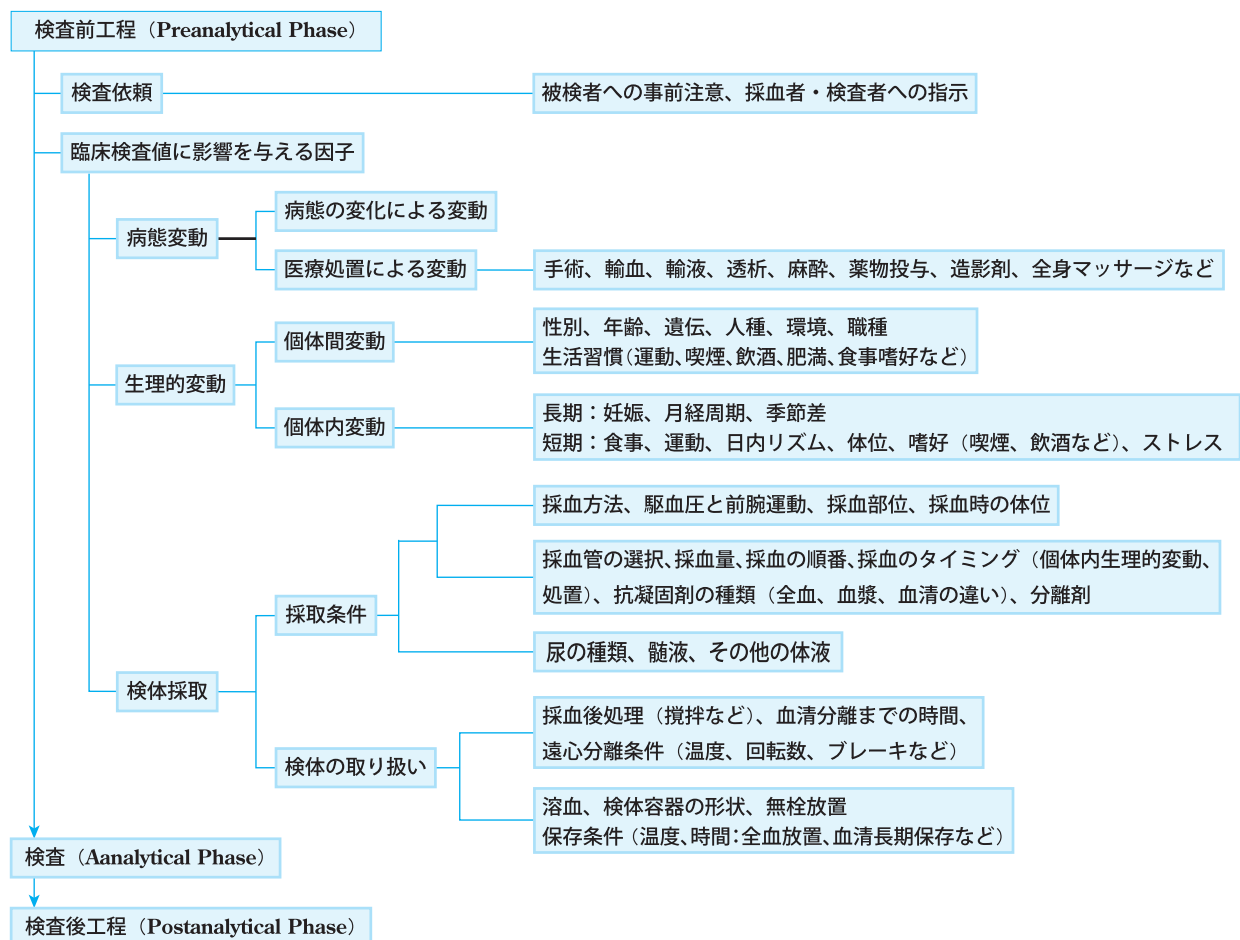


図 1 臨床検査のフローチャートと検査値の変動要因



sample:身体からはじめに採取されたもの)が採取され、前処理され、分析場所の検査室へ検体が搬送され、または(さらに)、委託検査室へ搬送されるまでのすべての作業を含んでいる。つまり検査依頼時に採血者や検査者に確実な指示をすることは、最初の重要事項となってくる。

特にデリケートな検査を行うための検体採取では、検査者に注意すべき患者情報を事前に連絡することにより、アーチファクトを未然に防ぎ、正しい検査値を得ることができる(寒冷凝集、巨大血小板や鑑別し難い細胞など)。

## B. 臨床検査値に影響を与える因子

病態変動、生理的変動、検体採取などの要因がある。

### 1. 病態変動

病態の変化によるものと医療処置によるものがある。治療行為が検査値に影響を与えることもある。

### 2. 生理的変動

臨床検査値は病態とは関係なく変動する、個体由来の生理的変動がある(表1)。個体間差が大きな検査項目もあり、生理的因子や生活習慣因子などによる。これらは思った以上に大きいこともあるので、臨床検査値の判読の際には注意すべきである。

## 1) 個体間因子(生理的因子)

避けられない生理的因子としては、性別、年齢、血液型、遺伝、人種などがあり、生活習慣、職業居住環境、嗜好なども影響する。これらにより、極めて大きな変動となる検査項目もあるので注意が必要である。

## 2) 個体内変動

日内リズム、運動、体位、ストレス、食事・嗜好、妊娠などがある。食事による影響は、我々の健常ボランティアによる実験では変動が多くはなかった(表2)。

## C. 検体採取(表3)

### 1. 採血管および抗凝固剤の選択

検査目的により正しく選択する。特に、抗凝固剤の種類は大切である。

### 2. 検体採取のタイミング

#### 1) 診断や治療行為と検査のタイミング

①手術、②輸血、輸液、穿刺、③全身マッサージ  
④内視鏡、⑤透析、⑥物理的ストレス(運動、負荷心電図など)、⑦負荷試験(糖負荷試験など、⑧シンチグラム、⑨造影剤、薬物、⑩精神的ストレス、⑪放射線、などの診療行為は検査結果に影響を及ぼす。特に、輸血や輸液を行っている際に採血をする場合には、輸液が混入しないよう注意すべきである。

表1 検査値の生理的変動

| 種 類   | 変動要因         | 変動検査項目(例)  |
|-------|--------------|--|
| 個体間変動 | 性 別          | 男>女: Hb、Ht、RBC、UN、クレアチニン、尿酸、CK、TG、血清鉄、 $\gamma$ -GT<br>女>男: 赤血球沈降速度、LH、FSH、HDL-C   |
|       | 年 齢          | 幼児>成人: コリンエステラーゼ、AST、ALT、LD、CK、 $\gamma$ -GT、iP、ビリルビン、末梢血白血球リンパ球比率<br>小児<成人: 総蛋白、アルブミン、免疫グロブリン、アミラーゼ、総コレステロール、UN、Ca、WBC<br>思春期高値: ALP<br>閉経後高値(女性): 総コレステロール、TG、ALP          |
|       | 生活環境<br>生活習慣 | 高脂肪食: 総コレステロール、LDL-C、TG<br>高蛋白食: UN、アルブミン、アミノ酸<br>核・核酸を含む食事: 尿酸<br>飲酒により高値: $\gamma$ -GT、TG、AST(>ALT)、尿酸<br>喫煙により高値: WBC、CRP、フィブリノーゲン、CEA<br>喫煙により低値: HDL-C<br>高地居住により高値: Hb |
|       | 血液型          | B、O型>A、AB型: ALP(小腸型ALP)<br>Le(a-b-)で低値: CA19-9   |
|       | その他          | 遺伝的個体差、人種差、職業など  |
| 個体内変動 | 日内変動         | 朝>夜: ACTH、コルチゾール、血清鉄<br>昼>夜: 総蛋白、尿酸、カリウム<br>夕>朝: 白血球数、iP<br>夜>昼: UN、アミラーゼ  |
|       | 日差変動         | 大きいもの: TG、ビリルビン、血清鉄  |
|       | 食 事          | 食後>空腹時: FBS、TG、インスリン、血清鉄、ALP<br>高蛋白食; アミノ酸、アンモニア、レチノール結合蛋白、トランスサイレチン、白血球数<br>空腹時>食後: 遊離脂肪酸、iP  |
|       | 運 動          | 運動後>運動前: CK、AST、LD、ミオグロビン、遊離脂肪酸、FBS、クレアチニン、乳酸、WBC  |
|       | 体 位          | 立位>臥位: 総蛋白、アルブミン、レニン、アルドステロン、ノルエピネフリン、エピネフリン、その他高分子成分<br>臥位>立位: 心房性ナトリウム尿ペプチド  |
|       | 妊 娠          | 上昇: ALP(胎盤型)、凝固因子、甲状腺ホルモン、脂質、銅、セルロプラスミン、赤沈、フィブリノーゲン、CRP<br>低下: 総蛋白、アルブミン、Hb、RBC、血清鉄、フェリチン  |
|       | その他          | 性周期、季節差  |

表2 食事の影響

| 検査値の変動 | 検査項目  |
|--------|---|
| 影響なし   | Na、K、Cl、iP、Ca、Mg、血清鉄、UIBC、UN、Cre、UA、TG、HDL-C、LDL-C、LD、AST、ALT、CK、CK-MB、ALP、LAP、 $\gamma$ -GT、アミラーゼ、P-AMY、T-Bil、D-Bil、TTT、TP、Alb、GA、FBS、HbA1c、CRP、RA、ASO、C3、C4、CH50、IgG、総IgE、 $\beta$ 2ミクログロブリン、フェリチン、CEA、CA19-9、CA125、 $\alpha$ -フェトプロテイン、PSA、T3、T4、FT3、FT4、LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロン、テストステロン、I-PTH、WBC、RBC、血小板数、MCV、MCH、MCHC、網赤血球、PT、フィブリノゲン、トロンボテスト、AT、プラスミノーゲン、FDP-Dダイマー |
| 上昇     | インスリン   |
| 下降     | 総コレステロール、リン脂質、コリンエステラーゼ、IgA、IgM、TSH、サイログロブリン、プロラクチン、コルチゾール、Hb、Ht、APTT   |

対象：浜松医科大学医学部附属病院検査部ボランティア 16名（男性9名、女性7名、年齢22～53歳）  
 採血時間：8：00（早朝空腹時）、10：00（朝食後2時間）、12：00（朝食後4時間）、15：00（昼食後3時間）  
 食後2時間後の有意差検定（ $p<0.001$ ）

## 2) 個体内変動（表1）に留意する。

### 3. 採血時の姿勢や駆血帯による測定値の変化

駆血帯で6分間締めたとときの分析結果によると、駆血帯を締めても多くの低分子成分の変化は3%以内で無視できる。ゲー・パーの繰り返しにより前腕の筋肉を頻回に収縮させるクレンジングによりカリウム濃度が上昇する。

2分程度の静脈うっ滞では乳酸濃度は変化しないが、ビルビン酸は有意に低下する（約20%）。1分間程度の駆血帯使用はほとんど分析値に影響を与えない。

### 4. 目的に応じた採血法

各採血管に応じた適切な採血量を守る。血球数算定用採血で採血量が多すぎると、採血管内の空気が少なくなり混和がうまくできず、測定血球数に狂いが生じる。凝固検査や赤血球沈降速度（赤沈）検査では、抗凝固剤と血液量との比を注意する。翼状針で採取する場合、1本目は接続チューブ内の空気混入により採血量が少なくなるため避ける。

凝固検査の場合、1本目の採取では注射針穿刺により組織液（トロンボプラスチン）が混入し血液凝固を促進させて凝固時間が実際より短くなってしまう場合がある。

### 5. 採血と採血後の処理

採血後には、数回転倒混和して抗凝固剤と血液を十分に混合する必要がある。攪拌器の種類によって抗凝固剤と血液の混和の程度が違ってくる。また、採血管ごとに至適量は決まっている。採血管の容量に比し採血量が多すぎると混和が不十分になり結果にバラツキが起こる。

### 6. 検体の搬送時間と温度の影響

採取から検査開始までの温度管理が重要な検査項目では、その条件を厳守する。検体由来で温度管理が必要な場合もある（寒冷凝集素、クリオグロブリンなど）。さらに、検体採取後は速やかに分析場所（検査室など）に届けるべきである。直ぐに搬送できない場合

は、検査項目ごとに設定されている保存条件を厳守する。

## 7. EDTA 検体

### 1) 分析時間

種々の分析機器や試薬があるのでEDTA検体は、遅くとも6時間以内には分析が終了していないといけない。血液塗抹標本は採血後1～2時間で作製すべきである。

### 2) EDTA 依存性偽血小板減少症

EDTA採血では、時に血小板凝集塊を形成したり、好中球への吸着（血小板衛星現象：Platelet satellitism）が起こる。このような現象は採血後から検査までの時間が長くなると起こりやすく、血小板数は見かけ上減少し白血球数が上昇する。自動分析機では異常が指摘されるし、血液塗抹標本で観察すると判定できる。EDTA依存性偽血小板減少症の正しい血小板数を測定するには、クエン酸血液を用いて検査を行う（希釈されるため換算が必要；希釈率で補正）。

## 8. まとめ

各々の変動は小さくても、それが積み重なると結果として大きい変動になる。そのため、細心の注意を払って変動を小さくし、正しい検査を行う必要がある。採血にあたっては、安静、食事摂取の有無、前腕採血時のクレンジングの回避、駆血帯締め付け時間はできれば1分以内、輸液中は反対側腕からの採血（2度続けて採血しなければならなかった場合は反対側腕から採血）などである。さらに、様々な採血時事故・トラブルとその周辺について採血者は常に注意が必要である。

## D. 検体の取り扱い防止

検体の標識を正しく行って検体の取り扱いをできるだけ少なくすることは大切なことである。患者の姓名、検査項目、検体の種類、検査日時、検査結果などを間違えると治療方針に大きな影響を与え、間違えて治療を行う危険性がある。特に、複数患者から一時に採血するときに検体の取り扱いに注意する。

表3 サンプルングの注意事項

| 採取方法 | サンプルングの注意事項 | 原因   | 検査値への影響   |
|------|-------------|--|---|
| 共通   | 輸液          | 輸液と反対の腕。間をおく。<br>カテーテルからの採取は避ける              | 成分が混入し、誤った検査値がでる  |
|      | 体位          | 体位によって検査値が変わることを理解した上で行う                     | ほとんどの細胞・高分子成分は立位＞仰臥位（5～10%）<br>心房性ナトリウム利尿ペプチドは立位＜仰臥位                      |
|      | 駆血帯         | 5分を越えない                                      | 血管内から間質へ水分や低分子物質が移動   |
|      |             | 掌のグーパー（クレンチング）                               | 前腕の筋肉を頻回に収縮   |
|      | 検体の識別       | ラベルに必要事項記載                                   | 複数本あると、見かけでは区別困難  |
| 検査別  | 血算検査        | 抗凝固剤：EDTA-2K                                 | Ca をキレート。K 塩は Na 塩より溶解度が高い  |
|      |             | 適量採血   | EDTA の最終濃度を至適化。EDTA 量が多いと 1 時間で細胞崩壊。少ないと Ht 値小さくなる。                       |
|      |             | 血液塗抹標本作製は 3 時間以内（できれば 1 時間以内）                | 細胞の崩壊<br>血小板凝集（EDTA 依存性偽血小板減少症）、好中球に血小板吸着                                 |
|      | 凝固検査        | 規定量を採取（正確に線まで入れる、抗凝固剤 3.2% クエン酸 Na：血液 = 1:9） | クエン酸溶液の量比が増える（血液の希釈）：試薬の Ca と結合、凝固因子活性低下<br>クエン酸溶液の量比が減る（血液過多）            |
|      |             | 室温で速やかに提出                                    | 冷却による凝固因子活性化：第 VII 因子、第 XI 因子、第 XII 因子<br>室温放置による凝固因子の失活：第 V 因子、第 VIII 因子 |
|      |             |  | 第 VIII 因子失活により APTT 延長  |
|      | 凝固因子、他      | 規定量を採取（正確に線まで入れる）、直ちに冷却し速やかに提出               | 凝固因子失活  |
|      | 赤沈          | 規定量を採取（正確に線まで入れる、抗凝固剤 3.8% クエン酸 Na：血液 = 1:4） | 血液の粘土、赤血球の荷電状態、蛋白濃度の変化など  |
|      | 血糖          | 解糖阻止剤：フッ化 Na                                 | 解糖系の阻害剤。効果は 3 時間後～3 日間  |
|      | 保温検体        | 直ちに 37° C で保温し速やかに提出。目的にあった採血管を選択            | 寒冷凝集、クリオグロブリンなど。有害反応。血液凝固。  |
|      | 冷却検体        | 直ちに冷却し速やかに提出<br>目的に応じ採血管を選択                  | アンモニア：ヘパリン Na 採血。除蛋白操作  |
|      |             |  | 乳酸、ビルビン酸：ヘパリン Na 採血。<br>赤血球内の代謝は持続  |
|      | 血液ガス        | 採血時に気泡を入れない<br>採血後直ちに栓をする<br>氷冷で速やかに提出       | 大気の影響。Hb 酸素解離曲線の左方偏移、酸素溶解度の増加   |
|      |             |  | 白血球・赤血球の代謝  |
|      | 髄液          | 滅菌スピッツに採取<br>血液混入を避ける。迅速に提出<br>氷中で 1 時間以内に検査 | 細胞の崩壊、白血球による糖の消費など  |
|      | 体液          | 滅菌スピッツに採取<br>血液混入を避ける。迅速に提出<br>氷中で 3 時間以内に検査 | 細胞の崩壊、白血球による糖の消費など  |
|      | 微生物         | 目的に応じた採取容器で直ちに提出。提出できない場合は適切に保存              | 死滅、増殖   |
|      | 遺伝子検査       | EDTA 塩を使用。ヘパリン不可                             | PCR での DNA 増幅を抑制、阻害   |

## E. 尿検体、その他の試料

尿の検査は臨床検査のなかでも非侵襲的な検査の代表的なものであり、容易に採取できる検体である。しかし、

日常生活（食事、飲水量、運動など）で変動したり、採取をしてから検査をするまでに時間がかかってしまったり、採取容器から細菌が混入・増殖するなど尿中成分に

表 4 尿検査の基本事項

|      |      |  |  |
|------|------|--|--|
| 採取法  | 採取時間 | 早朝第 1 尿  | 濃縮していて成分も安定。肺換気低下のため pH が比較的酸性。尿検査に最適。 |
|      |      | 随時尿  | 外来検査時の尿。早朝尿と比較し希釈済み。                   |
|      |      | 24 時間尿   | 蛋白やホルモンなどの定量検査に使用。                     |
|      |      | 時間尿  | 糖負荷試験。PSP 試験。クリアランス試験。                 |
|      |      | 負荷後尿   | 運動負荷後、前立腺マッサージ後など。                     |
|      | 採取方法 | 自然尿  | 一般的な採尿法。任意に採取したもの。全部尿、初尿、中間尿、分杯尿。      |
|      |      | カテーテル尿   | 採尿時の汚染を最小限に防止。細菌検査に使用。                 |
|      |      | 膀胱穿刺尿  | 無菌的に採尿。自然排尿やカテーテル採尿が不可能な場合（新生児や乳幼児など）。 |
|      |      | ろ紙、おむつ   | 新生児                                    |
|      |      | その他  | 回腸導管などの尿路変更術後                          |
| 注意事項 | 採取時  | 尿沈渣には早朝尿かつ中間尿が適している。<br>尿の種類および採尿方法を明記する。<br>採尿前に尿道口を清拭することが望ましい。<br>清浄な採尿容器に採取する。                                       |  |
|      | 提出時  | 採尿後は速やかに検査。鮮度管理が必要。<br>防腐剤は原則的に添加しない。<br>採尿後 1 時間以内に検査できない場合は、密栓して冷蔵保存。室温に戻してから検査。<br>冷蔵保存でも 3～4 時間以内に検査する。<br>直射日光を避ける。 |  |

表 5 尿定性検査値に影響する因子および原因

|            | 項 目      | 検査値の変化      | 原 因  |
|------------|----------|-------------|--|
| 尿放置による成分変化 | 色調       | 濃黄褐色化       | ウロビリノゲンが酸化されてウロビリンとなるため                      |
|            | 混濁       | 増強          | 塩類析出、細菌増殖、腐敗                                 |
|            | pH       | アルカリ化       | 細菌増殖による尿素の分解                                 |
|            | ブドウ糖     | 減少          | 細菌増殖による消費                                    |
|            | ウロビリノゲン  | 減少          | 空気中の酸素で酸化されてウロビリン体に変化                        |
|            | ビリルビン    | 減少          | 空気中の酸素で酸化されてビリベルジンに変化、光線による化学分解              |
|            | ケトン体     | 減少          | アセトン・アセト酢酸の揮発、細菌による消費                        |
|            | ポルホビリノゲン | 減少          | 空気中の O <sub>2</sub> により酸化されポルフィリンに変化         |
|            | 潜血反応     | やや亢進、やがて陰性化 | まず溶血が進み亢進、やがてペルオキシダーゼ活性低下により陰性化              |
|            | 亜硝酸塩     | やや増加、やがて陰性化 | 細菌による硝酸の還元促進、長時間たつと分解して陰性化                   |
| 検査値への影響    | 沈渣成分     | 観察困難        | 赤血球の老化・溶血、白血球・上皮細胞の退行変化、円柱溶解、細菌増殖、塩類・結晶の析出など |
|            | 蛋白質      | 偽陽性         | アルカリ尿 (pH8 以上)、逆性せっけん、汚染薬物                   |
|            |          | 偽陰性         | Bence Jones 蛋白、強酸性尿 (塩酸の添加など)                |
|            | ブドウ糖     | 偽陰性         | 高度のビタミン C、高比重尿で反応低下                          |
|            | 潜血反応     | 偽陰性         | 高度のビタミン C                                    |
|            |          | 偽陽性         | 細菌尿、酸化剤の混入、高度の白血球尿、月経時の血液混入                  |
|            | 白血球反応    | 偽陰性         | トリプシンインヒビター、好中球以外                            |
|            | ウロビリノゲン  | 偽陽性         | 多くの薬物と反応                                     |
|            | ビリルビン    | 偽陰性         | 高度のビタミン C                                    |
|            | ケトン体     | 偽陽性         | 高度の着色尿、L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) |

変化をきたす可能性もある。このため信頼される検査成績を得るためには正しい検体採取の知識と技術が必要である (表 4, 5)。

その他の試料として、髄液、体液 (胸水、腹水) など種々ある。検査目的により、採取方法および採取容器が

異なるので、指定された容器を使用されたい。

#### F. 全血、血清と血漿の違い

検査項目 (目的) に応じて使い分ける必要がある。血清も血清分離までの時間、遠心分離の条件 (温度、回転数、ブレーキなど) によって測定値に影響のある項目も



ある。予期しない測定値が得られた場合には、検体採取から検査工程のアクシデントも考えられる。

## G. おわりに

正しい臨床検査値を出すためには、正しいサンプリン

グをすることが重要である。そのためには、決められたことを忠実に守り、検査目的に応じたサンプリングをすることである。よく分からないときは、検体提出先（検査部など）に聞くことが肝要である。

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 基準範囲・臨床判断値

**要旨** 基準範囲は、一定の基準を満たす健常者（基準個体）の検査値分布の中央の95%区間として設定され、検査値を判読する基準（めやす）となる。しかし、正常・異常を区別したり、特定の病態の有無を判断する値ではない。これに対して、臨床判断値は特定の病態について、その診断、予防や治療、予後について判定を行う基準で、診断閾値、治療閾値、予防医学閾値の3つに大別される。基準範囲と臨床判断値とは設定方法が大きく異なる。基準範囲は、健康基準を決めて対象者を募集する実地調査により設定するが、検査結果から潜在病態を除外する必要がある。臨床判断値のうち診断閾値（カットオフ値）は、腫瘍マーカーなど疾患特異性の高い検査に対し、症例対照研究により設定する。治療閾値は、治療介入の必要性を示す限界値で、臨床医学の経験則や症例集積研究により定まる。予防医学閾値（健診基準値）は特定病態の発症リスクを表わす検査に対し、コホート研究の結果から専門家の合意により設定される。日常臨床で、基準範囲と混同されやすいのは予防医学閾値である。本稿では、両者の概念・設定法、検査診断上の意義と使い分けについて解説を行う。また臨床判断値との対比のため、日本臨床検査標準協議会による共用基準範囲と基準値の男女別年齢変化図を提示した。

**キーワード** 個体内変動、カットオフ値、患者対照研究、健診基準値

## 基準範囲 reference interval

### A. 基準範囲の定義

基準範囲とは、健常者から一定の条件（下記）で選んだ個体（基準個体）から測定された、検査値（基準値）の分布中央95%の区間を指す。以前「正常範囲」と呼ばれてきたが、「正常」と「異常」を、必ずしも区別する値ではない。そこで米国臨床検査標準化協議会（CLSI）と国際臨床化学連合（IFCC）による基準範囲設定の国際指針 C28<sup>1)</sup> で、その名称に改められた。實際上、(1) 上の定義から「基準個体」の5%は異常値をとる、(2) 「基準個体」の選別で潜在病態を完全には除外しきれない、(3) 個人の「基準範囲」は狭く、基準範囲内でも個人別にみると異常な場合がある、などの理由から「正常範囲」という用語を用いると誤解を生じやすい。

ここで基準範囲の「範囲」として range ではなく interval が用いられたのは、統計学的に range は最大値と最小値の差を示すことが多いため、interval に統一された。

この用語は定量検査に限って用い、定性検査の場合には適用しない。なお、定量検査でも、その検査値の病態変動が、低値側または高値側に限られる場合は、分布の下側または上側5%点の片側限界値をもって基準範囲とする。

### B. 基準個体の選別と潜在病態の除外

基準個体 reference individual とは、健常者のうち当該検査値に影響を及ぼす生理的変動や病態変動の要因を持たない個体を指し、基準範囲の設定対象となる。

CLSI の指針では、対象の選択は募集時に問診票により健康状態からの逸脱をチェックすることになっているが、決して明確な健康基準があるわけではない。實際上、健常者から注意して除外すべき潜在的な病態は検査項目毎に異なるが、頻度の高い代謝症候群、糖尿病、鉄欠乏性貧血などは、採血・測定後に2次除外する必要がある。そこで考えられた対応法が潜在異常値除外（LAVE）法で、多数の検査が同時に測定されている場合、検査値の

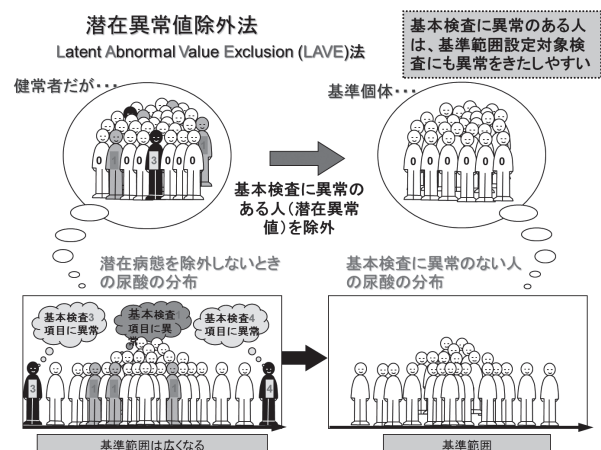


図1 潜在異常値除外法の原理

関連検査の異常値を目安に、潜在病態の影響をできるだけ除外して基準範囲を設定する方法を潜在異常値除外法と呼ぶ。たとえば、尿酸の基準範囲を設定する場合、頻度の多い潜在病態の存在で、図下左のように基準範囲は広く設定される。しかし、尿酸以外の基本検査に異常のない対象に絞り込むと、尿酸と他検査の異常値の間に関連があれば、基準範囲は狭く計算される。

相互関連性を利用して、潜在病態を除外することにより、基準範囲設定値を最適化する方法である（図1）<sup>2)~5)</sup>。

### C. 採血条件の制御

採血条件も基準範囲の設定では重要で、いわゆる個体内変動要因を制御すべく、数日以上持続する強い筋肉労作の影響の排除、日内リズムを考慮した採血時間の設定、基礎条件を得るための適正な絶食（10～14時間）、採血前20分以上の座位安静が必要となる。特に大多数の検査で、体位変化に伴う明瞭な検査値の変動が見られ、立位を長く保った状況下で採血すると座位に比べ検査値に5～10%の+誤差が生じるので注意を要する<sup>6)7)</sup>。

### D. 基準値の変動要因の解析と層別化

基準値（基準個体の測定値）は、性差、年齢、肥満度、飲酒・喫煙習慣などさまざまな要因で変動するため、検査項目毎にその要因を重回帰分析で調べる。また、基準範囲の層別化が必要かどうかの判断には、分散分析法で求まる群間差指数が目安になる<sup>4)5)</sup>。変動要因が一つの場合は一元配置分散分析法で、複数ある場合は枝分かれ分散分析法で、各要因変動の大きさを標準偏差（SD）の形で求め、それを要因変動調整後の個体間SDで割ると、群間差指数SD ratio（SDR）が求まる。測定値の偏りに対する許容限界の理論から、 $SDR \geq 0.3$ が基準値層別化の目安となる。

### E. 基準範囲の統計学的設定法

基準個体から得た測定値（基準値 reference value）の分布から、その中央95%の領域を統計学的に求めて基準範囲とする。しかし、基準値の分布型は通常正規分布ではないため、設定は必ずしも容易ではない。このためCLSIの指針では、ノンパラメトリック（NP）法、すなわち、全基準値を大きさ順に並べ、その2.5、97.5パーセンタイル値の範囲を基準範囲にすることを推奨している。

しかし実際には、調整Box-Cox式によるべき乗変換を用いれば、ほとんど全ての臨床検査値は正規分布に変

換できる<sup>4)</sup>。従って、パラメトリック（P）法すなわち、変換後分布の平均値±1.96標準偏差域を求め、その上下限値を逆変換することで、基準範囲を的確に設定できる（図2）。

### F. 共用基準範囲の必要性和設定方法の調和化

病院毎に設定されている臨床検査の基準範囲は、全国的に全く不統一である。これは、①「基準個体」の定義が不明確で、潜在病態への対応法が異なる、②検査値の分布型が不明確で、中央95%区間を決める統計処理法が異なる、③基準個体数が少ない、などの理由からである。さらに、設定当時、臨床検査値が標準化されていなかったことも、不統一の原因である。

しかし近年、国際臨床化学連合（IFCC）とその加盟国の協調した努力により、主要な検査の測定法の標準化が世界規模で達成された。これを機会に、基準範囲を多施設共同でより多くのデータから、調和化された手順で設定する必要性が認知され、2005年にIFCCに基準範囲判断値委員会（C-RIDL）が設置された。

現在C-RIDLにおいて、基準範囲設定方法の最適化・調和化が検討され、そのフィールドワークとして、2011年末より世界規模での基準範囲設定プロジェクトが、5大陸20カ国の参加で進行中である。その世界共通のプロトコル<sup>8)</sup>では、SDRによる基準値層別化の判定、LAVE法による潜在病態の除外、P法とNP法の比較などの統計学的方法論の検証が盛り込まれている。

なお、CLSIの指針では基準範囲設定の最小データ数を120（男女別の場合240）としているが、世界規模調査では、最小数を250（男女で500）としており、実際には500～3,200（平均940）／国の規模で実施されている。

2014年の5カ国のデータを用いた中間解析では、代謝関連検査、筋肉マーカーや炎症マーカー検査では、LAVE法利用の有効性が確認された。また、極端値が存在する場合、P法では分布の中央部を重視した回帰処理を行い、

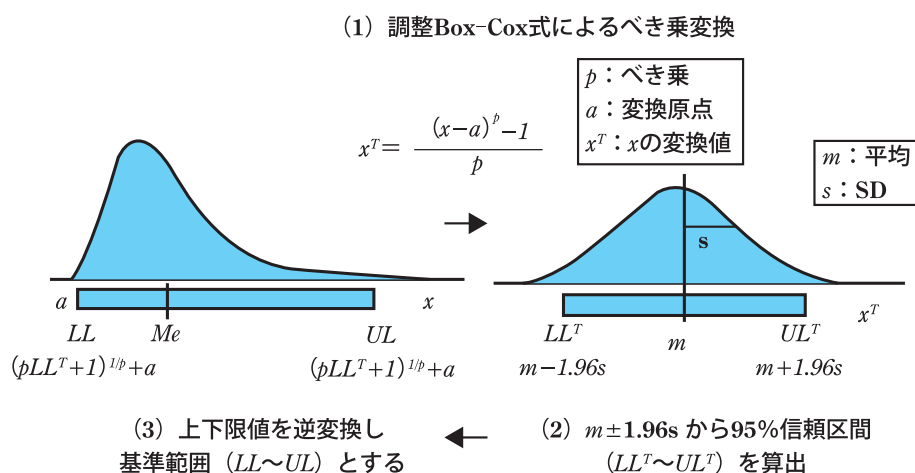


図2 パラメトリック法による基準範囲設定手順

表 1 日本の共用基準範囲

| Item  | Unit                | 男女差<br>指数 | 男 女  |      |      |      | 男 性  |      |      |      | 設 定<br>基準 | 閉 経 | 女 性  |      |      |      | 設 定<br>基準 |
|-------|---------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|-----|------|------|------|------|-----------|
|       |                     |           | n    | 下限   | 中間値  | 上限   | n    | 下限   | 中間値  | 上限   |           |     | n    | 下限   | 中間値  | 上限   |           |
| WBC   | 10 <sup>3</sup> /μL | 0.13      | 3944 | 3.3  | 5.4  | 8.6  | 1749 | 3.5  | 5.5  | 8.7  | (4)       |     | 2195 | 3.2  | 5.3  | 8.6  | (4)       |
| RBC   | 10 <sup>6</sup> /μL | 1.17      | 4046 | 3.93 | 4.60 | 5.52 | 1790 | 4.35 | 4.95 | 5.55 | (4)       |     | 2256 | 3.86 | 4.38 | 4.92 | (4)       |
| Hb    | g/dL                | 1.49      | 4070 | 11.8 | 14.0 | 17.0 | 1799 | 13.7 | 15.3 | 16.8 | (4)       |     | 2271 | 11.6 | 13.2 | 14.8 | (4)       |
| Ht    | %                   | 1.39      | 4071 | 35.9 | 41.9 | 50.5 | 1796 | 40.7 | 45.3 | 50.1 | (4)       |     | 2274 | 35.1 | 39.8 | 44.4 | (4)       |
| MCV   | fL                  | 0.21      | 4053 | 83.6 | 91.3 | 98.2 | 1792 | 84.6 | 91.5 | 98.6 | (4)       |     | 2258 | 83.2 | 91.0 | 97.8 | (4)       |
| MCH   | pg                  | 0.11      | 4077 | 27.5 | 30.6 | 33.2 | 1801 | 28.3 | 30.9 | 33.4 | (4)       |     | 2277 | 26.9 | 30.3 | 32.9 | (4)       |
| MCHC  | %                   | 0.19      | 4021 | 31.7 | 33.5 | 35.3 | 1773 | 32.0 | 33.8 | 35.4 | (4)       |     | 2248 | 31.5 | 33.3 | 35.0 | (4)       |
| PLT   | 10 <sup>3</sup> /μL | 0.18      | 3977 | 158  | 236  | 348  | 1762 | 157  | 231  | 346  | (4)       |     | 2219 | 160  | 241  | 353  | (4)       |
| TP    | g/dL                | 0.02      | 5188 | 6.6  | 7.3  | 8.1  | 2286 | 6.6  | 7.3  | 8.1  | (1)       |     | 2901 | 6.6  | 7.3  | 8.1  | (1)       |
| Alb   | g/dL                | 0.19      | 5232 | 4.1  | 4.6  | 5.1  | 2311 | 4.2  | 4.7  | 5.2  | (1)       |     | 2921 | 4.0  | 4.5  | 5.1  | (1)       |
| Glb   | g/dL                | 0.08      | 5235 | 2.2  | 2.8  | 3.4  | 2303 | 2.1  | 2.7  | 3.3  | (1)       |     | 2933 | 2.2  | 2.8  | 3.5  | (1)       |
| A/G   |                     | 0.41      | 5404 | 1.32 | 1.71 | 2.23 | 2373 | 1.38 | 1.79 | 2.31 | (1)       |     | 3028 | 1.30 | 1.65 | 2.13 | (1)       |
| UN    | mg/dL               | 0.35      | 5179 | 8    | 12   | 20   | 2275 | 9    | 13   | 21   | (1)       |     | 2878 | 8    | 12   | 19   | (1)       |
| CRE   | mg/dL               | 1.62      | 5188 | 0.49 | 0.70 | 1.08 | 2281 | 0.65 | 0.84 | 1.07 | (1)       |     | 2899 | 0.46 | 0.62 | 0.79 | (1)       |
| UA    | mg/dL               | 1.25      | 3442 | 2.8  | 4.6  | 7.8  | 1479 | 3.7  | 5.8  | 7.8  | (2)       |     | 1962 | 2.6  | 4.0  | 5.5  | (2)       |
| Na    | mmol/L              | 0.44      | 5019 | 138  | 141  | 145  | 2225 | 138  | 142  | 146  | (1)       |     | 2788 | 137  | 141  | 145  | (1)       |
| K     | mmol/L              | 0.24      | 5178 | 3.6  | 4.1  | 4.8  | 2284 | 3.7  | 4.2  | 4.8  | (1)       |     | 2895 | 3.6  | 4.1  | 4.7  | (1)       |
| Cl    | mmol/L              | 0.18      | 5001 | 101  | 104  | 108  | 2174 | 100  | 104  | 108  | (1)       |     | 2827 | 101  | 105  | 108  | (1)       |
| Ca    | mg/dL               | 0.32      | 4923 | 8.8  | 9.4  | 10.1 | 2138 | 8.9  | 9.5  | 10.1 | (1)       |     | 2784 | 8.7  | 9.3  | 10.0 | (1)       |
| IP    | mg/dL               | 0.36      | 5188 | 2.7  | 3.7  | 4.6  | 2285 | 2.6  | 3.5  | 4.5  | (1)       |     | 2901 | 2.9  | 3.8  | 4.7  | (1)       |
| Glu   | mg/dL               | 0.35      | 2972 | 73   | 91   | 109  | 1206 | 75   | 93   | 113  | (1)       |     | 1769 | 71   | 89   | 105  | (1)       |
| TG    | mg/dL               | 0.61      | 3142 | 33   | 65   | 172  | 1312 | 40   | 83   | 234  | (2)       | all | 1855 | 30   | 57   | 117  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1072 | 30   | 55   | 113  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 801  | 37   | 69   | 159  |           |
| TC    | mg/dL               | 0.00      | 3397 | 142  | 189  | 248  | 1451 | 140  | 191  | 250  | (2)       | all | 1946 | 143  | 188  | 246  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1142 | 137  | 182  | 242  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 868  | 161  | 212  | 276  |           |
| HDL-C | mg/dL               | 0.63      | 5152 | 41   | 65   | 100  | 2262 | 38   | 58   | 90   | (1)       |     | 2885 | 48   | 71   | 103  | (1)       |
| LDL-C | mg/dL               | 0.24      | 3068 | 65   | 106  | 163  | 1344 | 70   | 112  | 172  | (2)       | all | 1723 | 63   | 101  | 151  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1055 | 62   | 98   | 149  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 806  | 73   | 122  | 178  |           |
| TB    | mg/dL               | 0.16      | 3329 | 0.4  | 0.8  | 1.5  | 1413 | 0.4  | 0.8  | 1.6  | (1)       |     | 1916 | 0.4  | 0.7  | 1.4  | (1)       |
| AST   | U/L                 | 0.36      | 5229 | 13   | 20   | 30   | 2307 | 14   | 21   | 32   | (1)       | all | 2927 | 13   | 19   | 28   | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 2057 | 12   | 18   | 26   |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 900  | 14   | 20   | 31   |           |
| ALT   | U/L                 | 0.69      | 3432 | 8    | 15   | 36   | 1477 | 10   | 19   | 42   | (2)       | all | 1950 | 7    | 13   | 23   | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1147 | 7    | 13   | 24   |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 855  | 9    | 16   | 32   |           |
| LDH   | U/L                 | 0.09      | 5217 | 124  | 165  | 222  | 2304 | 127  | 168  | 225  | (1)       | all | 2910 | 123  | 163  | 220  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 2039 | 122  | 158  | 208  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 881  | 137  | 178  | 240  |           |
| ALP   | U/L                 | 0.46      | 5095 | 106  | 189  | 322  | 2270 | 124  | 209  | 346  | (1)       | all | 2829 | 105  | 172  | 304  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1118 | 100  | 164  | 266  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 869  | 114  | 202  | 352  |           |
| γ-GT  | U/L                 | 0.77      | 3400 | 9    | 19   | 47   | 1453 | 13   | 25   | 64   | (2)       | all | 1956 | 9    | 16   | 32   | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1107 | 9    | 16   | 34   |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 849  | 10   | 19   | 53   |           |
| ChE   | U/L                 | 0.65      | 3099 | 208  | 311  | 469  | 1355 | 240  | 349  | 486  | (1)       | all | 1741 | 201  | 286  | 421  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 1217 | 200  | 278  | 400  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 525  | 211  | 312  | 463  |           |
| AMY   | U/L                 | 0.15      | 5132 | 44   | 77   | 132  | 2269 | 42   | 75   | 128  | (1)       |     | 2870 | 47   | 79   | 138  | (1)       |
| CK    | U/L                 | 0.77      | 5197 | 45   | 90   | 216  | 2292 | 59   | 113  | 248  | (1)       | all | 2900 | 41   | 76   | 153  | (1)       |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 前   | 2023 | 40   | 73   | 138  |           |
|       |                     |           |      |      |      |      |      |      |      |      |           | 後   | 890  | 44   | 85   | 188  |           |
| CRP   | mg/dL               | 0.19      | 3212 | 0.00 | 0.03 | 0.14 | 1376 | 0.00 | 0.04 | 0.16 | (2)       |     | 1838 | 0.00 | 0.02 | 0.14 | (2)       |
| Fe    | μg / dL             | 0.31      | 4001 | 40   | 97   | 188  | 1832 | 51   | 103  | 190  | (3)       |     | 2173 | 33   | 91   | 179  | (3)       |
| IgG   | mg/dL               | 0.27      | 4881 | 861  | 1245 | 1747 | 2115 | 839  | 1197 | 1678 | (1)       |     | 2756 | 906  | 1283 | 1793 | (1)       |
| IgA   | mg/dL               | 0.15      | 4835 | 93   | 208  | 393  | 2083 | 98   | 219  | 414  | (1)       |     | 2745 | 91   | 199  | 371  | (1)       |
| IgM   | mg/dL               | 0.71      | 4816 | 36   | 106  | 245  | 2094 | 33   | 81   | 183  | (1)       |     | 2725 | 50   | 128  | 269  | (1)       |
| C3    | mg/dL               | 0.19      | 2363 | 73   | 99   | 138  | 1082 | 74   | 103  | 140  | (1)       |     | 1280 | 72   | 97   | 135  | (1)       |
| C4    | mg/dL               | 0.19      | 2351 | 11   | 19   | 31   | 1079 | 12   | 20   | 32   | (1)       |     | 1272 | 11   | 18   | 30   | (1)       |
| HbA1c | %                   | 0.08      | 2534 | 4.9  | 5.4  | 6.0  | 1078 | 5.0  | 5.5  | 6.1  | (1)       |     | 1454 | 4.9  | 5.4  | 6.0  | (1)       |

設定基準 (1) 生化学の除外 a 基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (2) BMI ≥ 26、飲酒量 ≥ 25 g を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (3) MCV ≤ 85 未満を除外、かつ生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

設定基準 (4) 血球項目内相互除外 + 生化学の除外基準項目の異常値数 1 つ以内

生化学除外基準項目：Alb, Glb, UA, TG, TC, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, LD, γ-GT, CK, CRP

共用基準範囲

n：計算に利用されたデータ数  
男女別指数 ≥ 0.5 で男女別の  
共用基準範囲を設定



正規変換後に  $\text{mean} \pm 2.57\text{SD}$  (分布の両端 1%) の切断を行うため、NP 法とは異なりそれらの影響を受けにくいことが示された<sup>5)</sup>。また、2016 年の 12 カ国のデータに基づく中間解析では、P 法の適用で求まる分布型を表わす、べき乗値が国によらず、検査項目毎にほぼ一定であることから、P 法の信頼性が示された<sup>9)</sup>。さらに、上記検査項目に対し、LAVE 法の適用の必要性が確認された。一方、調和化プロトコルの採用と、共通パネル血清の比較測定による厳密な基準値の国際比較により、多くの検査で大きな国間差が示され、“世界共通”の基準範囲設定が可能な検査は限られることが示された。しかし最終的な判断は、残る 8 カ国のデータが出揃う 2018 年末以降になる。なお、設定に必要なデータ数については、米国でサブ解析が行われ、総数 250 以下では、基準範囲の精度が悪く、特に NP 法でその傾向が強いことが示された<sup>10)</sup>。

国際規模調査のもう一つの大きな成果は、検査値への性差、年齢差、喫煙の影響はほぼ国によらず一定であるが、唯一肥満度 (BMI) の影響が、国によって大きく異なることである。日本人は BMI が少しでも変化すると、HDL- コレステロール (HDL-C)、ALT、 $\gamma$ -GT、中性脂肪 (TG) は明瞭に変化するが、アラブ人や黒人ではあまり影響を受けないことが示され興味深い<sup>11)</sup>。

## G. 日本の共用基準範囲

アジア太平洋臨床生化学会は 2009 年 IFCC の C-RIDL と共同で、東・東南アジア 7 カ国 64 施設の協力を得て、共有基準範囲設定調査を実施した。主要 72 検査項目を対象に、全ての血清試料を日本で一括測定した<sup>12)</sup>。また、標準化対応検査は全て基準測定操作法の測定値に校正した。その結果、22 項目で明瞭な国間差を認めたが、日本国内ではどの検査にも地域差を認めなかった。また日本臨床衛生検査技師会では、臨床検査の標準化が達成されたことを前提に、全国 105 の基幹臨床検査室で健常者を募り基準範囲の設定を行った<sup>13)</sup>。除外基準として、両調査ともに、14 日以内の入院歴、BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 、飲酒量  $\geq 75 \text{ g}$  エタノール換算 / 日、喫煙  $> 20$  本 / 日の緩い条件としたが、慢性疾患に対する定期服薬がないことを絶対条件とした。また福岡 5 病院会は 1995 年に共通基準範囲を設定し、2004 年に標準化達成のため 10 年目の検証を行っていた<sup>14)</sup>。そこで 2011 年、日本臨床化学会 (JSCC) に共用基準範囲設定委員会が発足し、2012 年に 3 調査結果を統合、年齢調整後に総計 6,450 例の基準個体のデータに、LAVE 法を適用 (他の検査の異常値が 1 つ以内である個体に限定) し、生化学検査・末梢血検査の計 40 項目の基準範囲が P 法により設定された<sup>15)16)</sup>。その結果を表 1 に記す。この基準範囲は、ほぼ全国的に標準化が達成された検査項目を対象としており、外部精度管理調査で標準化に確認

ができておれば、全国の病院で広く利用できる共用基準範囲である。

一方、JSCC のプロジェクトとは別に、日本人間ドック学会 (JSND) では、検査の標準化が達成されたことを前提に、全国 188 カ所の健診施設から、統一形式で収集した健診検査データ 150 万件を利用し、いわゆるデータマイニング法により基準範囲を設定した<sup>17)</sup>。ここで、健常の基準には、定期的な服薬治療を受けておらず、重篤な既往歴がなく、BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ 、収縮期血圧 130 mmHg 未満、拡張期血圧 85 mmHg 未満、飲酒量 酒一合 / 日未満、喫煙しないという厳しい条件 (A 基準) を置いた。さらに LAVE 法を最も厳しい基準で適用し、主要 9 検査項目 (アルブミン、尿酸、血糖、TG、HDL-C、LDL- コレステロール (LDL-C)、AST、ALT、 $\gamma$ -GT) に、当該項目以外で一つでも異常値があればその人を除外した (A 基準該当者の 45% を除外)。この厳選された健常者 (“fully normal” individuals) のデータから、生化学検査・末梢血検査計 20 項目の基準範囲が P 法により設定された。

二つのプロジェクトのアプローチ (一次調査 vs 健診結果の 2 次利用) は異なるが、得られた基準範囲には、結果的に大差がないことが判明した。このことから、対象者の選別を少し緩い条件で行っても、LAVE 法の適用で関連検査値に異常がないことを保証すれば、妥当な基準範囲が得られると考えられる。

## 臨床判断値 clinical decision limits

臨床判断値は、臨床検査値を用いて、特定の病態に関して、その診断・予防や治療・予後について判定を行う際の基準となる値である。臨床的意義と値の設定法から、診断閾値 (カットオフ値)、治療閾値、予防医学的閾値の 3 つに大別される。

### A. 診断閾値 diagnostic threshold (カットオフ cutoff value)

診断閾値は、特定の疾患や病態があると診断する検査の限界値で、その疾患に特異性が高い検査に対して設定される。カットオフ値とも呼ばれる。通常、症例対照研究により、疾患・非疾患群の検査値の分布を調べ、最適な位置に設定される。

診断閾値が重要となる代表的な検査項目は、前立腺癌に対する PSA、肝癌に対する AFP、パセドウ病に対する抗 TSH レセプター抗体などである (図 3)。

### B. 治療閾値 therapeutic threshold

治療閾値は、緊急検査等において、治療介入の必要性を示す限界値である。長期の臨床医学の経験則や症例集積研究で定まる。治療閾値の代表例は、腎不全に対し透析を施行すべきクレアチニン値、補正すべきカリウム値

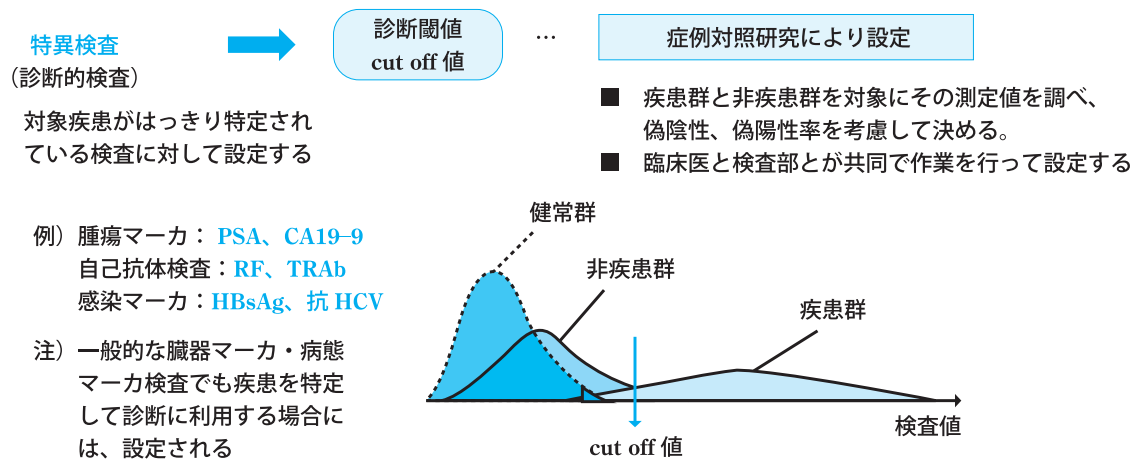


図3 診断閾値の概念と設定法

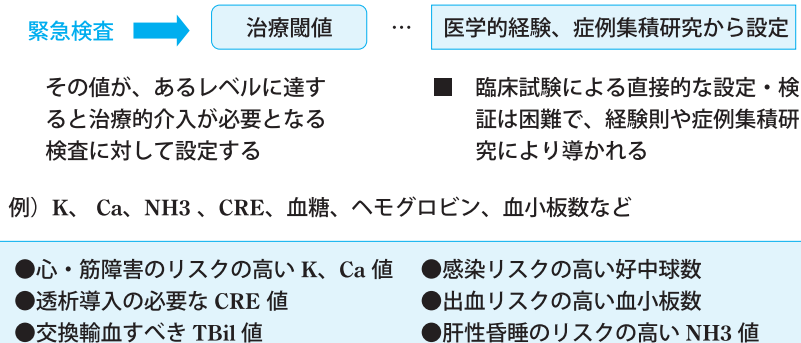


図4 治療閾値の概念と設定例

やカルシウム値などである (図4)。

### C. 予防医学閾値 prophylactic threshold

特定の疾患の発症リスクが高いと予測され、予防医学の見地から一定の対応が必要とみなす判定値である。コホート研究の結果に基づき、検査値レベルと発症率の関係から、当該疾患の専門家の合意（コンセンサス）により設定される。

予防医学的閾値の代表例は、代謝症候群を対象とした特定健診の血糖、LDL-C、中性脂肪の検査値に対する判定値である。健診基準値とも呼ばれ、後述のごとく基準範囲と混同されることが多い (図5)。

## 基準範囲と臨床判断値の比較 (表2)

### A. 設定のための研究デザイン

基準範囲は、健常者に生理的に認められ、その値がさまざまな病態で変化する体液成分の検査に対して設定される。化学スクリーニング検査、末梢血検査など、大多数の検査がその対象となる。その設定では、健常者から明らかな病気を有する者（慢性・急性疾患で治療中）や生活習慣や身体計測値に極端な偏りを有するものを除外す

る形で基準個体を選別する。そして、その測定値の分布から基準範囲を導く。この研究デザインは、実地調査 field survey (対象集団から偏り無く標本抽出してその特性を分析する横断的研究) に該当する。基準範囲の設定は、臨床検査部門の重要な役割である。

三つの臨床判断値の設定に関わる研究デザインを整理すると次のようになる。

診断閾値（カットオフ値）は、特異検査に対し、症例対照研究により設定する。すなわち疾患の有無を絶対的な基準（gold standard）で区別して集めた疾患群と非疾患群について、検査値の分布を比較し、カットオフ値を段階的に変化させて、偽陽性率・偽陰性率を調べ、両者が最適となる位置に設定する<sup>18)</sup>。通常、臨床医と検査部の協同作業で設定する。

治療閾値は、倫理的観点から臨床研究では決められず、長期の臨床医学の経験則で定まり、医学の常識となっていることが多い。従って、研究デザインは症例集積研究ということになる。

予防医学閾値は、生活習慣病などの頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定され、これには特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査

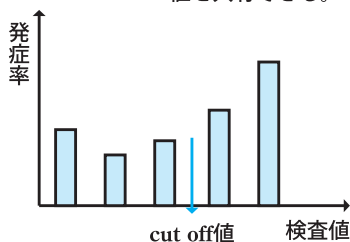
発症予測検査

予防医学的閾値

コホート研究から設定

生活習慣病など、頻度の多い疾患  
のリスク因子と見なされる検査に  
対して設定される

例) 特定健診に含まれるALT  
γ-GT、HDL-C、LDL-C、TG、等



- 特定の疾患を将来起こしうる集団  
を経時的に観察し、検査値のレベ  
ルと発症率の関連を調査して設定
- 予防医学のポリシーが合致し、測  
定値が標準化されていれば、設定  
値を共有できる。

図 5 予防医学閾値の概念と設定法

表 2 基準範囲と臨床判断値の比較

|                    | 基準範囲   | 臨床判断値  |   |  |
|--------------------|--|--|---|--|
|                    |  | 診断閾値<br>(カットオフ値)   | 治療閾値  | 予防医学閾値<br>(健診基準値)  |
| 概 念                | 検査を判読する際の目安となる、健常者の測定値の分布幅。  | 特定の疾患群と非疾患群とを判別するための、検査の最適なカットオフ値。“最適”の目安は、検査実施のポリシー(有病率、偽陽性・偽陰性率のコストに依存)により変わる。   | 医学的な介入を必要とする検査の閾値。  | 疫学調査研究から将来の発症が予測され、予防医学的な見地から一定の対応が求められる検査の閾値。                               |
| 設定値の一般性<br>(対象疾患)  | 設定値は特定の疾患の識別を前提としたものではなく、一般性を持つ。   | 設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。   | 検査値がそのレベルにあること自体が要介入病態であり、原疾患に依存しないという意味で一般性を持つ。  | 設定値は、特定された疾患に対してのみ有効である。   |
| 対象検査               | 健常者に生理的に認められ、その値が様々な病態で変化する検査(一般検査)に対して設定される。<br>なお、ホルモン検査は、対象疾患が限定される場合もあるが、生理的に認められるので、基準範囲が設定される。 | 検査が対象とする、病態がはっきり特定されており、それに対する特異的な検査(疾患特異検査)の場合に設定する。例えば、健常者では微量しか検出できない、腫瘍マーカー、自己抗体検査、感染マーカーなど。<br>ただし、一般的な臓器マーカーや病態マーカー検査でも、検査対象の疾患群を特定すれば設定できる。 | その値が、あるレベルに達すると治療的介入が必要となる検査。緊急検査の多くでその設定が必要となる。例えば、カルシウム、NH <sub>3</sub> 、血糖、ヘモグロビン、血小板数など | 生活習慣病など、頻度の多い疾患のリスク因子と見なされる検査に対して設定される。例えば、ALT、γ-GT、LDL-C、コレステロール、中性脂肪、尿酸など。 |
| 設定対象集団<br>(研究デザイン) | 健常者から一定の除外基準を設けて選別した基準個体(実地調査 field survey)  | 特定の病態の有無を絶対的な基準(gold standard)で区別して集めた疾患群と非疾患群(症例対照研究)   | なし。倫理的な観点から、臨床研究による直接的な設定・検証は困難で事例報告から判断。(症例集積研究)   | 特定の疾患を将来起こしうる集団を経時的に観察し、検査値のレベルと発症率の関連を調査(コホート研究)                            |
| 算出法                | 基準個体の測定値の95%信頼区間(測定値を正規分布に変換後、平均値±1.96標準偏差を求め、その上下限値を逆変換して決定)  | 検査の感度・特異度、疾患群の有病率、偽陽性・偽陰性コストを考慮して設定  | 医学的経験則(多数の臨床事例から要介入と判断される検査の閾値を専門家が経験的に設定)  | 検査値のレベルで層別化して求めた相対リスクから、専門家のコンセンサスで決定  |
| 設定値の共用性            | 測定値の標準化により設定値を共有できる。標準化されていない場合も、共通試料を比較測定し、回帰直線による変換を行えば、値の伝達は可能である。                                | 設定値は、検査を利用する、施設の患者特性・ポリシーによって変化するため、そのまま共用できるとは限らない  | 測定値の標準化により設定値を共用できる   | 予防医学のポリシーが合致し、測定値が標準化されておれば、設定値を共有できる。                                       |



値のレベルと発症率の関連を調査する必要がある。従って、研究デザインはコホート研究の形をとる。その研究は当該領域の臨床医や疫学研究者により実施され、検査側の直接的な関与はない。

## B. 設定値の対象疾患

基準範囲は、診断の目安として利用され、特定の疾患の識別を前提としたものではない。このため、設定値は一般性を持つ。一方、臨床判断値の中の診断閾値と予防医学閾値は、設定対象とした疾患に対して有効であるが、他の疾患では別の閾値が必要となり一般性を持たない。しかし、治療閾値は、検査値がそのレベルにあること自体が要介入の病態であり、設定値は原疾患に依存せず一般性を持つ。

## C. 設定値の共用性

基準範囲は、測定値が標準化され、基準値に地域差がなければ共用可能である。

臨床判断値のうち、診断閾値は、検査を利用する状況（対象疾患の有病率、偽陰性・偽陽性のコスト）によって変化する<sup>18)</sup>。専門外来では有病率が高いので、偽陰性が減るように閾値を低めに設定、逆に有病率の低い健診では、偽陽性が多くなり過ぎないように、高めに設定する。よって、診断閾値は共用できるとは限らない。また、特異検査の多くは検査が標準化されておらず、測定法が変われば設定値を共用できない。

治療閾値と予防医学閾値は、測定値が標準化されておれば共用できる。實際上、対象検査の多くは測定値が標準化されている。

## 基準範囲と臨床判断値の相違点と利用上の注意

基準範囲と混同されやすいのは臨床判断値のうち予防医学閾値である。

實際上、臨床の現場では、検査部で設定した基準範囲の下限値または上限値が臨床判断値と合致していないと、疑問を投げられるケースが多い。しかし、診断の目安としての基準範囲と、将来、特定の病気が起こるかどうかの目安とする予測医学閾値とは設定手順や用途が大きく異なることは上述の通りである。以下、混同を避けるべく、両者の相違点を整理すると次のようになる。

### 1) 臨床判断値では、検査の変動要因は考慮されていない

臨床判断値（予防医学閾値）は、その適用対象となる疾患の専門医が、臨床経験と疫学研究の結果に基づき、互いのコンセンサスとして決められる。よって、その値は信頼性が高く、状況によらず一律に適用すべきと考えがちである。ただ、検査値には明瞭な年齢差や性差が存在する。したがって、臨床判断値の意味が年齢・性でどのように異なるかが重要となるが、臨床指針では考慮されていない。この点は、[図 6](#)の性別年齢変化図<sup>16)</sup>に臨

床判断値（水平破線）を記したので、確認されたい。また、食事・体位・ストレスなど採血前変動要因の制御法が明確に示されていない点にも注意が必要である。

### 2) 基準範囲の利用ではその設定条件を理解する

一方、基準範囲の設定では、対象となる基準個体の選定条件と採血条件が明示されるようになったので、それを理解すれば基準範囲をよりの確に利用できる。

最近では LAVE 法の適用で、関連検査値に異常がないことを保証することで、基準個体の絞り込みがよりの確に行われている。このため、基準範囲の“健常”の目安としての信頼性が高まったといえる。もちろん、潜在病態を完全には除外できているわけではないが、基準範囲は、ほぼ妥当な健常者が示す値（基準値）の標準的な範囲を示していると解釈できる。また少なくとも、年齢・性別の基準値のプロフィールが明確に示されるようになった（[図 6](#)）。従って、臨床判断値と同様、基準範囲の利用においても、そのプロフィールに照らした判読が重要となる。

### 3) 臨床判断値を超えるが基準範囲内の値の解釈

常に問題になるのは、臨床判断値を超えるが、基準範囲内のグレーゾーンの値の解釈である。基準範囲の設定は、当然可能な限り健常者として相応しい個体に絞り込まれ、適切な条件下の測定値（基準値）で行われている。しかし、個々の検査結果を基準範囲に照らして解釈する場合には、①年齢・性の確認、②採血条件が適切であったかどうか、③関連所見（健康特性、関連検査値）がどうか、などが重要となる。

よって、臨床判断値が存在し、検査結果がグレーゾーンにある場合、特に関連の健康特性や検査所見が重要であり、それらを考慮して総合的に解釈する必要がある。

### 4) 臨床判断値があれば基準範囲は不要か？

代謝関連検査などで、臨床判断値が臨床のガイドラインに記されておれば、基準範囲の設定は不要と考えがちである。例えば、LDL-C の臨床判断値は、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>19)</sup>では、140 mg/dL となっており、それを基準範囲上限値として表記するケースが多い。しかし、LDL-C は動脈硬化とは無関係に、胆道閉塞、ネフローゼ、甲状腺機能低下症などでも上昇し、この場合 140 mg/dL を目安にそれらの病態を診断するよりも、基準範囲上限値を用いる方が理にかなっている。また、臨床判断値とは反対側の基準範囲下限値も臨床的には重要で、LDL-C の場合、栄養不良や甲状腺機能亢進症において低下する状態を診断するのに必要となる。従って、たとえ臨床判断値が設定されていても、基準範囲は、さまざまな病態において検査値を解釈する目安となるので、その設定は不可欠である。

もう一つ重要な観点は、臨床判断値が性差を考慮していないことに起因する問題である。TG の臨床判断値



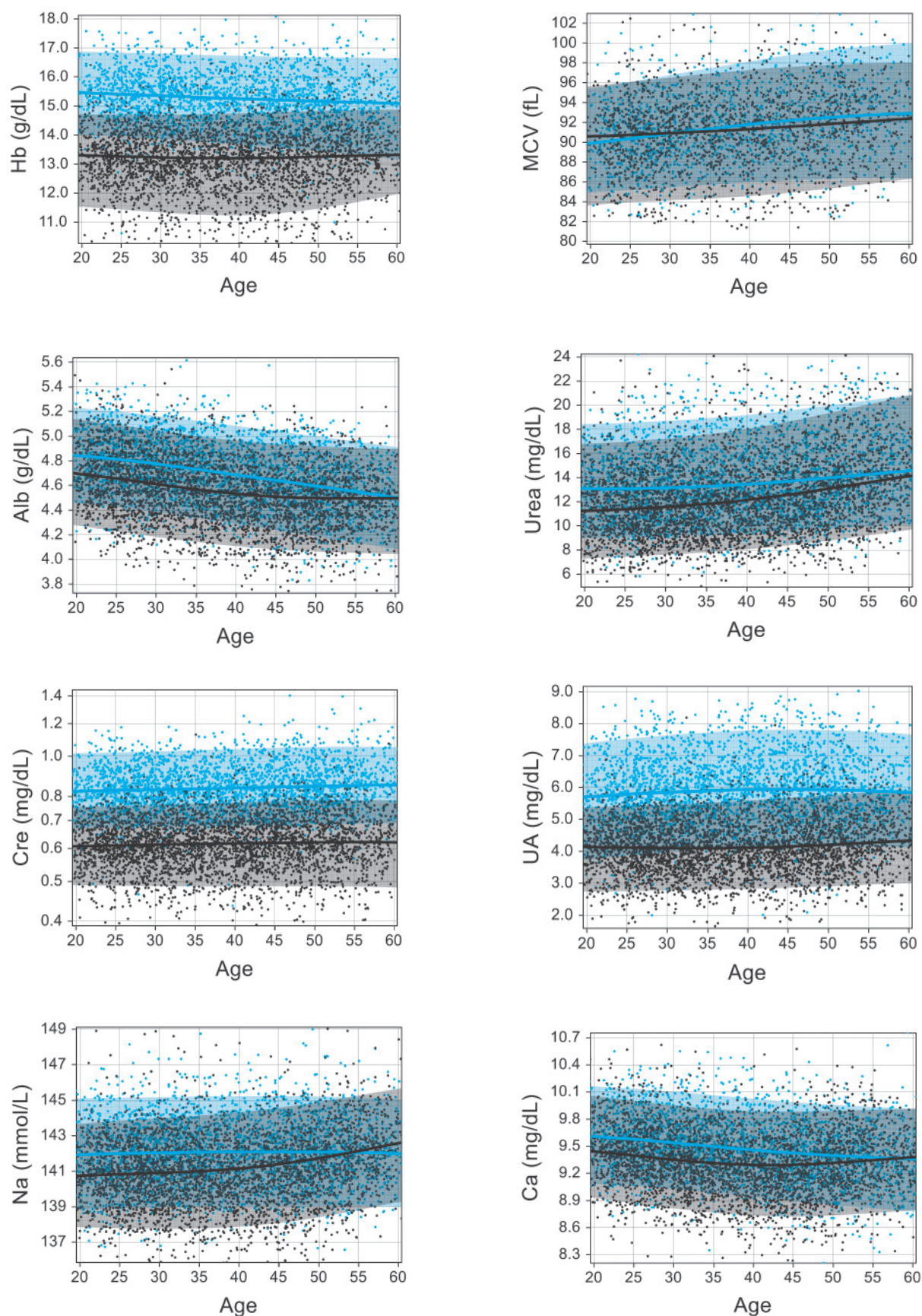
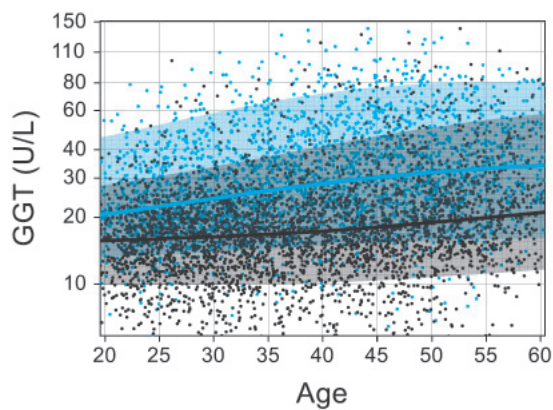
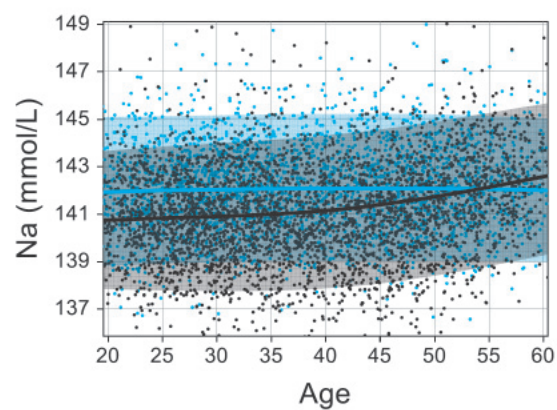
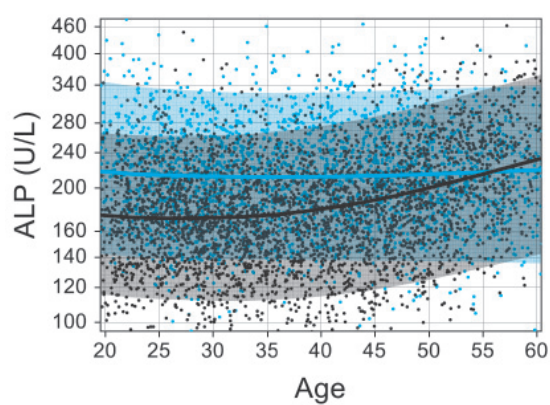
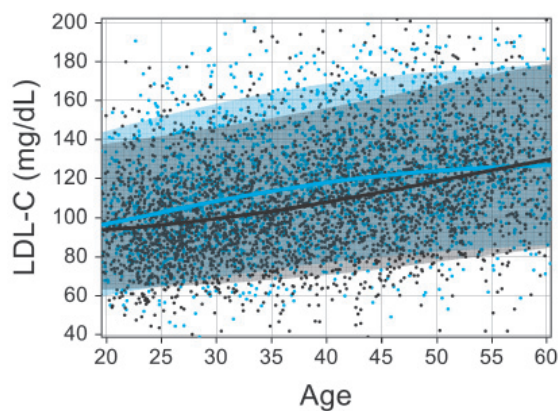
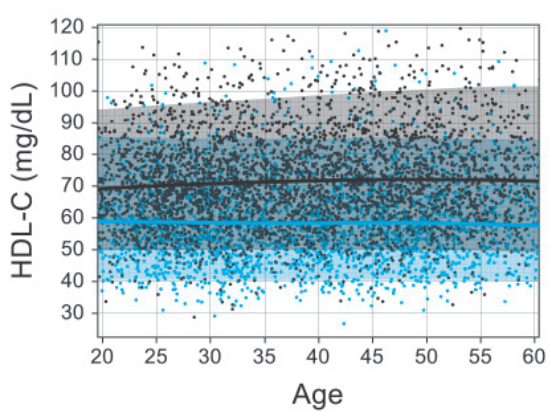
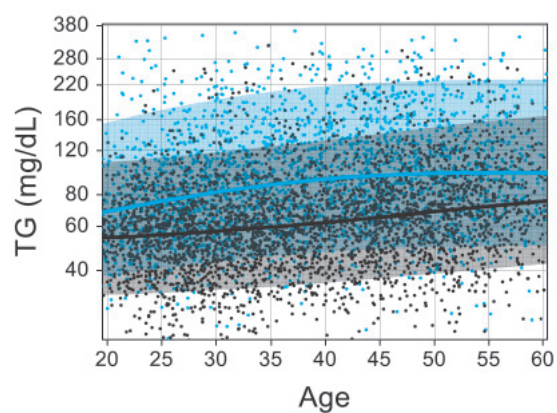
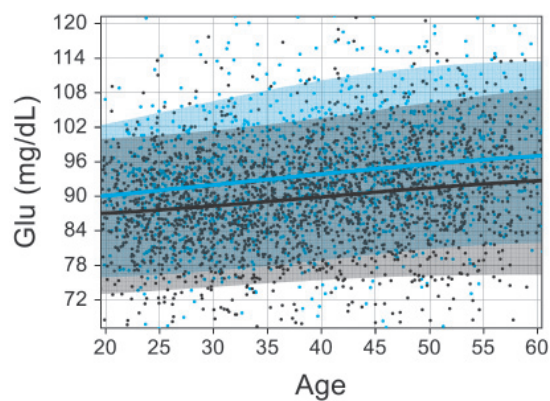
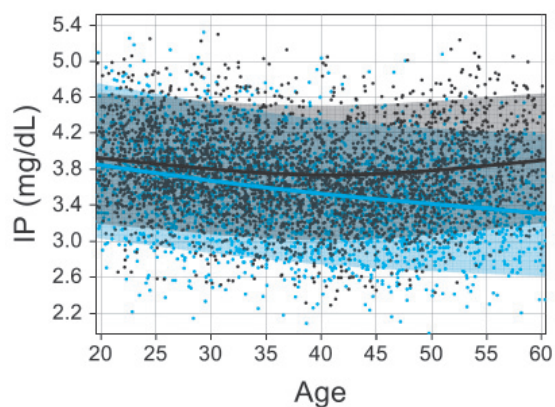


図6 基準値の性別・年齢変化

JSCCの共用基準範囲プロジェクトで得られたデータを男女別に、年齢と検査値の関係を、主要な16検査項目についてプロットした(男性:青、女性:黒)。この際、主要な検査値に異常のある個体を除外したため、実打点数は元の6,350点から約15%減少している。各図中に、移動平均平滑加法で求めた各年齢の男女の中央値をそれぞれ青・黒の実線で、中央90%の領域を青・灰色の背景色で記した。また、Glu、TG、LDL-C、HDL-Cについては、臨床判断値を黒の水平線(破線)で記した。





は 150 mg/dL で、それは女性の共用基準範囲上限値 117 mg/dL より高い、また UA の臨床判断値の 7.0 mg/dL も、女性の基準範囲上限値 5.5 mg/dL より遙かに高い。このため、性差を無視して臨床判断値を一律“基準範囲”としてしまうと、女性では、基準範囲からの偏位を見逃すことになるので注意が必要である。

## おわりに

基準範囲と臨床判断値（予防医学閾値）の混同は、日本に限らず世界中で起こっている。その理由は、臨床判断値は“正常値”であり、健康であるために満たすべき値という固定観念が、特に臨床家の間で根強いためである。實際上、臨床判断値が設定されている検査については、基準範囲ではなくその“正常値”を示すべきと考え向きの多い。残念ながら、CLSI の基準範囲設定ガイドライン<sup>1)</sup>では、そうするように推奨している。このような理由から、臨床判断値で基準範囲を置き換えていない日本の共用基準範囲の採用を躊躇する医療機関や検査センターが多い。しかし、臨床判断値にこだわる場合、その検査の基準範囲だけを置き換えれば良いのだが、むしろ共用基準範囲を採用しない弊害は、現行の基準範囲が自施設で厳密に設定しておらず、幾つかの検査で偏位しているために診療に支障をきたしている点である<sup>20)</sup>。従って、標準化が達成されているに関わらず、共用基準範囲の採用を躊躇している施設は、ぜひ、現行の基準範囲が共用基準範囲のそれとずれていないことを確認し、仮にずれを認める場合、その項目だけでも共用基準範囲を採用するのが妥当と思われる。

## 参考文献

- 1) CLSI C28-A3: Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition — Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- 2) Ichihara K, Kawai T: Determination of reference intervals for 13 plasma proteins based on IFCC international reference preparation (CRM470) and NCCLS proposed guideline (C28-P1992): trial to select reference individuals by results of screening tests and application of maximal likelihood method. J Clin Lab Anal 1996;10:110-7
- 3) 市原清志. 潜在基準値法による日常検査情報の活用. 臨床検査 2005; 49: 1471-85)
- 4) Ichihara K, Boyd J. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 1537-1551\*\*
- 5) Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. Clin Chim Acta 2014; 432: 108-18,.
- 6) 市原清志, 河口勝憲. エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル, 日本教育研究センター, 2011
- 7) Shimizu Y, Ichihara K, Kouguchi K. Time required for resetting postural effects on serum constituents in healthy individuals. Clin Chim Acta 2017; 472: 131-5.
- 8) Ozarda Y, Ichihara K, Barth J, Klee G. Protocol and standard operating procedures for common use in the worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1027-40 \*\*
- 9) Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. Clin Chim Acta 2017; 467: 70-82 \*\*
- 10) Klee G, Ichihara K, Ozarda Y, et al. Reference intervals: comparison of calculation methods and evaluation of procedures for merging reference measurements from two US medical centers. Am J Clin Path 2018; 150: 545-54.
- 11) Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. Clin Chim Acta 2017; 467: 83-97 \*\*
- 12) Ichihara K, Ceriotti F, TamTH, et al. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (1) strategy and major results of standardized analytes. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1429-42 \*\*
- 13) Yamamoto Y, Hosogaya S, et al. Nationwide multicenter study aimed at the establishment of common reference intervals for standardized clinical laboratory tests in Japan. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1663-72.
- 14) Kinoshita S, Toyofuku M, Hamasaki N, et al., Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka Prefecture: A Japanese Perspective. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 256-26.
- 15) 日本臨床検査標準化協議会基準範囲共用化委員会. 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲案—解説と利用の手引き—  
[http://www.miyazaki-mt.or.jp/JCCLS/public\\_comment\\_201405.pdf](http://www.miyazaki-mt.or.jp/JCCLS/public_comment_201405.pdf) (Access: 2018/03/08)
- 16) Ichihara K, Yamamoto Y, Hotta T, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. Ann Clin Biochem 2016; 53: 347-56.
- 17) Yamakado M, Ichihara K, Matsumoto Y, et al. Derivation of gender and age-specific reference intervals from fully

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

normal Japanese individuals and the implications for health screening. Clin Chim Acta 2015; 446: 105-14.

- 18) 市原清志 : エンザイムイムノアッセイにおける基準範囲ならびにカットオフ値の設定とその問題点 . 日本臨床 1995; 53: 2220-30.
- 19) 山下静也 . 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版の改訂ポイント . <https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/>

EMS/Conditions/eMR/products/praluent/downloads/ALI\_17\_06\_1451.pdf (Access: 2018/03/08)

- 20) 市原清志 . 臨床判断値の概念・用途、基準範囲との相違点 . 臨床病理 2018; 66: 884-90.

\*\* IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) document.





のように診断目的とする病態を有する集団と、有さない集団での検査結果の集計から得られるリサーチエビデンスである。

検査の診断特性は感度と特異度という2つの指標として求める<sup>1)</sup>。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと（偽陰性）が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。

結果が数値で得られる定量的検査では、陽性判定基準（カットオフ値）によって感度・特異度は変動するので、カットオフ値を変えて感度、特異度がどう変化するかをプロットしたROC曲線が検査の診断特性を示す。

感度と特異度は同時に高いことが望ましいが、両者は損益の関係にあり、どちらかが高くなるようなカットオフ値を設定すれば、他方が低下する。このため、両者を組み合わせて同時に評価するのが望ましい。この指標として用いられるのが尤度比（Likelihood ratio; LR）である。尤度比は「有疾患群である結果をとる確率と無疾患群で同じ検査結果をとる確率の比」として定義される。定性検査では検査陽性の場合の尤度比（陽性尤度比LR+）は感度／（1－特異度）で、検査陰性の場合の尤度比（陰性尤度比LR－）は（1－感度）／特異度となる。

定量的な検査では、理論上、尤度比は測定値におけるROC曲線の接線の傾き（ $\tan \theta$ ）となるが、現実的には測定値を複数の層に分け、層毎の尤度比を算出する<sup>2)</sup>。表1に層別尤度比の具体例を示した<sup>3)</sup>。尤度比は目的疾患に対する鑑別能がない検査では1となり、数値が大きいか0に近いほど鑑別能力が優れている（検査の切れ味がよい）ことを示す。

Step 2. 検査結果の的中率の特性を知る

臨床の間では、検査結果が陽性なら目的疾患である可能性はどの程度か、陰性なら疾患は否定できるか、という点が重要である。これは図1で検査陽性者、陰性者をそれぞれ縦方向に集計した指標で、的中率と呼ばれる。

的中率が感度・特異度と異なるのは、対象に占める有

表1 層別尤度比の例—鉄欠乏性貧血における血清フェリチン濃度の診断特性（文献3）を一部改変）

| 血清フェリチン値<br>(ng/mL) | 鉄欠乏性貧血      |              | 層別尤度比 |
|---------------------|-------------|--------------|-------|
|                     | あり          | なし           |       |
| < 15                | 474 (58.6%) | 20 (1.1%)    | 51.9  |
| 15～25               | 117 (14.5%) | 29 (1.6%)    | 8.83  |
| 25～35               | 58 (7.2%)   | 50 (2.8%)    | 2.54  |
| 35～45               | 36 (4.4%)   | 43 (2.4%)    | 1.83  |
| 45～100              | 76 (9.3%)   | 308 (17.4%)  | 0.53  |
| ≥ 100               | 48 (5.9%)   | 1320 (74.7%) | 0.08  |
| 計                   | 809人(100%)  | 1770人(100%)  |       |

疾患者の割合（有病率）によりその値が大きく変動する点である。図2に検査陽性の場合の的中率の有病率による変化を示した。

このように、的中率は有病率により大きく異なるが、図2で注目すべき点は、有病率が低くなると陽性的中率は著しく低下することである。この偽陽性の増加はまれな病態に対するスクリーニングや検診で問題となる。また、検査の無差別な濫用は有病率の低い集団への実施となるため、多くの偽陽性が生じることを意味する。

Step 3. 診断プロセスを確率的に捉える

検査のエビデンスである診断能指標と的中率の特性を診療の間で活用するためには、臨床診断を確率的に捉える仮説演繹法という考え方を理解する必要がある。

仮説演繹法では図3のように患者の主訴、病歴と身体所見から鑑別の対象となる疾患リストを作り（診断仮説の生成）、1つめの鑑別疾患である確率（検査前確率）を推定する。次いでその疾患を除外する、あるいは確定診断するためにどのような検査を行えば良いかを考えて検査を行う。得られた検査結果によって検査前確率を修正し検査後確率を求める。検査後確率が十分高くなれば確定診断（rule in）として治療を開始する。一方、検査後確率が十分低くなれば除外診断（rule out）として次の疾患を同じ手順で鑑別する、というプロセスを繰り返す。

ここで、確定診断とは患者が鑑別対象となった疾患を持つ確率を、自信を持って治療を開始できると判断できるレベル（治療閾値）まで引き上げることである。一方、除外診断とはその疾患について鑑別を行う必要がないと判断できるレベル（検査閾値）まで引き下げることである（図4）。検査後確率が治療閾値と検査閾値の間に留まれば、さらに鑑別のための検査が行われる。

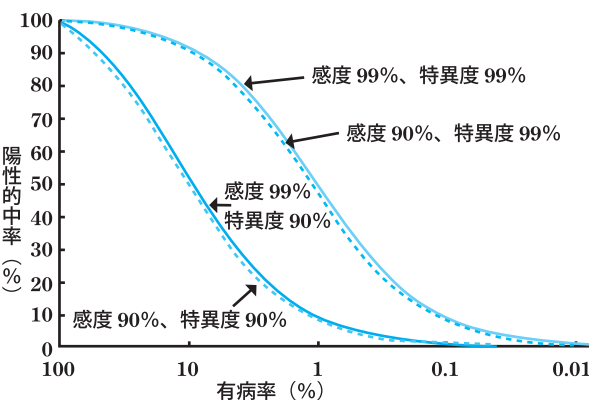


図2 有病率（検査前確率）による陽性的中率の変化

診断能の優れた検査でも有病率が低くなると陽性予測値は低くなる。陽性予測値は特異度の高い検査ほど高く、感度の影響は少ない。

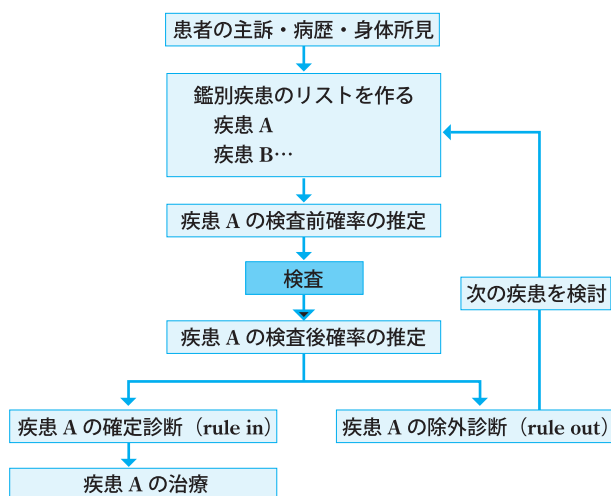


図3 仮説演繹法による診断プロセスの考え方  
(文献4)を改変)

#### Step 4. 検査後確率の推定に診断特性を使う

仮説演繹法では検査前の有疾患確率から検査結果によって修正された検査後の有疾患確率を求めなければならない。これは、検査前確率を有病率と捉えれば Step 2 的的中率と全く同様であり、

$$[\text{検査後オッズ}] = [\text{検査前オッズ}] \times [\text{尤度比}]$$

という関係式を利用するオッズ・尤度比法を利用することで定性検査のみならず定量検査でも検査後確率を求めることができる<sup>2)</sup>。

ここでオッズ (odds) とは、ある事象が起こる確率  $p$  とそれが起こらない確率の比 ( $p/(1-p)$ ) である。したがって、検査前オッズとは「疾患を有する確率と有さない確率の比」である。検査後確率は検査後オッズ / ( $1 + \text{検査後オッズ}$ ) で求められる。図5に実際の計算例を示した。定量的検査では一つのカットオフ値で集計

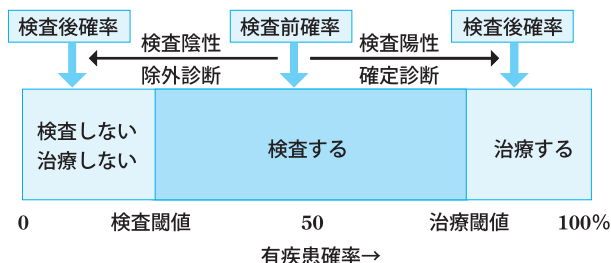


図4 検査による確率の変化

検査診断とは検査前確率を検査により修正し、除外診断あるいは確定診断といえる確率まで変化させることである。検査閾値や治療閾値は目的疾患の重症度、予後、検査の有用性と侵襲性、治療の有効性などにより疾患毎に決まる。また、患者の嗜好でも変化する。

された感度・特異度による推定は過誤の原因となるので、本例のように必ず層別尤度比を利用して検査後確率を求めるべきである。

一般に、検査前確率が高い時には確定診断 (rule in) に向けて疾患の確率を大きく上げる特異度が高い (偽陽性の少ない) 検査を行って陽性結果を得ることが重要である (Specificity-Positive rule in なので SpPin と覚える)。尤度比では 10 以上の検査がこれに相当する。

一方、検査前確率が低い時には感度の高い (偽陰性の少ない) 検査を行って陰性結果を得ると除外診断 (rule out) に向けて確率を大きく下げることができる (Sensitivity-Negative rule out なので SnNout と覚える)。尤度比では 0.1 以下の検査がこれにあたる。

このように、検査の診断特性を把握しておく、眼前の患者の検査結果の持つ意味を定量的、具体的に評価できる。また、検査実施前にその検査が陽性・陰性であった場合に疾患確率をどの程度変えるのか、それが二次検査や治療の方針をどう変えるかを考えることによって無駄な検査を省き、効率的に検査を利用できる。

#### エビデンスを用いた検査解釈の注意点

診断特性に基づく検査データの読み方、考え方について基本を述べた。この概念はわが国でもいわゆる EBM の普及とともに広く浸透した。また、診断特性情報の蓄積と情報技術の進歩によって、診療の場での利用も可能になった。特に系統的レビューや Cochrane Library などの二次峻別情報源の確立は良質で信頼に足るエビデンスへのアプローチを容易にした<sup>5)</sup>。

しかし、内的妥当性の高いエビデンスであっても、それを眼前の患者へ適応する際にはチェックすべきポイントが多くある。主な点を表2にまとめた。

特に注意すべき点は性・年齢・採取条件などによる検

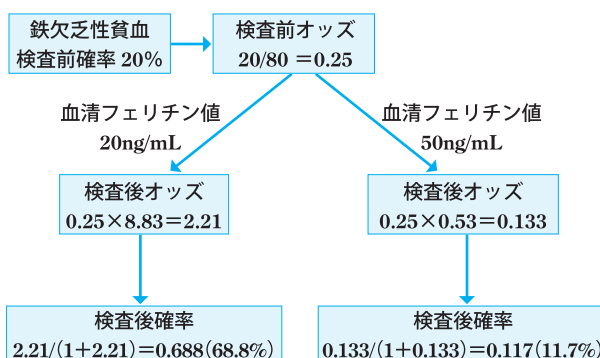


図5 オッズ・尤度比法による検査後確率の推定

鉄欠乏性貧血の可能性が20%と考えられる患者に対し、血清フェリチンを測定した結果による検査後確率の変化。検査前オッズを算出し、表1の層別尤度比を用いて検査後オッズを求め、次いで検査後確率を求める。

表 2 エビデンスの利用時に確認すべきチェックポイント

| ポイント                 | 確認すべき事項   |
|----------------------|---|
| 疾患スペクトラムと評価<br>タイミング | 感度・特異度は対象疾患の重症度・評価のタイミングにより変化する。文献データは適切に層別化されており、眼前の患者へ適応できる情報か。               |
| 生理的変動（性・年齢）          | 多くの臨床検査は性・年齢により測定値が変動する。この点が考慮されたエビデンスになっているか。                                  |
| 生理的変動（採取条件）          | 一部の臨床検査は採取・保存条件により測定値が変動する。文献データと眼前の患者の採取・保存条件は同質か。                             |
| 測定法・施設間変動            | 標準化されていない検査項目（特に免疫学的測定法を用いたもの）では測定法・測定機器間変動が依然として大きいものがある。文献データは同一の測定値と評価できるのか。 |

検査値の生理的・生物学的変動の存在である。質が高いとされる 2 次峻別情報であっても検査値の変動要因として重要な生理的変動が考慮されていない場合が少なくない。

さらに検査値には測定技術上の誤差も加わることから検査値にはある程度の変動幅が存在することも認識しておく必要がある。また、依然として施設、測定系による測定値差を解消できていない検査項目があることにも注意が必要である。

エビデンスがない検査をどう判読するか

検査のエビデンスは新しい検査を中心に蓄積されているが、汎用される日常検査は利用目的が多様であることもあって具体的なエビデンスを欠くものが多い。したがって、その解釈は知識と経験に多分に依存する。しかし、最初に述べたような独りよがりの解釈とならないためには、適切な教育・学習の機会が必須と言える。そのトレーニング法としては reversed clinico-pathological

conference (RCPC) が有効である。RCPC では、自らの検査値解釈と、提供される expert opinion、提示される病態との対応を比較、確認できる。その結果を検査値判読に生かすことで、効率よく日常検査の判読技術を Brush up できる。

参考文献

1) 松尾収二．検査の診断能力の評価．臨床検査情報学．臨床病理レビュー 113 2000; 34-50.

2) Straus SE, et al. Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine, 4th ed. Little Brown, Boston 2011; 137-67.

3) Guyatt GH, et al. Laboratory Diagnosis of Iron-deficiency anemia: An overview. J Gen Intern Med 1992; 7: 145-53.

4) 野口善令．検査のエビデンス．EBM ジャーナル 2007; 8 (3): 4-8.

5) 三宅一徳．今、臨床検査のエビデンスを見直す．臨床病理 2017; 65 (9), 1046-50.



# 検体の保存安定性

## 要 旨

検体採取後の検体の質的变化は、検査データに大きな影響を与える因子の1つである。検体採取から検査実施までの時間や作業行程は医療機関ごとにそれぞれ状況が異なり、検体が置かれている環境が不適切であった場合、検査データには大きな誤差を与えることになり、診療に多大な影響を与える。したがって、検体採取から検査実施までの適正な検体保存条件と保存期間を明確にし、適切に検体取扱いを行うことが重要であり、このことが、信頼ある検査データを得る必要条件となる。

臨床検査医学会標準化委員会では、「検査目的に適合した検体の質を確保するための検体保存評価法の検討」プロジェクト活動(2012～2013年度、古田耕委員長)を行い、糖および含窒素成分検査項目、電解質検査項目、蛋白質検査項目、酵素検査項目、脂質検査項目、免疫検査項目、尿検査項目、血液検査項目の中から、それぞれ代表的な検査項目を選択し38項目を対象とした検体保存安定性に関する多施設共同研究を実施した。

実施の概要は、検体採取後、初回測定(通常測定)後に検体を分割し、その後、室温、4℃、-20℃、-80℃に保存し(血液検査項目は、室温と4℃のみ)、各々の条件で保存した検体を、検体採取後1日目、3日目、7日目に融解して室温に戻してから測定した。検体融解などの取り扱い方法は統一し、測定は精確さが保証されている機器試薬を用いた。初回検査時のデータを基点として、保存後のデータ推移を解析した。今回対象とした検査項目に関して、血清を試料とする検査項目は-80℃保存条件であればすべて7日目まで安定したデータが得られたが、これ以外の保存条件では、データの低下あるいは上昇を来す検査項目が存在した。また、検体ごとに変動率が異なることが確認され、検体固有の要因が存在する可能性があることに留意が必要である<sup>1)</sup>。

## キーワード

検体の質的变化、保存温度、保存期間、データ変動、適切な検体取扱い

### A. 各検査項目における検体の保存安定性

①血糖およびUN、クレアチニン、電解質は4種の保存条件において7日目まで概ね安定したデータであったが、総ビリルビンは室温保存、直接ビリルビンは室温と4℃保存で平均値が経日的に漸減し、検体ごとの変動率も経日的に拡大した。

②血漿蛋白(アルブミン、IgG、フェリチン)は4種の保存条件において7日目まで概ね安定したデータであった。

③酵素検査項目については、ASTとALTは室温と-20℃保存で平均値が経日的に漸減し、検体ごとの変動率も経日的に拡大した。LDは4℃保存で平均値が漸減したが、-20℃保存では1日目から急激な平均値の低下と検体ごとの変動率の拡大を来し、その後7日目までそのままのデータであった。CKは室温保存で7日目のデータ低下が認められ、とくに変動の著しい検体が認められた。ALPとアミラーゼは4種の保存条件において7日目まで概ね安定したデータであった。

④血清脂質検査項目については、中性脂肪は室温保存で平均値が経日的に漸減し、検体ごとの変動率も経日的に拡大した。総コレステロール、HDLコレステロールおよびLDLコレステロールは4種の保存条件において7日目まで平均値は安定していたが、HDLコレステロー

ルとLDLコレステロールの室温保存で検体ごとの変動率が経日的に拡大した。

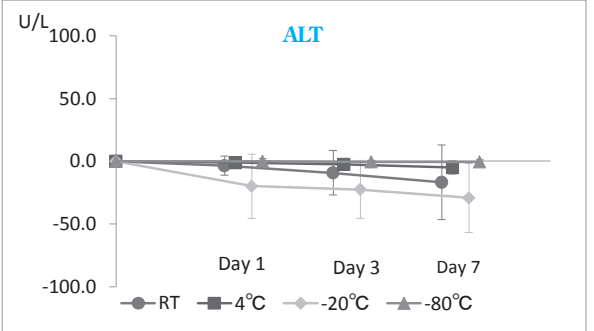
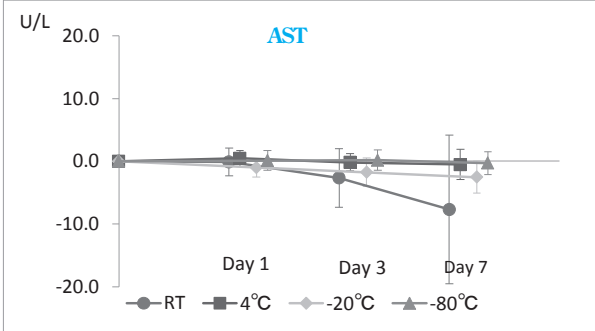
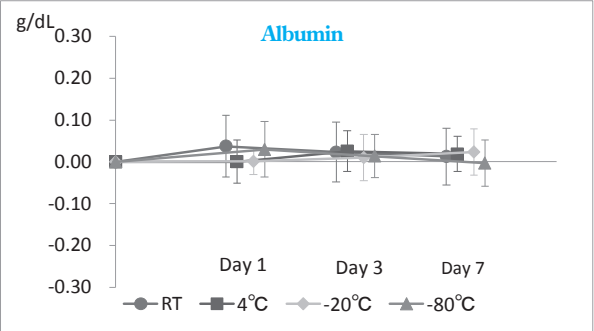
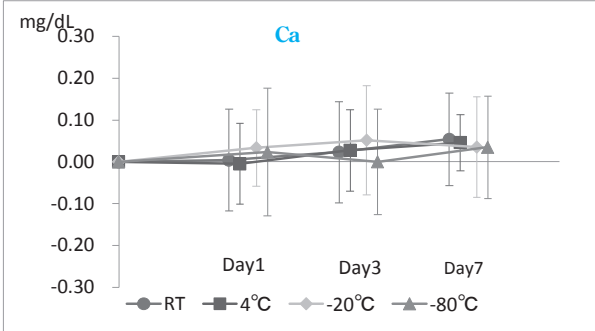
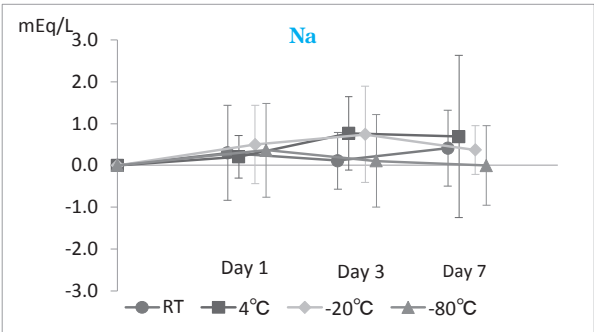
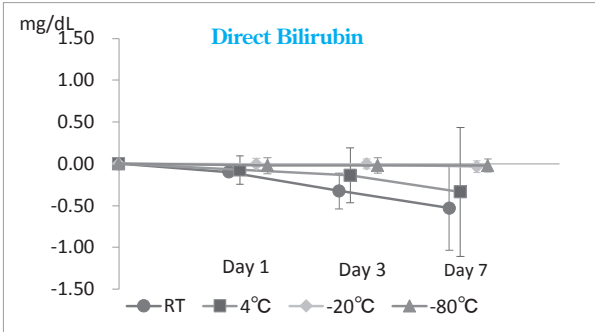
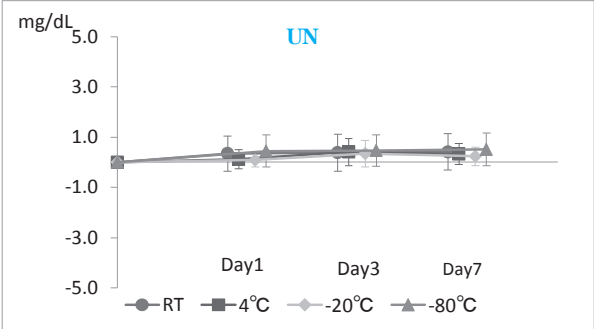
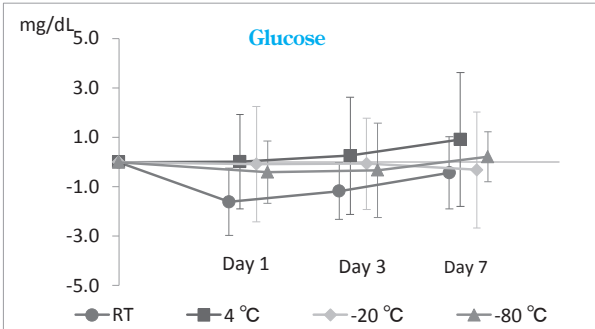
⑤免疫学的検査項目のうちAFP、CEA、PSAは、4種の保存条件において7日目まで平均値は概ね安定していたが、エラスターゼIとインスリンは室温保存における平均値が漸減し、検体ごとの変動率が経日的に拡大した。またフリーT4は室温と4℃保存において平均値がわずかに漸増した。

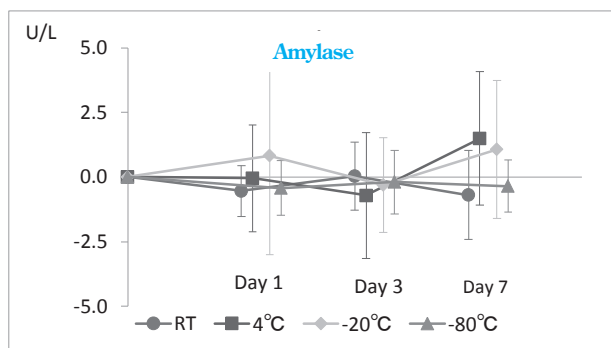
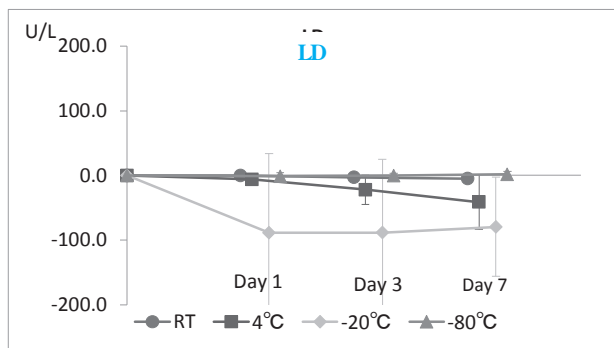
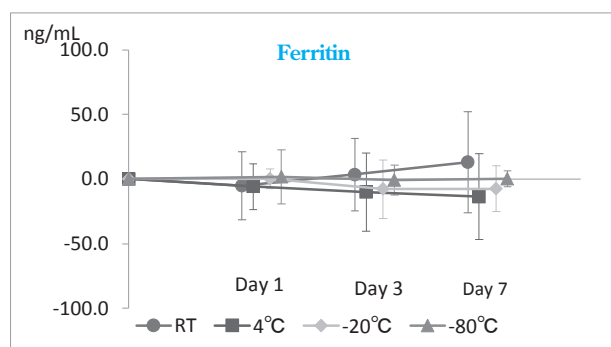
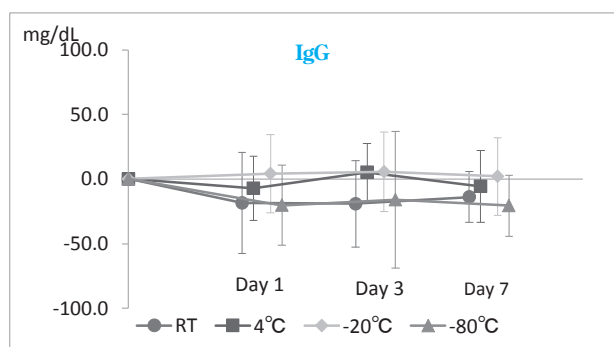
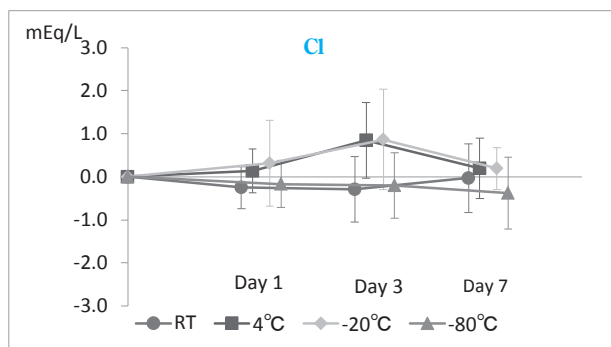
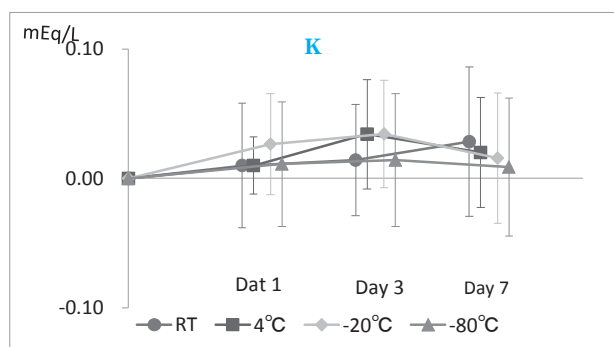
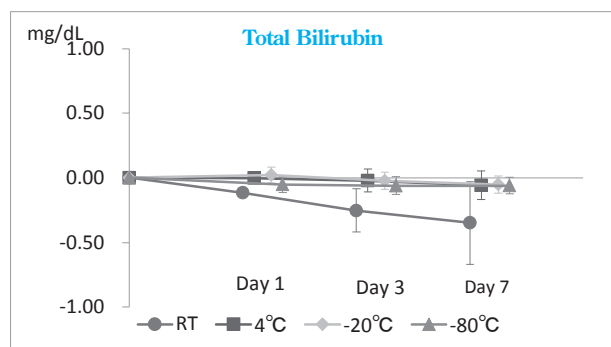
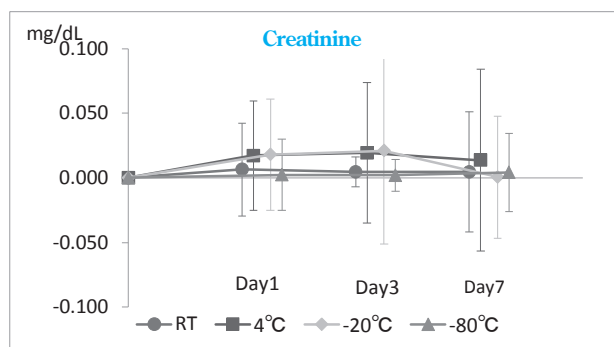
⑥尿蛋白定量は、4種の保存条件において7日目まで平均値は概ね安定したデータであったが、尿糖では、室温保存で大きく低下する検体を認めた。

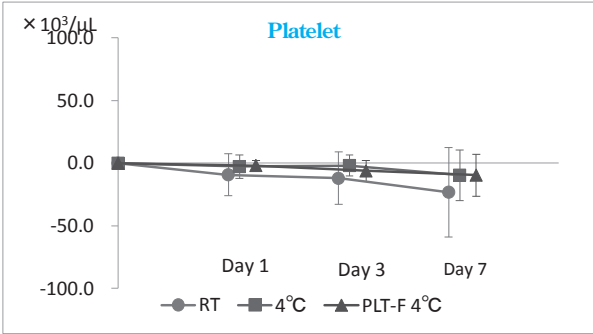
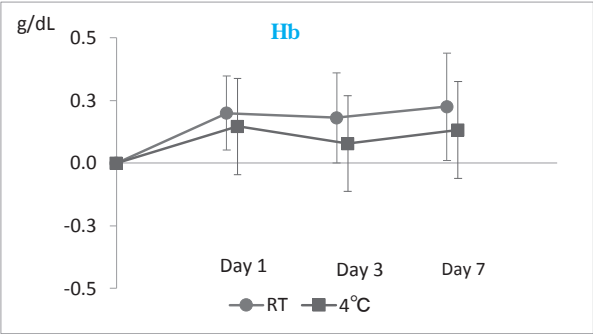
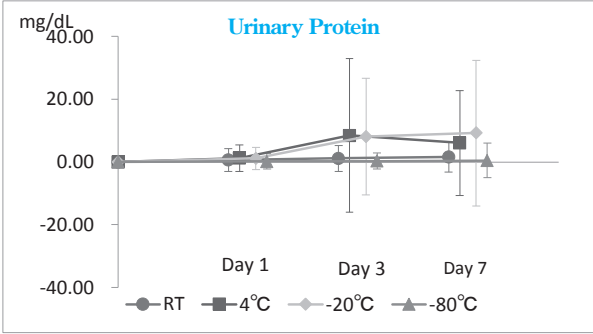
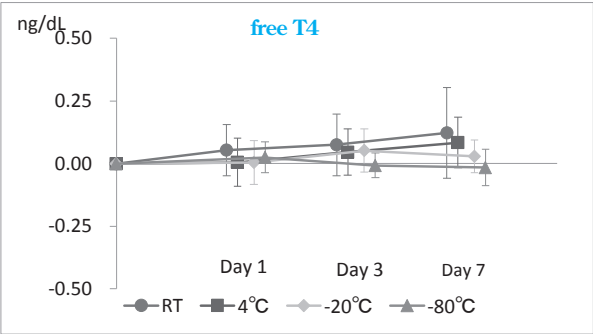
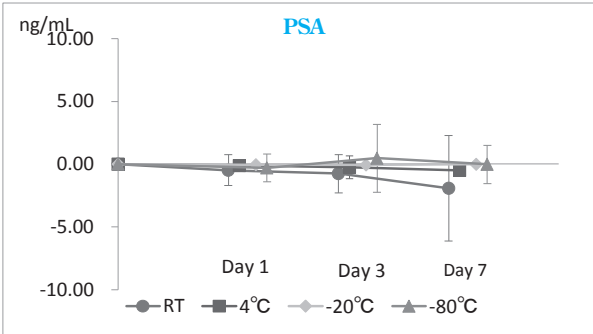
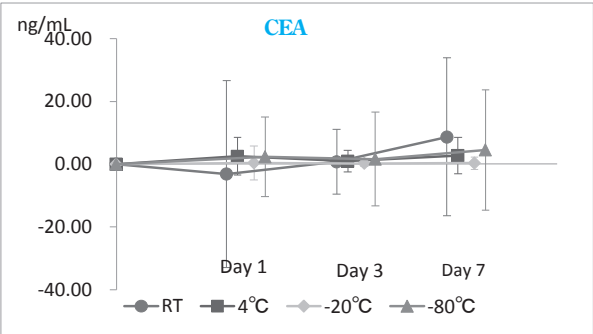
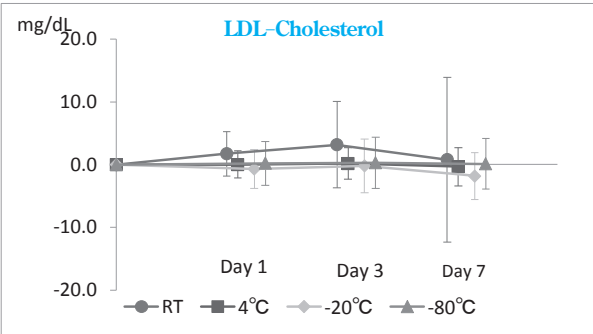
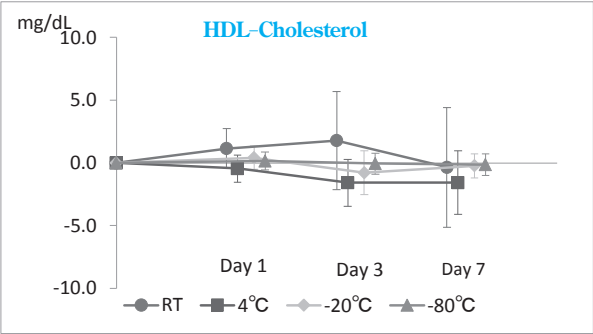
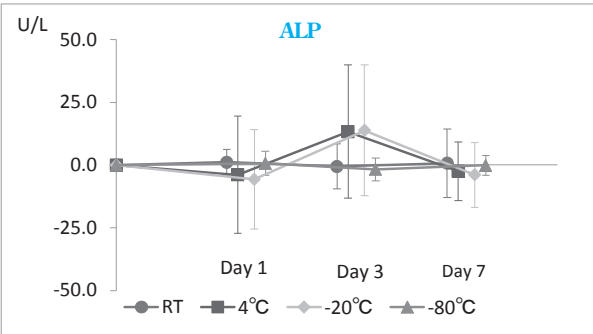
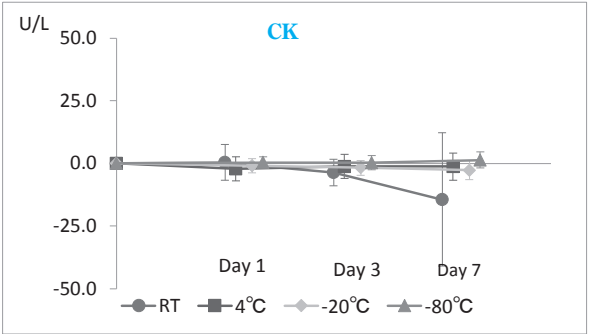
⑦赤血球数とヘモグロ빈は2種の保存条件において平均値は概ね安定したデータであったが、血小板数と白血球数は2種の保存条件において7日目まで平均値は漸減し、検体ごとの変動率も経日的に拡大した。

### B. 検体保存安定性の総括

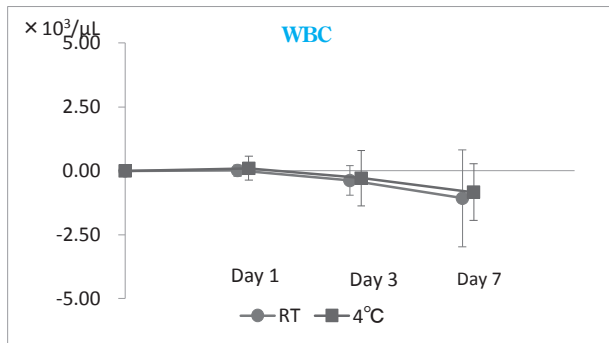
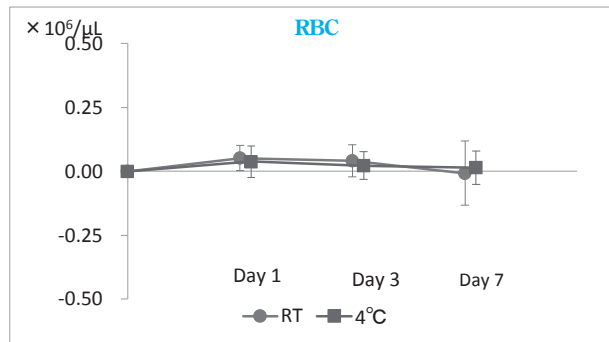
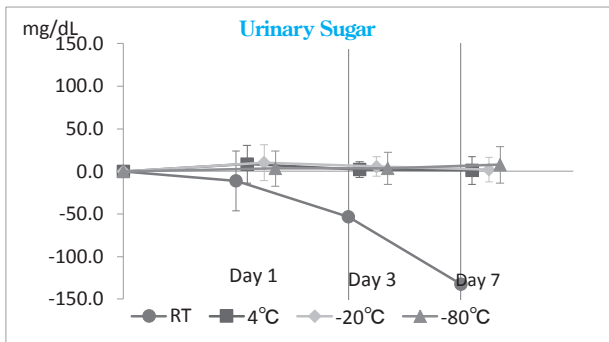
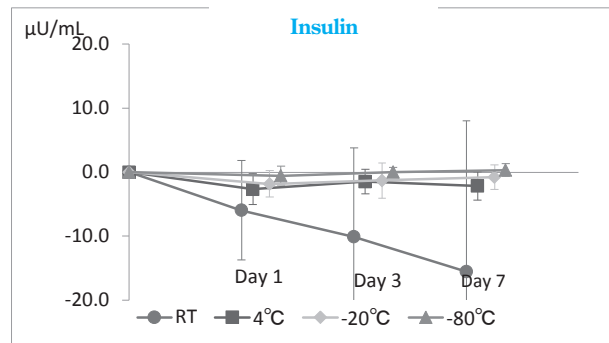
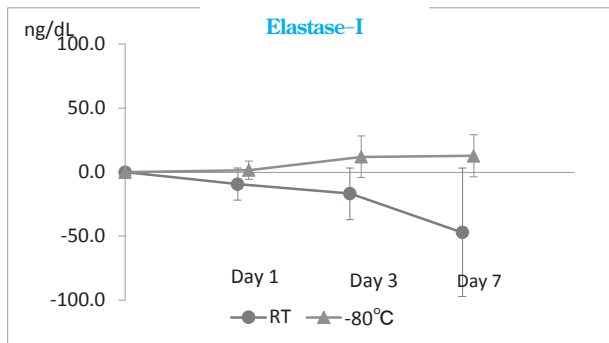
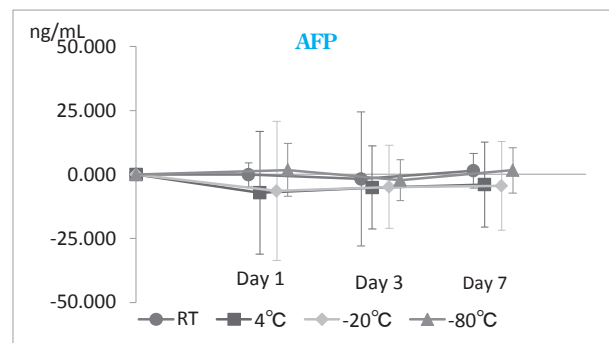
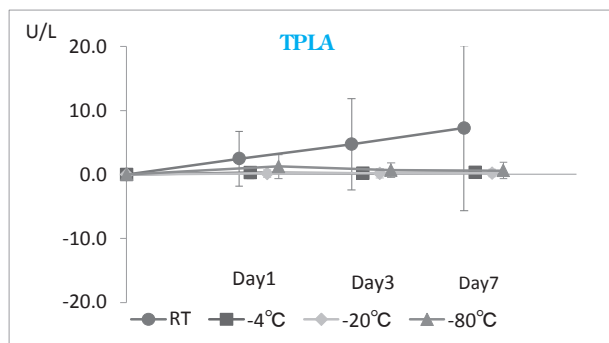
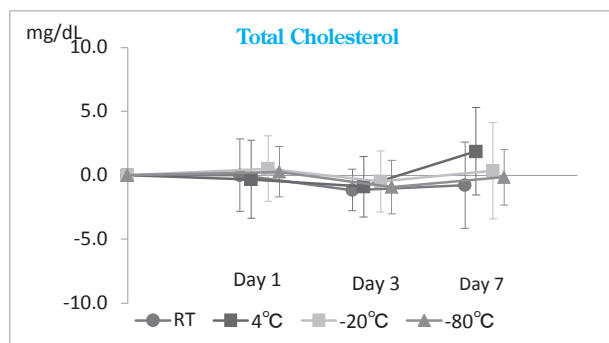
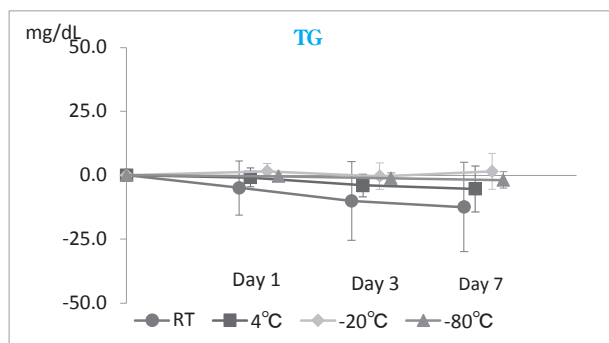
今回確認された血清を試料とする生化学検査項目と免疫検査項目および尿蛋白と尿糖については、-80℃の保存条件において7日目まで測定値が安定であったことから、-80℃での検体保存を原則とすることが望ましい。ただし、各医療機関検査室の設備状況がこれに伴わない場合、今回のデータを参考に、各施設における検体保存条件のもとで検体保存安定性を検証して、適切な検











JSLM 2018

体保存条件と期間を設定することが必要である。また、血液検査項目については、血小板数と白血球数のデータ変動が認められることから、当日測定を原則とする。

検体検査の自動化とシステム化が浸透している現状においては、多くの検体検査項目が迅速検査（診察前検査）になってきており、ほぼすべての検査項目が検体採取当日に測定を完了している。ただし、追加検査など、一部の検査項目を検体採取後経日的に測定することもあり得るので、適正な検体保存を行っておくことが求められる。さらに、臨床研究支援のための検体保存が、今後、検査室に求められる機能となってくる可能性がある。この場合、さらに長期的な検体保存安定性のエビデンスを構築していくことが求められ、生体試料の適正な取り扱いと保存管理に関する検討を進めることが必要である。

日本臨床検査医学会 標準化委員会（2012－2013 年度）  
委員長：古田 耕（国立がん研究センター中央病院 現：神奈川県立がんセンター）、  
担当理事：前川真人（浜松医科大学）  
委員：池田勝義（熊本大学 現：熊本保健科学大学）、  
大久保滋夫（東京大学 現：文教学院大学）、松下一之（千葉大学）、松本祐之（名古屋大学 現：中部大学）、  
日高 洋（大阪大学）、康 東天（九州大学）、橋口照人（鹿児島大学）、土屋達之（日本大学 現：けいゆう病院）  
アドバイザー：市原清志（山口大学）

## 参考文献

- 1) Ikeda K, Ichihara K, Hashiguchi T, Hidaka Y, Kang D, Maekawa M, Matsumoto H, Matsushita K, Okubo S, Tsuchiya T, Furuta K, on behalf of The Committee for Standardization, The Japanese Society of Laboratory Medicine (JSLM) . Evaluation of the Short-Term Stability of Specimens for Clinical Laboratory Testing. BIOPRESERVATION AND BIOBANKING 2015; 13: 135-43.
- 2) Yin P, Peter A, Franken H, et al. Preanalytical aspects and sample quality assessment in metabolomics studies of human blood. Clin Chem 2013; 59: 833-45.

# 血算・血液一般検査

**要 旨** 血算検査は基本的検体検査として広くスクリーニングに用いられるが、血液疾患の中には臨床検査で初めて発見される場合がしばしばある。そのときは可及的短期間かつ効率的に確定診断に到達できるような検査計画を立案・実行することが、患者にとっても医療経済上も望ましい。

特に複数血球系の減少がある場合は、骨髓環境や造血能自体に重大な問題が生じていたり重篤な全身性病変の可能性がある、的確かつ速やかな診断と対応を要する症例が少なくないので、検査計画ならびに結果の解釈など、可能ならば血液検査専門医に相談しながら進めていくことが望ましい。逆に血球増加、とりわけ白血球増加がある場合は、反応性の増加か、それとも腫瘍性疾患であるかを鑑別点として、迅速かつ注意深い検査と結果判定が必須である。

**キーワード** 基本的検体検査、汎血球減少、白血球増加

## 検査をするのはどんな時？

本稿では基本的スクリーニング検査である血算検査の概説と留意点を示す。血液学的異常は往々にして重大な疾患・病態の表われであることが多いが、自覚症状を必ずしも伴わず、臨床検査を実施して初めて発見されることが少なくない。なお貧血や出血傾向、白血病については別稿にて詳細に述べられるので、本稿では二血球減少や汎血球減少、および白血球増加を取り上げて解説する。

## 検査項目と基準値

血算検査 (CBC) では赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT) の5項目が基本で、通常は自動血球分析装置にて測定される。さらに Wintrobe の赤血球指数 [平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)] も自動算出される。網赤血球数測定も自動測定項目になっている。白血球分画は、自動血球分析装置により各血球の大きさや内部構造の違いを利用して、あるいは目視分類を併用して、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球の5種類に区分されるのが一般的である。各検査項目の基準範囲を表1に示す。

## 検査およびデータ解釈の注意点

### A. 赤血球に関する項目

赤血球数、Hb 値、Ht 値には、性差として男性>女性、高地居住者は環境適応のため高値傾向を示すといった生理的変動がある。機器測定による変動要因としては、高値を示す要因に大型血小板の赤血球への誤算定、白血球著増例 (5万/μL以上)、クリオグロブリンの存在などがある。値を示す要因には寒冷凝集、血液凝固、溶血、火

表1 各検査項目の基準範囲

|                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 赤血球数                          |                                 |
| 成人男子                          | 4.35~5.55 × 10 <sup>6</sup> /μL |
| 成人女子                          | 3.86~4.92 × 10 <sup>6</sup> /μL |
| ヘモグロビン (血色素) 濃度               |                                 |
| 成人男子                          | 13.7~16.8 g/dL                  |
| 成人女子                          | 11.6~14.8 g/dL                  |
| ヘマトクリット                       |                                 |
| 成人男子                          | 40.7~50.1%                      |
| 成人女子                          | 35.1~44.4%                      |
| 網赤血球数 (参考値)                   |                                 |
| 成人男子                          | 1.6 ± 0.5%                      |
| 成人女子                          | 1.4 ± 0.5%                      |
| 平均赤血球容積 (MCV)                 |                                 |
| 成人                            | 83.6~98.2 fL                    |
| 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)            |                                 |
| 成人                            | 27.5~33.2 pg                    |
| 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)          |                                 |
| 成人                            | 31.7~35.3 g/dL                  |
| 白血球数                          |                                 |
| 3.3~8.6 × 10 <sup>3</sup> /μL |                                 |
| 白血球百分率 (目視、提唱案)               |                                 |
| 好中球 neutrophil                | 40.6 ~ 76.4%                    |
| 桿状核球 stab (band)              | 0.5 ~ 6.5%                      |
| 分葉核球 segmented                | 38.0 ~ 74.0%                    |
| 好酸球 eosinophil                | 0 ~ 8.5%                        |
| 好塩基球 basophil                 | 0 ~ 2.5%                        |
| 単球 monocyte                   | 2 ~ 10%                         |
| リンパ球 lymphocyte               | 16.5 ~ 49.5%                    |
| 血小板数                          |                                 |
| 158~348 × 10 <sup>3</sup> /μL |                                 |

基準範囲は施設間によって若干異なる。網赤血球数、白血球百分率以外の項目は、日本臨床検査標準協議会が策定した共用基準範囲案 (2014年3月、文献1) より引用した。白血球百分率 (目視、提唱案) は日本検査血液学会・日本臨床衛生検査技師会合同ワーキンググループが提唱している基準範囲案である。網赤血球数はまだ標準化されていないので、参考値とする。

傷（小型破碎赤血球の存在）などがある。Wintrobe の赤血球指数の中で、とくに平均赤血球容積（MCV）による3区分（小球性、正球性、大球性）は貧血の診断の際にきわめて有用であるが、詳細は別稿にて述べられる。

網赤血球数は赤血球造血の指標として有用である。検査値は百分率あるいは千分率で示されるが、臨床的には実数（赤血球数×網赤血球比率）で判断する。たとえば再生不良性貧血の重症度判定基準には網赤血球実数が用いられている。

## B. 白血球数

生理的変動に注意する。たとえば日内変動として午前中低値で午後高値傾向、運動後で高値を示す。年齢による変動もあり、生下時は10,000～20,000/ $\mu$ Lと増加しているが、6歳前後でほぼ成人と同様になる。また白血球分画比率は、幼少時のリンパ球優位から12～15歳前後で好中球優位へと比率の逆転が起こる。機器測定における誤差要因には、高値の場合M蛋白血症、血小板凝集、有核赤血球、クリオグロブリンの存在など、低値の場合は白血球凝集、破碎細胞増加などがある。

病態把握のためには、白血球総数の増減だけでなく、各血球分画の実数（白血球総数×分画比率）を確認することが重要である。後述するが、とくに好中球や好酸球については実数の把握が重要である。

## C. 血小板数

採血後に試験管内凝集を起こして負の変動要因となることがあるので注意を要する。EDTA 採血後に試験管内凝集を来す偽性血小板減少は稀ならず遭遇するので、再来患者については検査室で情報把握しておくべきである。機器

測定では、他に巨大血小板や白血球の血小板衛星現象を呈した場合に見かけ上低値となることがある。逆に正の変動要因としては溶血、小型赤血球、赤血球封入体、白血球および病的細胞の細胞質断片が多数見られる場合、クリオグロブリンの存在、試薬の汚染、電気的ノイズなどがある。計測値と臨床所見が矛盾するときは、抗凝固剤を変更して再採血するか、顕微鏡下での目視確認が必要である。

## 二血球減少・汎血球減少へのアプローチ

二血球減少（bicytopenia）や汎血球減少（pancytopenia）の場合は、もちろん程度にもよるが骨髓環境や造血能自体に重大な問題が生じていたり、重篤な全身性病変の可能性があるがあるので、的確かつ速やかな診断を要する症例が少なくない。以下に検査の要点を示す。あわせて複数血球減少の検査の流れを図1に示す。

### A. 赤血球形態

ときとして極めて重要な情報源になる。破碎赤血球（red cell fragmentation）が随所に見られる場合（破碎赤血球増加の基準として明確なものは国際的にもなく、わが国では全赤血球中の0.6%以上という診断基準試案が提唱されたことがある）は、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血栓性細小血管障害（TMA）のような病態を想定する。赤芽球の出現は骨髓過形成、骨髓破壊性病変、あるいは髄外造血の存在を考えておく。

### B. 白血球像

常に重要な情報であり、好中球の形態や顆粒異常など

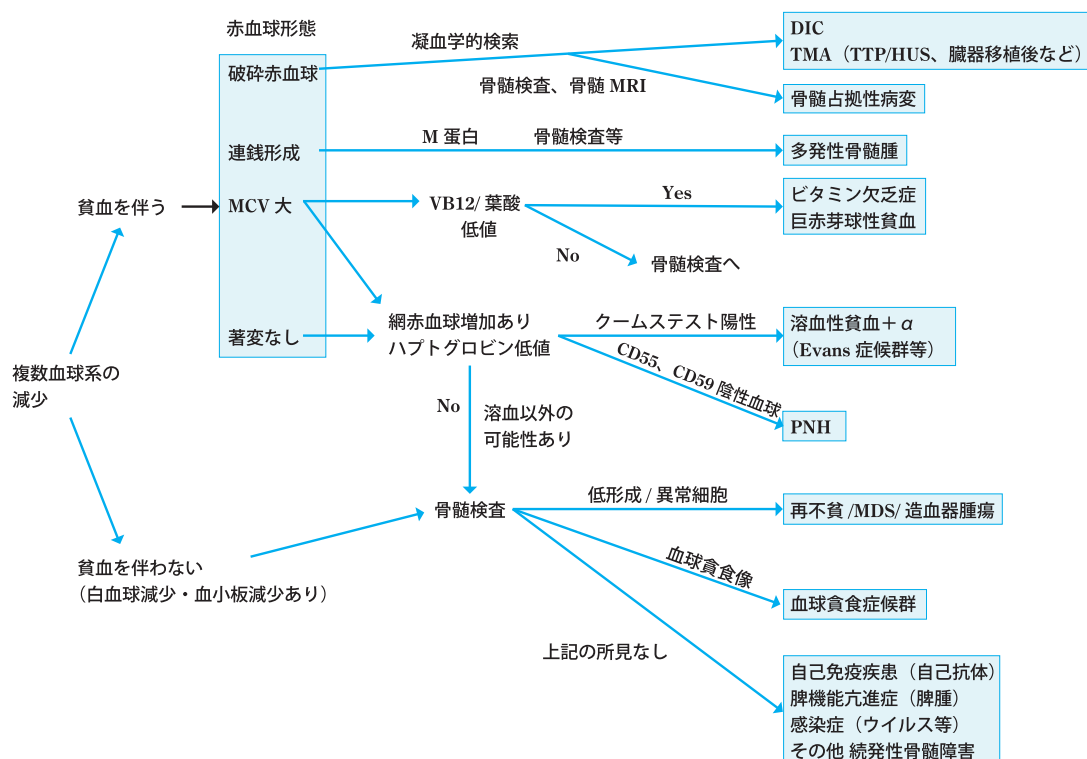


図1 複数血球減少の検査の流れ



の異形成所見、異型リンパ球の存在に注意する。幼若細胞の検出は造血器腫瘍、骨髓破壊性病変、あるいは髄外造血の可能性が高い。

### C. 血小板減少

真の減少なのか、血小板凝集による見かけ上の減少なのか正しく判別しなければならない。巨大血小板が目立つときは、MDS の可能性がある。

### D. 骨髓穿刺検査

血球減少症はしばしば骨髓穿刺検査の適応である。骨髓穿刺が禁忌となることはほとんどない。凝固異常、ことに DIC の併発が予想されるときは避けるべきだが、診断目的が優先される場合もある。血小板減少自体は骨髓穿刺の禁忌にならない。

骨髓塗抹標本の染色では、メイ・グリュンワルド・ギムザ染色またはライト・ギムザ染色を基本として、ペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色、鉄染色、PAS 染色の追加が一般的である。追加染色ができるように未染色標本を数枚残しておく。血球減少の場合は骨髓細胞密度、巨核球分布、幼若芽球の割合、形態異常の有無・程度や異常細胞の存在、血球貪食像に注意する。骨髓凝血塊は必ず病理組織学的検索にまわす。吸引不能 dry tap のときは骨髓生検が必須である。そもそも造血器疾患を想定する場合や細胞密度の判定のためにも骨髓生検を施行するのが望ましい。なお造血器腫瘍や MDS の可能性があるときは、骨髓穿刺検査の際に必ず染色体分析を依頼する。

## 二血球減少や汎血球減少から考えられる疾患・病態

### A. 再生不良性貧血

まず念頭に置くべき疾患であろう。骨髓は低形成であり、穿刺部位によっては意外に正形成のことがあるが、巨核球はほぼ例外なく著減する。骨髓染色体は原則として正常核型を示すが、仮に核型異常が見られてもそれだけで再生不良性貧血を否定する根拠にはならない<sup>2)</sup>。

### B. 骨髓異形成症候群(MDS)

一般に骨髓は正ないし過形成でありながら末梢血では血球減少を来し、種々の程度の血球異形成像が認められる。異形成像の判別には経験を要するが、病型診断を左右する重要な情報である。過半数例に骨髓染色体異常が見出され、クローン性造血の証明になるほか予後予測にも必須である<sup>3)</sup>。

### C. 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)

後天性の慢性溶血性貧血で、貧血からしばしば汎血球減少になる。骨髓は一般に代償性の赤芽球過形成を示すが、約 4 割の症例は骨髓低形成に陥る。溶血所見に加えて赤血球 CD55 や CD59、好中球の CD59 発現低下（フローサイトメトリー高感度法にて測定）が診断根拠となる。Ham 試験や蔗糖溶血試験は古来有名な検査であるが、最

近あまり行われない<sup>4)</sup>。

### D. ビタミン B12 欠乏性・葉酸欠乏性貧血

悪性貧血ではしばしば好中球減少・血小板減少を伴う。好中球の核過分葉は重要所見である。骨髓では巨赤芽球に加えて巨大後骨髄球や巨大桿状核好中球などの特徴的所見が見られるが、ビタミン欠乏が想定される場合はまずビタミン補充の反応性を見ればよく、骨髓検査を急ぐ必要はない。抗内因子抗体測定は保険適応外で、また Schilling 試験はもはや実施されないの、ビタミン B12 低値を説明できる原因が他になれば悪性貧血と診断される。B12 欠乏があると尿中メチルマロン酸排泄が増加するがこれも保険適応外である。胃切除後 B12 欠乏性貧血は、体内 B12 貯蔵量の関係から術後 5 年以降に好発する。葉酸欠乏は溶血性貧血や妊娠など葉酸需要が増大した場合や長期中心静脈栄養のときに生じる。

### E. 造血器腫瘍・骨髓線維症・悪性腫瘍の骨髓転移

急性白血病の典型例はともかく、ときに血球減少のみを呈する例がある。多発性骨髓腫ではしばしば血球減少を来すので、M 蛋白、尿 BenceJones 蛋白の確認とともに骨髓検査が必須である。ヘアリー細胞白血病でも汎血球減少を主病像とすることがある。原発性骨髓線維症では幼若血球の出現を伴う貧血 (leukoerythroblastic anemia) と涙滴赤血球が特徴的で、骨髓生検で診断される。

悪性腫瘍の骨髓転移の場合は、造血スペースの占拠だけでなく細小血管障害 (microangiopathy) や DIC を併発するので、破碎赤血球を伴う貧血と血小板減少、凝固系の異常を伴いやすい。

### F. 血球貪食症候群

発熱、汎血球減少、高フェリチン血症を示し、骨髓において血球貪食像を伴うマクロファージの存在が特徴である。

### G. その他

全身性エリテマトーデスでは白血球や血小板の減少が頻発し、溶血性貧血を伴うと汎血球減少に至る。Evans 症候群は自己免疫機序によって血小板減少と貧血が起こる。

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群のような血栓性細小血管障害、放射線被曝や抗腫瘍剤などによる骨髓傷害、重症感染症 (粟粒結核、敗血症、腸チフスなど)、特発性門脈圧亢進症や肝硬変に伴う脾機能亢進症の際にも複数血球減少が見られるので、相互の鑑別が必要である。

## 白血球増加に遭遇したら

白血球増加がある場合、白血球のどの分画が増加しているかによって当然病因・病態が異なる。白血球増加を来す疾患・病態を表 2 に示すが、鑑別診断が重要で、とりわけ腫瘍性か反応性かの鑑別を迫られることが多い。中でも類白血病反応は腫瘍性と区別すべき極端な例である。

表 2 白血球増加を来す疾患・病態

|  |
|--|
| 好中球増加症   |
| (1) 感染症：細菌感染症  |
| (2) 炎症性疾患：急性心筋梗塞、他臓器の梗塞、急性虫垂炎、自己免疫疾患（リウマチ熱、血管炎症候群）など |
| (3) 悪性腫瘍：特に CSF 産生腫瘍の際に顕著                            |
| (4) 血液疾患：慢性骨髄性白血病その他の骨髄増殖性腫瘍                         |
| (5) その他：副腎皮質ステロイド投与時、薬物中毒、ストレス                       |
| リンパ球増加症  |
| (1) 感染症：ウイルス感染症、百日咳                                  |
| (2) 血液疾患：慢性リンパ性白血病、マクログロブリン血症および類縁疾患                 |
| 単球増加症  |
| (1) 感染症：特に結核、亜急性細菌性心内膜炎などの亜急性感染症                     |
| (2) 無顆粒球症や抗腫瘍化学療法後の白血球回復期                            |
| (3) 慢性骨髄単球性白血病                                       |
| 好酸球増加症   |
| (1) アレルギー疾患：気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症など                     |
| (2) 寄生虫感染  |
| (3) 造血器腫瘍：慢性骨髄性白血病、好酸球増加性腫瘍                          |
| (4) 好酸球増加症候群 (hypereosinophilic syndrome; HES)       |
| 好塩基球増加症  |
| (1) 造血器腫瘍：慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症                          |
| (2) アレルギー疾患  |

文献 5 から改変して引用した。

A. 好中球増加症

およその基準として好中球数  $7,000/\mu\text{L}$  以上を好中球増加症とみなす。増加するのは通常成熟好中球分画（桿状核球と分葉核球）であるが、細菌感染症や炎症の急性期には核の左方移動を示すことがある。また著明増加の場合は類白血病反応という（後述）。

- ① 感染症：細菌感染症の際が典型的である。例外的に腸チフス感染の際には好中球減少を来すことが知られている。
- ② 炎症性疾患：急性心筋梗塞、急性虫垂炎、自己免疫疾患のうちでリウマチ熱と血管炎症候群など非感染性炎症のときに好中球増加を来すことが多い。
- ③ 悪性腫瘍：しばしば好中球増加を伴う。特に CSF 産生腫瘍の際に顕著となる（類白血病反応）。
- ④ 血液疾患：慢性骨髄性白血病をはじめとする骨髄増殖性腫瘍の際に好中球増加を来す。
- ⑤ その他：副腎皮質ステロイド投与時は好中球増加がほとんど必発である。他に薬物中毒、ストレスの際にもしばしば好中球増加を来す。

B. リンパ球増加症

小児ではもともとリンパ球増加傾向にあり、明確な基準値は定かでないが、成人においては  $4,000/\mu\text{L}$  以上をリンパ球増加症とみなす。増加するのは成熟リンパ球である。

① 感染症：ウイルス感染症の際にしばしばリンパ球が増加する。異型リンパ球（反応性の活性化リンパ球を指す）の出現・増加をみることも多い（典型例は伝染性単核球症）。細菌感染症では百日咳のときに特異的にリンパ球が

著増する。

- ② 血液疾患：慢性リンパ性白血病やマクログロブリン血症のように成熟型異常リンパ球が増殖する病型が該当する。

C. 単球増加症

感染症ではとくに亜急性感染症（結核、亜急性細菌性心内膜炎）の時に認められることが多い。無顆粒球症や抗腫瘍化学療法後の白血球回復期には最初に単球が増加するのが一般的である。慢性骨髄単球性白血病では持続性かつ末梢血にて  $1,000/\mu\text{L}$  以上の単球増加が定義のひとつになっている。

D. 好酸球増加症

末梢血中の好酸球数  $500/\mu\text{L}$  以上を好酸球増加とみなす。白血球分画比率のみで判断すべきではなく、実数が重要である。原因として多いのはアレルギー疾患と寄生虫感染の場合である。慢性骨髄性白血病では腫瘍性に好塩基球増加および好酸球増加を伴うことがある。また原因不明で高度（ $> 1,500/\mu\text{L}$ ）かつ6ヵ月以上持続する好酸球増加を来す病態は（特発性）好酸球増加症候群 hypereosinophilic syndrome (HES) と呼ばれる。骨髄染色体異常、遺伝子変異など腫瘍性増殖の根拠が得られた場合は好酸球性白血病とみなして、HES から除外する。特定の染色体・遺伝子異常を有する好酸球増加性腫瘍が造血器腫瘍の WHO 分類（第4版改訂 2017 年）で規定されているが、詳細は割愛する。

E. 好塩基球増加症

慢性骨髄性白血病の場合、白血球分画比率上も絶対数

上も明らかに好塩基球が増加する。形態学的には好塩基性顆粒が少ない、顆粒の染色性が弱いなど正常な好塩基球とやや異なる。アレルギー疾患のときに軽度の好塩基球増加を伴うことがある。

## F. 類白血病反応(leukemoid reaction)

末梢血中の成熟白血球が著増(>5万/L)する場合か、または末梢血中に幼若芽球が出現する場合を指すが、原因はあくまで反応性であり、白血病との鑑別が最も重要となる。基礎疾患として重症感染症、中毒、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生腫瘍に併発する場合、G-CSF製剤の過剰投与などが考えられる。好中球系の増加が一般的であるが、ときにリンパ球が著増することがある(小児の百日咳の場合が有名)。

原則として赤血球や血小板の異常はない。白血病との鑑別のために骨髓検査をすると、赤芽球や巨核球系の異常はなく、骨髓染色体は正常核型であり、クローン性増殖の根拠となる所見はない。好中球が反応性に増加するときは好中球アルカリホスファターゼ(NAP)スコアが上昇するので、慢性骨髄性白血病との鑑別点になる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

鉄欠乏性貧血を除くプライマリーな血液疾患は、早い段階で血液専門医が関与すべきである。白血球の極端な減少・増加はもとより、末梢血中に幼若細胞が検出された場合など、思い当たる原因がなければ、すみやかに専門医に相談していただきたい。

本稿で紹介した複数血球系の減少あるいは原因不詳の白血球増加がある場合は重大な疾患・病態の可能性があるが、概して骨髓検査の対象となるが、患者に苦痛を強い検査でもありいたずらに繰り返すべきではないので、施行の際に依頼すべき検査項目を予め専門医に相談しておくべきである。骨髓穿刺や生検自体も不慣れな採取は慎むべきである。検査に伴うリスク、不適切検体のための評価困難や場合によっては診断を誤りかねないからである。

診断確定後も、抗腫瘍剤やサイトカイン製剤の使い方、輸血その他支持療法、フォローアップの計画立案など、専門医関与のもとで進めていくことが肝要である。

## 保険診療上の注意

血算・血液一般検査として本稿で紹介した項目は、診療報酬点数区分のうえでは血液形態・機能検査(D005)に該当する。平成30年度の診療報酬改定によれば、末梢血液像は自動機械法(15点)と鏡検法(25点)、骨髓像(837点)となっている。また検体検査判断料(D026)の中に血液学的検査判断料(月に125点)、骨髓像診断加算(月に240点)が設定されているが、前者は基本的検体検査判断

料(D027)と重複算定できない。

## 参考文献

- 1) 日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会 編：日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲案 ― 解説と利用の手引き―. 2014年3月31日修正版、([http://www.jccls.org/techreport/public\\_comment\\_201405.pdf](http://www.jccls.org/techreport/public_comment_201405.pdf)).
- 2) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド 作成のためのワーキンググループ：再生不良性貧血診療の参照ガイド(2016年改訂). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 平成29年3月28日改訂、([http://zoketsushogaihan.com/file/guideline\\_H28/02.pdf](http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/02.pdf)).
- 3) 骨髓異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ：骨髓異形成症候群診療の参照ガイド(平成28年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 平成29年2月、([http://zoketsushogaihan.com/file/guideline\\_H28/04.pdf](http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/04.pdf)).
- 4) 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ：発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド(平成28年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 平成29年3月、([http://zoketsushogaihan.com/file/guideline\\_H28/05.pdf](http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H28/05.pdf)).
- 5) 準臨床検査学シリーズ：血液検査学. 矢富 裕・通山 薫 編集. 東京：医学書院；2012.

## 略 語

CBC: complete blood cell count  
RBC: red blood cells  
Hb: hemoglobin  
Ht: hematocrit  
WBC: white blood cells  
PLT: platelets  
MCV: mean corpuscular volume  
MCH: mean corpuscular hemoglobin  
MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration  
DIC: disseminated intravascular coagulation  
TMA: thrombotic microangiopathy  
MDS: myelodysplastic syndromes  
PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  
G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor  
NAP: neutrophil alkaline phosphatase



# 感染症検査

**要 旨** 感染症検査は、病原体により検査法が異なり、病原体特異的な検査も多い。よって、まず感染部位および患者背景を確実に把握し、起因病原体を十分推定した上で、検査項目を選択し実施する必要がある。また、目的により必要な検査項目や結果解釈が異なることがあり、検査目的を十分に意識する必要がある。培養検査において、感度よく起因菌を分離し、常在 / 定着菌の混入を抑えるためには、適切な検体採取・提出が重要である。

結果解釈では、各検査の特性を理解するとともに、偽陽性（常在 / 定着菌分離を含む）および偽陰性の可能性を常に考慮する必要がある。また、感染症検査結果単独で判断するのではなく、臨床症状や経過、他の検査所見などを総合し、検査前確率を意識しながら判断する必要がある。結果解釈や対応に迷う時には、専門医や微生物検査室、感染管理担当者、さらには公衆衛生上重要な病原体・疾患では保健所などとの連携が重要である。

**キーワード** 培養検査、塗抹鏡検、遺伝子検査、抗原検査、抗体検査

## どんな時に感染症検査を行うのか

感染症は、様々な臓器に生じ、起因病原体も様々であるため、臨床症状も多彩である。一方、発熱は感染症の代表的な徴候の1つであるが、悪性疾患や膠原病など非感染性病態でもみられ、これらの鑑別が必要となる。また、感染症検査は、病原体により検査法が大きく異なるほか、病原体特異的な検査も少なくない。そのため、感染症検査は、問診や身体診察、画像診断など他の検査所見などから、まず感染部位や患者背景を確実に把握し、病原体を十分推定した上で、検査項目を選択し実施する必要がある。

感染症検査は、感染対策や公衆衛生的な意義、感染防御能の評価としても行われる（表1）。また、感染対策上の目的で、積極的監視培養（active surveillance cultures）など感染徴候のない患者に対して検査が行われる場合があるが、対象とすべき患者・病原体は医療施設の状況により異なるため、自施設の感染対策に関する考え方をよく理解して行う必要がある<sup>1)</sup>。また、ワクチン対象者の選定など感染防御能の評価を目的とする場合も、急性期診断とは検査項目が異なるなど、検査を行う際には、その目的を強く意識する必要がある<sup>2)</sup>。

## 感染症診断の進め方（図1）

患者予後の視点から初期評価として最も重要なのは重症度判定である。白血球数やCRP、プロカルシトニン、プレセプシンなどが重症度や敗血症の存在の指標となるとの報告もあるが、感度・特異度の問題もあり、意識状態や循環動態、呼吸状態などバイタルサインの確実な把握が基本となる<sup>3)</sup>。この重症度に、脱水の有無や摂食状

表1 感染症検査の主な目的

|  |
|--|
| 適切な治療選択のため<br>(対象病原体)<br>ー細菌、真菌、寄生虫、治療薬のあるウイルス                                       |
| 適切な病原体伝播防止・感染対策のため<br>(対象病原体)<br>ー接触・飛沫・空気予防策を必要とする細菌、ウイルス<br>ー学校保健安全法で出席停止の対象となる病原体 |
| 感染防御能の評価のため<br>ワクチン対象者の選定、病原体曝露後対応の検討<br>(対象病原体)<br>ーB型肝炎、麻疹、水痘、風疹、ムンプスなど            |
| 疫学的調査のため<br>(対象病原体)<br>ー感染症法上の届出対象病原体(公衆衛生上重要な病原体)                                   |

況など他の臨床症状・患者状況を加味し、入院の要否を判断する。

適切な抗微生物薬選択のためには、感染部位と患者背景による起因病原体の推定が必須となる。丁寧な問診や身体診察に加え、感染部位を特定するための検査として、各種画像診断のほか尿沈渣や肝機能、症例によっては髄液や胸水など穿刺液の検査が必要となる。また、好中球やリンパ球数、血清クレアチニン値なども、患者背景や重症度の評価として重要となる。選択した抗微生物薬の投与量は、クレアチニン・クリアランスの推定に基づき決定するが、血清クレアチニン値はこの際にも必要となる。

微生物検査は、対象病原体により検査法が異なるため（表2）、抗微生物薬選択と同様に、まず起因病原体を推定した上で、検査項目や特殊染色・特殊培養の必要性を



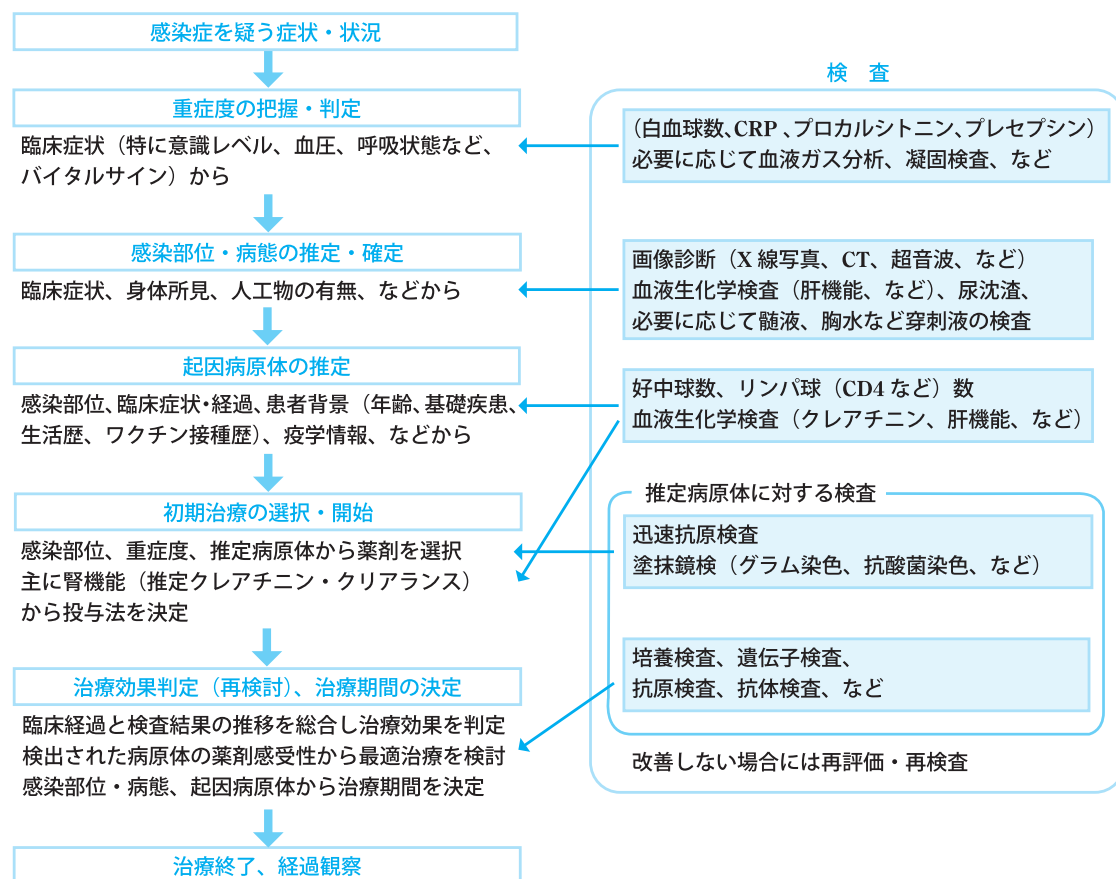


図1 感染症診療のフローチャート

表2 感染症検査の種類

|        | 主な対象病原体   | 注意点   |
|--------|---|---|
|        |   | 偽陽性（病的意義が無い場合）や偽陰性（感度不足）の存在は共通  |
| 塗抹鏡検   | 細菌、真菌（グラム染色）、抗酸菌（抗酸菌染色）、原虫（直接塗抹）、クリプトコックス（墨汁染色）、ニューモシスチス、マラリア（ギムザ染色）、など   | 一般に培養検査より低感度<br>特殊染色が必要な病原体がある<br>正確な菌種同定は不可                                |
| 培養検査   | 細菌、真菌、（ウイルス） <sup>*1</sup>  | 時間を要する<br>質量分析装置による迅速同定<br>培養困難な病原体がある<br>（特殊培養が必要な病原体がある）<br>常在・定着菌との鑑別が必要 |
| 遺伝子検査  | 抗酸菌（リファンピシン耐性遺伝子）、MRSA <sup>*1</sup> 、HBV、HCV、HIV、淋菌、クラミジア、レジオネラ、マイコプラズマ、百日咳菌 <sup>*2</sup> 、インフルエンザ <sup>*2</sup> 、HPV、HSV <sup>*1</sup> 、ニューモシスチス <sup>*1</sup> 、血液培養陽性細菌（薬剤耐性遺伝子）・真菌、 <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> など                                 | 生菌 / 死菌の鑑別不可（結核治療中など）   |
| 抗原検査   | 局所検体：細菌（A群レンサ球菌、 <i>C. difficile</i> 、マイコプラズマ）、ウイルス（インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ロタウイルス、ノロウイルス <sup>*2</sup> 、RSウイルス <sup>*2</sup> 、ヒトメタニューモウイルス <sup>*2</sup> ）<br>尿 検 体：レジオネラ、肺炎球菌<br>血液検体：真菌（アスペルギルス、クリプトコックス、カンジダ、 $\beta$ -グルカン）、ウイルス（CMV anti-genemia）、デングウイルス <sup>*3</sup> | 発症早期には感度が低い傾向<br>感染後しばらく陽性が遷延し治療効果判定には利用できないものも多い                           |
| 抗体検査   | 各種ウイルス、培養困難な細菌（マイコプラズマ、クラミジア、百日咳菌、リケッチア、梅毒トレポネーマ）、原虫（トキソプラズマ、赤痢アメーバ）、など   | ウィンドウピリオドの存在<br>診断と感染防御能評価では判断基準が異なる場合あり                                    |
| 免疫学的検査 | 結核菌（インターフェロン $\gamma$ 遊離試験：クオンティフェロン、T-SPOT）  | 免疫低下患者では判定不能な場合あり   |

\*1 保険適用外 \*2 年齢や患者背景により一部保険適用 \*3 施設基準を満たし入院例の場合に保険適用

検討する。グラム染色や抗原検査の一部は、迅速性に優れ、初期治療選択にも有用である。一方、培養検査は一定の時間を要するが、最適治療の検討や治療期間の決定に必須である。

近年、抗菌薬治療の中止の指標としてプロカルシトニンの有用性を唱える報告もあるが、研究により中止基準が異なるなど、現時点ではその意義は確立していない<sup>3)</sup>。

治療経過が思わしくない場合には、薬剤変更に終始するのではなく、再評価・再検査を行うことが重要となる。

## 感染症検査の種類（表2）

### A. 塗抹鏡検

グラム染色に代表される塗抹鏡検は、形態や染色性から迅速に起因病原体が推定できる。また、含まれる上皮や好中球の数量、貪食像を確認することによって、検体の品質評価や観察された菌の起因性判定に有用な情報が得られる。一方、培養検査などと比較し低感度であるほか、正確な菌種同定や薬剤感受性情報は得られない。また、病原体によって特殊染色が必要となることに留意する必要がある。

### B. 培養検査（同定・薬剤感受性検査）

培養検査は、細菌および真菌に対する最も基本的な検査である。特に血液培養は、すべての細菌感染症において採取可能な唯一の無菌検体であり、診断的価値も高く、積極的な採取が望まれる。その際には、感度および特異度の向上のため、好気ボトル・嫌気ボトルのセットを2セット以上採取する必要がある。培養検査の利点は、高感度に病原体を検出できることのほか、菌種同定や薬剤感受性情報が得られることにあるが、菌種によって特殊

培養が必要となるほか、培養困難な病原体もある。同定検査は、通常生化学的性状により行われるため、最低でも1日程度の時間が必要である。近年質量分析を原理とした迅速同定装置が開発され、低コストかつ短時間の菌種同定が可能となっている。

ウイルス培養は、通常の病院検査室では実施困難であり、保険適用もない。感染症法の届出対象病原体など公衆衛生的な意義がある場合には、保健所など行政との連携が重要となる。

### C. 遺伝子検査

遺伝子検査は、結核菌など遅発育菌や培養が困難な細菌、ウイルスなど、特定の病原体をターゲットとした機器試薬が用いられている。遺伝子検査は高価でもあり、臨床症状や患者背景などから十分に病原体推定を行い、検査意義を検討した上で実施する必要がある。標的微生物の薬剤耐性遺伝子（結核菌のリンファンピシン耐性遺伝子やMRSA等）を検出できる機器試薬も開発されている。近年、血液培養陽性ボトルから病原体や主要な薬剤耐性遺伝子など多項目を同時に検出できる全自動遺伝子解析装置・試薬が保険適用となり、迅速同定が可能となっている。

### D. 抗原検査

細菌やインフルエンザに対する迅速抗原検査は、point-of-care testing (POCT) として、短時間で結果が得られ、外来でも実施可能であるなど初期治療選択に有用である。また、アデノウイルスやノロウイルスなど他の病原体に対する迅速抗原検査も、適切な感染対策を実施する上で極めて重要である。

迅速検査以外でも、診断が困難な病態の補助診断として、深在性真菌症やサイトメガロウイルス感染症などに

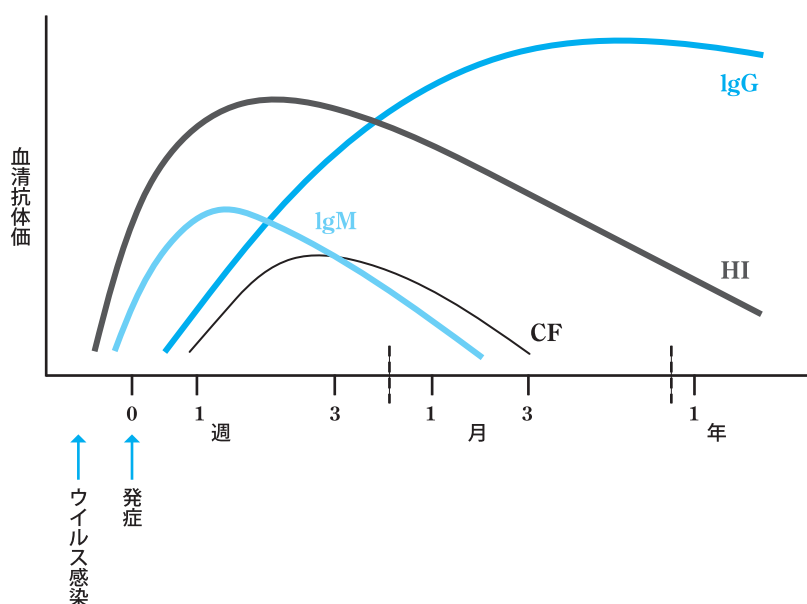


図2 典型的なウイルス感染後の血清抗体価の推移

において抗原検査が行われる。

## E. 抗体検査

抗体検査には、EIA 法 (IgM、IgG)、HI 法、CF 法、NT 法などの方法があり、それぞれの抗体価の時間的推移は異なる (図 2)。ワクチン対象者の選定など感染防御能の評価には、EIA 法による IgG 測定や HI 法、NT 法など長期間持続する指標を用いる一方 (表 3)<sup>2)</sup>、急性期診断には感染初期から上昇する IgM を検査するなど、目的により検査すべき項目が異なる。また、急性期と回復期に採取した血清 (ペア血清) で有意な抗体価上昇 (4 倍以上) を認めた場合には急性感染と診断できるが、診断が回復期まで遅れることから疫学的な意義はあるものの臨床的な有用性は乏しい。

そのほか、特異抗原に対する宿主の免疫反応によって診断するものとして、結核菌に対するインターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (IGRA) などがある。

## 検体採取・提出時の注意点

我々の身体には、もともと多くの細菌が常在 / 定着している。培養検査において、感度よく起因菌を分離し、常在 / 定着菌の混入を抑えるためには、適切な検体採取および検査室との連携が重要となる (表 4)。また、感染部位以外から採取された検体は、常在 / 定着菌ばかりが分離されることになり、診断的意義がきわめて低いことに留意すべきである。

一方、検体採取の際には、感染性物質に曝露されるリスクがあるため、感染対策上の配慮も重要である<sup>4)</sup>。適切な个人防护具の着用、確実な手指衛生など感染対策の基本を遵守するほか、特に結核疑い例などでは適切な採取場所を検討することも必要である。

表 3 医療者におけるワクチン接種対象の判定基準

| 疾患名     | 抗体価陰性   | 抗体価陽性<br>(基準を満たさない)*1   | 抗体価陽性<br>(基準を満たす)  |
|---------|---|---|--|
| 麻 疹     | EIA 法 (IgG) : < 2.0<br>あるいは<br>PA 法 : < 1 : 16<br>あるいは<br>NT 法 : < 1 : 4  | EIA 法 (IgG) : 2.0~16.0<br>あるいは<br>PA 法 : 1 : 16、32、64、128<br>あるいは<br>NT 法 : 1 : 4 | EIA 法 (IgG) : 16.0 以上<br>あるいは<br>PA 法 : 1 : 256 以上<br>あるいは<br>NT 法 : 1 : 8 以上                                  |
| 風 疹     | HI 法 : < 1 : 8<br>あるいは<br>EIA 法 (IgG) : < 2.0                             | HI 法 : 1 : 8、16<br>あるいは<br>EIA 法 (IgG) : 2.0~8.0                                  | HI 法 : 1 : 32 以上<br>あるいは<br>EIA 法 (IgG) : 8.0 以上   |
| 水 痘     | EIA 法 (IgG) : < 2.0<br>あるいは<br>IAHA 法 : < 1 : 2<br>あるいは<br>NT 法 : < 1 : 2 | EIA 法 (IgG) : 2.0~4.0<br>あるいは<br>IAHA 法 : 1 : 2<br>あるいは<br>NT 法 : 1 : 2           | EIA 法 (IgG) : 4.0 以上<br>あるいは<br>IAHA 法 : 1 : 4 以上<br>あるいは<br>NT 法 : 1 : 4 以上<br>あるいは<br>水痘抗原皮内テストで陽性 (5 mm 以上) |
| 流行性耳下腺炎 | EIA 法 (IgG) : < 2.0   | EIA 法 (IgG) : 2.0~4.0   | EIA 法 (IgG) : 4.0 以上   |

\*1 2 回の予防接種記録が無く、陽性でも「基準を満たさない」場合は、1 回ワクチン接種を受けるよう推奨されている

文献 2 より一部改変

表 4 細菌検査の検体採取・提出におけるポイント

- 血液培養は、好気ボトル・嫌気ボトルのセットを 2 セット以上採取する。
- 血液培養以外は、推定感染部位、もしくは除外したい部位からのみ採取する。
- 抗菌薬投与前に採取する。
- 良質な検体を採取する (膿性分泌物が見られる場合は、膿性部分を採取する)。
- 十分量の検体を採取する (スワブなどは極力避ける)。
- 検体採取後は速やかに検査室に提出する。
- どうしても速やかに提出ができない場合には、適切に保存する (血液や髄液、淋菌など低温に弱い菌やアメーバ症などを疑う時には冷蔵してはならない)。
- 特殊染色・培養が必要な病原体が推定される場合は、必ず検査室に伝える。
- 検体採取・保存・搬送について不明な点があれば、事前に検査室に確認する。

## 検査値 アプローチ

### 結果解釈における注意点（表2）

いかなる検査法にも偽陽性・偽陰性が存在する。よって、感染症検査結果のみで判断するのではなく、常に臨床症状や経過、他の検査所見などを総合し、検査前確率を意識しながら結果解釈する必要がある。

培養検査結果の解釈においては、まず分離菌が起病菌なのか常在/定着菌なのかを判断することが重要である。これには、検体採取部位の常在菌や、菌種による病原性・臓器親和性の違いから検討するほか、塗抹鏡検における菌量や貪食像の有無、検体の品質などの評価も必要である。また、培養困難な病原体を想定するケースでは、病原体が存在していたにもかかわらず分離できなかったことも念頭におき、塗抹鏡検や迅速抗原検査など他検査の結果と総合的に判断することが重要となる。

迅速抗原検査では、発症早期には検査感度が低い傾向があり、臨床的に検査前確率の高いケースでは、発症直後に行った検査が陰性であっても完全に否定してはいけない。一方、一旦陽性になると長期間遷延することがあり、その場合には治療効果判定に利用できない。結核菌の遺伝子検査なども、生菌と死菌の鑑別はできず、治療効果判定には適さない。

抗体検査でも、ウィンドウピリオドの存在など、感染直後は偽陰性の可能性に注意が必要である。また、感染防御能の評価を目的に実施した場合は、通常のカットオフ値と判断基準が異なるものもあり、確認が必要である（表3）<sup>2)</sup>。

スクリーニング検査として用いられる HIV 抗原・抗体検査では、本邦の一般人口のように罹患率が低い集団を対象に実施すると、陽性に占める偽陽性の割合が高くなる。必ずウェスタンブロット法や PCR 法など確認検査を追加した上で対応を決定する必要がある。

結核診断、特に接触者健診において用いられるインターフェロン $\gamma$ 遊離試験では、「判定保留」や「判定不可」とされる場合がある。また、T-SPOT における「判定保

留」は基本的に再検査を推奨しているのに対し、クオンティフェロン<sup>®</sup>の「判定保留」は感染リスクの程度を踏まえ総合的に判断すべきことを意味しており、解釈が異なる点にも注意が必要である<sup>5)</sup>。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

感染症診断は、臨床症状と画像診断、複数の臨床検査結果を総合的に評価することが必要であり、判断に難渋する症例も多い。重症例だけでなく、診断や結果解釈が難しいケースも適宜専門医に相談することが望ましい。

また、対応がわからない病原体や薬剤耐性菌が検出された場合には、微生物検査室や感染管理担当者に問い合わせることも重要となる。

さらに、感染症法上の届出対象疾患を疑う場合などでは、保健所や衛生研究所など行政機関に連絡し協議することが必要である。

### 参考文献

- 1) Siegel JD, et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35 (Suppl 2): S165-93.
- 2) 日本環境感染学会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版. 日本環境感染学会誌 2014; 29 (Suppl 3): S1-14.
- 3) 日本集中治療学会日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日本集中治療医学会雑誌 2017; 24 (Suppl 2): S1-232.
- 4) Siegel JD, et al. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control 2007; 35 (Suppl 2): S65-164.
- 5) 日本結核病学会予防委員会. インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針. 結核 2014; 89: 717-25.



# 肝疾患の検体検査・肝炎ウイルスマーカー

**要 旨** 肝疾患の検体検査は目的別に 1) 肝疾患を拾い上げる検査、2) 病因を探る検査、3) 重症度・進行度をみる検査、に分けられる。検査値の読み方については、1) 自覚症状があり、急性の経過で主としてトランスアミナーゼの上昇が見られる場合と 2) 自覚症状を欠き、健診や人間ドックなどで初めて検査値の異常を指摘された場合に分けると考えやすい。前者ではウイルス感染（肝炎ウイルスおよび肝炎ウイルス以外の各種ウイルス）、薬物性肝障害（漢方薬や健康食品によるものも含む）、胆のう胆石の passing に伴う一過性の肝障害、などが重要である。後者では A) トランスアミナーゼ値の上昇が目立つ場合、B) 胆道系酵素の上昇が目立つ場合、C) 高ビリルビン血症のみ、D) 肝炎ウイルスマーカーのみが陽性の場合などに分けた上で、さらに病因を追求する検査に進み、診断がついた段階で進行度の評価および治療方針の決定を行う。

**キーワード** 肝疾患の検体検査、肝炎ウイルスマーカー、トランスアミナーゼ、胆道系酵素、ビリルビン

肝疾患の検体検査は 1) 肝疾患が存在するかどうかをみる検査（スクリーニング検査）、2) 肝障害の原因を調べる検査、3) 疾患の進行度・重症度を見る検査に分けられる（表 1）。健診・人間ドックなどでは主に 1)、2) が対象となるが、病院における肝疾患診療では目的に応じて、各検査を効率よく組み合わせることが求められる。

肝疾患における検査値の読み方については、1) 自覚症状があり、急性の経過で肝機能検査値異常が見られる場合と 2) 健診や人間ドックなどで初めて異常値を指摘された場合に分けると考えやすい。

なお、厳密に肝機能検査を定義すると蛋白合成機能を反映するアルブミン値・プロトロンビン時間、薬物代謝能を反映する薬物負荷試験などに限られる。トランスアミナーゼなどの逸脱酵素は細胞障害の結果放出されるものであり、厳密には肝機能の検査とは呼べないので本稿では肝疾患の検体検査と総称する。

## 急性肝障害の場合

### A. 急性肝障害の鑑別の 1st step

鑑別の 1st step として、検査に入る前の病歴の聴取が大切である。ウイルス性肝炎では海外渡航の有無、性生活のパートナーがウイルスキャリアかどうかの情報、最近の生肉の摂取の有無、などについて尋ねる。つねに薬物性肝障害<sup>1)</sup>を疑って、現在服用中の内服薬（漢方薬、健康食品も含む）について他院での処方も含めて詳細に聞き出す。アルコール性肝障害においても、なんらかの事情で通常の飲酒量を超える過量飲酒が続いた場合に急性増悪の形で発症する場合があるが、正確な飲酒量を申告しないケースが多い。

また、自己免疫性肝炎<sup>2)</sup>が急性肝炎様に発症する場

合もあり、とくに女性の急性肝障害で原因がはっきりしない場合には、自己免疫性肝炎を疑って、IgG、抗核抗体、などの測定を行うべきである。しかし、IgG が基準範囲内で抗核抗体も有意に上昇しない例もあり、その場合は最終診断のためには肝生検が必要となる。

### B. 急性ウイルス肝炎のウイルスマーカー

現時点で確認されている肝炎ウイルスと急性肝炎の際の診断マーカーを表 2 に示した。感染経路が経口で急性肝炎を起こしても慢性化しないのが A、E とされてきたが、臓器移植後などにおいては慢性 E 型感染が認められている。非経口感染し慢性化するのが B、C、D である。臨床的にウイルス性の急性肝炎が疑われたのに、上記急性肝炎ウイルスマーカーが陰性の場合には肝炎ウイルス以外のウイルスとして EB ウイルス（IgM-VCA 抗体など）、サイトメガロウイルス（IgM-CMV 抗体）、単純ヘルペスウイルス（IgM HSV 抗体）などのチェックも必要となる。その他、麻疹、水痘など多くのウイルス感染症に伴ない一過性のトランスアミナーゼ異常は起こり得る。各種検査法が進歩した現在でも、原因を特定できない急性肝障害は少なからず存在する。

### C. 急性肝障害のその他の要因

急性循環障害、うっ血肝などで急激なトランスアミナーゼの上昇がみられるが、回復は比較的速い。小児の急性肝障害ではウイルソン病も鑑別診断に含める必要がある。慢性肝障害として認められる成人の場合も含め、ウイルソン病が疑われる場合は尿中銅、血清セロプラスミンなどをチェックし、可能性が高い場合は、肝組織中の銅含量の測定が従来行われてきたが、ATP7B 遺伝子解析による確定診断（2012 年 4 月に保険収載された）が可能となった現在では銅含量検査は減少している。ATP7B 遺伝子解析はその解析結果が本人だけでなく、

表 1 目的別にみた肝疾患の検体検査

|   |  |
|---|--|
| 1) 肝疾患の拾い上げのための検査   |  |
| ① 肝細胞障害(逸脱酵素)のスクリーニング                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ウイルス肝炎(急性/慢性)、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、薬物性肝障害、自己免疫性肝炎、うっ血肝など</li> <li>・AST(GOT)、ALT(GPT) および両者の比 (AST/ALT)</li> </ul> |
| ② 胆汁うっ滞のスクリーニング、肝内胆汁うっ滞、閉塞性黄疸                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP</li> <li>・<math>\gamma</math>-GT</li> <li>・総ビリルビン、抱合型ビリルビンの割合</li> </ul>   |
| ③ 過剰飲酒のスクリーニング  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・<math>\gamma</math>-GT</li> <li>・CDT(糖鎖欠損トランスフェリン)</li> </ul>  |
| ④ 体質性黄疸(主として Gilbert 症候群)のスクリーニング                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・総ビリルビン、抱合型ビリルビンの割合</li> </ul>  |
| ⑤ トランスアミナーゼの上昇がない肝炎ウイルスキャリアのスクリーニング                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・HBs 抗原</li> <li>・HCV 抗体</li> </ul>   |
| 2) 病因の検索のための検査  |  |
| ① 肝炎ウイルスマーカー  | 急性肝炎の場合(表 2 参照)<br>慢性肝障害の場合<br>HBs 抗原、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 定量<br>HCV 抗体、HCV-RNA 定量  |
| ② 抗核抗体、抗平滑筋抗体   | -----自己免疫性肝炎   |
| ③ 抗ミトコンドリア抗体、抗 M2 抗体  | -----原発性胆汁性胆管炎   |
| ④ セルロプラスミン、尿中銅  | -----ウイルソン病  |
| ⑤ フェリチン、トランスフェリン鉄飽和度  | -----ヘモクロマトーシス   |
| 3) 重症度・進展度評価のための検査  |  |
| ① プロトロンビン時間   | 急性肝障害の重症度  |
| ② 線維化マーカー(IV 型コラーゲン、ヒアルロン酸、FIB-4 index、M2BPGi、オートタキシン)、血小板数 | 慢性肝障害の進展度  |
| ③ Child-Pugh 分類に含まれる項目(表 3)                                 | 肝硬変の重症度  |

血縁者にまで影響する。本疾患は常染色体劣性(最近では潜性と呼ぶことも提唱されている) 遺伝形式をとるので特に同胞への影響が重要となる。遺伝学的検査の実施に際しては検査前後の遺伝カウンセリングを考慮する<sup>3)4)</sup>。

#### D. 急性肝障害の重症度判定

急性肝炎の経過中の重症化、劇症化の有無については、意識レベルの変化、肝萎縮、黄疸の増強、腹水の出現などの臨床所見に加え、肝臓で合成される蛋白質のうち生物学的半減期が短い凝固因子の量が反映されるプロトロンビン時間が重要である。我が国の急性肝不全の診断基準<sup>5)</sup>では高度の肝機能障害の指標としてプロトロンビン時間 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上とされているが、急性肝不全を INR 値で評価・比較する際には試薬間差があることに注意するべきである。

急性肝不全の中でウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う昏睡型肝不全は劇症肝炎として扱われる。

#### 健診・人間ドックなどで異常を指摘された場合

##### A. トランスアミナーゼ異常高値の場合(図 1)

まず慢性肝炎(B 型と C 型)をチェックすることが大切であり、HBs 抗原と HCV 抗体を測定する。

##### 1. B 型慢性肝炎

HBs 抗原が陽性の場合には HBe 抗原・抗体、HBV DNA 量を測定して HBV の肝内増殖の程度を判断した上で、ALT の値、年齢などを考慮して抗ウイルス療法を検討する<sup>6)</sup>。その際平成 24 年に保険収載された HBV ゲノタイプ(EIA 法)も参考にする。

HBV 持続感染者における治療対象を選択する上で最も重要な基準は、①組織学的進展度、② ALT 値( $\geq 31$  U/L)、および③ HBV DNA 量( $\geq 2,000$  IU/mL、 $\geq 3.3$  LogIU/mL)である。

HBV DNA 量の単位表記は、過去日本では、単位として、copies/mL が採用されていたが、国際的には、IU(国際単位)/mL が採用されており、2016 年日本肝臓学会

表 2 急性ウイルス性肝炎の診断マーカーと臨床的特徴

| 型   | 診断マーカー                        | 症状および感染経路                |
|-----|-------------------------------|--------------------------|
| A 型 | IgM-HA 抗体                     | 発熱、感冒様症状、生もの摂取、性行為感染など   |
| B 型 | HBs 抗原、IgM-HBc 抗体             | 家族内感染、性行為によるパートナーからの感染など |
| C 型 | HCV 抗体(初期は陰性)、HCV-RNA         | 医療従事者の針刺し事故など            |
| D 型 | HDV RNA 抗体                    | HBV 感染者のみ、わが国ではまれ        |
| E 型 | IgA(IgM)-HEV 抗体、HEV-RNA(より確実) | 人獣共通感染症の側面あり             |

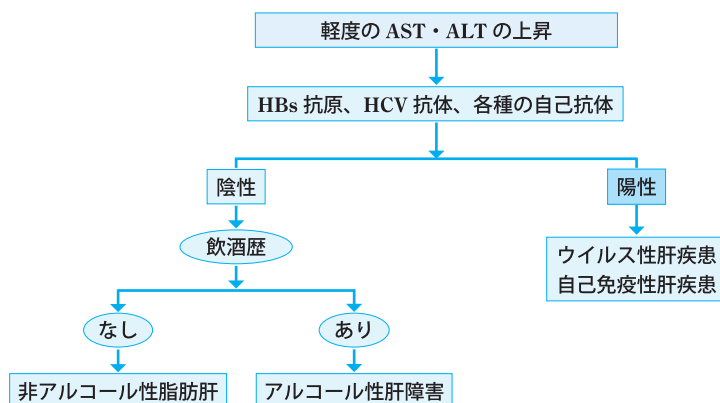


図1 軽度のトランスアミナーゼ値異常の診断の進め方（文献9より）

表3 HBV DNA 定量（リアルタイムPCR法）  
－TaqMan法とAccuGene法の測定範囲・換算係数－

| 測定法                  | 検体      | 測定範囲                     |               |                           |               | 2,000 IU/mLを<br>換算すると？ |
|----------------------|---------|--------------------------|---------------|---------------------------|---------------|------------------------|
|                      |         | IU/mL                    | (換算係数)        | copies/mL                 | Log copies/mL |                        |
| TaqMan<br>(Roche)    | 血清 / 血漿 | 20～1.7 × 10 <sup>8</sup> | ⇒<br>(× 5.82) | 116～9.9 × 10 <sup>8</sup> | 2.1～9.0       | 4.07 Log copies/mL     |
| AccuGene<br>(Abbott) | 血清 / 血漿 | 10～1.0 × 10 <sup>9</sup> | ⇒<br>(× 3.41) | 34～3.4 × 10 <sup>9</sup>  | 1.53～9.5      | 3.83 Log copies/mL     |

TaqMan と AccuGene では単位換算係数 (IU ⇒ コピー) が異なるため、コピー単位での報告値は 1 : 1 の関係にはならないことに注意。

で、当面 copies/mL と IU/mL の併記、2017 年には、IU/mL (logIU/mL) 表記となった。表 3 に Logcopies/mL と IU/mL の換算係数を示す。

近年では、HBs 抗原量を高感度に測定する方法が開発され、HBs 抗原量と発癌との関連が注目されている。HBs 抗原量を治療選択対象基準に含めるか、今後の検討課題となっている。また、抗ウイルス治療では、HBV DNA 量だけではなく、HBs 抗原量も定期的に測定することが望まれ、治療の長期目標は、HBs 抗原の消失におくべきと考えられている。

一方、HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは、1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT 値 30 U/L 以下、HBV DNA 量 2,000 IU/mL (3.3 LogIU/mL) 未満、の 3 条件すべてを満たす症例と定義される。

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療において、同薬の中止により drug-free を目指す際の指標として HBV DNA が陰性であることに加えて、HBs 抗原量や HBV コア関連抗原量が用いられる。HBs 抗原が陰性であっても、HBs 抗体 and / or HBe 抗体が陽性の場合、HBV が潜在している可能性があり、免疫抑制剤、抗がん剤の投与などに際しては再活性化による重症肝炎の発症に注意す

るべきである（図 2）。

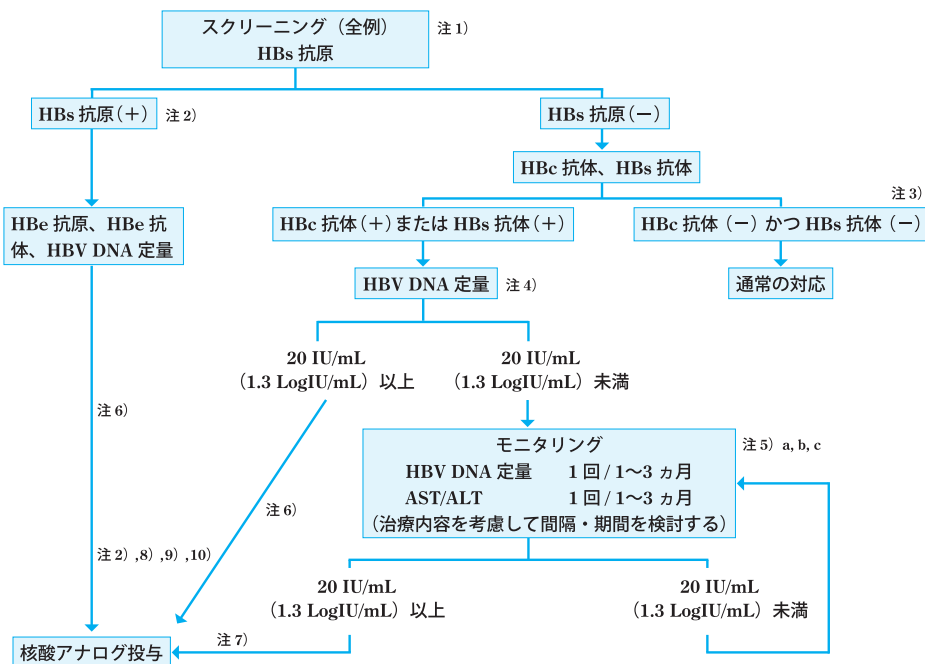
## 2. C 型慢性肝炎

HCV 抗体が陽性の場合はその抗体価からウイルス保有者が感染既往かをある程度区別できるが、抗体価が低～中力価の場合は HCV-RNA 検査を行って確認しなければならない。HCV コア抗原検査が HCV-RNA 検査の前段階で利用される<sup>6)</sup> 場合もある。以前の HCV-RNA 検査は定性、定量を分けて実施していたが、平成 20 年以降は高感度で定量レンジの広いリアルタイム PCR 法が保険収載され一度に測定できるようになった。

インターフェロンを必要としない（インターフェロンフリー）Direct Acting Antivirals (DAAs) による抗ウイルス療法が急速に進歩・普及した結果、非代償性肝硬変を除くすべての C 型慢性肝障害症例が抗ウイルス療法の治療対象となっている。中でも肝の炎症を反映する ALT > 30 U/L の症例、線維化の程度を反映する血小板 15 万 / μL 未満の症例は良い適応であり、高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）では、可及的速やかに抗ウイルス治療を導入すべきであるが、その適応範囲は急速に拡大している。

HCV は 6 つのゲノタイプ（遺伝子型）に分類される。すべてのゲノタイプに有効な治療薬（パンジェノ型）も





補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうかを確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性) 例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定例の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5) a. リツキシマブ (土ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 ヶ月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。  
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 ヶ月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。  
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後 (中止を含む) 少なくとも 6 ヶ月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 ヶ月以降は 3 ヶ月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定 (感度 0.005 IU/mL) で代用することを考慮する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する (20 IU/mL 未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性 (低値陽性) の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①が②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。  
①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 ヶ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること (ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 ヶ月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図 2 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

『日本肝臓学会編「B 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版) 2017 年 8 月 p.78-80」より引用  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b) (参照年月 2018 年 11 月)』



開発されて、実臨床でも使用できるようになっているが、ゲノタイプにより投与期間が異なる。また、その他の多くの薬剤に対しては、治療反応性がゲノタイプにより左右されることから、治療にあたりゲノタイプを決定することが必要である。しかしゲノタイプ検査は、保険適応がないことから、日常診療では、セロタイプ（セログループ、群別、グルーピング）検査が汎用されている。本邦で主に見られるゲノタイプをグルーピングするもので、ゲノタイプ 1a / 1b はセロタイプ 1 型、ゲノタイプ 2a・2b はセロタイプ 2 型に相当する。セロタイプ検査において、判定保留ないし判定不能という結果が得られた場合には、HCV ゲノタイプを決定することが望ましい。

C 型慢性肝炎の治療法の詳細は本稿の範囲を超えるが、その開発は近年めざましく、インターフェロン（IFN）ベース治療に代わって、IFN フリー DAA（Direct Acting Antivirals）が、初回治療・再治療ともに推奨され、IFN ベース治療は、IFN フリー DAA 治療不成功例における多剤耐性獲得などの特殊な場合に限られることとなった<sup>7)</sup>。

IFN フリー DAA 療法の指針として、C 型肝炎治療ガイドライン（現時点では第 6.2 版・簡易版、2018 年 10 月が最新）がある。薬剤選択は患者の腎機能障害の程度、併用薬などを考慮して十分な知識と経験を持つ医師が行う。IFN フリー DAA による治療の有効性は極めて高く、初回投与例でのウイルス排除率は 95%以上となっているが、初回治療不成功例に対する 2 回目以降の治療にあたっては、肝臓専門医が治療適応・方針を決定し薬剤を選択する。

IFN ベースの治療により HCV が排除された場合に肝癌発癌抑制効果が認められることは明らかにされているが、IFN フリー DAA 療法により HCV が排除された場合も IFN 治療の場合と同程度の発癌抑制効果が得られるとする報告が増えつつある。しかし、IFN フリー DAA 治療・IFN ベース治療ともに、肝発癌が完全に抑制されるわけではなく、治療により完全著効の状態になったとしても、引き続き注意深い肝発癌スクリーニングが必要である。高齢、線維化進展例、男性の 3 因子が肝発癌に対する独立因子であることが明らかになっているため、これらの高発癌リスク群では、特に嚴重なフォローアップが推奨される<sup>7)</sup>。

トランスアミナーゼの異常を伴わない肝炎ウイルスキャリア（B 型、C 型）を健診で拾い上げ、肝臓専門医がその対応の判断をすることはきわめて重要であり、健診項目に HBs 抗原と HCV 抗体を含めることが必須である。

### 3. アルコール性肝障害

アルコール性肝障害を疑い、飲酒歴を正確に聞きだすことが大切である。過剰の飲酒とは、一日平均純エタノール 60g 以上の飲酒をいうが、女性やアルデヒド脱水素酵

素（ALDH2）活性欠損者ではこの量以下の飲酒量であっても肝障害を惹き起こす場合がある。アルコール性肝障害の場合は AST > ALT のトランスアミナーゼの異常と  $\gamma$ -GT の高値が特徴的であり、断酒後のトランスアミナーゼや  $\gamma$ -GT の改善の確認がその診断に役立つ<sup>8)</sup>。

過度の習慣飲酒が反映される飲酒マーカーとしては  $\gamma$ -GT が良く知られるが、いわゆるノンリスポンダーが相当数存在すること、肥満などに伴う非アルコール性脂肪肝でも高率に上昇することから、アルコールに特異的なマーカーが必要である。欧米で多用されている糖鎖欠損トランスフェリン（CDT）検査が我が国においても普及することが望まれる。

### 4. その他

特に中年女性の場合は自己免疫性肝炎を考慮して IgG、抗核抗体・抗平滑筋抗体をチェックする。上記の検索により原因が特定できず、超音波検査などの画像検査で脂肪沈着が疑われる場合は非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD）を考える<sup>9)</sup>。NAFLD は進行しにくい非アルコール性脂肪肝（NAFL）と慢性進行性で肝硬変まで至る可能性もある非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis、NASH）に分けられてきた。NAFL と NASH の鑑別には血小板数、血清中のヒアルロン酸、高感度 CRP、酸化ストレスマーカー、サイトケラチン 18 断片などが参考となるが、正確な鑑別には肝生検が必要である<sup>9)</sup>。

AST、ALT は肝機能検査として有名であるが、筋疾患、血液疾患など肝臓以外の疾患、あるいは急激な筋トレなどにより異常値をとり得ることを忘れてはならない。AST、ALT は同時に検査されることが多いので、両者の比が重要である。AST > ALT はアルコール性肝障害、進行した肝硬変・肝細胞癌、溶血性疾患などを反映するのに対し、軽度・中程度の慢性肝炎、非アルコール性脂肪肝などでは AST < ALT となることが多い。

### B. 胆道系酵素（ALP、 $\gamma$ -GT）の上昇が主体の場合

まず行うべきは腹部超音波検査であり、それにより肝内外の胆管拡張の有無をチェックし、拡張が見られる場合は閉塞性機転の病因を追求する。拡張が見られない場合は肝内胆汁うっ滞であり、薬物性肝障害、原発性胆汁性胆管炎（Primary Biliary Cholangitis、PBC）などを考える。

PBC は、従来原発性胆汁性肝硬変（Primary Biliary Cirrhosis）という病名であったが、多くの症例が肝硬変ではないことを受け、2016 年に我が国でも原発性胆汁性胆管炎とすることが、日本肝臓学会などで承認された。

PBC のスクリーニング診断には抗ミトコンドリア抗体・抗 M2 抗体のチェックが必須である。アルカリフォスファターゼには肝型以外に骨型、小腸型、胎盤型などがあり、肝障害以外の要因でも上昇する。骨成長期には

骨型の上昇を反映して、血清総アルカリフォスファターゼ活性は基準範囲を大きく超える。

C. ビリルビンの異常高値の場合

健診などにおいて高ビリルビン血症を指摘される場合の原因として最も多いのは非抱合型優位の Gilbert 症候群であり、日本人の 3～5%に見られるとされている。高ビリルビン血症の鑑別ではその異常がグルクロン酸抱合の前か後、すなわち高ビリルビン血症が抱合型優位か非抱合型優位かをまず判断する。その後の鑑別の手順については図 3 に示した。

慢性肝障害の進展度診断

A. 肝線維化

慢性肝炎の進展度は線維化の程度で表現されるが、肝細胞癌の発癌率はその線維化の程度に応じて高まり、C 型慢性肝障害における肝発癌率は、軽度の線維化 (F1) では年率 0.5%であるのに対し、肝硬変 (F4) では年率 7～8%と高率である。したがって C 型慢性肝炎の診療に際しては、現在の肝臓の線維化の程度を推測しながら抗ウイルス療法によるウイルス除去や肝細胞癌の早期診断に努めなければならない。

肝線維化・肝硬変診断のゴールドスタンダードは肝生検であるが、非侵襲的に線維化の程度を推測することも必要である。この目的で最も広く利用されているのは血小板数である。血小板数が 10 万以下の場合肝硬変の可能性が高くなるが、このほかの臨床検査値 (AST/ALT 比、コリンエステラーゼ活性、プロトロンビン時間、IgG 値、線維化マーカー) が有用である。線維化マーカーとしてはヒアルロン酸、IV 型コラーゲン、FIB-4index

などが用いられてきたが、近年、我が国で開発・実用化された新しい線維化マーカーである M2 BPGi (Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体) とオートタキシンも有用と思われる。その他、腹部超音波検査所見 (肝表面の凹凸、脾腫、側副血行路など)、フィブロスキャンなどによる肝硬度測定結果なども合わせて総合的に、線維化の程度、肝硬変の有無を判断するべきである。

B. 肝硬変

肝硬変症の重症度診断には Child-Pugh 分類 (表 4) が広く利用されている。なお、Child-Pugh 分類におけるアルブミン値は現在我が国の主流となりつつある新 BCP 法に比して従来の BCG 法が高値傾向となることに注意すべきである。特に Alb 値が 3.5 g/dL 以下の低値域では BCG 法では BCP 改良法よりも 0.3 g/dL 程度高値をとる。

肝細胞癌の早期発見

B 型肝炎ウイルス性肝硬変、C 型肝炎ウイルス性肝硬変は肝細胞癌の超高危険群であり、発癌率は B 型では年率約 3%、C 型では約 8%である。これらの超高危険群に対しては表 5 に示したように血清腫瘍マーカー測定と画像診断との組み合わせによる肝細胞癌のスクリーニングを行い、早期発見に努めることが重要である<sup>10)</sup>。

参考文献

- 1) 滝川 一, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005; 46: 85-90.
- 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班. 自己免疫性肝炎 (AIH) の診療ガイドライン 2013.

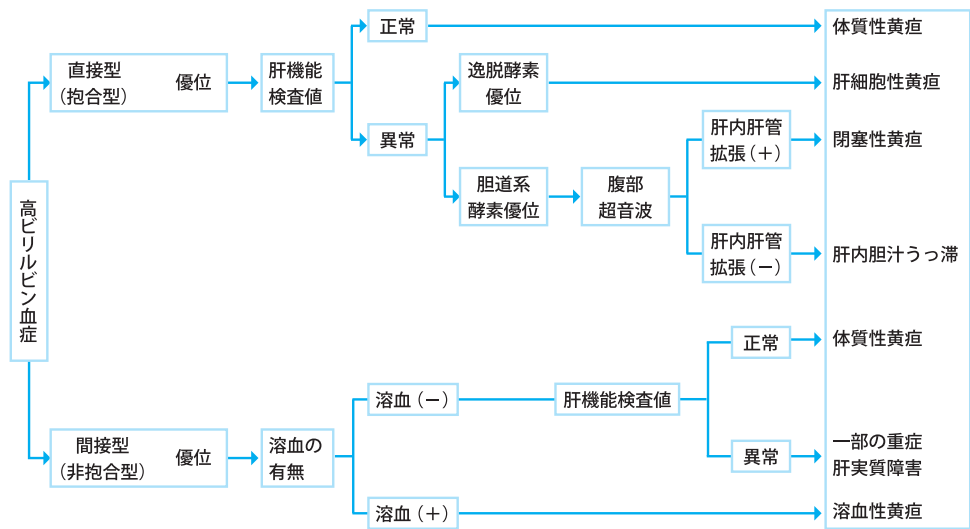


図 3 高ビリルビン血症の診断のすすめ方

表 4 肝硬変の重症度分類 (Child-Pugh 分類)

|                  | スコア   |         |       |
|------------------|-------|---------|-------|
|                  | 1     | 2       | 3     |
| 血清総ビリルビン (mg/dL) | ≤ 2   | 2~3     | > 3   |
| 血清アルブミン (g/dL)   | ≥ 3.5 | 2.8~3.5 | < 2.8 |
| プロトロンビン時間 (秒延長)  | 1~4   | 4~6     | ≥ 6   |
| 腹 水              | なし    | 軽度      | 中高度   |
| 脳 症              | なし    | 1~2 度   | 3 度以上 |

各スコアを合計：5~6 grade A、7~9 grade B、≥ 10 grade C

表 5 血清腫瘍マーカー測定と画像診断との組み合わせによる、B 型あるいは C 型肝硬変患者の肝細胞癌スクリーニング (非肝硬変の場合は適宜検査間隔を広げる) (文献 10 より)

- 1) 3~4 か月ごとの超音波検査
- 2) 3~4 か月ごとの AFP/PIVKA-II/AFP-L3 の測定
- 3) 6~12 か月ごとの造影 CT/ 造影 MRI 検査  
(上記 1) の観察条件、2) の検査値などから検査間隔を判断する)

- 3) 日本医学会. 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011.

<http://www.congre.co.jp/gene/pdf3/guideline110218.pdf>

- 4) 野村文夫, 羽田 明, 長田久夫, 編著. ここが知りたい遺伝子診療はてな? BOOK 中外医学社 2018.

- 5) 持田智. 急性肝不全一概念、診断基準とわが国における実態. 日消誌 2015; 112: 813-21.

- 6) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編 B 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版) (2017 年 8 月)  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b) (参照年月 2018 年 11 月).

- 7) 日本肝臓学会, 肝炎診療ガイドライン作成委員会, 編. C 型肝炎治療ガイドライン (第 6.2 版) (2018 年 10 月)  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c) (参照年月 2018 年 11 月).

- 8) アルコール医学生物学研究会 (編). JASBRA アルコール性肝障害診断基準 2011 年版.

- 9) 日本消化器病学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン, 2014.

- 10) 日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013. 金原出版 2013.

# 脂質異常症検査

**要 旨** 脂質異常症は、心血管イベントの最大の危険因子である。しかし、ほとんどの場合は自覚所見を認めない。したがって、健診や他の疾患で脂質検査が行われた際に、偶然に脂質異常症を指摘されることが多い。脂質異常症には、リポ蛋白が増加する場合だけでなく、リポ蛋白が極端に低下した場合も含まれる。いずれの場合も、まず脂質異常症の表現型を同定し、原発性脂質異常症と続発性脂質異常症の有無を調べる。原発性脂質異常症の多くは、心血管イベントのハイリスク群である。虚血性心疾患の患者に脂質異常症を認めた場合は、原発性脂質異常症に特徴的な身体所見(黄色腫など)の有無に十分に注意する。一方、糖尿病や甲状腺疾患などは、続発性脂質異常症を契機に診断されることがある。薬剤で誘発される脂質異常症の発見には、定期的脂質検査が必要である。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」では、(1) LDL-C の測定は Friedewald の式または直接法で求める、(2) 一次予防患者では吹田スコアから求めた冠動脈疾患の発症リスクによって層別化して脂質管理目標値を決定する、(3) 二次予防患者では LDL-C < 100 mg/dL を管理目標値とするが、特にハイリスクな患者では < 70 mg/dL を目標値とする、(4) LDL-C が管理目標値を達成した後の二次目標として non-HDL-C を用いる、と記載されている。LDL-C 直接法は、リポ蛋白組成が極端に異常となる脂質異常症に使用すべきではない。

**キーワード** 脂質異常症、動脈硬化、高脂血症、LDL、HDL、トリグリセライド、メタボリックシンドローム

## 検査が必要な場合

脂質異常症は、虚血性心疾患や虚血性脳血管疾患をはじめとする心血管系疾患 (CVD) の最も重要な危険因子である。しかし、ほとんどの場合は自覚症状を欠く。したがって、(1) 健康診断でのスクリーニング、(2) 虚血性心疾患・脳血管障害・高血圧・糖尿病・慢性腎臓病 (CKD) など CVD のハイリスク群におけるリスク評価、(3) 肥満症、アルコール多飲者、甲状腺疾患、ネフローゼ症候群、胆汁うっ滞など続発性脂質異常症の原因となりうる疾患における経過観察、(4) 降圧薬・副腎皮質ステロイド・抗がん薬など脂質異常症を併発しやすい薬剤の内服時、(5) 高カロリー輸液施行時や低栄養状態などの場合に、脂質検査が行われる。また、虚血性心疾患や脂質異常症の家族歴がある場合や、若年性の角膜輪や皮膚黄色腫がある場合も脂質検査を行う。

## 脂質検査項目と診断基準

スクリーニングのための基本的な検査項目は、総コレステロール (TC)、トリグリセライド (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C) の 3 項目である。原則的に 10 時間以上絶食後の空腹時に採血する。TG が 400 mg/dL 未満の場合は、Friedewald の式から LDL コレステロール (LDL-C) を求める ( $LDL-C = TC - TG/5 - HDL-C$ )。食後採血の場合や TG が 400 mg/dL 以上の場合は、Friedewald の式は適用できない。その場合は、ホモジ

ニアス法(直接法)で LDL-C を測定するか、non-HDL-C (= TC - HDL-C) を用いる。

現在日本で使用されている LDL-C 直接法は、4 社の自社開発品か、その導入品である。いずれも  $\beta$ -quantification 法 (BQ 法) と良く一致し、正確性が確認されている<sup>1)</sup>。また、空腹時検体、食後検体のどちらでも、同じように正確に LDL-C を測定できる<sup>1)</sup>。ただし、1,000 mg/dL 以上の高 TG 血症や、胆汁うっ滞性肝疾患、I 型・III 型高脂血症など、リポ蛋白組成が著しく正常と異なる場合は、直接法を使用してはならない。non-HDL-C は、(1) 高 TG 血症がない場合は non-HDL-C と LDL-C の差が 30 mg/dL より小さい可能性がある、(2) TG が 600 mg/dL 以上の場合は動脈硬化惹起性リポ蛋白の量に比べて non-HDL-C が不釣り合いに高くなりすぎ信頼性が低くなる、という点に注意する。

HDL-C 直接法についても正確性の検討が行われ、平成 28 年末までに性能不良な試薬は市場から撤退した<sup>1)</sup>。

脂質異常症の表現型の診断が困難な場合 (IIb 型と III 型の鑑別、IIb 型と重症 IV ~ V 型の鑑別など)、異常なリポ蛋白(胆汁うっ滞時の Lp-X、大型なアポ E-richHDL など)の出現が疑われる場合、低 HDL-C 血症の鑑別診断が必要な場合は、アポ蛋白やリポ蛋白分画の検査を追加する。

CVD をすでに発症した患者、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの CVD ハイリスク群では、必要に応じてレムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C) や Lp (a)、MDA-LDL を追加で測定する。RLP は固相化したア



ポ AI とアポ B のモノクローナル抗体を用いて血清から正常の VLDL、LDL、HDL を除いた分画であり、RLP-C は同分画のコレステロール濃度に相当する。RLP-C には、TG リッチリポ蛋白が代謝される過程で産生されるレムナントが多く含まれ、動脈硬化を促進する。前処理を必要としないレムナントのホモジニアス測定試薬 (RemL-C) も臨床で使われている。両者は正相関するが、カイロミクロンや IDL に対する反応性に違いがあると報告されている。Lp (a) は LDL のアポ B に apo (a) が共有結合したリポ蛋白で、独立した動脈硬化の危険因子である。apo (a) はプラスミノーゲンと相同性があり、線溶系を抑制する可能性が指摘されている。国際的には危険因子として重要視されている。平成 28 年に保険収載された抗 PCSK9 抗体が Lp (a) を低下させるため、Lp (a) はバイオマーカーとして再び注目を集めている。MDA-LDL は、過酸化脂質の一つであるマロンジアルデヒド (MDA) でアポ B が修飾された LDL を測定する。脂質検査の診断基準を表 1 に示す<sup>2)</sup>。なお、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版 (以下ガイドライン 2017 年版)」では、脂質異常症の診断基準に初めて高 non-HDL-C 血症が導入された。

## 検査の進め方・考え方

脂質異常症の診断では、最初に増加または減少しているリポ蛋白を同定して脂質異常症の表現型を決定する。空腹時の LDL-C と TG 値から、大きく 4 つのカテゴリーに分類する (図 1)。LDL-C のみが高い場合は IIa 型で、血清は透明である。一方、TG が高く血清が混濁

(乳び) している場合は、血清静置試験 (4℃で一晩放置) を行う。カイロミクロン (CM) はクリーム層として上に浮くが、VLDL や IDL が増加している場合は全体に混濁したままである。高 TG 血症の鑑別に有用なポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAG) では、粒子サイズの大きい CM は分離ゲルへ入れずサンプルゲルに留まる。LDL-C と TG の両者が増加している場合は、VLDL と LDL が同時に増加しているか (IIb 型)、IDL とレムナントが増加している (III 型)。III 型高脂血症では、アガロースゲル電気泳動で  $\beta$  位 ~ pre  $\beta$  位にかけて幅広いバンド (broad- $\beta$  パターン) が認められるが偽陽性も多い。一方、PAG では、VLDL と LDL の間に幅広い midband を認め、LDL のピークが不鮮明となる。また III 型では、TG の値に対してアポ E が著明に高値 (典型例では 10 mg/dL 以上) となる。血清アポ E/TC 比が 0.05 以上ならば、III 型高脂血症が疑わしい<sup>2)</sup>。

WHO の分類には含まれていないが、HDL-C が 100 mg/dL の場合は高 HDL-C 血症、40 mg/dL 未満の場合は低 HDL-C 血症と診断する<sup>3)</sup>。LDL-C が 65 mg/dL 未満 (閉経後女性では 85 mg/dL 未満) の場合は、健常人の 5 パーセンタイル未満に相当し、低  $\beta$  リポ蛋白血症と診断する<sup>4)</sup>。

脂質異常症は、その原因により、遺伝性または原因不明の原発性脂質異常症と、各種の基礎疾患や薬剤投与にともなう続発性脂質異常症に分類される。原発性脂質異常症では、表 2 に挙げるような疾患について検索を進める。I 型高脂血症では、発疹性黄色腫 (にきび様小丘疹) が殿部や肘部、膝の伸側にできることがある。確定診断のため、血清アポ C-II 濃度、ヘパリン静注後血漿のリポ

表 1 脂質異常症診断基準 (空腹時採血)<sup>1)</sup>

|                                |                            |                                      |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| LDL コレステロール*                   | 140 mg/dL 以上               | 高 LDL コレステロール血症 <sup>2)</sup>        |
|                                | 120 ~ 139 mg/dL            | 境界域高 LDL コレステロール血症                   |
| HDL コレステロール*                   | 40 mg/dL 未満                | 低 HDL コレステロール血症                      |
| トリグリセライド*                      | 150 mg/dL 以上               | 高トリグリセライド血症                          |
| Non-HDL コレステロール*               | 170 mg/dL 以上               | 高 non-HDL コレステロール血症                  |
|                                | 150 ~ 169 mg/dL            | 境界域高 non-HDL コレステロール血症 <sup>2)</sup> |
| RLP コレステロール<br>(糖尿病・冠動脈疾患既往あり) | > 7.5 mg/dL<br>≥ 5.2 mg/dL | 高 RLP コレステロール血症                      |
| Lp (a)                         | ≥ 30 mg/dL                 | 高 Lp (a) 血症                          |
| MDA-LDL                        | ≥ 110 U/L                  | 高 MDA-LDL 血症                         |

\*「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」に掲載されているもの

1) 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低い水分の摂取は可とする。

2) スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

・ LDL-C は Friedewald の式 (TC - HDL-C - TG/5) または直接法で求める。

・ TG が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C (TC - HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が + 30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」より改変して引用)

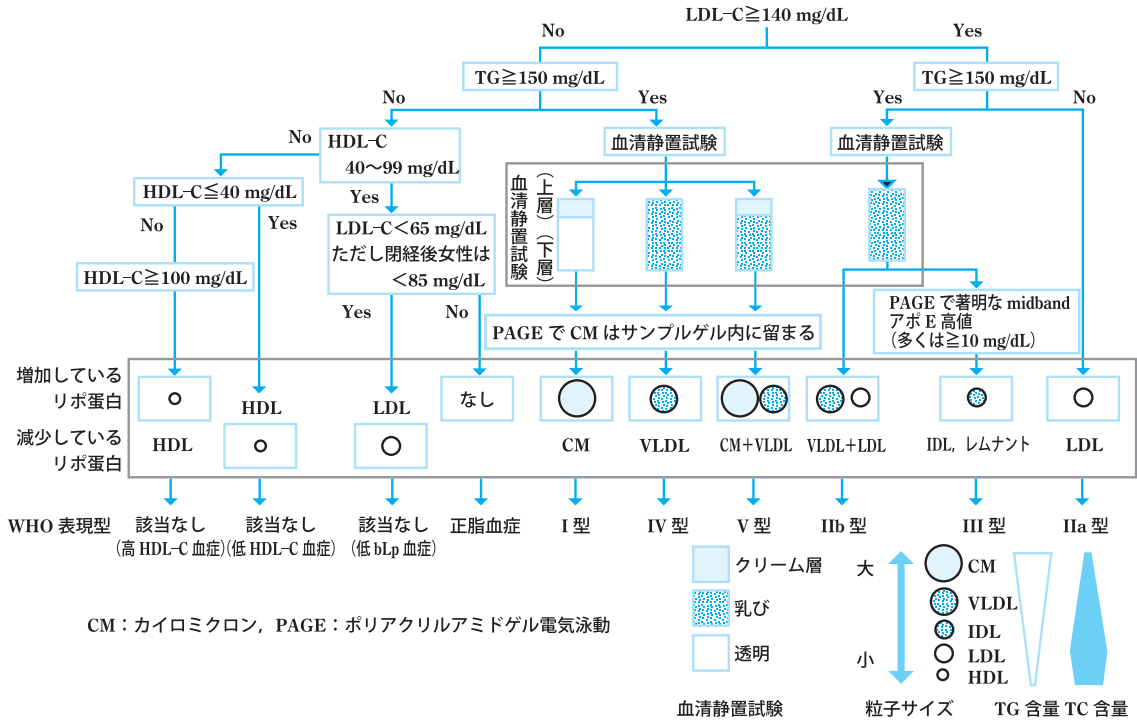


図1 脂質異常症の表現型決定のためのフローチャート

表2 原発性および続発性脂質異常症

| 増加 or 減少するリポ蛋白<br>(WHO 表現型) | 原発性脂質異常症  | 続発性脂質異常症                                      |
|-----------------------------|---|---|
| A. リポ蛋白が増加するもの              |   |   |
| * Chylomicron (I 型)         | 先天性 LPL 欠損症<br>先天性アポ C II 欠損症   | SLE、多発性骨髄腫<br>糖尿病性ケトアシドーシス<br>抗 GPIIb/IIIa 抗体 |
| * Chylomicron + VLDL (V 型)  | 家族性高トリグリセライド血症  | コントロール不良糖尿病<br>甲状腺機能低下症<br>アルコール過剰摂取          |
| * VLDL (IV 型)               | 家族性高トリグリセライド血症<br>家族性複合型高脂血症<br>アポ A-V 異常症  | アルコール過剰摂取<br>糖質過剰摂取、糖尿病<br>ステロイドホルモン使用        |
| * IDL、レムナント (III 型)         | アポ E 欠損症<br>アポ E 変異体  | 甲状腺機能低下症、SLE<br>コントロール不良糖尿病                   |
| * LDL (IIa 型)               | 家族性高コレステロール血症<br>家族性複合型高脂血症<br>家族性異常アポ B100 血症<br>常染色体劣性高コレステロール血症 (ARH)<br>PCSK9 機能亢進症 | 甲状腺機能低下症<br>動物性脂肪過剰摂取<br>更年期障害                |
| * VLDL + LDL (IIb 型)        | 家族性複合型高脂血症  | 甲状腺機能低下症<br>ネフローゼ症候群<br>肝障害、閉塞性肝疾患、糖尿病        |
| * HDL (該当なし)                | CETP 欠損症<br>肝性リパーゼ欠損症   | 飲酒 (高度)                                       |
| B. リポ蛋白が減少するもの              |   |   |
| * LDL (該当なし)                | 家族性低βリポ蛋白血症<br>無βリポ蛋白血症<br>短縮アポ B<br>MTP 欠損症<br>PCSK9 機能低下症                             | 甲状腺機能亢進症<br>肝硬変<br>低栄養状態<br>悪性腫瘍              |
| * HDL (該当なし)                | LCAT 欠損症<br>魚眼病<br>アポ AI 異常症<br>Tangier 病<br>家族性低 HDL 血症                                | プロブコール<br>喫煙<br>肥満<br>高 TG 血症                 |

蛋白リパーゼ(LPL) 活性や蛋白量を測定する。アポ C-II 欠損症、LPL 欠損症、LPL 機能異常症などが疑われる場合は遺伝子検査を行う。これらの疾患では、著明な乳び血清や反復する膵炎などで乳幼児期から発症する場合が多いが、妊娠を契機に発見される場合も少なくない。最近、高カイロミクロン血症や高 TG 血症の一部に、血管内皮細胞アンカー蛋白の一つである GPIHBP1 の自己抗体や、アポ A-V の異常が原因となる症例が報告されている。

未治療時の LDL-C が 180 mg/dL 以上の IIa または IIb 型の場合、肘や膝に結節性黄色腫を認めたり触診でアキレス腱肥厚が疑われる場合、高 LDL-C 血症や早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合に、家族性高コレステロール血症 (FH) を疑う (表 3)。LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合、FH を強く疑う。ヘテロ型 FH が無治療のまま放置されると、男性は平均 50 台半ばで、女性は 60 台後半で虚血性心疾患を発症する。ホモ型 FH では小児期から黄色腫を認め、虚血性心疾患もさらに早期から出現する。ホモ型 FH が疑われる場合は、LDL 受容体活性を測定し LDL 受容体遺伝子を調べる。15 歳未満の小児の場合は、LDL-C は 140 mg/dL をカットオフ値とする (詳細は日本動脈硬化学会ホームページ参照<sup>5)</sup>)。

IIb 型や IV 型、V 型の場合は家系調査を行う。家族性複合型高脂血症 (FCH) や家族性 IV 型高脂血症、家族性 V 型高脂血症は常染色体優性遺伝を示す。FCH は、経過中に高脂血症の表現型が IIa 型、IIb 型、IV 型と変化しうる。虚血性心疾患を高頻度合併するが、FCH に特異的で確定診断ができる検査法はない。

III 型の場合は、アポ E 表現型 (等電点電気泳動) かアポ E 遺伝子型を調べる。E2/2 なら、家族性 III 型高脂血症と診断できる。アポ E 欠損でも III 型高脂血症をきたすが、非常にまれである。

続発性脂質異常症の基礎疾患は、LDL-C の増加が主で

あるもの (甲状腺機能低下症、急性間欠性ポルフィリン症、閉塞性肝疾患、神経性食思不振症、ネフローゼ症候群、シクロスポリンなど) と、TG の増加が主であるもの (糖尿病、肥満、飲酒、サイアザイド系降圧利尿薬、 $\beta$  遮断薬など) に分けられる。Cushing 症候群や副腎皮質ホルモン投与では、LDL-C と TG のどちらも増加しうる。これらの疾患を念頭に置き、特徴的な病歴、身体所見、検査成績、内服薬等から続発性脂質異常症を除外する。

一方、高 HDL-C 血症の場合はコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症の可能性があり、蛋白量または活性を測定する。低 HDL-C 血症は、肥満、高 TG 血症、糖尿病、喫煙、薬剤性 (プロブコール) などが原因となりうるが、20 mg/dL 未満の場合は、原発性低 HDL-C 血症を疑う (表 2)。続発性低  $\beta$  リポ蛋白血症の場合は、甲状腺機能亢進症を見逃さない。心房細動の男性患者の中に、未診断の甲状腺機能亢進症の患者が紛れていることがあるので注意する。

ガイドライン 2017 年版では、脂質異常症の管理目標値の設定に、冠動脈疾患発症リスクを用いるようになった。最初に、冠動脈疾患 (CAD) を合併している二次予防群を振り分ける。次に糖尿病、慢性腎臓病 stage III 以上、末梢動脈硬化症、非心源性脳梗塞のいずれかを合併する患者を高リスク群に分類する (図 2)。それ以外の場合は、吹田スコア (図 3) から 10 年間の CAD 発症リスクを求める。これにより、患者を低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類する。吹田スコアの算出は煩雑であるため、スマートフォンで使えるアプリが公開されている。動脈硬化学会のホームページのリンクから、iOS 版・Android 版のアプリをダウンロードできる<sup>5)</sup>。それぞれのリスク群の管理目標値を表 4 に掲げた。今回の改訂では、二次予防群の中でも① FH、②急性冠症候群、③糖尿病の患者で以下の危険因子 (非心源性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要

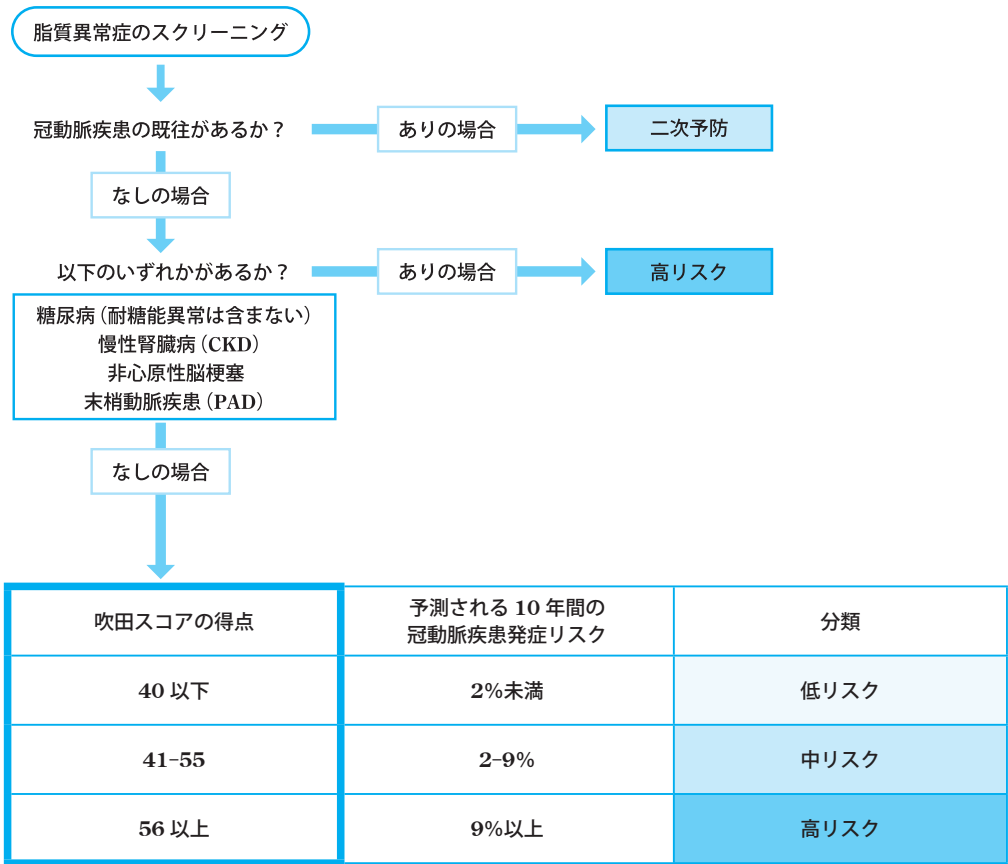
表 3 成人 (15 歳以上) FH ヘテロ接合体診断基準

1. 高 LDL-C 血症 (未治療時の LDL-C 180 mg/dL 以上)
2. 腱黄色腫 (手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚<sup>注 1)</sup>) あるいは皮膚結節性黄色腫<sup>注 2)</sup>
3. FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴 (2 親等以内の血族) 2 項目が当てはまる場合に FH と診断する。

- ・続発性脂質異常症を除外したうえで診断する。
- ・2 項目以上で FH と診断する。FH ヘテロ接合体疑いは遺伝子検査による診断が望ましい。
- ・皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- ・アキレス腱肥厚は X 線撮影により 9 mm 以上にて診断する。
- ・LDL-C が 250mg/dL 以上の場合、FH を強く疑う。
- ・すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
- ・早発性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満と定義する。
- ・FH と診断した場合、家族についても調べるのが望ましい。
- ・この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版より引用)

図 2 冠動脈疾患予防からみた LDL-C 管理目標設定のためのフローチャート



吹田スコアは図 3 に基づいて計算する。

注) 家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型高脂血症と診断される場合はこのチャートは用いずにガイドラインの該当する章を参照すること。

(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」より引用)

表 4 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<br>まず生活習慣の改善を行った後<br>薬物療法の適用を考慮する | 低リスク     | <160            | <190            | <150 | ≥ 40  |
|  | 中リスク     | <140            | <170            |      |       |
|  | 高リスク     | <120            | <150            |      |       |
| 二次予防<br>生活習慣の是正とともに<br>薬物治療を考慮する       | 冠動脈疾患の既往 | <100<br>(<70)*  | <130<br>(<100)* |      |       |

\* 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも、他の高リスク病態(本文参照)を合併する時はこれに準ずる。

- 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、低リスクにおいても LDL-C が 180mg/dL 以上の場合は薬物療法を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭に置くこと(ガイドライン第 5 章参照)。
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、その後 non-HDL-C の達成を目指す。
- これらはあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においては LDL-C 低下率 20 ～ 30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50%以上も目標値となりうる。
- 高齢者(75 歳以上)についてはガイドライン第 7 章を参照。

(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」より引用)



図3 吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデル

|                 |                                   |    |
|-----------------|-----------------------------------|----|
| ①年 齢(歳)         | 35-44                             | 30 |
|                 | 45-54                             | 38 |
|                 | 55-64                             | 45 |
|                 | 65-69                             | 51 |
|                 | 70 以上                             | 53 |
| ②性 別            | 男 性                               | 0  |
|                 | 女 性                               | -7 |
| ③喫 煙*           | 喫煙有                               | 5  |
| ④血 圧 *          | 至適血圧 <120 かつ <80                  | -7 |
|                 | 正常血圧 120-129 かつ / または 80-84       | 0  |
|                 | 正常高値血 130-139 かつ / または 85-89      | 0  |
|                 | I 度 高血圧 140-159 かつ / または 90-99    | 4  |
|                 | II 度 高血圧 160-179 かつ / または 100-109 | 6  |
| ⑤ HDL-C (mg/dL) | <40                               | 0  |
|                 | 40-59                             | -5 |
|                 | ≥ 60                              | -6 |
| ⑥ LDL-C (mg/dL) | <100                              | 0  |
|                 | 100-139                           | 5  |
|                 | 140-159                           | 7  |
|                 | 160-179                           | 10 |
|                 | ≥ 180                             | 11 |
| ⑦耐糖能異常          | あり                                | 5  |
| ⑧早発性冠動脈疾患家族歴    | あり                                | 5  |
| ①～⑧の点数を合計       |                                   | 点  |

|                 | ①～⑧の<br>合計得点 | 10 年以内の<br>冠動脈疾患<br>発症確率 | 発症確率の範囲 |       | 発症確率の<br>中央値 | 分 類  |
|-----------------|--------------|--------------------------|---------|-------|--------------|------|
|                 |              |                          | 最小値     | 最大値   |              |      |
| 吹田スコア(LDLモデル詳細) | 35 以下        | <1%                      |         | 1.0%  | 0.5%         | 低リスク |
|                 | 36-40        | 1%                       | 1.3%    | 1.9%  | 1.6%         |      |
|                 | 41-45        | 2%                       | 2.1%    | 3.1%  | 2.6%         |      |
|                 | 46-50        | 3%                       | 3.4%    | 5.0%  | 4.2%         | 中リスク |
|                 | 51-55        | 5%                       | 5.0%    | 8.1%  | 6.6%         |      |
|                 | 56-60        | 9%                       | 8.9%    | 13.0% | 11.0%        |      |
|                 | 61-65        | 14%                      | 14.0%   | 20.6% | 17.3%        | 高リスク |
|                 | 66-70        | 22%                      | 22.4%   | 26.7% | 24.6%        |      |
|                 | ≥ 70         | >28%                     | 28.1%   |       | 28.1%以上      |      |

図1のフローチャートで吹田スコアによる分類を選択した場合、①～⑧の各危険因子の点数を求め、それらを合計して吹田スコアとする。その結果を図2内の表にあてはめ、患者を3つのカテゴリーに分類する。

\* 高血圧で現在治療中の場合も現在の数値を入れる。ただし高血圧治療の場合は非治療と比べて同じ血圧値であれば冠動脈疾患のリスクが高いことを念頭において患者指導をする。禁煙者については非喫煙として扱う。冠動脈疾患のリスクは禁煙後1年でほぼ半減し、禁煙後15年で非喫煙者と同等になることを留意する。

(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版」より引用)

表 5 我が国のメタボリックシンドロームの診断基準(2005 年)

|         | 基準値   |
|---------|---|
| 必須項目    |   |
| *肥満     | *ウエスト周囲径 <sup>注)</sup><br>男性 $\geq 85$ cm、女性 $\geq 90$ cm<br>(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100$ cm <sup>2</sup> に相当) |
| 選択項目    |   |
| *脂質代謝異常 | *TG $\geq 150$ mg/dL または HDL-C $< 40$ mg/dL   |
| *高血圧    | * $\geq 130/85$ mmHg  |
| *糖代謝異常  | *空腹時血糖 $\geq 110$ mg/dL   |
| 診断      | 必須項目+選択項目 2 項目以上  |

注) ウエスト周囲径は、立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏移している場合は、肋骨下縁と前腸骨棘の midpoint の高さで測定する。

危険因子の重複、喫煙)を合併する場合に、管理目標値を LDL-C70 mg/dL 未満、non-HDL-C100 mg/dL 未満とさらに厳しく設定した点が注目される。

なお、高 TG 血症や低 HDL-C 血症は、メタボリックシンドロームの診断基準にも採用されている(表 5)<sup>6)</sup>。

### 検査にあたっての注意点

TG は飲酒後や食後に増加する。検査前日の飲酒は避け、10 時間以上絶食後の空腹時に採血する。TC、LDL-C、HDL-C は一日を通じて比較的測定値は安定しているが、採血時の体位が異なると循環血漿量が変化して見かけ上の値は変動する(臥位では血管が拡張してリポ蛋白が希釈され低値となる)。外来患者が入院した場合や、その逆の場合には、採血時の体位に注意する。夏では脱水により見かけ上検査値が高くなるので、採血当日の水分摂取は許可する(牛乳等のカロリーを含むものは不可)。

脂質異常症に対する一般生活療法(食事・運動療法)や薬物療法の効果は、約 4 週間にはほぼ安定した効果が認められる。高 LDL-C 血症や高 TG 血症で最もよく使用されるスタチンとフィブラートでは、非常にまれではあるが横紋筋融解症の副作用を認めることがある。腎機能低下例にスタチンとフィブラートを併用すると、横紋筋融解症のリスクが高まる。典型的な横紋筋融解症では、CK は 10,000 U/L 以上にも上昇し、血中・尿中ミオグロビンが上昇する。いずれの薬剤においても、横紋筋融解症は投与開始あるいは増量後の比較的早い時期に発症する危険性が高い。脂質検査と副作用チェックのための検査(肝・腎機能検査、CK)は、薬物療法を始めて半年ほどの間は、1～2 ヶ月ごとに、その後は 3～4 ヶ月ごとに測定する。CK 値で 1,000 U/L が、薬物療法を中止する

目安になる。

### 解釈する時の注意点

TG は食後に増加するが、随時採血で 200 mg/dL 以上なら空腹時も高値と考えられる。胆汁うっ滞・III 型高脂血症・高カイロミクロン血症などでは、ホモジニアス法で LDL-C や HDL-C が正確に測定できないので、アポ蛋白などの値を参考にする。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

TG が 1,000 mg/dL 以上に増加して治療が奏効しない場合、黄色腫を伴う高脂血症の場合、薬物療法でも LDL-C が管理目標値に達しない場合(表 4)、著明な低 HDL-C 血症(特に HDL-C が 10 mg/dL 未満)の場合などは専門医に相談する。

### 保険診療点数の算定における注意

TC、HDL-C、LDL-C の 3 項目については、同時に測定しても 2 項目しか算定されない。アポリポ蛋白は、測定項目数に応じて所定の点数を算定できるが、3 項目を超えても最大 3 項目までしか算定できない。2016 年度にあった診療報酬改定から、1 項目で 31 点、2 項目で 62 点、3 項目以上の場合には一律 94 点に算定される。RLP-C と Lp(a) は、3 ヶ月に 1 回を限度に算定できる。

MDA-LDL は、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者で 3 ヶ月に 1 回に限り算定できる。ただし、糖尿病患者の経皮的冠動脈形成術治療時に、上記と別に術前 1 回に限り算定できる。

## 参考文献

- 1) Miida T, et al. Homogeneous assays for LDL-C and HDL-C are reliable in both the postprandial and fasting state. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 583-99.
- 2) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会, 2017.
- 3) 三井田孝, 小菅恵一郎. HDL が異常値を示すときに

どう対処するか. *Medical Practice* 2005; 22: 1235-40.

- 4) 平山哲, 三井田孝. 家族性低 $\beta$ リポ蛋白血症. 先天代謝異常症候群(第2版) 下—病因・病態研究・診断・治療の進歩—. 東京: 日本臨床社 2012; 112-5.
- 5) 動脈硬化学会ホームページ(<http://www.j-athero.org>)
- 6) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005; 94: 794-809.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 糖代謝検査

**要 旨** 血糖は、健常人では食前と食後を含めほぼ 70 ～ 160 mg/dL という狭い範囲で維持されており、この調節が破綻した場合には高血糖や低血糖などの病態を来す。特に、高血糖の代表的な疾患としては糖尿病が挙げられ、その診断を行う上で 75 g ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test ; OGTT）を含む血糖検査は不可欠である。2016 年の厚生労働省の推計によれば、糖尿病の疑いを含めると 2,000 万人、40 歳以上の 3 人に 1 人が予備群以上と試算されており、今後さらに増加することが想定されている。また、低血糖もその診断が遅れた場合には生命を危険にさらすことにつながり、救命できた場合でも脳障害などの後遺症を残すことになる。従って、低血糖の疑いが生じた時点で可及的速やかに血糖検査を実施しなければならない。

**キーワード** 糖尿病、75 g ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）、空腹時血糖（FPG）、低血糖、HbA1c

糖質は、単糖類や多糖類として生体内のエネルギー源や貯蔵物質、核酸などの構成成分として生体の構成や機能に重要な役割を担っている。なかでも、グルコース（血糖）は、生体内の細胞、特に中枢神経系のエネルギー源として極めて重要な物質であり、インスリンや各種拮抗ホルモンの協調により恒常性を保つべくバランスよく調節が行われている。しかし、なんらかの原因によりこの機能調節がうまく作動できない場合には、糖尿病や低血糖などのさまざまな糖代謝異常疾患を惹起し、生命の存続にも重大な影響を及ぼす場合も少なくない。

## 生理的変動

血糖は食後に確実に上昇する。従って、その採血の目的が空腹時を目的としたものか、あるいは食後何時間後を見るためなのかをはっきりとさせなければならない。また、高齢者では耐糖能の低下により一般的に血糖は上昇する人が多い。また、ストレスなどの緊張やカフェイン類など飲み物の摂取によっても上昇する。逆に、運動中や、または運動後数時間たった後では血糖は低下する人が多い。

表 1 高血糖を来す疾患や成因

|   |
|---|
| I. 糖尿病  |
| 1 型糖尿病  |
| 2 型糖尿病  |
| II. 遺伝子異常が同定されている糖尿病  |
| インスリン遺伝子、HNF4 $\alpha$ 遺伝子（MODY 1）、グルコキナーゼ遺伝子（MODY 2）、HNF1 $\alpha$ 遺伝子（MODY 3）、IPF-1 遺伝子（MODY 4）、HNF1 $\beta$ 遺伝子（MODY 5）、ミトコンドリア DNA、アミリンなどのインスリン産生や分泌に関わる遺伝子異常、インスリン受容体遺伝子（A 型インスリン抵抗性、妖精症、Rabson – Mendenhall 症候群など）、インスリン作用伝達に関わる遺伝子異常 |
| III. 膵疾患  |
| 膵炎、外傷／膵摘出術、腫瘍、ヘモクロマトーシス、その他   |
| IV. 内分泌疾患   |
| Cushing 症候群、先端肥大症、褐色細胞腫、グルカゴノーマ、原発性アルドステロン症、甲状腺機能亢進症、ソマトスタチノーマ、など   |
| V. 肝疾患  |
| 慢性肝炎、肝硬変、など   |
| VI. 薬剤や化学物質   |
| グルココルチコイド、インターフェロン、など   |
| VII. 感染症  |
| VIII. 免疫機序による稀な病態   |
| インスリン受容体抗体、Stiffman 症候群、インスリン自己免疫症候群、その他  |
| IX. 遺伝的症候群  |
| Down 症候群、Prader-Willi 症候群、Turner 症候群、Klinefelter 症候群、Werner 症候群、Wolfram 症候群、セルロプラスミン低下症、脂肪萎縮性糖尿病、筋強直性ジストロフィー、など   |



表 2 低血糖を来たす疾患や成因

|  |
|--|
| <b>I. 器質的低血糖</b>   |
| 1) 膵疾患：インスリノーマ、膵島の増生・肥大  |
| 2) 肝疾患：肝炎、肝硬変、肝癌   |
| 3) 内分泌疾患：下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能低下症、など  |
| <b>II. 機能性低血糖症</b>   |
| 反応性低血糖（インスリンの分泌や感受性の亢進）、胃切除後の食事性低血糖、ロイシン低血糖、絶食、腎性糖尿、授乳、激しい運動、糖尿病の母親より生まれた新生児、インスリン自己免疫症候群、など   |
| <b>III. 先天性代謝異常</b>  |
| グリコーゲン蓄積症（糖原病）（I・III・VI型）、ガラクトース血症、果糖不耐症   |
| <b>IV. 医原性、薬剤性</b>   |
| インスリン注射、経口血糖降下剤（スルホニル尿素剤）、アルコール、その他の薬剤（アセチルサリチル酸、オキシフェンブタゾン、フェニールブタゾン、フェニラミドール、バス、ヒドラジッド、クロラムフェニコール、バルビツール、プロプラノロール、MAO 阻害剤、プロベネシッド、サイオウラシル、ピリベンザミンなど） |

## 臨床的意義（異常値を示す疾患）

血糖値の異常を伴う疾患や成因をそれぞれ表 1 と表 2 に示す。高血糖の代表的疾患としては頻度的にも糖尿病が挙げられるが、1 型か 2 型かの鑑別は治療法の選択にも大きな影響を及ぼすために極めて重要である。さらに、糖代謝に影響を及ぼす薬物でも血糖値が上昇する場合があります、特にステロイド系薬剤では服用後数時間後より徐々に上昇する。また、インターフェロンなどの炎症惹起物質でも糖代謝は悪化する（表 1）。

低血糖では、代表的な疾患としてインスリノーマが挙げられ、診断するにはまず疑うことが重要である。また、肝硬変では食前は低血糖ながら食後には高血糖を来す場合が多いので注意が必要である（表 2）。

## A. 糖尿病

2016 年に厚生労働省が発表した「糖尿病実態調査」では、糖尿病を強く疑われる人が 1,000 万人、可能性を否定できない予備軍の人が 1,000 万人で、合計で 2,000 万人が糖代謝異常に関係していることが報告され、2012 年の前回調査に比べ糖尿病が強く疑われる人は 50 万人も増加していることが明らかにされた。この結果は、今後糖尿病のより早期での診断が重要であることを示している。

## 1. 診断する上で重要な検査

## 1) 血糖（グルコース）

臨床的な「糖尿病の確定診断」には血糖検査が不可欠であり、最近の検診システムの普及により糖尿病特有の口渴や多飲、多尿、体重減少などの症状が見られない状態でも 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test；OGTT）を含めた血糖検査で糖尿病と診断される場合が多い。基本的な診断の手順としては、図 1 に示すように静脈血漿における血糖（plasma glucose）が、① 空腹時（fasting plasma glucose：FPG）

≥ 126 mg/dL か、② 75 g OGTT 2 時間血糖 ≥ 200 mg/dL か、③ 随時血糖 ≥ 200 mg/dL か、後述する④ HbA1c（NGSP 値、後述）≥ 6.5%のうち、いずれかを認めた場合には「糖尿病型」と診断する（①～③のいずれかと④）。従って、糖尿病が疑われる場合には、血糖値と HbA1c の同時測定を行えば初回検査だけで糖尿病と診断することが可能である。なお、HbA1c のみ別の日に反復検査を行っても診断はできない。

これに対して、「正常型」の判定は FPG < 110 mg/dL と 75 g OGTT 2 時間血糖値 < 140 mg/dL の両方を満たした場合に限られる。また、正常型と糖尿病型の間の区分に関しては、本邦では従来「境界型」と呼んだが、WHO の基準ではこの領域を耐糖能障害（impaired glucose tolerance：IGT）と異常空腹時血糖（impaired fasting glucose：IFG）に二分している（図 2）。近年、軽症糖尿病という概念が提唱されるとともに IGT に属する場合にも冠動脈疾患に合併しやすいことが明らかにされており、今後は 75 g OGTT 2 時間血糖値で 140 ～ 200 mg/dL の人たちが新たな治療対象になっている。また、「正常型」でも 1 時間値が 180 mg/dL 以上の場合には糖尿病に悪化する危険度が高いので「境界型」に準じた経過観察が必要である。さらに、最近では「正常型」でも実質的な「正常域」は FPG < 100 mg/dL であり、FPG が 100 ～ 109 mg/dL の場合には「境界型」である場合が多いために「正常高値」として経過観察が必要であることが推奨されている<sup>1)</sup>。

## 2) ヘモグロビン A1c（HbA1c）

HbA1c は、ヘモグロビンの β 鎖 N 末端にグルコースが非酵素的に結合したもので、高血糖状態が長時間持続することにより増加する。HbA1c は、過去 1 ～ 2 カ月の平均的な血糖値を反映しており、糖尿病のコントロール状態を評価する指標として臨床的に汎用されている。保険診療上は 1 回 / 月まで認められており、2 回以上実

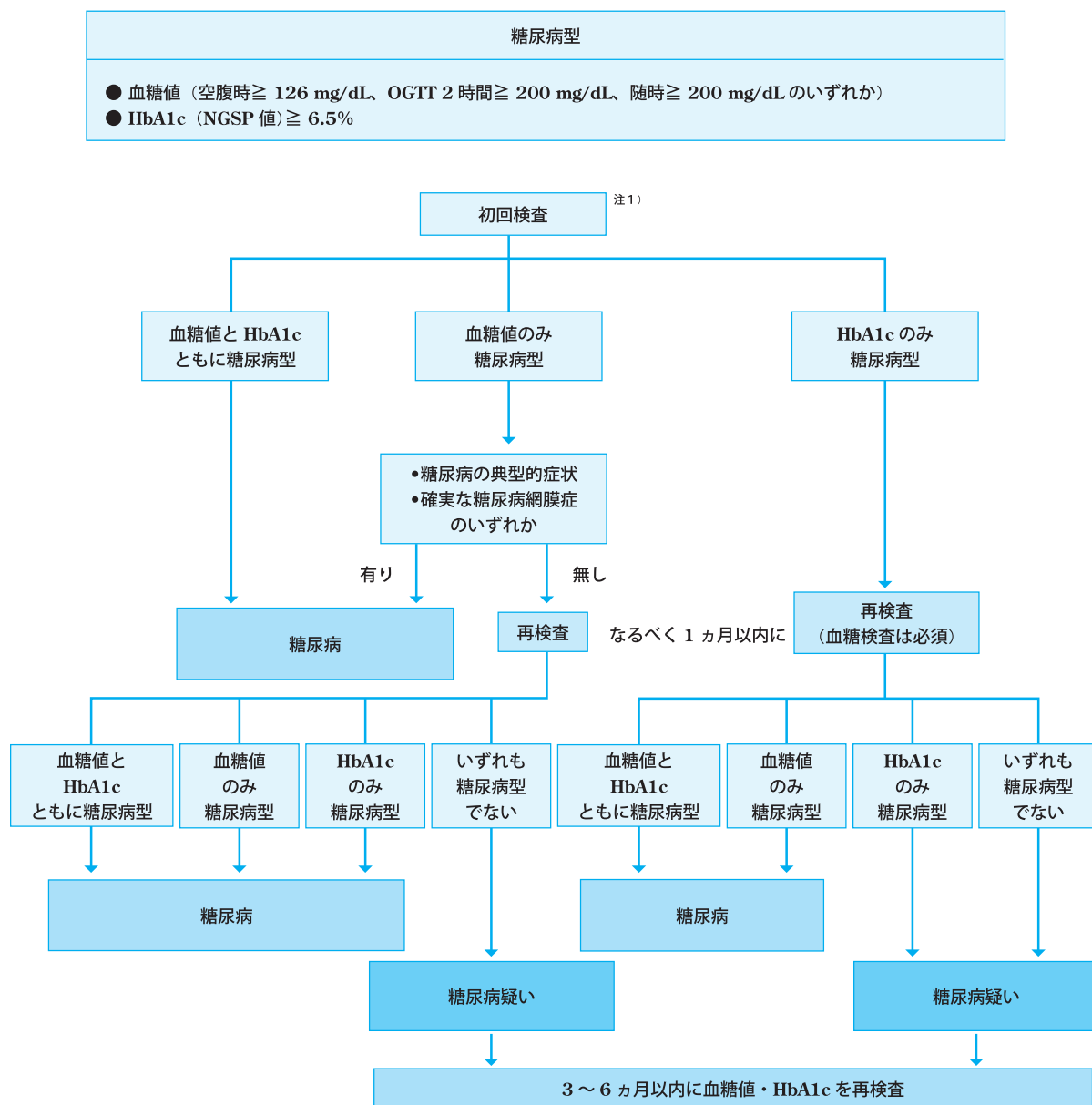


図 1 糖尿病の臨床診断のフローチャート

注 1) 糖尿病が疑われる場合には、血糖値と同時に HbA1c を測定する。同日に血糖値と HbA1c が糖尿病型を示した場合には、初回検査だけで糖尿病と診断する。

[文献 1) より一部改変]

施した場合には査定される。2010 年の診断基準の変更に伴い、血糖値との組み合わせにより糖尿病の確定診断の 1 つのパラメーターとしても使われるようになった。

HbA1c の表記に関しては、近年測定法の国際標準化が推進された結果、米国を中心とした National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値で表記された HbA1c が世界的に広く使われているため、日本糖尿病学会では 2012 年 4 月 1 日からは日常臨床においても NGSP 値を用い「HbA1c（NGSP）」と表記<sup>1)</sup>されるようになり、翌 2013 年 4 月 1 日からは特定健診や保健指導においてもこの NGSP 値が使われるようになった。

ただし、HbA1c は赤血球寿命が短くなるような貧血や肝疾患、透析などの場合には実際よりも偽低値、アルコールやビタミン C の大量摂取、乳び血症の場合には逆に偽高値となることもあるため、そのような場合にはグリコアルブミン（GA）（1～2 週間前の血糖値を反映する）や 1,5- アンヒドログルシトール（1,5-AG、グルコース類似の構造を持つポリオールでより短時間の精密な血糖コントロールの指標）などの測定でコントロールの評価を代用する。なかでもグリコアルブミンは現在最も汎用されており、まだ標準化はなされていないがおおよその基準値は HbA1c 値のほぼ 3 倍と考えればよい。

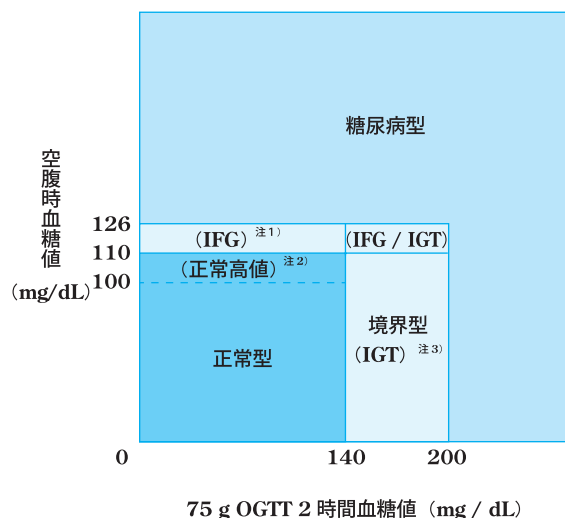


図2 空腹時血糖値および75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)による判定区分

IFG: impaired fasting glucose、IGT: impaired glucose tolerance

注1) IFGは空腹時血糖値110～125 mg/dLで、2時間値を測定した場合には140 mg/dL未満の群を示す(世界保健機構、WHO)。ただし、アメリカ糖尿病協会(ADA)では空腹時血糖値が100～125 mg/dLとして空腹時血糖値のみで判定している。

注2) 空腹時血糖値が100～109 mg/dLは正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行や75g OGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、75g OGTTを行うことが勧められている。

注3) IGTはWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時血糖値126 mg/dL未満、75g OGTT 2時間値140～199 mg/dLの群を示す。

[文献1)より一部改変]

### 3) グリコアルブミン(glycoalbumin: GA)

GAはアルブミンにグルコースが非酵素的に結合したもので、HbA1cと同様に高血糖状態が長時間持続することにより増加する。GAは約2週間の血糖変動の評価に有効で、HbA1cに比べ血糖の変動がより鋭敏に反応するため、妊娠糖尿病での評価や治療法の変更などに適した指標である。また、血液透析患者では血糖コントロールの指標としてHbA1cが使えないため、「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」ではGAが血糖コントロールの指標として推奨されており、通常20.0%未満、心血管イベント既往歴を有し低血糖傾向のある患者では24.0%未満が目標値となっている<sup>2)</sup>。

逆に、アルブミンが漏出するネフローゼ症候群、代謝に関係する甲状腺疾患や肝硬変、ステロイド治療などで

はGAは指標としては使えない(表3)。

### 4) 1,5- アンヒドログルシトール(1,5-anhydro-D-glucitol: 1,5-AG)

1,5-AGは、構造がグルコースに似たポリオールで、食物より供給され体内に豊富に存在する物質のため、余分な場合には尿中に排泄される。正常の場合には1,5-AGは腎尿細管においてはほぼ100%再吸収されるが、高血糖でグルコースが尿中に排泄されると再吸収が競合的に阻害されて尿中に排泄されるため、結果的に体内の1,5-AGの血中濃度は低下する。逆に、尿糖が減少すると1,5-AGの再吸収が増加し血中濃度も上昇するため、1,5-AGの変化は血糖コントロールの指標の中では最も迅速で急峻な食後高血糖の上昇(glucose spike)に伴って鋭敏に変化をとらえることが可能である<sup>3)</sup>。そのため、糖尿病治

表3 HbA1cとグリコアルブミンに影響を与える病態や要因

|          | 偽高値  | 偽低値  |
|----------|--|--|
| HbA1c    | 腎不全(シアン酸)<br>大量のアルコール摂取<br>大量のビタミンC服用<br>大量のアスピリン服用<br>乳び血症<br>高ビリルビン血症<br>HbF高値<br>異常ヘモグロビン血症(陰性荷電) | 溶血性貧血<br>肝硬変<br>大出血後<br>鉄欠乏性貧血の回復期<br>妊娠<br>輸血後<br>腎不全(透析)<br>異常ヘモグロビン血症(陽性荷電) |
| グリコアルブミン | 肝硬変<br>甲状腺機能低下症<br>栄養障害(るいそう)  | ネフローゼ症候群<br>甲状腺機能亢進症<br>ステロイド治療<br>肥満<br>脱水                                    |

療薬の変更やステロイド治療に伴う血糖上昇などをリアルタイムで適確に評価する指標として 1,5-AG は有効である。

1,5-AG が指標として適当でない病態としては、腎性糖尿や妊娠などで尿糖排泄閾値が低下した状態や腎不全、SGLT2 (sodium-dependent glucose transporter) 阻害薬では血清 1,5-AG が低値となる。逆に、1,5-AG を含んでいる一部の漢方薬 (人參養栄湯、葛根湯、大柴胡湯など) では高値になることがあるため判定には注意を要する。

#### 5) インスリン (immunoreactive insulin : IRI)

血清 IRI の測定は、糖尿病を診断する上では必ずしも必須ではないが、75 g OGTT において血糖と並列して測定される場合が多い。高インスリン血症の有無やインスリン分泌パターンを評価する上で活用され、特に糖尿病の発症初期には負荷に伴ったインスリンの初期分泌が低下する場合が多く見られる。また、空腹時血清 IRI は、インスリン自己注射を行っていない患者の場合には後述のように FPG と併せて臨床的なインスリン抵抗性を評価する指標となる。

#### 6) 尿検査

HbA1c の導入により最近軽視されがちではあるが、血糖測定とともにルーチン検査のひとつとして重要な検査である。尿糖は糖尿病の診断上必須ではないがスクリーニングとしては適しており、陽性の場合には引き続き 75 g OGTT などの血糖検査を実施する。通常、高血糖状態では尿糖は陽性となるが、SGLT2 阻害薬を内服している糖尿病患者では近位尿管でのグルコースの再吸収が阻害されるため高血糖状態ではない場合でも尿糖が陽性になるので、必ず血糖検査を実施し確認しなければならない。また、尿中の蛋白やケトン体などのチェックは腎症の程度や高度の糖代謝障害の合併を考える上で重要であり、特に「劇症 1 型糖尿病」を見逃さないためにも感冒症状があれば実施するのが望ましい。

「劇症 1 型糖尿病」は、発熱や咽頭痛などの感冒様症状とともに悪心や嘔吐、腹痛等の腹部症状に引き続き、口渇や多飲、多尿、全身倦怠感などの糖尿病症状が出現する疾患で、診断時の平均血糖が約 800 mg/dL と極めて高値となるが、HbA1c は平均 6.4% と正常範囲よりやや高め前後を示す場合が多い<sup>3)</sup>。また、発症時にはすでにインスリン分泌能が枯渇しているため重症の糖尿病ケトアシドーシスを呈し、診断と治療が遅れた場合には死に至る場合が多い。そこで、尿中ケトン体が強陽性を示し血糖が異常高値の場合には先ず本疾患を疑い、専門施設へ緊急入院させなければならない。

近年、悪性黒色腫や非小細胞肺癌、腎細胞癌などに対する癌免疫療法として抗 PD-1 (programmed cell death-1) 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻

害薬が使われるようになってきた。そして、それらの薬剤の免疫反応活性化に伴う有害事象として、甲状腺炎(甲状腺機能低下症など)、下垂体炎(下垂体機能低下症など)などの内分泌疾患とともに 1 型糖尿病の発症が報告された。特に汎用されているニボルマブ(オプシーボ<sup>®</sup>)では、過剰な免疫反応の惹起に伴い 1 型のなかでも重症の劇症 1 型糖尿病の診断基準を満たす症例が多く報告されたため、日本糖尿病学会は 2016 年 5 月 18 日付でホームページ上に「ニボルマブの投与開始前とその後の来院日毎に高血糖症状の有無を確認し血糖測定を実施する」ように Recommendation を公表した<sup>5)</sup>。そして、糖尿病と診断された場合には適切な治療や糖尿病専門医への紹介を促している。

### 2. 病型を診断する上で必要な検査

#### 1) インスリン分泌能の評価

内因性インスリン分泌能は、血清 IRI や血清や尿中 C-ペプチド (CPR) の測定により以下のような方法で評価が可能 (インスリン自己注射を行っている患者では CPR のみの評価になる) であり、分泌能が著しく低下している場合には 1 型が疑われる。

①  $\Delta$  IRI /  $\Delta$  PG (Insulinogenic Index) : 75 g OGTT 負荷後 30 分間の IRI ( $\mu$ U/mL) の増加分を血糖値 (mg/dL) の上昇分で除した値で、0.4 以下の場合には糖尿病が疑われる。

② グルカゴン負荷試験 : グルカゴン 1 mg 静注前と負荷後 6 分の血清 CPR の上昇をみる検査である。正常では空腹時血清 CPR 1.0 ng/mL 以上で、 $\Delta$  CPR 2.0 以上を示すが、前値が 0.5 ng/mL 以下で 6 分値も 1.0 ng/mL 以下、あるいは  $\Delta$  CPR が 1.0 以下の場合にはインスリン依存状態 (1 型) が疑われる。

③ 24 時間尿中 CPR 排泄量 : 24 時間の蓄尿中の CPR 量を測定する。20  $\mu$ g/ 日以下の場合には 1 型が疑われる。

#### 2) インスリン抵抗性の評価

① 高インスリン血症 : 空腹時 IRI 12  $\mu$ U/mL 以上。肥満で亢進する場合が多い。

② インスリン抵抗性指数 [homeostasis model assessment (HOMA) -R] : 空腹時血糖 (mg/dL)  $\times$  空腹時 IRI ( $\mu$ U/mL) / 405 が、1.6 以下の場合には正常、2.5 以上の場合にはインスリン抵抗性ありと判断する。ただし、インスリン治療患者の場合には用いることはできず、また FPG が 170 mg/dL 以上になると誤判定をする危険性がある。

#### 3) 自己抗体

自己免疫性 1 型糖尿病患者では、高頻度に抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体や抗膵島細胞抗体 (ICA)、抗膵島細胞膜抗体 (ICSA)、抗 IA-2 抗体などの自己抗体が検出される。

特に、近年は抗 GAD 抗体が重要と考えられ臨床的に



| コントロール目標値 <sup>注4)</sup> |                                  |                                |                                 |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 目 標                      | 血糖正常化を <sup>注1)</sup><br>目指す際の目標 | 合併症予防 <sup>注2)</sup><br>のための目標 | 治療強化が <sup>注3)</sup><br>困難な際の目標 |
| HbA1c (%)                | 6.0 未満                           | 7.0 未満                         | 8.0 未満                          |

図 3 (A) 合併症予防のための血糖コントロール目標

治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定。

注 1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物治療中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注 2) 合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130 mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。

注 3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注 4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠期は除くものとする。

汎用されている。ただし、最も感度が良いとされている抗 GAD 抗体でも 1 型糖尿病での陽性率が 70～80%であるため、もしこれらの自己抗体が陰性であっても 1 型糖尿病は完全に否定することはできず、IRI や CPR などとともに総合的に判断しなければならない。なお、抗 GAD 抗体は 2015 年 12 月末より測定キットの変更ににより基準値が変更になったため、それ以前と比較するなど判定の際には注意しなければならない。

また、抗 IA-2 抗体は、すでに糖尿病の診断が確定し、かつ抗 GAD 抗体が陰性の 30 歳未満の患者の場合にのみ算定が可能となるので注意が必要である。

#### 4) インスリン抗体

インスリン抗体には、治療としてインスリン製剤に対する自己免疫機序により産生される抗体と内因性のインスリンに対する自己抗体に大別されるが、測定により両者を鑑別することはできない。

前者については、以前はインスリン製剤が動物由来であったため比較的多くみられ、不安定な血糖コントロールの原因となることが多かった。その後はヒト由来のインスリン製剤の普及に伴い陽性となる頻度は減少したが、インスリン治療に抵抗性が強い場合には考慮する必要がある。後者の自己抗体については、1 型の発症直後に高頻度に出現することが多く発症の予知マーカーとしての可能性が示唆されている。また、インスリン治療の既往がないにも関わらず多量のインスリン抗体が産生される場合には「インスリン自己免疫症候群」である可能性があり、その特長として低血糖を呈することが多い。他にも一部の膠原病や甲状腺などの自己免疫疾患でも陽性となることが稀にある。基準値は、結合率 0.4%未満である。

#### 5) ヒト白血球抗原 (HLA)

1 型糖尿病に最も関連性が高いものは class II MHC の

中の DR と DQ の一部であるが、これによる診断や予知は一般的集団に関しては困難である。

### 3. フォローアップのための検査

#### 1) ルーチン検査

##### a. 血糖コントロールの指標

定期的な FPG か食後 2 時間血糖、HbA1c の測定によりコントロールを絶えず評価し可能な限り数値を下げるように治療する。HbA1c の治療目標値に関しては、2013 年 5 月の日本糖尿病学会年次学術集会において、血糖正常化を目指す場合には 6.0%未満、合併症の発症予防のためには 7.0%未満を目指すことが決められ、現在治療目標の基準として現在広く受け入れられている (図 3 (A))。ただ、高齢者糖尿病に対しては可能な限り重症低血糖を回避することが望ましいという観点より、2016 年 5 月の日本糖尿病学会年次学術集会において認知機能や日常生活動作 (ADL) のレベル、併存疾患の観点から 3 つのカテゴリーに分類する新たな管理目標値が提唱された (図 3 (B))。詳細は成書を参照されたい。

##### b. 体重測定

良好な血糖コントロールを維持するためには、肥満症がある場合には標準体重に近づけるよう減量を指導する。

##### c. 血圧測定

糖尿病自体がリスクと考えられており、130 / 80 mmHg と厳格な管理が勧告されている。

##### d. 生化学検査

糖尿病患者では、脂質異常症や脂肪肝、高尿酸血症を合併しやすいので、定期的に総コレステロール (total cholesterol : T-Cho)、中性脂肪 (triglyceride : TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (high density lipoprotein-cholesterol : HDL-C)、低比重リポ蛋白コレステロール (low density lipoprotein-cholesterol : LDL-C)、GOT、

| 患者の特徴・<br>健康状態 <sup>注1)</sup>                          | カテゴリーⅠ                   |   | カテゴリーⅡ   | カテゴリーⅢ   |
|--|--------------------------|---|--|--|
|  | ①認知機能正常<br>かつ<br>②ADL 自立 |   | ①軽度認知障害～<br>軽度認知症<br>または<br>②手段的 ADL 低下、<br>基本的 ADL 自立 | ①中等度以上の認知症<br>または<br>②基本的 ADL 低下<br>または<br>③多くの併存疾患や<br>機能障害 |
| 重症低血糖が危惧さ<br>れる薬剤（インスリ<br>ン製剤、SU 薬、グ<br>リニド薬など）の使<br>用 | なし<br><small>注2)</small> | 7.0%未満                                  |  | 8.0%未満   |
|  | あり<br><small>注3)</small> | 65 歳以上<br>75 歳未満<br>7.5%未満<br>(下限 6.5%) | 75 歳以上<br>8.0%未満<br>(下限 7.0%)                          | 8.5%未満<br>(下限 7.5%)  |

図 3 (B) 高齢糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者ではテーション認知機能や基本的 ADL、手段的 ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分な注意が必要である。

注 1) 認知機能や基本的 ADL(着衣、移動、入浴、トイレの使用など)、手段的 ADL(買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など)の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ (<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/>) を参照。エンドライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注 2) 高齢糖尿病においても合併症予防のための目標は 7.0%未満。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を 6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を 8.0%未満とする。下限は設けない。カテゴリーⅢに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容。

注 3) 糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい。65 歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類、使用量、血糖等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

[文献 1) より一部改変]

GPT、尿酸などを測定する。

#### e. 尿検査

コントロールが不良の場合には尿糖が強陽性となるが、さらに悪化した場合にはケトン体が陽性となり、適切に是正されない場合にはケトアシドーシスに至ることがあるので注意しなければならない。

#### 2) 慢性合併症を評価する上で必要な検査

糖尿病患者を治療していく上では、いかに慢性合併症の発症を早期に発見し進展を予防していくかが重要である。

#### a. 網膜症

糖尿病を疑った場合には、眼科専門医による眼底検査が必須である。さらに、その後も症状に応じて定期的な受診を促し、眼底出血による失明を予防することが重要である。

#### b. 腎症

尿検査で蛋白尿の有無を調べる。初期の病態では、定性検査で尿蛋白が陰性であっても尿中微量アルブミン排泄量を測定することが重要である。尿蛋白は、中期以降では定性検査でも陽性（顕性）になる。

また、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) は、初期では亢進するが中期以降は重症度に応じて低下する。腎機能の指標としては、最近までは GFR の代用としてクレアチニン・クリアランスが用いられてきたが、

現在は推算糸球体濾過量 (estimated GFR : eGFR) \* が用いられている<sup>3)</sup>。

\*  $eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (mL/分/1.73 m}^2\text{)}$  (ただし、女性の場合には、この値  $\times 0.739$  で計算)

#### c. 神経障害

病態の進行に伴い、振動覚の低下やアキレス腱や膝蓋腱などの深部腱反射の減弱または消失を来す。電気生理学的検査として、末梢神経伝導速度 (MCV や SCV) や R-R 心電図による間隔変動係数 (CV<sub>R-R</sub>) (自律神経障害がある場合には安静、深呼吸、立位の条件下で 3% 未満) などを用いての定量的な評価が可能である。

#### d. 動脈硬化症

糖尿病患者では、脳や冠動脈疾患の合併が多いため、厳格な血圧や脂質管理とともに脳 CT や MRI などの画像検査や心電図 (可能であれば負荷) 検査、胸部 X 線検査などを定期的に行う。最近、動脈硬化症の進展を定量的に評価できる頸動脈超音波検査や心臓足首血管指数 (cardio ankle vascular index : CAVI) 検査、足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index : ABI) 検査、血管内皮機能 (flow mediated dilatation : FMD) 検査などが次第に普及してきている。

#### e. 感染症

血糖コントロールが不良の患者の場合には呼吸器や尿

表 4 糖尿病の急性合併症の病態と診断に必要な検査

|  |
|--|
| <p>〈1〉高血糖に関連した病態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ケトアシドーシス性昏睡</li> <li>・非ケトン性高浸透圧性昏睡</li> <li>・乳酸アシドーシス性昏睡</li> </ul> <p>これらを鑑別するためには、以下の検査を行わなければならない。</p> <p>(1) 血糖値</p> <p>(2) 尿中・血中ケトン体</p> <p>(3) 血清浸透圧</p> <p>(4) 血清電解質</p> <p>(5) 動脈血ガス分析</p> <p>(6) 血中乳酸値</p> |
| <p>〈2〉低血糖に関係した病態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖性昏睡</li> <li>・反応性低血糖</li> </ul> <p>(1) 血糖測定</p> <p>(2) 反復する場合には、IRI 値を測定する</p>   |

路系感染症、蜂窩織炎などを合併しやすい。

#### 4. 急性合併症の診断と評価

糖尿病は、慢性疾患で特有の合併症や動脈硬化症を惹起する以外にも血糖値が極度の高値あるいは低値になった場合には急性合併症として昏睡を来し生命の危険を伴うために、確実な診断と評価が重要である（表 4）。特に、低血糖は血糖値を測定し軽症であればグルコースの補充により速やかに回復する。

#### B. 低血糖

通常、血糖値が 70 mg/dL 以下に低下した場合を低血糖という。しかし、臨床的には単位時間当たりの血糖低下量が大きい場合にも 70 mg/dL 以下に低下していなくても症状が出現することがあるので注意しなければならない。実際の症状は個人差が大きく、人によっては精神症状をも来すこともある。そのために、発汗、動悸、頭痛などの典型的な症状がない場合でもインスリンや経口糖尿病薬による治療、アルコール過剰摂取、ダンピング症候群などの既往がある場合には、低血糖症を疑い速やかに血糖値を測定する（表 2、4）。そして、70 mg/dL 以下の場合には 50%ブドウ糖を 40 mL (2 筒) 静注し、5%ブドウ糖液を点滴しながら 30 分毎に血糖値を測定し、薬剤による影響が疑われる場合には入院させ経過観察することが重要である。

##### 1. 臨床症状

- ①交感神経機能亢進による症状：顔面蒼白、発汗（冷たく湿潤）、動悸、悪心、不安、空腹感など。
- ②中枢神経由来の症状：思考低下、異常行動、頭痛、知覚障害、視力低下、片麻痺など。
- ③精神症状：性格変化、記憶力低下、失語症など。
- ④昏睡：重篤な低血糖により意識を消失することがある。持続した場合には後遺症を残すことがある。

特に、高齢者で経口糖尿病薬（特に SU 薬）による低血糖の場合には死に至ることや後遺症を残すことが少なくない。高齢者の低血糖では、交感神経機能亢進に伴う典型的な症状が出にくく、呂律が回らないとか片麻痺などの脳卒中様の症状を呈することがあり注意を要する。

#### 2. 診断する上で重要な検査

##### 1) 血糖（グルコース）

血糖値測定により診断は容易である。低血糖が疑われるにもかかわらず血糖値が正常範囲の場合には 48 ～ 72 時間の絶食試験も考慮する。

##### 2) インスリン（immunoreactive insulin : IRI）

低血糖症が疑われる場合には、血糖値とともに血中 IRI 値を測定する。既往や治療に関する情報は重要であるが、鑑別を要する疾患としてはインスリノーマや下垂体機能低下症、副腎機能低下症などの内分泌疾患が挙げられる。インスリノーマでは、血糖値に比べ相対的に IRI 高値（IRI/血糖 > 0.3 など）であり、確定診断には腹部 CT やエコー、血管造影、経皮経肝門脈カテーテル法による血液サンプリングでの IRI 測定なども行う。

#### 測定方法の違いによる血糖値の解釈

##### A. 病院内検査室

血糖は採血直後より血球系細胞に消費されて時間とともにその値が低下する。そこで、採血の際には抗凝固剤である EDTA-2Na にフッ化ナトリウム（NaF）が添加された専用管を用いる。また、採血された静脈血の血漿分離後の保存に関しては室温では低下する可能性もあり好ましくないが、短期的には冷蔵であれば問題なく、長期の場合には - 80℃ で冷凍すれば安全である。

通常の検査室での測定は酵素法で行われており、代表



的なものとして D- グルコースをグルコン酸へ変換するグルコース・オキシダーゼ (glucose oxidase : GOD) 法や D- グルコースをグルコース -6- リン酸に変換するヘキソキナーゼ (グルコース -6- リン酸デヒドロゲナーゼ、GDH) 法が挙げられる。酵素法では再現性が良い結果が得られるので、品質管理とトレーサビリティなどの精度管理がきちんと行われている検査室であればその測定値に関する誤差はないと考えられている。

## B. 血糖自己測定 (self monitoring of blood glucose : SMBG)

主にインスリン治療を行っている糖尿病患者で使用されている SMBG 機器においても GOD 法やグルコース・デヒドロゲナーゼ法などの酵素法により血糖が測定されている。指頭を穿刺し毛細血管全血で測定するためにヘマトクリットで補正し血漿値に換算した値を表示している。一般的には、ヘマトクリット値が高い場合には血糖が低値で、逆に低い場合には高値を示す。また、数値は通常の静脈血と指頭毛細血管全血では毛細血管全血の方が静脈血よりも高く、特に食後では 10 ~ 20 mg/dL の差が生じる。

SMBG 機器の精度保証については、ISO 15189 において 75 mg/dL 未満では  $\pm 15$  mg/dL、75 mg/dL 以上では  $\pm 20$  mg/dL の誤差は許容されており、かなり改善されたとはいえ若干ながらも機種間差がみられる。そのため、正確度という観点からは医療者側がこれらの SMBG 機器の値を実際の臨床の場で用いることは危険であり、あくまでも SMBG の M は測定 (measurement) ではなく監視 (monitor) であることを銘記すべきである。

## C. 臨床現場即時検査 (point of care testing : POCT)

最近、通常の検査室以外の場所での血糖測定が POCT 機器により行われる機会も増えてきている。これらの機器は、血球分離膜の存在により通常の検査室と同様に血漿でのグルコース濃度を測定するため ISO 15189 に基づく品質管理とトレーサビリティが可能である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

糖尿病患者は、初期には自覚症状がでにくいいため受診中断率も 7 ~ 15% と高く、逆に一旦症状がでてしまった後では慢性合併症が高頻度に進展している場合が少な

くない。そこで、治療中断者を一人でも減らし慢性合併症を進展させないためには、糖尿病と診断された時点で専門医にコンサルテーションし、治療方針のアドバイスや腎臓や眼合併症の評価を受けるとともに、管理栄養士や療養指導士による栄養や生活指導をうけることが望ましい。

また、高血糖や低血糖などの急性合併症の場合、適切な対応が取られない場合には生命予後を大きく左右するので直ちに専門医にコンサルテーションを仰ぐべきである。

## 保険診療上の注意点

HbA1c やグルコアルブミン (GA)、1,5-AG の測定は、保険診療では 1 回 / 月しか認められておらず、同月内での 2 項目以上の測定も不可である。ただし、例外として妊娠中の患者、1 型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して 6 ヶ月以内の患者、インスリン治療を開始して 6 ヶ月以内の患者等に対しては、2 つのうちいずれか 1 項目を月 1 回に限り別の日にも測定することが認められている。なお、現在 1,5-AG は保険収載からは外れている。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド 2018-2019. 日本糖尿病学会編, 2018.
- 2) 日本透析医学会 (編)：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 日本透析医学会誌. 2013; 46: 311-57.
- 3) 山内俊一：血糖値に変わる検査. 1,5-AG、血糖値をみる・考える、島健二編. 南江堂、2000; p.70-8.
- 4) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. for the Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med 2000; 342: 301-7.
- 5) 免疫チェックポイント阻害薬に関連した 1 型糖尿病ことに劇症 1 型糖尿病の発症について. 日本糖尿病学会 (2016 年 1 月 29 日、2016 年 5 月 18 日 追記) <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>



# 電解質検査

**要 旨** 電解質異常は、特異的な自覚症状に乏しく、血液検査で診断される。鑑別診断のために、血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中電解質濃度、1日の尿中電解質排泄量の測定も必要である。腎機能が低下していると電解質異常は生じやすい。急性腎障害や腎機能が中等度以上低下した慢性腎臓病を認める場合、補液や治療による電解質是正が困難な場合は、腎臓専門医に相談する。必要に応じ、ホルモン検査、画像検査が追加され、原因探索が行われる。内分泌疾患が強く疑われる場合には、内分泌専門医に相談する。

**キーワード** 電解質異常、Na、K、Ca、P

電解質異常は、特異的な症状が乏しく、血液検査により初めて診断される。一般外来からICU病床に至るまで、さまざまな場面で遭遇し、その病態は多岐にわたるため、日頃から、電解質異常の原因を探索・考察する習慣をつけておく事は、迅速な診断および適切な治療介入の実施に迫られた際、大変有効である。

電解質の恒常性維持に重要な臓器は、後腹膜腔に左右一つずつある腎臓である。腎臓は、血液から尿を生成するが、食事、飲水、点滴などで体内に入った水分量・電解質量に応じて、尿への排泄量を調整している。そのため、腎臓の調節機能が低下した症例では、電解質異常は生じやすい。本章では、比較的良好に遭遇する電解質異常について述べる。

## 血清ナトリウム (Na) 濃度

基準値：血清濃度 135 ～ 149 mEq/L

測定方法：イオン選択性電極法、時に炎光光度計

Na は、細胞外液（血管内および細胞間質）の主要な陽イオンであり、血清 Na 濃度は、細胞外液の Na 量と溶媒である水分量の比であるが、実際は、細胞内液の主要な陽イオンである K を加えた体液全体の陽イオン (Na+K) と体液量の比に相当する。

血清 Na 濃度 = (全 Na 量 + 全 K 量) / 体液量

### A. 低 Na 血症 (図 1)

124 mEq/L 高度低下

125 ～ 129 mEq/L 中等度低下

130 ～ 134 mEq/L 軽度低下

低 Na 血症は、上記の式より、体内の陽イオンと体液量の相対的バランスによって決まり、①体内の Na 欠乏、②体内の K 欠乏、③体内の水分過剰が主要な原因である。そのため、血漿浸透圧を必ず測定する必要がある。血漿浸透圧の低下を認めない場合は、等張性および高張性低 Na 血症に分かれる。

等張性低 Na 血症は、偽性低 Na 血症とも呼ばれ、炎

光光度計で測定した際に見られる。著明な脂質異常や高タンパク血症（多発性骨髄腫のような免疫グロブリン異常症）によって、異常に増加した脂質や蛋白質が水以外の体液量として加算されるため生じる。イオン選択性電極法による測定では、認められない。

高張性低 Na 血症は、高血糖や血管内に投与されたマニトールやグリセオールなどの血漿浸透圧に影響する物質が増加することで、細胞内外の浸透圧較差により細胞内から細胞外へ水の移動が生じ、その結果、細胞外液量が増加することが原因である。高浸透圧による口渴での飲水増加および視床下部一下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモン (ADH) を介する水排泄抑制といった浸透圧を低下させる作用も、細胞外液量の増加につながり、単位体積当たりの Na 量が減少し、低 Na 血症へ至る。

通常、血漿浸透圧が低下すると口渴の抑制による水分摂取低下、視床下部一下垂体後葉からの ADH 分泌低下による尿からの水排泄増加が生じ、血漿浸透圧を正常化させるが、これらの機構が障害されていると、低張性低 Na 血症が生じる (表 1)。低張性低 Na 血症は、細胞外液量の「減少、正常、増加」によって3つに区別される。浮腫、胸腹水、溢水があれば、細胞外液の増加と判断し、腎不全、心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群を疑う。逆に、脱水症の所見 {皮膚所見、血圧低下、起立性低血圧 (拡張期血圧の 15 mmHg 以上の低下)、頻脈 (脈拍 30 bpm 以上の増加)} が見られる場合は、腎性喪失 (利尿薬、浸透圧利尿、副腎不全)、腎外性喪失 {摂取不足、消化管・皮膚からの喪失 (Na や K の欠乏)} が考えられ、尿中 Na 濃度や FENa (Fraction excretion of sodium : Na 排泄率) により鑑別が可能である。細胞外液量の明らかな減少も増加も認めない場合は、SIADH (不適切 ADH 分泌症候群)、MRHE (ミネラルコルチコイド反応性低 Na 血症)、甲状腺機能低下症、下垂体・副腎機能低下症、多飲などが考えられる。MRHE は、高齢者に認められ、腎臓での Na 保持能の低下が原因である。体液量減少時に、レニン・アルドステロン系の賦活化が不十分で、低レニン・

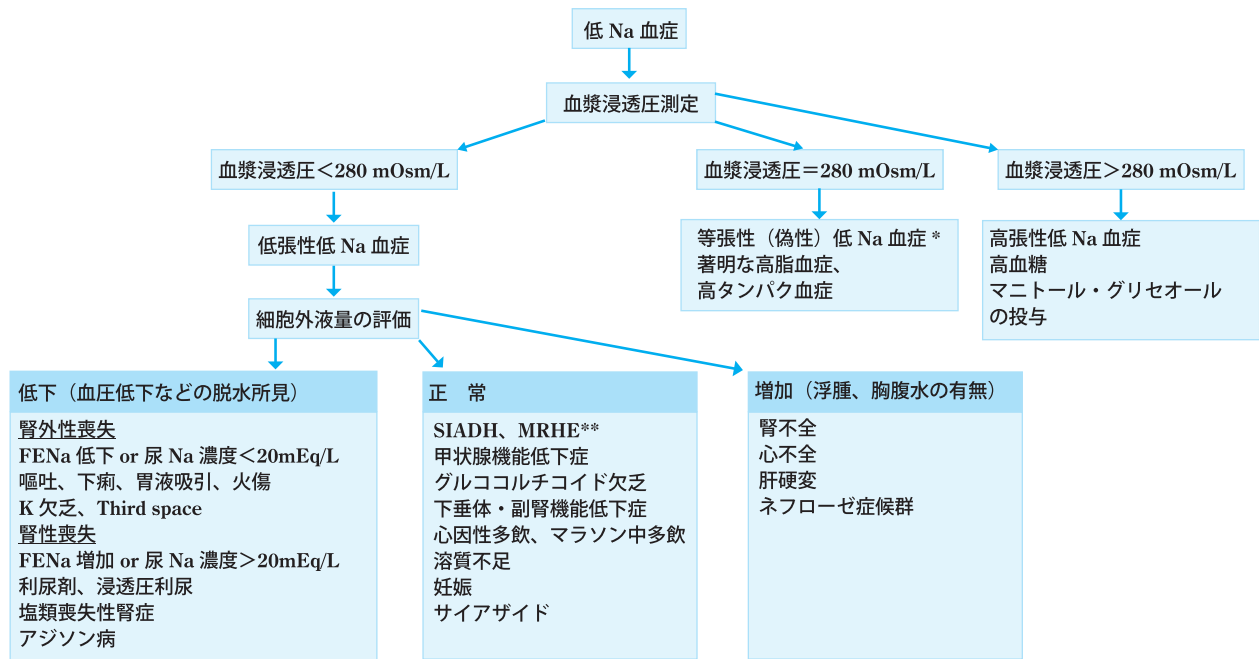


図 1 低 Na 血症診断のフローチャート（文献 2 より引用改変）

\* イオン選択性電極法を用いた場合は、生じない。炎光光度計では、脂質や蛋白質を含めて測定するため、これらの異常高値では見かけ上低 Na 血症となる。  
\*\*MRHE：老人性ミネラルコルチコイド反応性低ナトリウム血症。

表 1 低張性低ナトリウム血症の機序

| メカニズム       |        |             | 原 因                         |
|-------------|--------|-------------|-----------------------------|
| ① Na, K の欠乏 |        |             | 腎外性（嘔吐、下痢、火傷など）、腎性（利尿剤など）   |
| ② 水分過剰      | 口渇感の異常 |             | 心因性多飲、マラソン中の多量飲水            |
|             | 水排泄障害  | 腎臓での排泄低下    | 有効循環血液量の低下（心不全、肝硬変、脱水）、腎障害  |
|             |        | 不適切な ADH 分泌 | SIADH、甲状腺機能低下、グルココルチコイド欠乏など |

低アルドステロン血症を呈し、また遠位尿細管におけるアルドステロンの反応性が減弱しており、その結果、代償的に ADH の分泌が亢進し、水が保持され、低 Na 血症を生じる。臨床的に SIADH と似ているが、MRHE では、理学所見には表われない程度の軽度な脱水を認め（細胞外液量の減少、－ 10%以内）、水制限は禁忌である。MRHE の高血圧患者は、レニン－アンジオテンシン(RA)系阻害薬で、低 Na 血症を生じやすいので、RA 阻害薬とは別の Ca 拮抗薬などで降圧を図ることが望ましい。

低張性低 Na 血症では、細胞外から細胞内への水の移動により、細胞内浮腫が生じる。特に、急性に生じた場合（2 日以内）、慢性の経過でも 120 mEq/L 以下の低 Na 血症や低下速度の早い場合（0.5 mEq/L/hr 以上）は、脳細胞障害により、頭痛、脱力、痙攣、昏睡などの中枢神経症状が生じる。また、低 Na 血症の急激な Na 補正は、細胞内から細胞外への急激な水移動を起こし、脳に脱髄性病変（橋中心脱髄症候群（CPM）や浸透圧性脱髄症

候群（ODS）と呼ばれる）を生じるので、注意する。

**B. 高 Na 血症（図 2）**

146 ～ 159 mEq/L 軽度上昇  
160 ～ 169 mEq/L 中等度上昇  
170 ～ mEq/L 以上高度上昇

通常、私たちは、高 Na 血症となると口渇感が生じ、水分摂取を増加させる。また細胞外液量が低下すると、血漿浸透圧が上昇し、ADH 分泌が増加し、尿濃縮と尿排泄量の低下が生じる。そのため、日常診療では、高 Na 血症の発症頻度は低く、高度の高 Na 血症は、口渇中枢の異常や自由飲水ができない場合（高齢者、乳児、輸液量が不十分な患者）かつ ADH 作用低下がある場合にのみ生じる。

高 Na 血症では、低 Na 血症と異なり、常に血漿浸透圧は高い。主には、体内の Na 過剰（Na 過剰 > 水分増加）または細胞外液量の低下（Na 喪失 < 水分喪失）により生じる。体内の Na 過剰状態は、海水での溺水、内分泌

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合組織  |
| 付録                 |

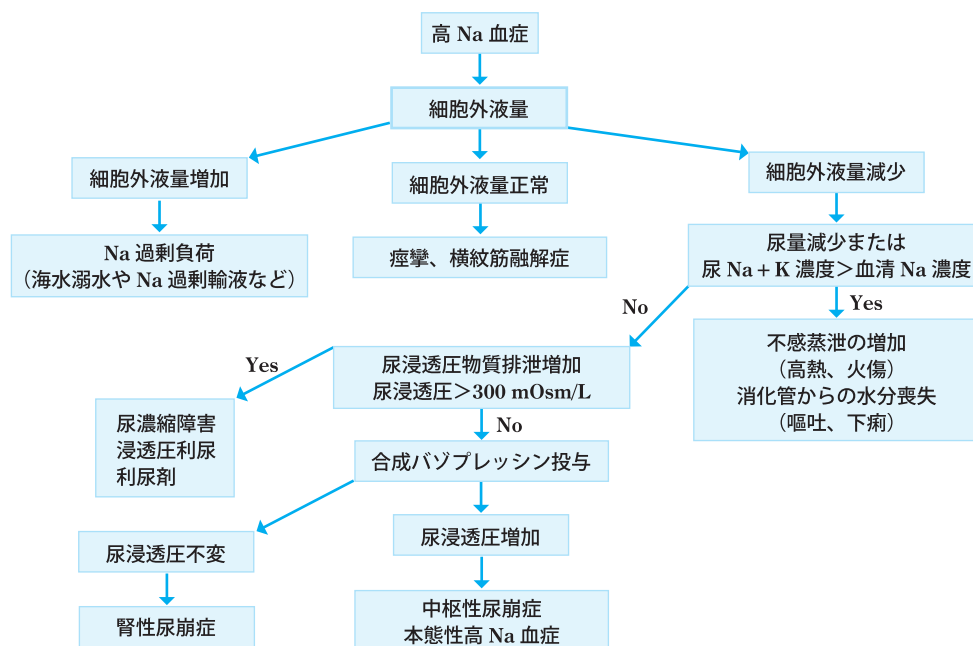


図2 高Na血症診断のフローチャート（文献2より引用改変）

疾患（原発性アルドステロン症やクッシング症候群の副腎皮質ホルモンの分泌亢進）、過剰な高張食塩水投与や炭酸水素ナトリウム投与などが原因である。細胞外液量の喪失（Na喪失＜水分喪失）は、腎性であれば、尿Na値＞20 mEq/Lとなり、腎外性喪失では、尿中Na＜10 mEq/L以下となる。Na喪失がなく、水分のみの喪失の場合は、ADHの分泌・作用不全による尿崩症を考え、合成ホルモン薬への反応性を観察する。頻度は低いが、細胞外液量が正常の場合にも認めることがある。細胞外から細胞内への水の移動によるもので、痙攣や横紋筋融解症のような筋細胞障害により生じる。

症状は、口渇感のみの場合から高熱・過換気・振戦・錯乱・全身痙攣・昏睡などさまざまである。細胞外が高張のため、細胞内から細胞外への水分移動が生じ、細胞内脱水が生じることで、脳出血やくも膜下出血の発症率が増加する。症状の重症度と血清Na値は、必ずしも関連しないが、180 mEq/L以上では、死亡率が高くなる。低Na血症時と同様に補正のスピードには、注意が必要である。急激な補正は、細胞外から細胞内への水の移動を起こし、脳浮腫を生じる事があるので、初期治療の輸液は、低張液より等張液を選択し、1日の補正量は、12 mEq/L/日が許容内である。

## 血清カリウム（K）濃度

基準値：3.5～5.0 mEq/L

測定方法：イオン選択電極法が一般的

細胞内の主要な陽イオンであり、細胞機能や浸透圧の維持に重要である。そのため、K濃度異常は、心臓、筋肉、神経などの興奮性細胞の活動に影響し、K欠乏は、細胞の機能異常をもたらす。血清K濃度は、①細胞外から細胞内への移動（インスリン、カテコールアミン、酸（H<sup>+</sup>））、②尿中へのK排泄（アルドステロンの腎集合管への作用）により調節されている。尿中K排泄の評価は、蓄尿によるK総排泄量の計測（尿中K排泄＞20 mEq/Lであれば腎性喪失）、K分画排泄率計測（Fraction excretion of K：FEK、基準；10～20%）、TTKG（transtubular K gradient、基準；4～10）がある。TTKGは、尿へのK分泌率を意味し、その計測には、血清・尿浸透圧値が必要で、尿浸透圧＞血清浸透圧であることが条件となる。

TTKG = 尿K濃度 × 血漿浸透圧 / 血清K濃度 / 尿浸透圧

### A. 低K血症（図3）：3.5 mEq/L未満

低K血症は、①K摂取の低下、②細胞外から細胞内への移動、③体外への排泄増加の3通りの機序で生じる。鑑別を始める前に、偽性低カリウム血症を除外しておく。偽性低カリウム血症とは、白血病などで、増殖さかんな白血病細胞が著明にみられる血液において、血液の室温放置により、細胞内へのKの取り込みが増加した結果認められる低K血症である。しかし、せいぜい1 mEq/L以下の変化である。

K摂取の低下による低K血症は、長期間（数週間から数ヵ月）の飢餓やコントロールの悪い糖尿病で認められる。細胞外から細胞内へのKの移動は、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-

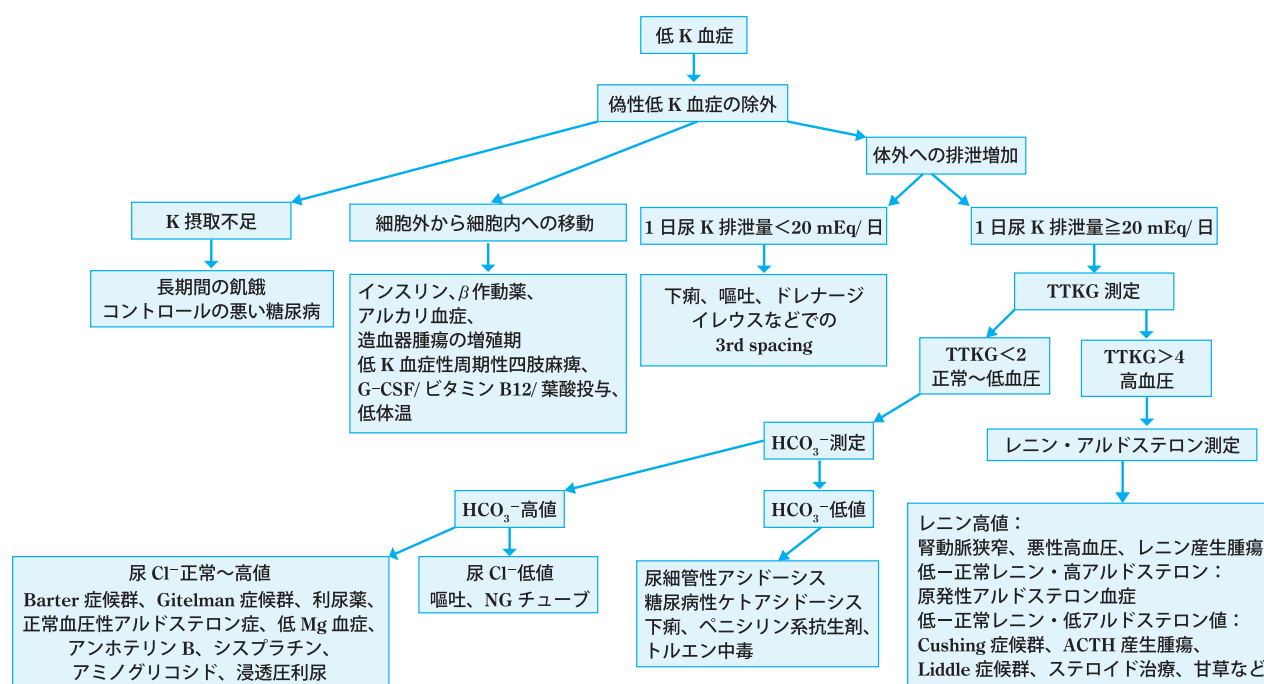


図3 低K血症診断のフローチャート（文献2より引用改変）

ATPaseの活性化により生じるため、このポンプを活性化するインスリン、 $\beta_2$ 作動薬（エピネフリン、抗ヒスタミン薬、テオフィリンなど）投与により生じる。また、甲状腺機能亢進症、過剰な炭水化物摂取、過度な運動によって生じる低カリウム性周期性四肢麻痺、代謝性・呼吸性アルカローシス、造血器腫瘍の増殖期、G-CSF・ビタミンB12・葉酸投与、低体温も細胞内へのK移動が生じ、低K血症を呈する。体外への排泄増加は、腎外性と腎性に分けられる。1日の尿Na排泄量が50 mEq/日以上であることを条件に、1日の尿K排泄量が20 mEq/日未満であれば、腎外性喪失（嘔吐、下痢、ドレナージ、イレウスによる3rd spacing）を、20 mEq/日 $\geq$ であれば、腎性喪失（内分泌性・腎性高血圧、利尿剤、尿細管性アシドーシス、低Mg血症など）を疑う。もし、1日の尿Na排泄量が50 mEq/日未満であれば、Na負荷をかけた後に、尿K排泄量を再検する。腎性喪失であれば、次にTTKGを測定する。TTKGの値を鑑別診断に使用できるのは、尿浸透圧が血清浸透圧より高値の場合である。低K血症では、TTKG $<2$ となるのが正常の反応であるが、TTKG $>4$ であれば、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の活性化状態を示す。TTKG $<2$ であったり、高血圧を認めなければ、血液ガスで $\text{HCO}_3^-$ を測定し、低値であれば、尿細管アシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、高ければ、Bartter症候群、Gitelman症候群、利尿薬使用、浸透圧利尿、嘔吐、低Mg血症、正常血圧アルドステロン症を疑う。

血清K濃度が、2.5 mEq/L以下になると脱力感が始め、弛緩性麻痺となる。下肢の近位筋から生じ、上行性に広がることが多い。横紋筋融解症、筋痙攣、痺れ、テタニー、イレウスなども生じる。長期間の低K血症は、腎臓での間質尿細管障害を生じ、尿濃縮力低下、腎機能低下を惹き起こす。低K血症は、不整脈（心室頻拍や心室細動）、筋麻痺（特に呼吸筋麻痺）、尿細管でのアンモニア産生亢進を起こす。そのため、①心疾患（ジギタリス服用、急性心筋梗塞後、心不全）、②呼吸不全、③肝不全の患者で、高度低K血症（2 mEq/L以下）を認めた場合には、心電図モニターを行いながら適切な治療が必要である。

## B. 高K血症：5.1 mEq/L以上（図4）

高K血症は、低K血症とは逆に、①K摂取の増加、②細胞内から細胞外への移動、③体外への排泄減少の3通りの機序で生じる。入院患者の高K血症では、薬剤性高K血症の頻度が高い。高K血症を見た場合は、緊急処置の必要性を即座に検討する。血清K濃度 $>6.0$  mEq/L（末期腎不全では、6.5～7.0 mEq/L）以上であったり、心電図異常（テント状T波、P波低下or消失、PR間隔延長、幅広QRS等）、筋力低下を認めた場合は、致死的状态と判断し、治療を優先させる。次に、偽性高K血症の可能性を考える。採血時または採血後に検体中の細胞からK放出によって生じた高K血症である。過度な陰圧での採血、溶血、血球成分の異常な増加時に見られる。偽性高K血症の可能性が除外されれば、上記の①～③の可能性を考え、腎機能、尿K排泄量、TTKGを



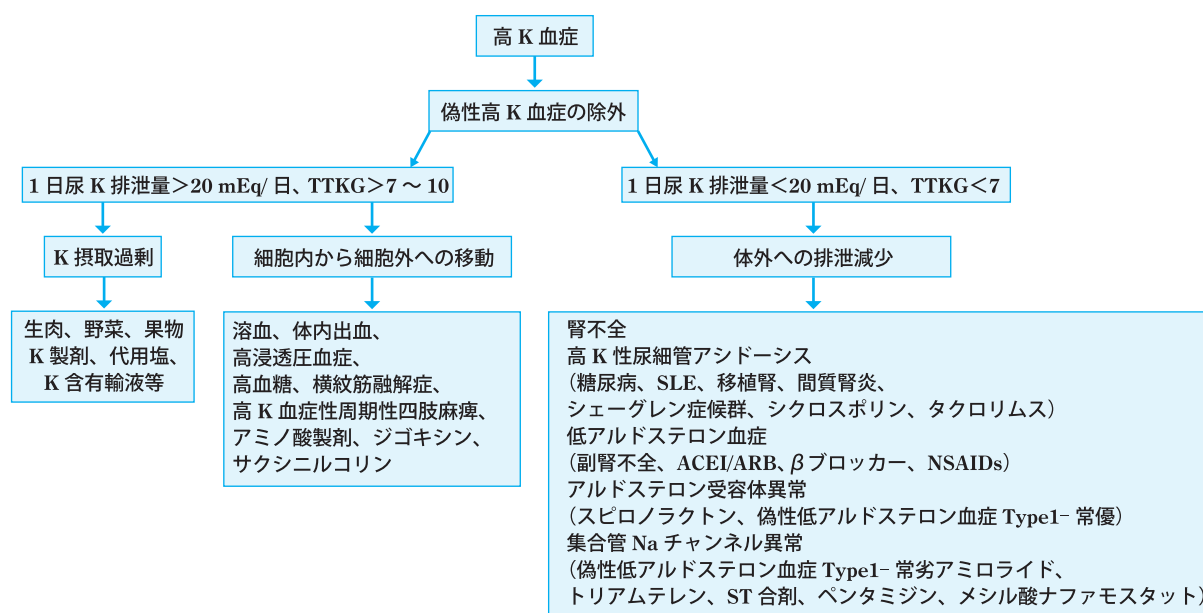


図4 高K血症診断のフローチャート（文献2より引用改変）

測定し鑑別する。高K血症時には、通常尿K排泄 $>20$  mEq/日、TTKG $>7\sim10$ となり、この場合は、K摂取増加および細胞外から細胞内への移動によるもの、尿K排泄 $<20$  mEq/日、TTKG $<7$ の場合は、尿K排泄低下によるものである。

K摂取の増加は、それ単独で高K血症になることは稀であるが、他の要因（腎機能低下など）がある場合は、増悪因子となる。Kは細胞内の主要な電解質なので、生肉、野菜、果物、ドライフルーツ、ナッツ、豆腐、シリアル、アボカドに多く含まれており、これらの摂取やペニシリンGなどの投与薬剤、輸液中のK含有量、減塩用の代用塩の使用（Naの代わりにK使用）により高K血症を生じる。細胞内から細胞外への移動は、高浸透圧血症（高血糖）、アニオンギャップ正常の無機酸アシドーシス、相対的インスリン欠乏（絶食、糖尿病）、過度の運動、横紋筋融解症、溶血で生じる。消化管出血のような体内出血でも、赤血球の崩壊によりKが放出され、高K血症となる。Kの排泄低下の最大の原因は、腎機能低下によるK排泄障害である。そのため、腎機能低下を認める慢性腎臓病患者（CKD stage G3b以降）においては、血清K値は、 $4.0$  mEq/L以上、 $5.5$  mEq/L未満を維持することが推奨されている。その他には、高K血症性尿細管アシドーシス（糖尿病や全身性エリテマトーデスによる低レニン低アルドステロン症、移植腎、シェーグレン症候群、間質腎炎）、副腎不全等である。また高塩分食を摂っていた腎機能障害患者が、急に激しい低塩分制限を行うと、遠位尿細管へのNaが減少し、集合管でのK分泌障害で高K血症を発症する。

高K血症では、血清K濃度が $7\sim8$  mEq/L以上になるまでは、筋脱力などの神経症状はあまり見られない。筋脱力は、下肢より始まり上行する。中枢神経、呼吸筋支配神経の症状は、比較的保たれる。そのため、心電図異常（心伝導障害で除脈）が主な所見となる。ただし、慢性腎不全で慢性的に高K血症が持続している場合は、高度な高K血症になるまで心電図異常が見られないので注意する。

## 血清カルシウム（Ca）濃度

基準値：血清Ca濃度  $8.5\sim10.5$  mg/dL、  
血清イオン化Ca  $4.5\sim5.0$  mg/dL  
測定方法：キシレート法と酵素法

成人の体内総Caのうち、99%が骨を構成するハイドロキシアパタイト【 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 】に存在する。血清中のCaは、約40%がアルブミンと結合し、残り約60%が、イオン化Caとして存在する。低アルブミン血症の時は、下記の式で補正し、評価する必要がある。

補正血清カルシウム濃度（mg/dL）実測の血清Ca濃度 $+$ （ $4.0 - \text{血清アルブミン濃度}$ ）

血清Ca濃度の上昇は、副甲状腺ホルモン（PTH）、活性化ビタミンDによって、血清Ca濃度の低下は、カルシトニンにより調整されている。PTHは、骨と腎に作用する。骨では、骨芽細胞に作用し、骨からのCa動員を促進する。腎臓では、近位尿細管に存在する $1\alpha$ 水酸化酵素を活性化することで活性化ビタミンD（ $1,25\text{-水酸化ビタミンD}$ 、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ）を誘導し、活性化ビ

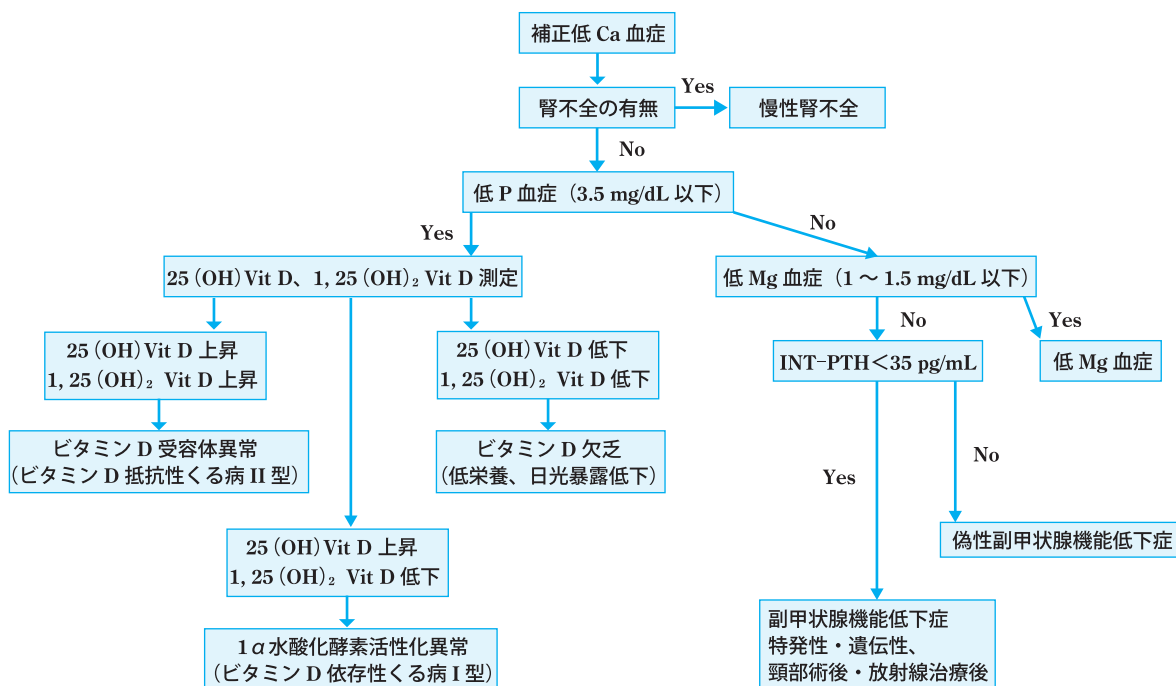


図 5 低 Ca 血症診断のフローチャート (文献 2 より引用改変)

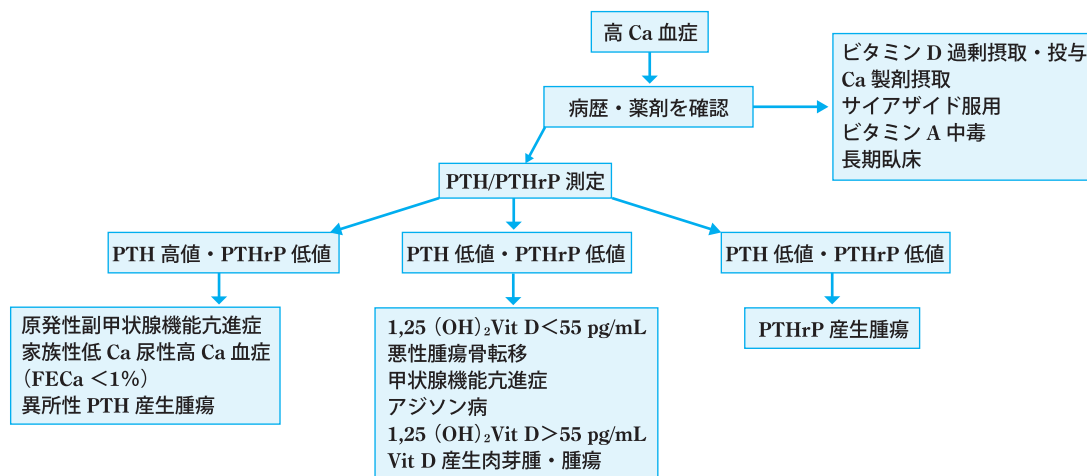


図 6 高 Ca 血症診断のフローチャート (文献 2 より引用改変)

タミン D による遠位尿管での Ca 再吸収を亢進させる。ある種の悪性腫瘍では、PTH と類似作用をもつ PTH 関連蛋白 (PTHrP) の産生が増加し、高 Ca 血症を生じる。産生活性化ビタミン D は、腸管と腎臓に作用する。腸管では、Ca の再吸収を亢進させる。また、副甲状腺に作用し、PTH の分泌を抑制する。甲状腺 C 細胞から分泌されるカルシトニンは、骨破骨細胞の骨吸収を抑制させるとともに、尿中への Ca 排泄を増加させる作用がある。腎尿管での Ca 排泄率は、FECa (fractional excretion of calcium; 正常範囲 1 ~ 2%) で計測される。

$$\text{FECa} = (\text{尿 Ca 濃度} \times \text{血清 Cr}) / (\text{尿 Cr 濃度} \times \text{血清 Ca})$$

#### A. 低 Ca 血症 : 8.5 mg/dL 未満 (図 5)

上記の式から補正血清 Ca 濃度を計測する。低 Mg 血症でも低 Ca 血症となるので、血清 Mg 濃度も確認する。もっとも多いのは、慢性腎障害である。そうでない場合は、血清 P 濃度を測定する。3.5 mg/dL 以下の低 P 血症も認める場合は、低栄養や日光暴露不足による活性化ビタミン D の欠乏やくる病によるビタミン D 作用低下が考えられる。低 P 血症を認めない場合は、低 Mg 血症の有無を調べる。低 Mg 血症がなければ、PTH を測定し、35 pg/mL 以下の低値であれば、副甲状腺機能低下症、低値でなければ、偽性副甲状腺機能低下症と診断される。

過換気症候群などによる急性呼吸性アルカローシス時には、アルブミン結合 Ca が上昇し、血清 Ca 濃度は正常でも、イオン化 Ca 濃度が低下し、テタニーや痙攣などの低 Ca 血症症状が見られることがある。

補正血清 Ca 濃度が、8 mg/dL 以上あれば、食事での Ca 摂取増加で十分である事が多い。補正血清 Ca 濃度が、7 mg/dL 未満であると、神経筋症状（テタニーや痙攣）を認めることが多いので、注射による治療を行う。低 Ca 血症では、心症状として、QT 延長、除脈、心筋収縮低下、ジギタリス不応症が生じる。特発性副甲状腺機能低下症や偽性副甲状腺機能低下症で生じる慢性低 Ca 血症では、知能低下、痴呆、錐体外路症状（パーキンソン症状、ジストニア、舞蹈病）、うつ、白内障、中手骨短縮、角結膜炎、乾燥皮膚、脳基底核石灰化を生じることがある。治療目標は、血清 Ca 濃度 8.0 ～ 8.5 mg/dL 以下とする。これ以上の是正は、尿路結石や高 Ca 腎症につながるため避ける。

## B. 高 Ca 血症：10.6 mg/dL 以上（図 6）

① PTH 作用過剰、②活性化ビタミン D 作用過剰、③骨からの融解、④腎臓での再吸収亢進である。①の原因として、原発性副甲状腺機能亢進症をもっとも多く認める。入院患者では、悪性腫瘍による高 Ca 血症が多くみられ、PTH 作用をもつ PTHrP の増加が原因である。②の原因は、ビタミン D やサプリメントの過剰摂取・投薬やサルコイドーシスや結核などの慢性肉芽腫性疾患で生じる活性化ビタミン D 産生の増加（ $1, 25(\text{OH})_2\text{D} > 55 \text{ pg/mL}$ ）である。③は、多発性骨髄腫や乳癌や前立腺癌による骨転移で生じる。④は、遠位尿細管での Ca 再吸収亢進を起こすサイアザイド系利尿薬と投与や家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症で生じる。家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症では、FECa が 1% 以下になるのが特徴である。補正血清 Ca 濃度が、12 ～ 14 mg/dL で、慢性の経過の場合は、緊急の治療は必要ない場合が多い。投与薬剤の影響や食事による過剰な摂取、脱水、長期臥床の除外を行う。急性の経過の場合は、多尿、多飲、脱水、食欲不振、嘔気、筋力低下、意識障害などの症状が出現し、積極的

な治療が必要となる。血清 Ca 濃度が 14 mg/dL 以上の場合は、症状の有無にかかわらず積極的な治療を行う。

## 血清リン（P）濃度

基準値：血清濃度 2.5 ～ 4.5 mg/dL

測定方法：比色法

血中には、無機 P（主に  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$  として存在）と有機 P（リン脂質、アデノシン三リン酸（ATP）など）が存在するが、血清 P 濃度は、前者を測定している。無機 P は、水素イオンを緩衝する働きがある。細胞膜や細胞内には、ATP、クレアチニンリン酸、2, 3 ジホスホグリセリン酸などのリン酸化エステル、リン酸化蛋白、核酸などの構成成分として有機 P が存在する。

血清 P 濃度は、①腸管からの P 吸収、②腎尿細管からの P 再吸収、③細胞内外への移動により調節されている。慢性的な血清 P 濃度の規定因子は、腎尿細管おもには近位尿細管における Na-P 共輸送体の活性化による P の再吸収が最も重要である。近位尿細管での P の再吸収の程度は、尿細管 P の再吸収閾値（TmP/GFR: tubular maximal tubular reabsorption of phosphorus per GFR）で評価される（正常範囲 2.3 ～ 4.3 mg/dL）。

$\text{TmP/GFR} = \text{血清 P 濃度 (mg/dL)} - 1 \text{ 日尿 P 排泄量 (mg/day)} / \text{GFR (mL/min)}$

## A. 低 P 血症（表 2）：2.5 mg/dL 未満

①腸管からの吸収低下、②腎臓での排泄増加、③細胞外から骨・細胞内への移動による。TmP/GFR < 2.5 であれば、②の腎性の喪失であり、正常以上であれば、①、③が原因である。①腸管からの吸収低下は、食事摂取不足、ビタミン D 低下・作用不全による。Al を含む制酸剤（マーロックス、アルサルミンなど）は、経口の P 吸着剤であり、低 P 血症を生じる。②腎臓での排泄増加は、原発性副甲状腺機能亢進症でみられるような PTH 過剰により近位尿細管での P の再吸収抑制に相当する。Fanconi 症候群、特発性高 Ca 尿症、アルコール多飲、薬剤（フェジン、ステロイド、シスプラチン、サイクロ

表 2 低 P 血症の原因

| 病 態               | 原 因   |
|-------------------|---|
| 腸管からの P 吸収低下      | 食事摂取不足<br>ビタミン D 低下・作用不全<br>Al を含む制酸剤（マーロックス、アルサルミンなど）  |
| 腎臓での排泄増加（再吸収低下）   | 原発性副甲状腺機能亢進症<br>Fanconi 症候群、特発性高 Ca 尿症、アルコール多飲<br>ビタミン D 抵抗性くる病、低 P 血症性骨軟化症<br>薬剤（フェジン、ステロイド、シスプラチン、サイクロスポリン） |
| 細胞外からの骨・細胞内への移動増加 | 栄養不良状態や高血糖・ケトアシドーシス時のブドウ糖・インスリン使用<br>急性呼吸性アルカローシス、過剰なカテコールミン、<br>グラム陰性桿菌敗血症によるアルカローシス、カルシトニン投与                |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

表 3 高 P 血症の原因

| 病 態              | 原 因                                  |
|------------------|--------------------------------------|
| 腸管からの P 吸収亢進     | ビタミン D 過剰<br>P 含有の便秘薬                |
| 腎臓での排泄低下 (再吸収亢進) | 腎不全<br>副甲状腺機能低下症<br>末端肥大症、脱水         |
| 骨・細胞内からの移動増加     | 溶血、腫瘍崩壊症候群<br>横紋筋融解症<br>糖尿病性ケトアシドーシス |

スポリン)でも、この機序で低 P 血症を来す。最近、FGF23 (fibroblast growth factor 23) が、近位尿細管での Na-P 共輸送体の発現低下や  $1\alpha$  水酸化酵素活性の抑制による活性化ビタミン D レベルの低下に関与し、P 利尿を促進することが指摘されている。ビタミン D 抵抗性くる病や低 P 血症性骨軟化症では、FGF23 蛋白の過剰が低 P 血症の原因となっている可能性がある。③細胞外から骨・細胞内への移動の増加は、栄養不良状態や高血糖・ケトアシドーシス時に、ブドウ糖・インスリン作用によって生じ、低 P 血症を生じる。急性呼吸性アルカローシス、過剰なカテコールミン、グラム陰性桿菌敗血症によるアルカローシス、カルシトニン投与でもこの機序で低 P 血症となる。

急性低 P 血症では、血清 P 濃度  $< 1.5 \text{ mg/dL}$  で、細胞内での ATP レベルの低下や赤血球の酸素放出低下により組織低酸素症を生じる。意識障害、脱力、倦怠感、イレウス、嚥下障害、横紋筋融解症、溶血、白血球機能低下 (食能・遊走能低下)、血小板機能低下 (出血傾向)などを認める。慢性低 P 血症では、尿 Ca 排泄増加の場合、尿路結石などである。

#### B. 高 P 血 (表 3) : $4.6 \text{ mg/dL}$ 以上

①腸管からの吸収亢進、②腎臓での排泄低下、③骨・細胞内からの移動増加による。TmP/GFR  $> 4.5$  であれば、②の腎での排泄低下 (再吸収亢進)であり、正常以下であれば、①、③が原因である。①腸管からの吸収増加は、乳製品や肉類・干物の過剰摂取や活性化ビタミン D の増加による。ビタミン D 中毒では、高 Ca 血症と高 P 血症となる。②腎臓での排泄低下は、腎機能障害 (腎不全) が原因となる事が多い。PTH は、近位尿細管で

の P の再吸収を抑制するが、PTH が低下すると P 排泄が低下し、高 P 血症となる。成長ホルモンは、インスリン様成長因子を介し尿細管での P 排泄抑制作用をもつため、末端肥大症では、高 P 血症を認める。③細胞内からの移動の増加は、横紋筋融解、溶血性貧血、腫瘍崩壊症候群で認められる高 P 血症である。インスリンは、P を細胞内へ移動させるため、インスリン不足の糖尿病性ケトアシドーシスでも高 P 血症を認める。ケト酸や乳酸などの有機酸が増加する代謝性アシドーシスでは、代償性に細胞内のリン酸が細胞外へ移動するため、高 P 血症となる。

急性高 P 血症は、著明な低 Ca 血症を惹き起こすことにより、間接的なテタニーなどの症状が生じることがある。慢性高 P 血症では、慢性腎不全で問題となり、関節や血管への異所性石灰化による患者の QOL の低下、動脈硬化を抑制するため、血清 P 濃度は、 $5.5 \text{ mg/dL}$  以下に抑える。

#### 専門医にコンサルテーションするポイント

急性腎障害や高度腎機能低下を伴う慢性腎臓病 (推算糸球体濾過量 eGFR  $30 \text{ mL 分/1.73m}^2$  未満)を認める場合、補液や治療による電解質是正が困難な場合は、腎臓専門医に相談する。必要に応じ、血液・尿検査、ホルモン検査、画像検査が追加され、原因探索が行われる。内分泌疾患が強く疑われる場合には、内分泌専門医に相談する。

#### 参考文献

- 1) 安田隆、平和伸仁、小山雄太、臨床腎臓内科学、第 1 版、南山堂 2013.
- 2) 柴垣有吾、深川雅史、より理解を深める! 体液電解質異常と輸液、改訂第 3 版、中外医学社 2007.
- 3) 黒川清、春日雅人、北村聖、他、臨床検査データブック 2017-2018、医学書院 2017
- 4) 研究代表 山縣邦弘、ガイドライン作成委員会、CKD ステージ G3b-5 診療ガイドライン 2017、日本腎臓学会誌 2017; 59(8): 1093-1216



# 血液ガス分析

**要旨** 血液ガス分析では、動脈血の酸素分圧、二酸化炭素分圧、酸塩基平衡の評価を行う。動脈血酸素分圧 60 Torr 以下の場合を呼吸不全といい、高炭酸ガス血症を伴う II 型呼吸不全は肺泡低換気による。高炭酸ガス血症を伴わない I 型呼吸不全は動脈血の酸素化の障害であり、原因として、拡散障害、換気血流比の不均衡分布もしくはシャントが挙げられる。適切な呼吸不全への対応のためには病態、基礎疾患の鑑別が重要である。酸塩基平衡障害には呼吸性、代謝性の機序がある。特にアシドーシスは重篤な悪影響を及ぼすため、至急の評価と対応が必要である。

**キーワード** 血液ガス分析、低酸素血症、高炭酸ガス血症、アシドーシス、アルカローシス

## ガス分析データの表記法

血液ガス分析では酸素と二酸化炭素の量は分圧、即ち  $\text{PaO}_2$  と  $\text{PaCO}_2$  で表わす。P は pressure に、a は arterial に由来し、“分圧”と“動脈内”を意味する。P 以外には S (saturation) ; 飽和度、C (contents) ; 含有量などがあり、a のほかに A (alveolar) ; 肺胞腔内、v (venous) ; 静脈内、がある。分圧の単位としては以前の水銀柱ミリメートルから Torr への変換が法令で推進されてきた。しかしながら、Torr と水銀柱ミリメートルは同一定義に基づくものであることから、実情に鑑み、生体内圧力の計量には水銀柱ミリメートルが今後も使用できる様に、2013 年 9 月 26 日に関係政令・省令が改正された。

## ヘモグロビンによる酸素の運搬と呼吸不全

呼吸により体内に取り込まれた酸素はヘモグロビンと結合し、動脈血流により末梢組織へと運搬される。ヘモグロビンに結合する酸素の量（酸素飽和度  $\text{SO}_2$ ）は酸素分圧とともに増加するが、両者の関係は S 字上の曲線を描く（図 1）。健常人の動脈血環境（ $\text{PaO}_2 = 100$  Torr）ではヘモグロビンの 98% は酸素と結合し（ $\text{SaO}_2 = 98\%$ ）、静脈血環境（ $\text{PvO}_2 = 40$  Torr）では 75% が酸素と結合する（ $\text{SvO}_2 = 75\%$ ）。血液はその差を利用して末梢組織へ酸素を運搬する。 $\text{PaO}_2$  が 60 Torr 未満になると、急速に  $\text{SaO}_2$  が低下し、末梢組織への酸素運搬量が減少することから、呼吸不全と定義されている。動脈血二酸化炭素分圧（ $\text{PaCO}_2$ ）が 45 Torr 未満の場合を I 型呼吸不全、それ以上の場合を II 型呼吸不全と言う。

## 血液ガス分析を行うべき場合

患者が呼吸困難を自覚する時は呼吸不全を疑い評価を行う必要がある。頻呼吸、過呼吸、大呼吸、努力呼吸、

徐呼吸など呼吸運動の異常やばち指・チアノーゼなどの身体所見も、血液ガス異常の存在を示唆する。患者が低酸素血症の状態にあるのかの推定はパルスオキシメーターによる  $\text{SpO}_2$  測定で可能であるが、正確な病態の把握のためには、動脈血ガス分析を行う必要がある。また、電解質の異常やショック、糖尿病性ケトアシドーシス、腎不全など、酸塩基平衡の障害が推定される時も、pH、 $\text{PaCO}_2$ 、Base excess、重炭酸イオン濃度が重要な指標となる。

最近では、静脈血を用いたガス分析についても検討されているが、動脈血の pH と重炭酸イオン濃度に限っては動脈血と相関があり、推定に有用と考えられる<sup>1)</sup>。

## 低酸素血症の成立機序

### A. 肺泡低換気

肺泡換気量が低下すると、肺胞気の入れ替えが十分に行われず、 $\text{PaCO}_2$  上昇を伴った II 型呼吸不全が生じる。肺泡低換気は高度の慢性閉塞性肺疾患や肺結核後の肺の荒廃などで生じるが、胸郭や胸膜の疾患による肺の膨張制限、呼吸筋の障害、呼吸中枢の障害など肺外の原因も

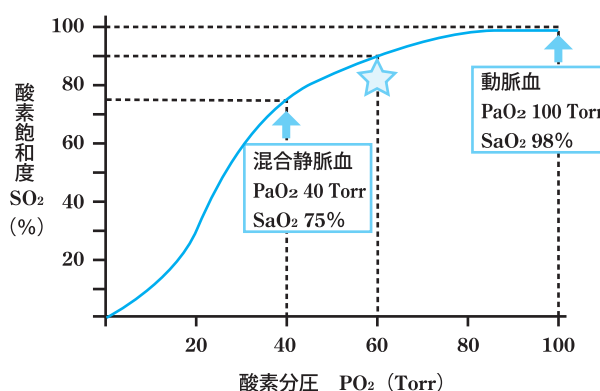


図 1 ヘモグロビンの酸素解離曲線  
(pH 7.40、 $\text{PaCO}_2$  40 Torr、37 °C の場合)

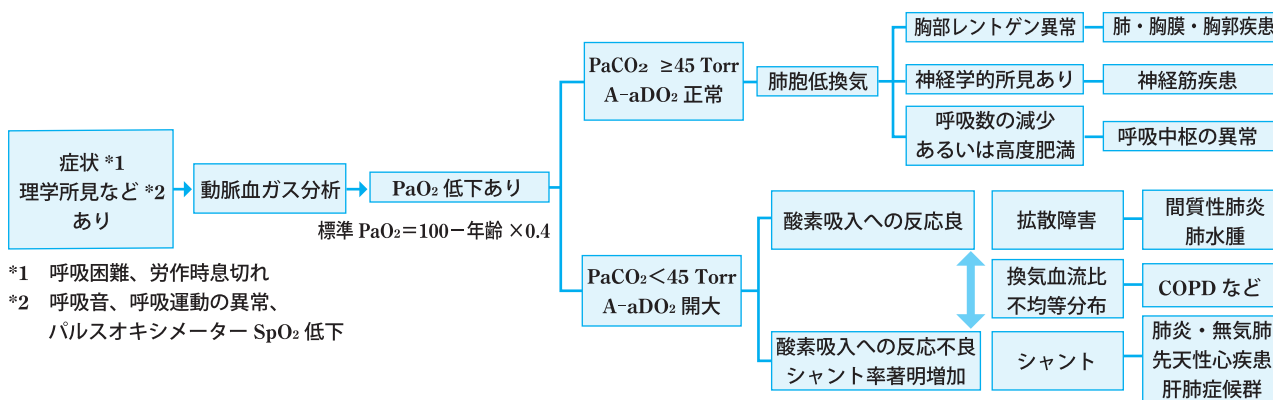


図2 低酸素血症の原因鑑別

重要である。酸素投与で動脈血二酸化炭素分圧の上昇とpHの低下（CO<sub>2</sub> ナルコーシス）が惹起され易いため、低流量から投与を開始する必要がある、他の機序による低酸素血症と鑑別が重要である。

### B. 拡散障害

肺胞腔と肺胞毛細血管の間の酸素の通過が障害された状態である。二酸化炭素の通過は障害されにくい、低酸素血症を補う過換気によって、PaCO<sub>2</sub>は低下の傾向を示す（I型呼吸不全）。薬剤アレルギーなどによる間質性肺炎や左心不全による肺水腫で生じる。酸素投与で肺胞気酸素分圧を上昇させると低濃度ではそれに比例しPaO<sub>2</sub>が上昇するが、必要以上の高濃度酸素投与では呼吸抑制を来しCO<sub>2</sub>ナルコーシスを惹起させる場合もある。

### C. 換気・血流比の不均衡分布

肺胞腔から毛細血管への酸素の取り込みは肺胞換気量（VA）と毛細血管血流（Q）の比、VA/Qに左右される。何らかの原因でQが減少すると、VA/Qは高くなり、肺胞毛細血管の終末では酸素分圧は高くなるが、血流量が少ないので、動脈血全体の酸素化への寄与は低くなる（死腔様効果）。一方、VAが低下すると、肺胞気酸素分圧の低下に伴い、肺胞毛細血管血液への酸素の取り込みが不良となる（シャント様効果）。

立位・座位では上肺野に比べ下肺野の血流が多く、正常人でも肺胞毎のVA/Qにはある程度の幅がある。慢性閉塞性肺疾患（COPD）や間質性肺炎などの呼吸器疾患では、VA/Qに大きなばらつきが出現する。これを換気・血流比の不均衡分布と言い、肺疾患による低酸素血症の主要な成因となる。二酸化炭素の排出は影響を受けにくく、I型呼吸不全となる。酸素吸入により低酸素血症は改善するが、拡散障害に比べると酸素に対する反応は悪い。

### D. シャント（静脈血混合）

肺炎・無気肺による肺内シャント形成、心臓内での右左シャント、肝硬変に伴う肺内での右左シャント（肝肺

症候群）により、酸素化されない静脈血が動脈血に混入し、著しい低酸素血症が生じる。高濃度の酸素を投与しても、短絡した血液の酸素化を改善することができない。PaCO<sub>2</sub>は代償性に低下し、I型呼吸不全となる。

### 低酸素血症の鑑別（図2）

PaO<sub>2</sub>が標準（＝100－年齢×0.4 Torr）を下回れば何らかの障害があると判断する。PaCO<sub>2</sub>は肺の状態や吸入酸素濃度に直接は関係なく、肺胞換気量に反比例するので換気状態の指標になる。肺胞気肺動脈酸素分圧較差A-aDO<sub>2</sub>（図3）は肺の状態の指標で、通常30 Torr以下である<sup>2)</sup>。PaCO<sub>2</sub>が45 Torrを上回り、A-aDO<sub>2</sub>が正常の場合は純粋な肺胞低換気を考える。PaCO<sub>2</sub>の増加があっても、A-aDO<sub>2</sub>の増加がある場合、肺胞低換気に他の機序による酸素化の障害が合併している。

PaCO<sub>2</sub>の増加がない場合は、酸素投与によるPaO<sub>2</sub>の反応を確認する。吸入気酸素濃度とPaO<sub>2</sub>をIsoshunt diagram（図4）に当てはめ、シャント率が5～10%の生理的範囲内であれば拡散障害を、著しく高値であれば

$$A-aDO_2 = (760 - 47) \times FiO_2 - PaCO_2 / R - PaO_2$$

大気圧（760 mmHg）で37℃（水蒸気圧47 mmHg）の場合

FiO<sub>2</sub>；吸入気酸素濃度

室内気呼吸で0.21

酸素吸入中は以下の概算を用いる。ただし、著明な過呼吸があれば酸素濃度は低下するので配慮が必要。

鼻カニューレ使用時

酸素マスク使用時

1 L/分 24%

5～6 L/分 40%

2 L/分 28%

6～7 L/分 50%

3 L/分 32%

7～8 L/分 60%

4 L/分 36%

5 L/分 40%

ベンチュリマスクでは設定酸素濃度で概算R：

呼吸商 0.8～0.83

図3 肺胞気動脈血酸素分圧較差の計算

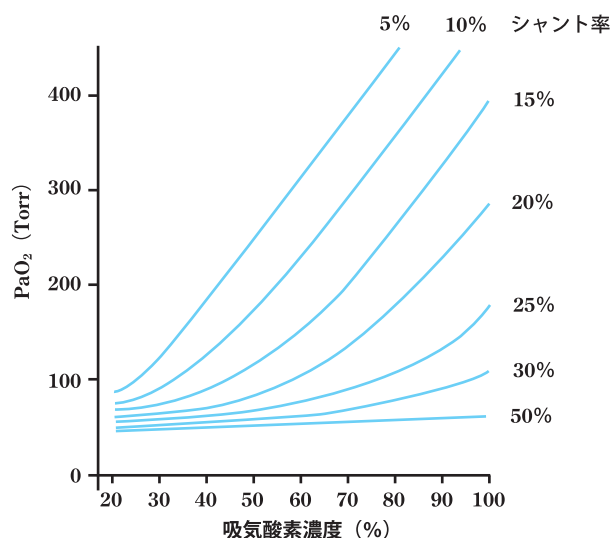


図4 Isoshunt Diagram

Benatar SR, et al. Br J Anaesth 1973; 45: 711-8. より引用、一部改変

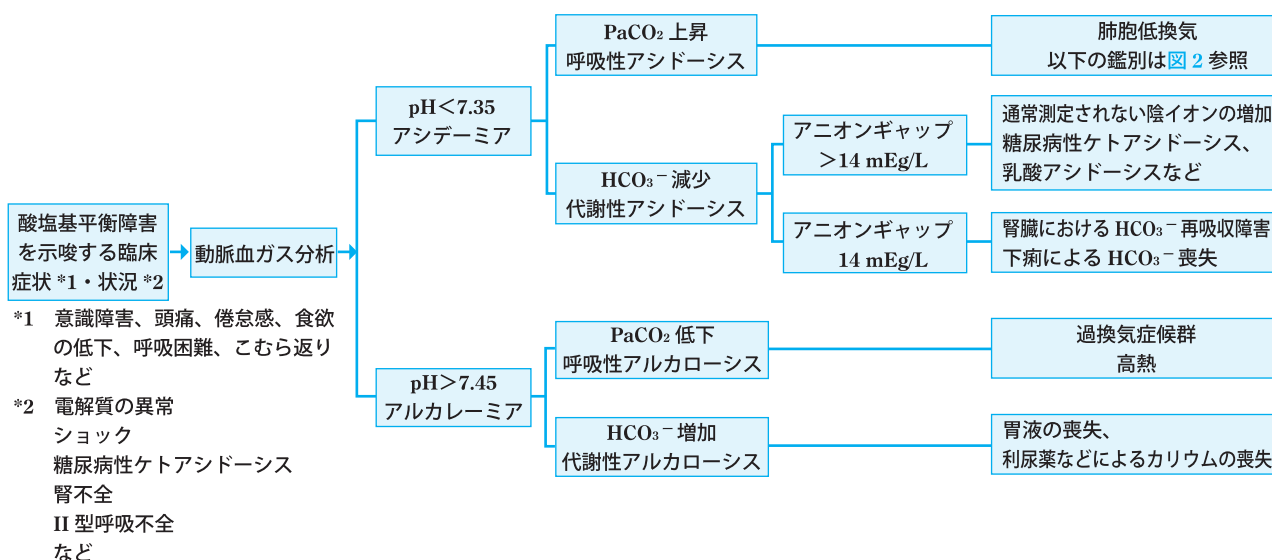


図5 酸塩基平衡障害の鑑別

シャントを、中間であれば換気・血流の不均衡分布を低酸素血症の主因と考える。

## 酸塩基平衡異常の鑑別 (図5)

pH の値が 7.35 以下か 7.45 以上の場合、代償されていない酸塩基平衡障害が存在する。次いで、その異常が PaCO<sub>2</sub> の変化に依存するのか、重炭酸イオン濃度 ([HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) の変化に依存するのかで、主たる原因が呼吸性か、代謝性かを見極める。代謝性アシドーシスの場合、アニオンギャップ (AG) を以下の数式で計算する。AG = 血清 [Na<sup>+</sup>] - (血清 [Cl<sup>-</sup>] + [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) AG の正常値は 12 ± 2 mEq/L であり、増加はケトン体、乳酸などの陰イオンの増加によるアシドーシスを示唆す

る。次いで、代償の程度を病態の時間的経過を考慮して予測する (表1)。予測の範囲にないときには、他の機序による酸塩基平衡障害の合併を考える。

## 入院治療か外来治療かの判断

呼吸不全の状態にあるときは緊急入院の対象となる。特に II 型呼吸不全でアシデーミアを伴う場合、酸素投与に対する反応が乏しい場合、血圧の低下を伴う場合、は人工呼吸療法の適応を考慮しなければならない。pH7.30 以下のアシデーミアが認められるときは原因の如何を問わず、生命リスクがあるため緊急入院の対象となる。

表 1 酸塩基平衡障害と代償

|            | 代償の仕組み                               | 代償の範囲  | 限界 |
|------------|--------------------------------------|--|----|
| 呼吸性アシドーシス  | [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] の上昇 | 急性<br>$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.1 \times \Delta \text{PaCO}_2$  | 30 |
|            |                                      | 慢性<br>$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.35 \sim 0.5 \times \Delta \text{PaCO}_2$<br>[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] が予測される範囲にない場合は混合性障害がある | 42 |
| 代謝性アシドーシス  | PaCO <sub>2</sub> の低下                | $\text{PaCO}_2 = 1.5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8$<br>この値を大きく外れる場合、混合性障害  | 15 |
| 呼吸性アルカローシス | [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] の低下 | 急性<br>$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \sim 0.5 \times \Delta \text{PaCO}_2$   | 18 |
| 代謝性アルカローシス | PaCO <sub>2</sub> の上昇                | $\Delta \text{PaCO}_2 = 0.2 \sim 0.9 \times \Delta [\text{HCO}_3^-]$<br>PaCO <sub>2</sub> が異常に高い場合、呼吸性アシドーシスとの混合性障害                    | 60 |

### 疾患に特徴的な検査

代謝性酸塩基平衡障害でアニオンギャップが開大している場合は、血糖値、UN、Cre、乳酸やケトン体の測定が重要である。

### 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

PaO<sub>2</sub> の推定にはパルスオキシメーターによる SpO<sub>2</sub> の測定が非侵襲的かつ連続的に実施できるため有用である。PaCO<sub>2</sub> や酸塩基平衡の異常を合併している場合は血液ガス分析による評価を主とし、反復測定を行う必要がある。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

入院を要する場合には専門医へのコンサルトは必須である。

### 保険診療上の注意

急性期呼吸不全患者（発症から 1～2 週間以内）では病状に応じて日に複数回の評価が認められる。慢性期呼吸不全患者では 1～数ヵ月に一度の評価が認められる

が、同一日に複数回の評価は認められない。在宅酸素療法管理料には動脈血ガス分析の費用が組み込まれているので、別個算定は出来ない。血液ガス分析は当該検査の対象患者の診療を行っている保険医療機関内で実施した場合にのみ算定できるものであり、委託契約等に基づき当該保険医療機関外で実施された検査の結果報告を受けるのみの場合は算定できない。ただし、委託契約等に基づき当該保険医療機関内で実施された検査について、その結果が当該保険医療機関に速やかに報告されるような場合は、所定点数により算定できる。

### 参考文献

- 1) Bloom BM, The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med 2014; 21: 81-8.
- 2) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会：日本人のスパイログラムと動脈血液ガス分圧基準値（2001 年 4 月）[http://www.jrs.or.jp/quicklink/journal/nopass\\_pdf/039050000j.pdf](http://www.jrs.or.jp/quicklink/journal/nopass_pdf/039050000j.pdf)



# 腫瘍マーカー検査・コンパニオン診断検査

**要 旨** 腫瘍マーカー検査とは、腫瘍細胞が産生する物質や、腫瘍に反応して生体が産生する物質の血清中濃度などを測定する検査であり、腫瘍の診断補助、治療効果の経時的な評価、再発の監視などを目的とする。腫瘍マーカーは早期癌では有意な増加はみられないため、癌の早期発見のスクリーニングには適していない。腫瘍マーカーの陽性的中率（検査後確率）を高めるには、その腫瘍を疑わせる症状のある人や発症リスクの高い人に対象を絞って、検査を行う必要がある。コンパニオン診断検査とは、治療薬の効果を期待できる患者や有害事象が生じるリスクが高い患者を選別し、その薬の投与量や投与終了を決定するための検査である。より狭義に言えば、腫瘍に対する分子標的治療薬と一体になって、投与対象となる患者の標的分子を調べるために開発された検査であり、個別化医療における治療選択のための検査であるといえる。

**キーワード** 腫瘍マーカー、カットオフ値、陽性的中率、コンパニオン診断検査、分子標的治療薬

## 腫瘍マーカー検査の定義

腫瘍マーカー検査とは、腫瘍細胞が産生する物質や、腫瘍に反応して生体が産生する物質の血清中濃度などを測定する検査であり、腫瘍の診断補助、治療効果の経時的な評価、再発の監視などを目的とする。現在、約 40 種類のマーカーが用いられている。腫瘍マーカーのほとんどは腫瘍が産生する蛋白の血清中濃度で示されるが、尿中 NMP22 のように尿を検体とするマーカーや、血清抗 p53 抗体のように腫瘍に対して生体が産生する物質のマーカーもある。腫瘍マーカーは腫瘍細胞だけが産生するわけではなく、正常細胞からも産生され、炎症、加齢、妊娠、腎機能低下、薬剤などによって上昇するマーカーもあるため、その解釈には症状、身体所見、他の検査結果などを総合して判断する必要がある。一般に、腫瘍マーカーは早期癌では有意な上昇はみられない。そのため、癌の早期発見のスクリーニングとしては適していない。

## 主な腫瘍マーカー

腫瘍マーカーには、前立腺癌に対する PSA や肝細胞癌に対する AFP のように臓器特異性の高いマーカーもあるが、多くは臓器特異性は低く、例えば、CEA は大腸癌、肺腺癌、乳癌など種々の臓器の腺癌で、SCC は肺扁平上皮癌や子宮頸癌など種々の扁平上皮癌で上昇する。主な腫瘍マーカーとそのカットオフ値、主な対象腫瘍に対するおよその陽性率（感度）を表 1 に示す。なお、同じマーカーの同じ腫瘍に対する調査であっても、その陽性率は検査方法、設定されたカットオフ値、患者集団の病期の分布によって大きく異なる。

## 腫瘍マーカーの使い方

多くの検査値は健常人集団の測定値の中央 95 % を含む基準範囲をもとにして判断するが、腫瘍マーカーはカットオフ値（診断閾値）によって判断する。カットオフ値は、感度（腫瘍がある人が陽性となる比率）と特異度（腫瘍がない人が陰性となる比率）が高くなるように設定され、カットオフ値以下であれば陰性、これを越えれば陽性と判断する。カットオフ値を低く定めれば、感度は高まる（腫瘍があるのに陰性となる比率が減る）が、特異度が低くなる（腫瘍がないのに陽性となる比率が増える）。カットオフ値を高く定めれば、その逆になる。

臨床医が知りたいのは、腫瘍マーカーが陽性であった場合に、その人にどのくらいの確率で腫瘍があるか（陽性的中率もしくは検査後確率という）である。これは検査前確率、すなわち、その検査を受ける集団でその腫瘍をもつことが予想される比率に影響される。

例えば、ある腫瘍に対して感度 60 %、特異度 90 % である腫瘍マーカーを、その有病率が 0.1 % とされる住民に無作為に検査すると、その陽性的中率は表 2 で求められるように、わずか 0.6 % である。すなわち、陽性となった人の 99.4 % には腫瘍がない。陽性的中率を高めるには、その腫瘍を疑わせる症状のある人や発症リスクの高い人に対象を絞って、検査を行う必要がある。なお、実際には、マーカーの陽性・陰性だけで判断するわけではなく、数値の程度、すなわち、カットオフ値をわずかに超えた陽性か、異常な高値かによって、臨床上の判断は異なってくる。

なお、AFP や PSA で軽度の上昇を認めた場合、それぞれ、より特異度が高い AFP-L3 分画の上昇や free PSA/ 総 PSA 比の低下を確認することで、肝細胞癌、前立腺癌の可能性をより確かに推測することができる。ま

表 1 主な腫瘍マーカー

| 腫瘍マーカー    | カットオフ値                   | 主な対象の癌                            | 陽性率                      | 上昇しうる主な疾患や原因と注意事項   |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|
| PSA       | 4 ng/mL                  | 前立腺癌                              | 80%                      | 前立腺肥大、前立腺炎  |
| AFP       | 15 ng/mL                 | 肝細胞癌<br>精巣腫瘍（非セミノーマ）              | 60%<br>50%               | 肝炎、肝硬変、妊娠   |
| CEA       | 5.0 ng/mL                | 大腸癌<br>肺腺癌<br>甲状腺髄様癌<br>胃癌        | 50%<br>55%<br>80%<br>24% | 炎症性腸疾患、胆道炎、肝炎、肝硬変、膵炎、<br>加齢、喫煙                            |
| CA19-9    | 37 U/mL                  | 膵癌<br>胆道癌<br>大腸癌                  | 78%<br>80%<br>40%        | 閉塞性黄疸、胆道炎、膵炎、胆石症<br>（注：Lewis 式血液型陰性者は CA19-9 は<br>産生されない） |
| CA125     | 35 U/mL                  | 卵巣癌<br>子宮体癌                       | 80%<br>30%               | 子宮内膜症、妊娠、月経、腹膜炎、胸膜炎、<br>膵炎                                |
| CA15-3    | 27 U/mL                  | 乳癌                                | 45%                      | 肝硬変   |
| CYFRA21-1 | 3.5 ng/mL                | 肺扁平上皮癌<br>肺腺癌                     | 75%<br>55%               | 慢性肝炎、肝硬変、肺の炎症性疾患  |
| SCC 抗原    | 1.5 ng/mL                | 肺扁平上皮癌<br>子宮頸癌<br>食道扁平上皮癌<br>頭頸部癌 | 60%<br>70%<br>30%<br>30% | 皮膚疾患、肺炎、気管支炎  |
| NSE       | 10 ng/mL                 | 肺小細胞癌<br>神経芽細胞腫                   | 70%<br>90%               | 脳血管障害、脳炎、溶血   |
| PIVKAII   | 40 mAU/mL                | 肝細胞癌                              | 60%                      | ビタミン K 不足、肝硬変   |
| 抗 p53 抗体  | 1.3 U/mL                 | 食道癌<br>大腸癌<br>乳癌                  | 30%<br>20%<br>20%        | 健常人の陽性率 5%  |
| sIL-2R    | 145 ~ 519 U/mL<br>（基準範囲） | 悪性リンパ腫<br>成人 T 細胞白血病／リンパ腫         | —<br>—                   | ウイルス感染、膠原病、血球貪食症候群、<br>腎機能低下                              |
| 尿中 NMP22  | 12 U/mL                  | 膀胱癌                               | 60%                      | 尿路感染症、尿路結石  |

（「臨床検査のガイドライン JSLM2012」61 ページを改変）

表 2 腫瘍マーカーの陽性的中率の求め方の例

|          | 腫瘍あり | 腫瘍なし  | 計      |
|----------|------|-------|--------|
| 腫瘍マーカー陽性 | 6    | 999   | 1,005  |
| 腫瘍マーカー陰性 | 4    | 8,991 | 8,996  |
| 計        | 10   | 9,990 | 10,000 |

感度 60%、特異度 90%の腫瘍マーカーを、有病率 0.1%の集団  
に対して無作為に検査した場合の陽性的中率は  $6/1,005 \approx 0.6\%$   
である。

た、複数の腫瘍マーカーを組み合わせて、経時的な推移を追うことも有用である。

### 腫瘍マーカーの保険適応の条件

一般に腫瘍マーカーは、腫瘍が強く疑われる患者に対して、診断や転帰が確定するまでに 1 回だけ算定できる。ただし、肝細胞癌のリスクの高い肝硬変や慢性肝炎の患者では、AFP または PIVKA-II を、月 1 回を限度に繰り返し算定できる。一度の採血で複数のマーカーを検査した場合は、種類に関わらず 2 項目なら 230 点、3 項目なら 290 点、4 項目以上は 420 点と包括化される。い

ずれにせよ、検査した腫瘍マーカーに対応する疑い病名をつけなくてはならない。診断確定後に経過をみるために腫瘍マーカー検査を行う場合は、悪性腫瘍特異物質治療管理料として、月 1 回まで算定できる。マーカーの種類によらず、1 項目 360 点、2 項目以上は 400 点である。検査結果と治療計画をカルテに記載しなくてはならない（保険点数は 2018 年時点での規定による）。

### コンパニオン診断検査の定義

近年、がんの発症やがん細胞の異常増殖の鍵となる遺伝子異常やそれに伴うシグナル伝達蛋白の活性化などの

表 3 癌の主なコンパニオン診断検査と分子標的薬

|   |   |
|---|---|
| <b>A. 分子標的治療薬と一体化した標的分子の検査（狭義のコンパニオン診断検査）</b> |   |
| 1) 遺伝子変異の検出                                   | <i>EGFR</i> 遺伝子変異（PCR など）→ <i>EGFR</i> チロシンキナーゼ阻害薬（肺癌など）<br><i>ALK</i> 融合遺伝子（FISH、IHC、RT-PCR）→ <i>ALK</i> 阻害薬（肺癌） |
| 2) 蛋白の過剰発現や遺伝子増幅の有無                           | <i>HER2</i> 蛋白（IHC）、 <i>HER2</i> 遺伝子増幅（FISH など）→ 抗 <i>HER2</i> 抗体薬（乳癌など）  |
| 3) 標的蛋白の発現                                    | <i>CCR4</i> 蛋白（IHC、FCM）→ 抗 <i>CCR4</i> 抗体薬（成人 T 細胞白血病／リンパ腫など）   |
| 4) 免疫チェックポイント分子の発現                            | <i>PD-L1</i> 蛋白（IHC）→ 抗 <i>PD-1</i> 抗体薬（肺癌など）   |
| <b>B. 薬の分子標的とは異なる分子の検査を行うことで有効性を予測する検査</b>    |   |
|   | <i>KRAS/NRAS</i> 遺伝子変異（PCR）→ 抗 <i>EGFR</i> 抗体薬（大腸癌など）   |
| <b>C. 疾患の診断とコンパニオン診断を兼ねる検査</b>                |   |
|   | <i>BCR-ABL1</i> 融合遺伝子（PT-PCR、FISH）→ <i>BCR-ABL1</i> チロシンキナーゼ阻害薬（慢性骨髄性白血病など）                                       |
| <b>D. 患者の薬物代謝の個人差による有害事象を予測する検査</b>           |   |
|   | <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型（インベダー法、PCR）→ イリノテカンによる有害事象の予測   |

IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; FCM, flow cytometry

分子病態が明らかになってきた。これらの異常分子に対するさまざまな分子標的薬が開発され、患者ごとの分子病態に応じた、がん細胞を選択的に攻撃できる薬が次々と臨床現場に導入されている。

コンパニオン診断検査とは、治療薬の効果を期待できる患者や有害事象が生じるリスクが高い患者を選別し、その薬の投与量や投与終了を決定するための検査である<sup>1)</sup>。より狭義では、がんに対する分子標的治療薬の開発と一体化されて開発された、その標的分子を調べる検査である。例えば、乳癌の抗 *HER2* 抗体薬の適応患者を選別するための、*HER2* 蛋白の過剰発現を免疫組織化学的に半定量的に検出したり、*HER2* 遺伝子の増幅を *in situ* hybridization (ISH) 法によって検出する検査キットを指す。すなわち、コンパニオン診断検査は、疾患の診断というよりも、個別化医療における治療選択のための検査であるといえる。

## 主なコンパニオン診断検査

現在、表 3 のような遺伝子増幅や遺伝子変異に対する ISH 法や PCR 法、蛋白発現に対する免疫組織化学法などによるコンパニオン診断検査が保険収載されている。これらのうち、病理組織診断用のパラフィンブロックの薄切標本を検体とする項目が多い。そのため、標本作製時のホルマリン固定もこれらの遺伝子検査に対応できるように行う必要がある。また、パラフィン包埋ブロックからの切片の未染標本スライドを検体とする場合には、病理組織学的に腫瘍細胞が十分に存在することを確認しておく必要がある。なお、遺伝子検査の方法によっては、目的遺伝子のすべての変異を検出できるわけではないことも理解しておく必要がある。

## コンパニオン診断検査の使い方の例

乳癌患者に対して抗 *HER2* 抗体薬（トラスツズマブなど）を投与しようとする場合には、*HER2* 検査ガイド乳癌編第 4 版<sup>2)</sup>に基づいて症例を選択する。適切に作製された組織標本に対して、免疫組織化学法を行い、病理専門医が鏡検して、癌細胞の膜の染色性と染色強度により、スコア 0 から 3+ の 4 段階に分類する。3+であれば陽性とし、2+であれば同じ検体で ISH 法（FISH 法、CISH 法、SISH 法、DISH 法の 4 種の検査法があり、いずれも癌細胞の間期核における *HER2* 遺伝子のコピー数を検出する方法である）、もしくは新たに検査を行う。1+と 0 は陰性と判断する。デュアルプローブによる

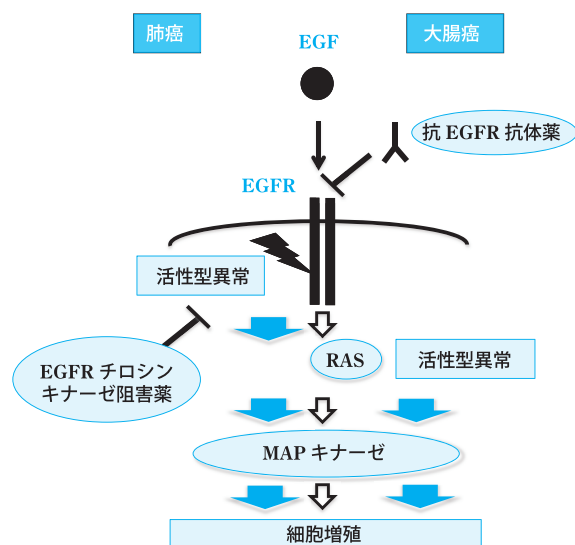


図 1 肺癌と大腸癌の EGFR に対する分子標的薬の作用機序とコンパニオン診断検査



ISH 法では、HER2/CEP17 比が 2 以上なら陽性、比が 2 未満であっても HER2 遺伝子コピー数の平均が 1 細胞あたり 6.0 以上であれば陽性とする。陽性であれば、抗 HER2 抗体薬投与の適応となる。

大腸がん細胞に発現する EGFR に、リガンドである EGF が結合すると、EGFR のチロシンキナーゼ活性が亢進し、RAS 蛋白や MAP キナーゼなどの活性化を誘導して、細胞増殖を来す（図 1）。抗 EGFR 抗体薬の投与によって、EGF の結合を阻害すると、このシグナルの活性化を抑えて、増殖が抑制される。しかし、RAS (*KRAS/NRAS*) 遺伝子に変異があり、RAS 蛋白が恒常的に活性化していると、その上流を抗体でブロックしても、活性化シグナルは下流に伝わり、増殖を抑制することはできない。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にセツキシマブなどの抗 EGFR 抗体薬を投与しようとする場合には、PCR 法などを用いた遺伝子検査で RAS (*KRAS/NRAS*) 遺伝子に変異がないことが確認された患者が適応となる。RAS 遺伝子に変異のある症例は、抗 EGFR 抗体薬による延命効果や腫瘍縮小が得られない可能性が高いことが報告されている<sup>3)</sup>。

非小細胞肺癌に対しては、近年、EGFR 遺伝子の変異、ALK や ROS1 の融合遺伝子が存在する症例に対応するチロシンキナーゼ阻害薬を用いた分子標的治療が行われる。また、進行・再発症例で、腫瘍細胞が PD-L1 を発現していれば、ペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる。よって、例えば、ゲフィチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を投与する場合には、PCR 法などを用いた EGFR 遺伝子の変異を検索する<sup>4)</sup>。変異がある患者は有効性が期待できるので投与対象となる。また、これらに治療耐性になった症例では EGFR 遺伝子 T790M 二次的変異が生じている可能性があり、この変異があれば、オシメルチニブの効果が期待できる。この変異の検査は、組織標本がなくても、血漿検体を用いて、血液中に遊離したがん細胞由来 DNA 断片を対象とした PCR 法によって実施できる。

これら以外の分子標的薬の投与にあたっては、それぞれの薬の適正使用ガイドや遺伝子変異検査の手引きに基づいてコンパニオン診断検査を行い、適切な症例を選択する必要がある。近い将来には、標準的化学療法に抵抗性になった症例に対して、次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネルのクリニカルシーケンスを行って、数十種類のがん遺伝子の変異を一度に調べ、がんの発症や細胞増殖にかかわる遺伝子変異を見つけ出し、その変異に対応する分子標的薬（治験薬を含め）を投与するという治療の進め方が行われる見込みである。

## ファーマコゲノミクス検査

広義のコンパニオン診断には、薬剤代謝の個人差に起因する副作用発生の軽減を目的とする検査も含まれている。こうした検査をファーマコゲノミクス (PGx) 検査という。種々の癌に用いられるイリノテカン、肝臓で発現する UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) によって不活性化される。UGT には遺伝子多型があり、型によって不活性化が遅延し、高度の白血球減少などの副作用を来す可能性が高まるので、投与前に *UGT1A1* 遺伝子多型検査を行って（必須とは定められていない）、必要に応じて投与量を減らすことが望ましい。PGx 検査は生殖細胞系列の遺伝子検査であるが、遺伝性疾患の検査の際に行うような倫理指針に基づくカウンセリングや結果の匿名化は不要である。

## コンパニオン診断としての遺伝子検査の保険適応の条件

平成 30 年度診療報酬改訂で、患者から 1 回に採取した組織等を用いて同一がん種に対して悪性腫瘍遺伝子検査を実施した場合は、所定点数にかかわらず、2 項目は 4,000 点、3 項目以上は 6,000 点と定められた。よって、あらゆる検査項目を同時にオーダーするのではなく、治療計画に応じた合理的なオーダー手順を考える必要がある。

## 参考文献

- 1) 東田修二．腫瘍マーカーとコンパニオン診断の適切利用による個別化医療の推進．臨床病理 2017; 65: 314-6.
- 2) 乳がん HER2 検査病理部会．HER2 検査ガイド乳癌編 第 4 版 2014 年
- 3) 日本臨床腫瘍学会．大腸がん患者における RAS 遺伝子 (*KRAS/NRAS* 遺伝子) 変異の測定に関するガイダンス．第 2 版 2014 年 4 月
- 4) 日本肺癌学会．肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き 第 3.05 版 2016 年 12 月．



# 遺伝子関連検査

**要 旨** 遺伝子関連検査は病原体核酸検査、(ヒト)体細胞遺伝子検査、(ヒト)遺伝学的検査の3つに分類される。病原体核酸検査は病原体の核酸を増幅することによってその病原体の存在を確認することが主となる。後二者はヒトを対象とし、体細胞遺伝子検査は子孫に遺伝型を伝えない、主にがん細胞やメッセンジャー RNA の発現を取り扱うのに対して、遺伝学的検査は子孫に遺伝型を伝える可能性がある遺伝病の遺伝子診断に代表される。遺伝学的検査は基本的に実施前後の遺伝カウンセリングと同意書取得が必要である。遺伝子検査という用語は混乱を招くため使用しない。遺伝子関連検査は感度がよく、最終診断に値するというイメージで捉えられることがあるが、多くの臨床検査と同様に検出限界があり、疾患疑いが高い場合にオーダーする。どこの施設で何を実施しているかを把握するには各種ホームページが参考になる。結果をどう解釈するかが重要で、塩基配列変化が疾患原因になっているかどうかを適確に読み解く能力を要するため、資格を有する識者にコンサルテーションを考慮する。

**キーワード** 遺伝子関連検査、遺伝学的検査、ダイレクトシーケンシング、バリエーション

## オーダーすべき症例

遺伝子関連検査は確定診断となることがあり有用な情報をもたらすが、オーダーする際にはいくつかの注意が必要である。遺伝子関連検査の自動化機器は開発が進んでおり、臨床の現場では病原体核酸検査に適用されることが多い。しかし機器に掛けるまでの分析前の処置は単純なものではなく労力がかかること、また設定された保険点数での採算性が困難であることも多いことを理解しておきたい。

遺伝学的検査について2018年4月に診療報酬改定がされ75疾患・病態が保険収載となっている。保険点数は3,880点、5,000点、8,000点に分かれている(詳細は後述する)。先進医療で行っているものについては後述する。自費診療で各施設が行っている遺伝学的検査についてはweb検索するか、全国遺伝子医療部門連絡会議の実施施設検索システム(<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)を参考にする。

## 遺伝子関連検査の分類

遺伝子関連検査は一般に医療の場において実施される遺伝子に関連する検査・分析を指すことが多い。この分類と定義は特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の遺伝子関連検査標準化専門委員会が作成公表した「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」(2009年2月)で決められ<sup>1)</sup>、日本医学会が初めて制定したガイドラインである「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)に記載されたため広くコンセンサスが得られた<sup>2)</sup>。用語による混乱を防ぐために、特に「遺伝子検査」という単語を単独では使用しないようにしたい。この分類は同意書取得の必要性を含めた倫理的問題に言及するため、医療者にとって実施方法も含め大変分かりやすいものとなった(表1)。

病原体遺伝子検査は微生物を取り扱うのに対し、体細胞遺伝子検査と遺伝学的検査は人間の遺伝子を取り扱う。体細胞遺伝子検査は子孫に遺伝しない主にかん細胞

表1 遺伝子関連検査の分類

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| 微生物                           | 1. 病原体核酸検査(病原体遺伝子検査)<br>ヒトに感染症を惹き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌等微生物)の核酸(DNAあるいはRNA)を検出・解析する検査。   |
| ヒト<br>遺伝型を伝えない<br>同意書不要。      | 2. 体細胞遺伝子検査(ヒト体細胞遺伝子検査)<br>体細胞(somatic cell)を対象とする。<br>癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。  |
| ヒト<br>遺伝型を伝える可能性あり。<br>同意書必要。 | 3. 遺伝学的検査(ヒト遺伝学的検査、生殖細胞系列遺伝子検査)<br>生殖細胞系列(germline: ジャームライン)の細胞を対象とする。<br>単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内にその個体が生来的に保有する遺伝学的情報(ジャームラインの遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査。原則的に生涯変化しないこと、一個人の全細胞(約60兆個)は原則として同じDNA配列を持つということが特徴である。 |

やメッセンジャー RNA の発現を取り扱うのに対して、遺伝学的検査は子孫に遺伝する可能性がある遺伝病の遺伝子診断に代表される。後者は基本的に同意書取得が必要とされる。ヒト遺伝学的検査あるいは生殖細胞系列遺伝子検査とも言う。生殖細胞系列 (germline: ジャームライン) という言葉は生殖細胞と混同して用いられることが多い。さまざまな定義があるが「生殖細胞系列は生殖細胞の源である始原生殖細胞から最終産物である卵子や精子に至るまでの生殖細胞の総称」というのがよく見受けられる。しかしこれでは生殖細胞系列遺伝子検査を正確に理解することは出来ない。ヒト卵子と精子である生殖細胞は生殖巣 (卵巣や精巣) で産生される。この組織に存在している間は生殖細胞と呼ぶが、それらに生じた遺伝子の変化は受精卵に組み込まれ、そこから分裂する原則全身すべての細胞に複製された変化が存在することになる。このように受精卵を基にして、遺伝情報が全身に存在しているという概念を生殖細胞系列と捉えた方がはるかに理解しやすい。検査に用いる検体 (サンプル) は、ヒト体細胞遺伝子検査では肺がんであれば肺がん細胞を用いるのに対して、ヒト遺伝学的検査では原則全身どの細胞を用いてもかまわないのだが、日常的に採取されている末梢血を用いることが多い。ただし末梢血に白血病などの遺伝子変異がないという前提はある。実際の遺伝学的検査を細分類すると①診断確定のための検査、②保因者検査、③発症前検査、④易罹患性検査 (いわゆる体質診断を含む)、⑤薬理遺伝学的検査 (ファーマコ

ゲノミクス)、⑥出生前検査、⑦新生児スクリーニング等になる。この中でファーマコゲノミクスは乳がん組織における *HER2 (ERBB2)* 遺伝子解析のように体細胞遺伝子検査を含んでおり、別にガイドラインが作成されている。

## 遺伝子関連検査のフローチャート

病原体核酸検査および体細胞遺伝子検査は子孫に遺伝型を伝えない (遺伝しない) ため、原則同意書取得は必須ではない。体細胞遺伝子検査の多くはがん組織・細胞を用いて塩基配列、コピー数、メチル化の変化を検出するものであり、染色体転座など染色体検査にて検出するものもある。

遺伝学的検査のうち代表的なものは DNA 塩基配列決定を用いるものである。その流れを図 1 に示す。遺伝学的検査は基本的に倫理委員会で承認されているものか、方法論的に確立している臨床的遺伝子診断のため倫理委員会で審議せずに実施できると施設内でコンセンサスが得られているものを実施することになる。単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の前後で遺伝カウンセリングは重要であり、カウンセリングの状況によって繰り返し行うこともある。日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」には『遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担

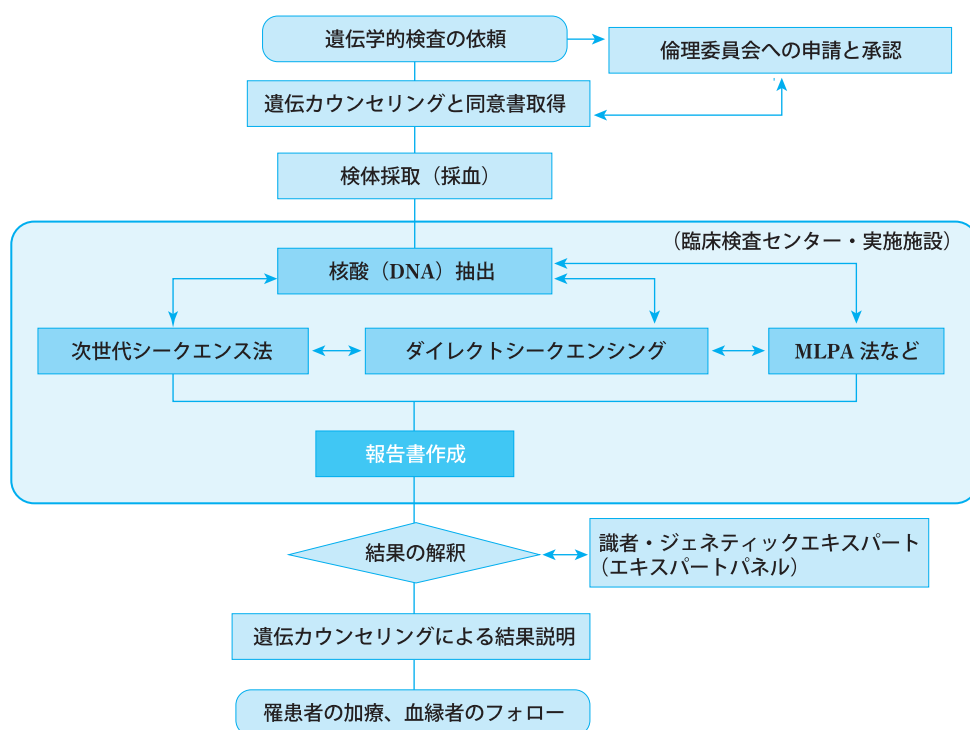


図 1 塩基配列決定による遺伝学的検査の流れ

当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。』『非発症保因者診断，発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査は、事前に適切な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。』と記載されている<sup>2)</sup>。基本的に検体は末梢血を用いる。近年次世代シーケンス法が急速に臨床応用されつつあるが、塩基配列変化（バリエーション）が見出された場合ダイレクトシーケンシングにて確認すべきという考えが根強くある。臨床検査センターや実施施設が作成する報告書は、他の臨床検査と同様に医師のみが診断を下すことが出来るという原則から、検出されたバリエーションのみが記載されているのみで、それが真に疾患の原因になっているものなのか否かの解釈が必要になることが多い。解釈は困難な例があり、その場合、ジェネティックエキスパート（日本遺伝子診療学会認定）などの識者や専門家集団であるエキスパートパネルに相談することが有用である。

## 遺伝学的検査を依頼する際の留意点

遺伝子関連検査は他の臨床検査と同様に疑う疾患を十分精査した上で、臨床症状や臨床検査データから臨床医師がその疾患に矛盾しない症例であることを確信した際にオーダーすることが推奨される。なぜなら他の臨床検査と同様に陽性反応適中率を上げるために、やみくもに検

査を行うのではなく、その疾患が疑われる者に絞って実施し検査前確率を高くすることが必要であるからである。患者さんに十分に有益な情報になりうる場合に依頼すべきである。それは患者さんのみならず、解析担当者の時間、労働力、モチベーションを適正に活用することになる。

臨床医師にとって、医療は問診、診察、臨床検査・画像検査オーダーなどを実施することによって始まるが、時に診断に窮する診療を体験することがある。その際に遺伝性疾患を考え遺伝学的検査依頼を考慮することになるが、様々な留意点があるのでそれを簡単にフローチャートにまとめた（臨床医師の立場としての、あくまでも一例である）（図2）。遺伝学的検査をオーダーする前に「そもそも被験者は遺伝性疾患なのか」というところから考察して欲しい。この判断で「Yes」となる「遺伝性疾患の可能性が高い」はすべて検査前確率を高くするものである。次に「遺伝学的検査の有益性」は倫理面、科学的側面からの有益性を問うている。こうした上で、専門家である臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、ジェネティックエキスパート、臨床検査専門医、その遺伝性疾患の専門家に相談したり、website 検索をすることで方針を決めるのが良い。ただし稀少遺伝性疾患の場合、専門家であっても経験が少ないことがあるので、実際その疾患を診察した、遺伝学的検査に携わった人の話を聞くとより確実である。

多くの遺伝性疾患にあてはまる医療現場での医療者

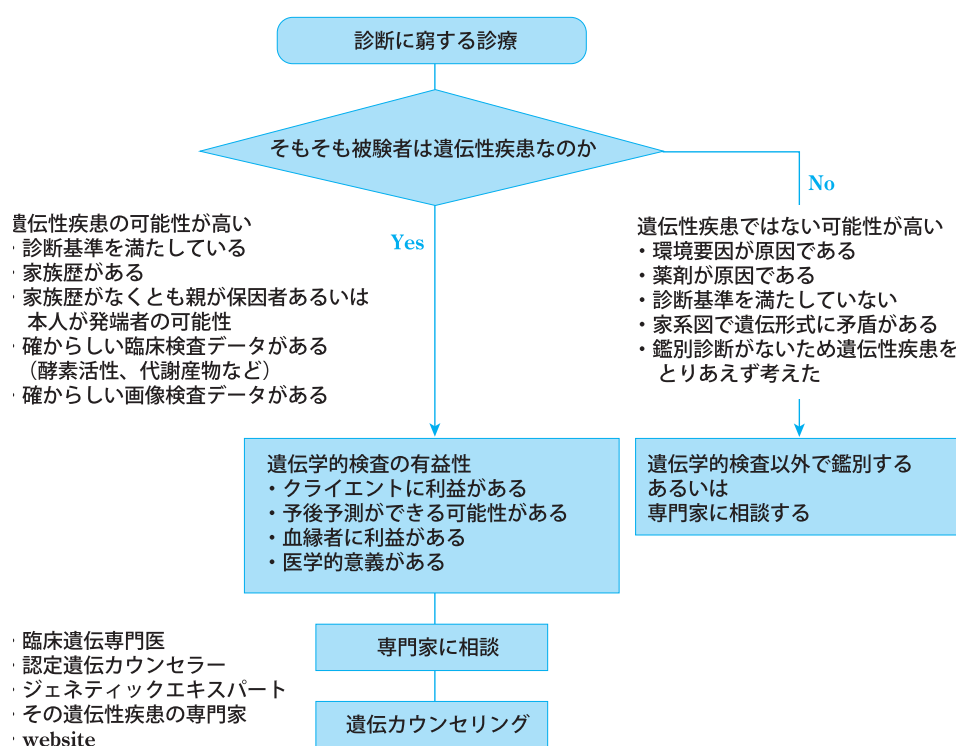


図2 臨床医師にとって診断に窮する診療に際して遺伝学的検査を考慮した場合

および罹患者・クライアントの関係図を図3に示した。まず疾患を診断・治療する診療科医師、医療者と罹患者との関係があり、遺伝性疾患と診断がついたあるいは疑いのある場合などに遺伝カウンセリングが必要となり遺伝カウンセラーとのトライアングル（三角）関係が構築される。ここで遺伝学的検査が必要となれば医師あるいは遺伝カウンセラーが遺伝学的検査解析担当者を選択し依頼することになる。この3者にもトライアングル関係が成される。役割として遺伝カウンセラーを医療者が担うこともある。こうした関係性を通して的確に遺伝医療が行われる。遺伝学的検査ではこの関係性を通して適切に遺伝カウンセリングを行い、同意書を得た上で実施する。未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査を行う際は、代諾を得る必要があるが、当該被検者の最善の利益を十分に考慮すべきである<sup>3)</sup>。一方、未成年者に対する非発症保因者の診断や、成年期以降に発症する疾患の発症前診断については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親等の代諾で検査を実施すべきではない。

### 専門医・専門家にコンサルテーションするポイント

遺伝子関連検査は、他の多くの臨床検査項目より歴史が浅く、医学教育においてもカリキュラムがきっちり形成されているとは言い難い点がある。しかも技術的發展は急速に進んでいるため医療者にとって最新知識・技量を身に付けていくことが難しく、オーダー、実施、解釈において戸惑うことが少なくない。そこで、すべてのス

テップで戸惑うことがあれば、専門家にコンサルトしてよいと考える。専門家としては臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、ジェネティックエキスパート、遺伝子分析科学認定士（初級、一級）などがある。

間違った情報を伝えることはクライアントの人生に多大な影響を与える可能性があるため、遺伝カウンセリングはもとより、医療現場の面談でも確信のないことは伝えず、また医療者としてクライアントの心情を汲み共感することが重要である。

### 保険診療上の注意

遺伝子関連検査の保険点数は項目によってさまざまである。保険収載されている病原体核酸検査を表2に示す。細菌核酸検出（白血球）（1菌種あたり）130点で、淋菌核酸検出、クラミジア・トラコマチス核酸検出は204点、マイコプラズマ核酸検出は300点、インフルエンザ核酸検出、抗酸菌核酸同定、結核菌群核酸検出は410点、マイコバクテリウム・アビウムおよびイントラセラー（MAC）核酸検出は421点となっており決して高いとはいえない。

体細胞遺伝子検査で診療報酬算定されているものを表3に示す。悪性腫瘍遺伝子検査として*K-ras* 遺伝子など多くが2,100点、*EGFR* 遺伝子のリアルタイムPCR法が2,500点、*BRAF* 遺伝子が6,520点となっている。FISH法は体細胞遺伝子検査に対する保険収載も知られる。*HER2* 遺伝子標本作製（2,700点）、*ALK* 融合タンパク（2,700点、FISHは別に6,520点）、major *BCR/*

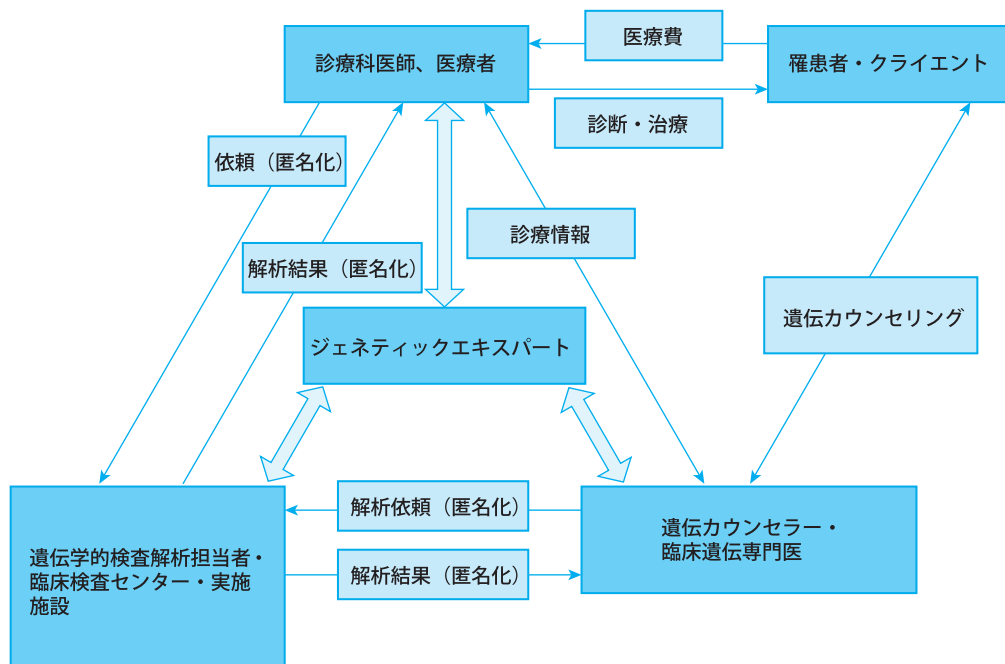


図3 医療現場での医療者および罹患者・クライアントの関係図



表 2 病原体核酸検査で診療報酬算定されているもの

| D023 | 微生物核酸同定・定量検査                       | 主な検体                    | 代表的な方法  | 点数      |
|------|------------------------------------|-------------------------|---|---------|
| 1    | 細菌核酸検出 (白血球) (1 菌種あたり)             | 白血球 (1 菌種あたり)           |   | 130 点   |
| 2    | 淋菌核酸検出                             | 泌尿器、生殖器からの検体、男子尿のみ      | DNA プローブ法、LCR 法による増幅と EIA 法による検出を組み合わせた方法、PCR 法による増幅と核酸ハイブリダイゼーション法による検出を組み合わせた方法、SDA 法または TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法による。 | 204 点   |
|      |                                    | 泌尿器、生殖器または咽頭からの検体、男子尿のみ | SDA 法、PCR 法による増幅と核酸ハイブリダイゼーション法による検出を組み合わせた方法または TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法   |         |
|      | クラミジア・トラコマチス核酸検出                   | 泌尿器、生殖器または咽頭からの検体       | PCR 法、LCR 法、核酸ハイブリダイゼーション法、ハイブリッドキャプチャー法、SDA 法または TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法による。  |         |
| 3    | HBV 核酸定量                           | 血清                      | 分岐 DNA プローブ法、TMA 法または PCR 法   | 279 点   |
| 4    | 淋菌及びクラミジア・トラコマチス同時核酸検出             | 泌尿器または生殖器からの検体、男子尿のみ。   | TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法、PCR 法による同時増幅法及び核酸ハイブリダイゼーション法による同時検出法または SDA 法による。   | 286 点   |
|      |                                    | 咽頭                      | TMA 法による同時増幅法並びに HPA 法及び DKA 法による同時検出法、SDA 法または PCR 法による同時増幅法及び核酸ハイブリダイゼーション法による同時検出法   |         |
| 5    | レジオネラ核酸検出                          | 喀痰、咽頭ぬぐい液               | LAMP 法など  | 292 点   |
| 6    | マイコプラズマ核酸検出                        | 咽頭ぬぐい液など                | LAMP 法など  | 300 点   |
| 7    | EB ウイルス                            |                         | リアルタイム PCR  | 310 点   |
| 8    | HCV 核酸検出                           | 血清                      | PCR 法、TMA 法   | 360 点   |
|      | HPV 核酸検出                           |                         |   |         |
|      | HPV 核酸検出 (簡易ジェノタイプ判定)              |                         |   |         |
| 9    | 百日咳核酸検出                            |                         | LAMP 法  | 410 点   |
|      | インフルエンザ核酸検出                        | 喀痰                      | LAMP 法  |         |
|      | 抗酸菌核酸同定                            | 喀痰                      | マイクロプレート・ハイブリダイゼーション法   |         |
|      | 結核菌群核酸検出                           | 喀痰                      | 核酸増幅と液相ハイブリダイゼーション法による検出、LCR 法による核酸増幅と EIA 法による検出を組み合わせた方法または LAMP 法  |         |
| 10   | マイコバクテリウム・アビウム及びイントラセラー (MAC) 核酸検出 | 喀痰                      | 他の検査により結核菌が陰性であることが確認された場合。方法は特に指定なし  | 421 点   |
| 11   | HCV 核酸定量                           | 血清                      | 分岐 DNA プローブ法または PCR 法   | 437 点   |
| 12   | HBV 核酸プレコア変異及びコアプロモーター変異検出         | 血清                      | PCR 法   | 450 点   |
|      | ブドウ球菌メチシリン耐性遺伝子検出                  |                         | ED-PCR 法または PCR 法   |         |
|      | SARS コロナウイルス核酸検出                   | 糞便または鼻腔咽頭拭い液            | LAMP 法  |         |
|      | HTLV-1 核酸検出                        |                         |   |         |
|      | 単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量            |                         | リアルタイム PCR 法  |         |
| 13   | HIV-1 核酸定量                         | 血漿                      | PCR 法と核酸ハイブリダイゼーション法  | 520 点   |
| 14   | 結核菌群リファンピシン耐性遺伝子検出                 |                         |   | 850 点   |
|      | 結核菌群ピラジナミド耐性遺伝子検出                  |                         |   |         |
|      | 結核菌群イソニアジド耐性遺伝子検出                  |                         |   |         |
|      | サイトメガロウイルス核酸検出                     |                         |   |         |
| 15   | 細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出                   |                         | マイクロアレイ法  | 1,700 点 |
| 16   | HPV ジェノタイプ判定                       | 子宮頸部、患部ぬぐい液             |   | 2,000 点 |
| 17   | HIV ジェノタイプ薬剤耐性                     | 血清または EDTA 加血漿          |   | 6,000 点 |

ABL1 (リアルタイム PCR で 2,520 点) である。

単一遺伝子疾患の遺伝学的検査では、診療報酬算定されている疾患名が定められており、2018 年 4 月現在で 75 疾患・病態が保険収載となっている (表 4)。ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病についてはライソゾーム病として括られている。保険点数についてはこれまで一律に 3,880 点で

あったのが、処理が容易なものが 3,880 点、処理が複雑なものが 5,000 点、処理が極めて複雑なものが 8,000 点となり実施にかかる労力が考慮された。処理の容易さ、複雑さの根拠については記載されていないが、推測するに複数の原因遺伝子の解析が必要な場合や exon 数が多いものは処理が複雑なものとされている。しかし遺伝子数、exon 数が多くとも遺伝子パネルが確立されている

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

表 3 体細胞遺伝子検査で診療報酬算定されているもの

| D004-2 悪性腫瘍組織検査       |                                       |                        |  |                              |         |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|------------------------------|---------|
|                       | 項目                                    | 解析方法                   | 対象疾患   | 点数                           |         |
| 1                     | イ                                     | EGFR 遺伝子検査             | (リアルタイム PCR 法)                               | 肺がん、大腸がん                     | 2,500 点 |
|                       | ロ                                     | EGFR 遺伝子検査             | (リアルタイム PCR 法以外)                             | 肺がん、大腸がん                     | 2,100 点 |
|                       | ハ                                     | K-ras 遺伝子検査            |  | 肺がん、膵がん、大腸がん                 | 2,100 点 |
|                       | ニ                                     | EWS-Fli1 遺伝子検査         |  | 悪性骨軟部組織腫瘍                    | 2,100 点 |
|                       | ホ                                     | TLS-CHOP 遺伝子検査         |  | 悪性骨軟部組織腫瘍                    | 2,100 点 |
|                       | ヘ                                     | SYT-SSX 遺伝子検査          |  | 悪性骨軟部組織腫瘍                    | 2,100 点 |
|                       | ト                                     | c-kit 遺伝子検査            |  | 消化管間葉系腫瘍                     | 2,500 点 |
|                       | チ                                     | マイクロサテライト不安定性検査        |  | 家族性非ポリポーシス大腸がん               | 2,100 点 |
|                       | リ                                     | センチネルリンパ節生検に係る遺伝子検査    |  | 悪性黒色腫                        | 2,100 点 |
|                       | ヌ                                     | BRAF 遺伝子検査             |  | 悪性黒色腫                        | 6,520 点 |
|                       | ル                                     | RAS 遺伝子検査              |  | 大腸がん                         | 2,500 点 |
|                       | ヲ                                     | ROS1 融合遺伝子検査           |  | 肺がん                          | 2,500 点 |
|                       |                                       | 2 項目                   |  |                              | 2,000 点 |
|                       |                                       | 3 項目以上                 |  |                              | 6,000 点 |
| 2                     | 抗悪性腫瘍剤感受性検査                           |                        |  | 2,500 点                      |         |
| D006-2 造血管腫瘍遺伝子検査     |                                       | PCR 法、LCR 法またはサザンブロット法 |  | 2,100 点                      |         |
| D006-3 Major BCR-ABL1 |                                       |                        |  |                              |         |
| 1                     |                                       | mRNA 定量 (国際標準値)        | リアルタイム RT-PCR 法                              |                              |         |
|                       | イ                                     | 診断の補助に用いるもの            |  | 2,520 点                      |         |
|                       | ロ                                     | モニタリングに用いるもの           |  | 2,520 点                      |         |
| 2                     |                                       | mRNA 定量 (1 以外のもの)      | TMA 法  | 1,200 点                      |         |
|                       | D006-6 免疫関連遺伝子再構成                     |                        | PCR 法、LCR 法またはサザンブロット法                       | 悪性リンパ腫、急性リンパ性白血病または慢性リンパ性白血病 | 2,504 点 |
|                       | D006-7 UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型            |                        | インベーター法または PCR                               | 塩酸イリノテカンの投与対象                | 2,100 点 |
|                       | D006-8 サイトケラチン 19 (KRT19) mRNA 検出     |                        | OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法 | 乳癌、胃癌、大腸癌または非小細胞肺癌           | 2,400 点 |
|                       | D006-9 WT1 mRNA                       |                        | リアルタイム RT-PCR 法                              | 急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群          | 2,520 点 |
|                       | D006-11 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子検査 |                        | FISH 法                                       | 慢性好酸球性白血病または好酸球増多症候群         | 3,300 点 |
|                       | D006-12 EGFR 遺伝子検査 (血漿)               |                        | リアルタイム PCR 法                                 | 肺がん                          | 2,100 点 |
|                       | D006-13 骨髄微小残存病変量測定                   |                        |  | 急性リンパ性白血病                    |         |
|                       | 1 遺伝子再構成の同定に用いるもの                     |                        | PCR 法  |                              | 3,500 点 |
|                       | 2 モニタリングに用いるもの                        |                        | PCR 法  |                              | 2,100 点 |

もの、酵素活性測定が遺伝学的検査になりうるものは処理が容易なものに分類されているようである。これら遺伝子関連検査を実施する臨床検査センターは採算性について留意が必要である。オーダーする医療者側もそのことを理解していなければならない。

先進医療には遺伝子関連検査がいくつか含まれている(表 5)。これらは病院内で実施するものとして行うこと、精度保証をきちんと行うことが求められ、施設によって値段設定をすることになっている。過去数年、先進医療から保険収載されたもの、実施件数が少ないためか削除されたものがあり、最近先進医療での遺伝子関連検査項目数が減少傾向にある。

遺伝子関連検査は患者さんの立場からすると保険点数が高めで、自費診療もある程度高額であるため経済的負担を十分に考慮すべきである。また、自費診療と保険診療とは区別しないと混合診療になるため、患者さんが入院中の場合自費での遺伝学的検査は実施しない配慮をす

る。

#### 遺伝子関連検査報告書の記載方法<sup>4)</sup>

まず病原体核酸検査では、検体、方法、結果を記載することが一般的である。例を挙げると【検体】喀痰、【方法】TRC 法、【結果】*Mycobacterium tuberculosis* 陽性といった記載になる。ただし、何コピー以下は検出不可能であるなどの情報はあった方が良心的と言える。また検体の抽出方法によって核酸の収量が異なるので抽出方法を記載することが望ましい。

体細胞遺伝子検査では「【検査項目】major *BCR-ABL* *ABL* 変異解析、【結果】*ABL* (codon 115-486) シークエンス解析 変異を認めました。T315I codon 315 ACT (Thr) → ATT (Ile)、【方法】RNA 抽出、RT-PCR、シークエンス反応、オートシークエンサー、判定。」のように、あるいは遺伝子発現解析では「*BCR-ABL1* 実測値、*GAPDH* 実測値、*BCR-ABL1/GAPDH*」の値が

表 4 遺伝学的検査で診療報酬算定されているもの（2018 年 4 月から）

| D006-4  | 遺伝学的検査  |         |
|---|---|---------|
| (1) 遺伝学的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者 1 人につき 1 回算定できる。ただし、2 回以上実施する場合は、その医療上の必要性について 診療報酬明細書の摘要欄に記載する。                                |   |         |
| ア   | PCR 法、DNA シークエンス法、FISH 法またはサザンブロット法による場合に算定できるもの  |         |
|   | ① デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー及び家族性アミロイドーシス  | 3,880 点 |
|   | ② 福山型先天性筋ジストロフィー及び脊髄性筋萎縮症   | 5,000 点 |
|   | ③ 栄養障害型表皮水疱症及び先天性 QT 延長症候群  | 8,000 点 |
| イ   | PCR 法による場合に算定できるもの  |         |
|   | ① 球脊髄性筋萎縮症  | 3,880 点 |
|   | ② ハンチントン病、網膜芽細胞腫及び甲状腺髄様癌  | 5,000 点 |
| ウ   | ア、イ及びエ以外のもの   |         |
|   | ① 筋強直性ジストロフィー及び先天性難聴  | 3,880 点 |
|   | ② フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、シトルリン血症（1 型）、アルギノコハク酸血症、イソ吉草酸血症、HMG 血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 1 型、MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、CPT1 欠損症、隆起性皮膚線維肉腫及び先天性銅代謝異常症  | 5,000 点 |
|   | ③ メーブルシロップ尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、MTP (LCHAD) 欠損症、色素性乾皮症、ロイスディーツ症候群及び家族性大動脈瘤・解離  | 8,000 点 |
| エ   | 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの   |         |
|   | ① ライソゾーム病（ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病及びボンペ病を含む。）及び脆弱 X 症候群  | 3,880 点 |
|   | ② プリオン病、クリオピリン関連周期熱症候群、神経フェリチン症、先天性大脳白質形成不全症（中枢神経白質形成異常症を含む。）、環状 20 番染色体症候群、PCDH 19 関連症候群、低ホスファターゼ症、ウィリアムズ症候群、アペール症候群、ロスムンド・トムソン症候群、ブラダー・ウィリ症候群、1p36 欠失症候群、4p 欠失症候群、5p 欠失症候群、第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群、アンジェルマン症候群、スミス・マギニス症候群、22q11.2 欠失症候群、エマヌエル症候群、脆弱 X 症候群関連疾患、ウォルフラム症候群、高 IgD 症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群及び先天異常症候群 | 5,000 点 |
|   | ③ 神経有棘赤血球症、先天性筋無力症候群、原発性免疫不全症候群、ペリー症候群、クルーゾン症候群、ファイファー症候群、アントレー・ピクスラー症候群、タンジール病、先天性赤血球形成異常性貧血、若年発症型両側性感音難聴、尿素サイクル異常症、マルファン症候群、エーラスダンロス症候群（血管型）、遺伝性自己炎症疾患及びエプスタイン症候群   | 8,000 点 |
| (2) (1) のアに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR 法、DNA シークエンス 法、FISH 法またはサザンブロット法による。(1) のイに掲げる遺伝子疾患の検査は、PCR 法による。   |   |         |
| (3) 検査の実施に当たっては、個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」（平成 29 年 4 月）及び関係学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（平成 23 年 2 月）を遵守すること。 |   |         |
| (4) (1) のエに掲げる遺伝子疾患に対する検査については、(3) に掲げるガイダンス及びガイドラインに加え、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関において行われる場合に限り算定する。                |   |         |
| D006-5  | 染色体検査（すべての費用を含む。）   | 2,631 点 |
| D006-7  | UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型   | 2,100 点 |

検査値  
アプローチ症候  
一般症候  
循環器症候  
呼吸器症候  
消化器症候  
血液症候  
腎臓・尿路症候  
疼痛疾患  
神経疾患  
呼吸器疾患  
循環器疾患  
消化器疾患  
腎臓・尿路疾患  
内分泌疾患  
代謝・栄養疾患  
乳腺・  
女性生殖器疾患  
血液・  
造血器疾患  
免疫・  
結合組織

付録

示されている。染色体検査の記載方法では The 2016 edition of the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2016) を基準に記載する。

遺伝学的検査では、Human Genome Variation Society: HGVS (Australia) の記載法が一般的である (<http://www.hgvs.org/mdifaq.html>)。これは 2000 年に den Dunnen 氏が Human mutation に記したものが基準になっており、更新した場合 web に更新日が示される。この記載法は全ゲノム配列を通した番号ではなく遺伝子毎の番号付けになっているため遺伝病の遺伝子診断（遺伝学的検査）を表記するのに理解しやすいものとなっている。National Center for Biotechnology Information (NCBI) では 1 つの遺伝子についても基準となる様々な配列（参照配列）が登録されているのが一般的で、その配列を選択したかを頭に付ける。この表記法では同じ塩基配列で

も 2 通り以上の記載法になりえる。変異 (mutation) と多型 (polymorphism) という単語は使用せず、sequence variant、alteration、allelic variant を使用する。同様に病原性の (pathogenic) という単語を使用せず、affects function を使用するよう推奨している。sequence variant (バリエーション) は以下の 5 つのカテゴリーに分類される。affects function (機能に影響あり)、probably affects function (おそらく機能に影響している場合)、unknown variants of unknown significance: VUS (機能に影響しているか不明の場合)、probably does not affect function (おそらく機能に影響していない場合)、does not affect function (機能に影響していない場合)。



表 5 遺伝子関連検査で先進医療に指定されているもの

第 2 項先進医療【先進医療 A】（23 種類） および第 3 項先進医療【先進医療 B】（63 種類） から抜粋（平成 30 年 5 月 1 月現在） A

| 遺伝子関連検査の分類 | 番号       | 先進医療技術名                             | 適応症  |
|------------|----------|-------------------------------------|--|
| 病原体核酸検査    | 第 2 項 19 | ウイルスに起因する難治性の眼感染症に対する迅速診断（PCR 法）    | 豚脂様角膜後面沈着物若しくは眼圧上昇の症状を有する片眼性の前眼部疾患（ヘルペス性角膜内皮炎またはヘルペス性虹彩炎が疑われるものに限る。）または網膜に壊死病巣を有する眼底疾患（急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎または進行性網膜外層壊死が疑われるものに限る。）  |
|            | 第 2 項 20 | 細菌または真菌に起因する難治性の眼感染症に対する迅速診断（PCR 法） | 前房蓄膿、前房フィブリン、硝子体混濁または網膜病変を有する眼内炎   |
|            | 第 2 項 22 | 多項目迅速ウイルス PCR 法によるウイルス感染症の早期診断      | ウイルス感染症が疑われるもの（造血幹細胞移植（自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植または臍帯血移植に限る。）後の患者に係るものに限る。）  |
| 体細胞遺伝子検査   | 第 2 項 26 | 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査             | ウイルス（インフルエンザウイルス A 型、B 型）を対象とし、未承認の検査用試薬として供給されている糖鎖を固定化した磁性金ナノ粒子（SMGNP）で処理したもの）を使用して、遺伝子を定量的リアルタイム PCR により測定する。   |
|            | 第 2 項 6  | 抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査               | 悪性脳腫瘍  |
|            | 第 3 項 63 | マルチプレックス遺伝子パネル検査                    | 進行再発固形がん（切除が困難で進行性のものまたは術後に再発したものであって、原発部位が不明なものまたは治療法が存在しないもの、従来の治療法が終了しているもの若しくは従来の治療法が終了予定のものに限る。）  |
| 遺伝学的検査     | 第 2 項 4  | 神経変性疾患の遺伝子診断                        | 脊髄小脳変性症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺またはマックリード症候群  |
|            | 第 2 項 7  | 家族性アルツハイマー病の遺伝子診断                   | 家族性アルツハイマー病  |
|            | 第 2 項 16 | 培養細胞による脂肪酸代謝異常症または有機酸代謝異常症の診断       | 脂肪酸代謝異常症または有機酸代謝異常症  |
|            | 第 2 項 17 | 角膜ジストロフィーの遺伝子解析                     | 角膜ジストロフィー  |
|            | 第 2 項 18 | MEN 1 遺伝子診断                         | 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) が疑われるもの〔(原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) (多腺症でないもの)にあつては、四十歳以下の患者に係るものに限る。) または多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に係る内分泌腫瘍症 (当該患者の家族に多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に係る内分泌腫瘍を発生したものがある場合または多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に係る内分泌腫瘍を複数発生している場合に限る。)〕 |
|            | 第 2 項 23 | CYP2D6 遺伝子多型検査                      | ゴーシェ病  |

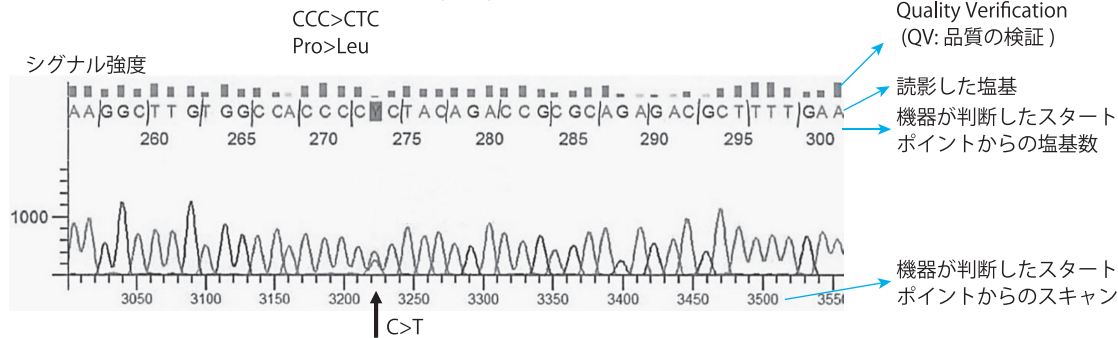
## 遺伝子関連検査の解釈

遺伝子関連検査の報告書を見て正確に解釈するには、上記のように記載方法を理解し、必要な情報を検索できる能力が重要である。それが的確な医療の実践につながる事になる。特に遺伝学的検査では、単一遺伝子疾患の確定診断、発症前診断など、結果がデリケートな報告に直結することがあり、遺伝カウンセリングにて慎重にお伝えすることが必須である。多くの報告書では文章でのみ作成されているが、実際の塩基配列データが添付されることがあるので、ここに末梢血から DNA を抽出し PCR にて増幅した産物を直接サンガー法でシーケンシング反応をし、キャピラリーシーケンサーにて泳動するダイレクトシーケンシングを呈示しその見方を示す (図 4)。(1) にある一塩基が別の塩基に変化しコード

ンの読み枠が変わる nonsynonymous variant を示す。ミスセンス変異と呼んでいたが、現在正確な用語とは言えなくなった。一般に流通しているキャピラリーシーケンサーでは塩基が読める最初のをスタートポイントとし横軸が機器が判断したスキャン番号あるいは塩基数、縦軸がシグナル強度となっている。左から右に読んでいくと 4 種類の塩基は 1 つが山型で示され、自在に色を設定できる。きれいな波形であると機器が自動的に塩基配列を読影して上方に示される。どれくらい波形がきちんと出ているかは独自のエラー率が目安となる。Exon 領域の塩基配列は 3 つの塩基のコドンごとに線を入れておくと読みやすくなる。ヘテロ接合体の場合父親由来と母親由来の山が同じ場所（片親由来の C が T に変化している、C > T）でほぼ同じ高さで表れる。幾分



(1) 一塩基置換によってアミノ酸が変わる (nonsynonymous) 例



(2) 一塩基挿入によってアミノ酸が変わる (フレームシフト) 例

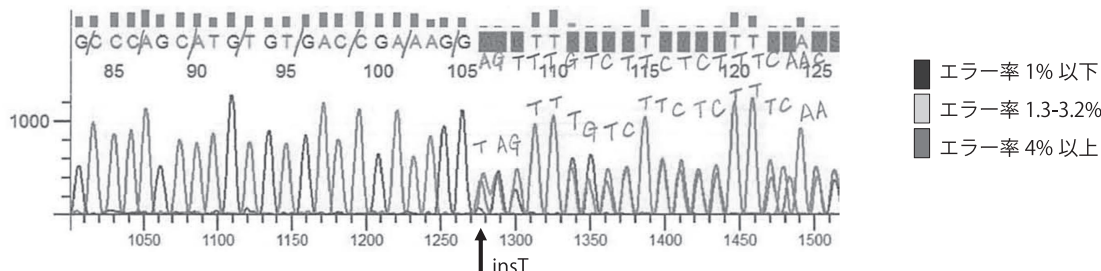


図 4 ダイレクトシーケンシングによる塩基配列決定法の波形例

他の山より低めに出ることが多い。これによりコドンが CCC から CTC に変化し、Pro (プロリン) が Leu (ロイシン) になる。(2) は一塩基 (T) が挿入されて (insT) 片親由来のものが長くなりその塩基から後の 2 つの山がすべて重なっている。コドンが変わっていくのでフレームシフトという。

報告書では他の多くの臨床検査のものと同様に診断

名は書かれていないため、見出されたバリエントが疾患の原因になっているかどうかを判別する必要がある。それには、いくつかの方法がある<sup>5)</sup>。①過去の文献検索をする。②NCBI 中の ClinVer など web サイトで確認する。③遺伝子機能に影響するかを予測する software (PolyPhen-2 など) を使用する。④実際に分子生物学・生化学的手法により遺伝子機能を調べる。⑤疾患群にバリエントが存在し、非疾患群にバリエントが存在しないかを調べるなどである。ただし、今まで機能に影響があると思われたものがないと結論づけられたり、その逆もあり得るので時期をおいて検索しなおすことも重要である。また、疾患に関係のあるものが見出されない (陰性) とする結果であっても、例えばダイレクトシーケンシングによっては見出すことが出来ない大きな領域の欠失であることがあり、解析方法の限界を認識することが必要である。「その方法で見つからないからといって、存在しないとは限らない。」ということを常に念頭に入れ、そのような解釈・説明をすること、その他の方法 (MLPA 法など) をオーダーするなどが重要である。

## 遺伝子関連検査に関わる人材

本邦では専門性に鑑み様々な学会・団体が遺伝子関連検査に関係する資格を認定している (表 6)。遺伝学的検査結果で塩基配列変化を来すバリエントが疾患原因になっているかどうか判別困難なことがある。このような場合に日本遺伝子診療学会認定の「ジェネティックエ

表 6 遺伝子関連検査に関する資格・認定

| 認定組織                   | 資格・認定                                     |
|------------------------|---|
| 日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会 | 臨床遺伝専門医・臨床遺伝指導医<br>認定遺伝カウンセラー             |
| 日本人類遺伝学会               | 臨床細胞遺伝学認定士<br>ゲノムメディカルリサーチコーディネーター        |
| 日本染色体遺伝子検査学会           | 染色体分析技術認定士                                |
| 日本臨床衛生検査技師会            | 認定臨床染色体遺伝子検査技師                            |
| 日本遺伝子分析科学同学院           | 初級遺伝子分析科学認定士<br>一級遺伝子分析科学認定士              |
| 日本組織適合性学会              | 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者                  |
| 日本バイオ技術教育学会            | 初級バイオ技術者<br>中級バイオ技術者<br>上級バイオ技術者          |
| 日本バイオインフォマティクス学会       | バイオインフォマティクス技術者                           |
| 日本技術士会                 | 生物工学部門技術士<br>生物工学部門技術士補<br>生物工学部門技術士修習技術者 |
| 日本遺伝子診療学会              | ジェネティックエキスパート                             |

表 7 ヒトジャームライン関係の解析・検査

| 領域   | 依頼者 | 実施場所           | ガイドライン分類 | 対象                 |
|------|-----|----------------|----------|--------------------|
| 医療   | 罹患者 | 病院、クリニック、医療施設  | ヒト遺伝学的検査 | 単一遺伝子疾患            |
|      |     |                |          | ファーマコゲノミクス         |
|      |     |                |          | 多因子遺伝性疾患の感受性       |
| ビジネス | 消費者 | ビューティーサロン、ジムなど |          | 肥満の感受性遺伝子          |
|      |     |                |          | 加齢の感受性遺伝子          |
|      |     | インターネット        | 対象外      | 芸術、スポーツの才能<br>親子鑑定 |

\* ガイドライン分類は日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」による

キスパート」に相談することも有益であろう。これは先進諸外国における Clinical laboratory geneticists などに相当する資格である。本認定制度は、遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査などヒトを対象とした遺伝子関連検査や遺伝情報を取り扱うにあたり、情報を適確に選択して検査・解析結果を正確に解釈し、その意義を迅速かつわかりやすく医療者に報告・説明でき、検査・解析の精度管理に携わるとともに、データベース等に基づいて検査法の開発を主導できる遺伝子診療の専門家を養成・認定し医療に貢献することを目的とする。筆記試験のみならず各種オンラインデータベースを使用した臨床遺伝情報の検索 Web 実技試験を行うことが特徴的で、半年に 1 回のペースで行われている臨床遺伝情報検索講習会で Web 実技の講習が経験できる。ジェネティックエキスパートと他の医療者との関係性は先の図 3 の中に示した。年に 1 回認定試験があり、2015 年に第 1 回認定試験が行われた。申請（受験）資格を含めた規則、施行細則、到達目標などはホームページに掲載されているので参照（<http://www.congre.co.jp/gene/>）して欲しい。

がんゲノム医療の実施に必要な要件として、遺伝子パネル検査の結果を医学的に解釈するため医療従事者や専門家から構成される多職種検討会（エキスパートパネル）が求められている。この場でもジェネティックエキスパートを含めた多職種が活躍することになる。

### 遺伝子関連検査の精度管理

医療法等の一部を改正する法律（2017 年法律第 57 号）を基にして、「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について（厚生労働省関係省令第九十三号、医政発 0810 第 1 号）」では検体検査の分類が見直され、今までは微生物学的検査、血清学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査の 6 分野であったが微生物学的検査、免疫学的検査、血液学的検査、病理学的検査、生化学的検査、尿・糞便等一般検査、遺伝子関連・染色体検査、と設定された。そして臨床検査を行う医療機関等が自ら検体検査（もちろん遺伝子関連検

査を含む）を実施する場合に精度の確保が求められることになった。

### 遺伝子解析ビジネス

ヒトジャームライン関係の解析・検査医療の範疇で行われるのか、ビジネスとして行われるのかで大きく 2 つに分類される。日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」も医療の場における事柄を指しており、ビジネスで行われるものは含まない。ビジネスでは肥満の感受性遺伝子、加齢の感受性遺伝子、芸術・スポーツの才能、親子鑑定などが入る（表 7）。特に病院の臨床検査部に対して親子鑑定を依頼されてもそれは医療ではないとして受託しない。

### 参考文献

- 1) 「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」（2009 年 2 月）特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（JCCLS）の遺伝子関連検査標準化専門委員会 <<http://www.jccls.org/techreport/05.html>>
- 2) 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011 年 2 月）日本医学会 <<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>>
- 3) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」（2003 年 8 月）遺伝医学関連学会。
- 4) 中山智祥：遺伝子関連検査の結果の記載方法．Medical Technology 遺伝子検査実践マニュアル 40（13 臨時増刊号）：2012；pp1536-1544.
- 5) 中山智祥：医療に役立つ遺伝子関連 Web 情報検索 - 手とり足とり教えますガイド．メディカル・サイエンス・インターナショナル。2016.5.30.

# 心電図検査

**要 旨** 心電図は基本的・非侵襲的な生理検査のひとつとして、全ての診療科で日常診療の場で汎用されている。特に標準 12 誘導心電図は、すべての医師が実施・理解できるべき検査（コア・カリキュラム）と位置づけられているが、その情報量は、施行状況、施行目的や判読スキルに依存する。判読スキルは複数の関連団体より必須の項目や履修すべき項目が明記されており、実診療で心電図判読を行う場合には習知が必要である。一方、現行の心電計はほとんどがデジタル記録であり、自動計測・自動診断機能が実装されているが、結果の精度担保には問題点が多い。さらに近年は、心電図の施行にあたって推奨グレードが明記されるケースが増えており、関与するスタッフは最新の情報を収集しておく必要がある。

**キーワード** 心電図、心筋虚血、心室肥大、電解質異常、不整脈

## 心電図検査総論：種類と位置づけ

表 1 に現在臨床的に施行されている心電図検査の種類を示す。このうち、体表面心電図以外の食道誘導、心腔内心電図は診療科の医療行為として行われ、臨床検査の範疇からは外れるのが常であろう。一方、体表面心電図に含まれる検査は、おおむね臨床検査部門の検査技師が、単独または医師とともに施行されている場合が多いと思われる。施行頻度が高いのは、安静時心電図（240 万件/月）、長時間心電図（12 万件/月）、負荷心電図（6 万件/月：平成 28 年 6 月社会診療医療行為統計による、DPC 入院施行分を除く）の順であり、各検査方法にはそれぞれ目的別に臨床的有用度評価がなされている例が増えてきている。本稿では、紙面の関係から安静時標準 12 誘導心電図（12L-ECG）に限って前半に一般的事項を述べ、後半でより臨床の現場で要求される事項について記述する。

### 一般的事項

#### A. 心電図判読の進め方

図 1 に心電図波形の名称と成り立ちの概略を示す。以下、判読における各波の正常値と、関連ポイントを述べる。

P 波：幅：0.06 ～ 0.10 秒、高さ：0.25 mV 以下。右房由来の波が左房に先行。V1 では、左房成分は陰性。

PR (PQ) 時間（間隔）：0.12 ～ 0.20 秒。

QRS 波：幅：0.08 ～ 0.11 秒。最初の陰性波（ないこともある）を Q、陽性波を R、R の次の陰性波を S と呼ぶ。

J 点：QRS 波の終了点。ST 部分：高さは基線に一致。

J 点から T 波の始まりまで。

T 波：多くの場合、QRS 平均電気軸と同じ向き。

QT 時間（間隔）：QTc として 0.36 ～ 0.44 秒 RR 間隔に依存するため、補正 QT 間隔（QTc）として実際の QT 時間を  $\sqrt{R-R}$  間隔で除して求めるが、徐脈・頻脈例で判読が要求される場合も多く、補正前の QT 時間も参考にする（0.5 以上は明らかに異常）。(図 1)

#### B. 心電図判読のポイント：

調律の判定→波形の判読→心電図診断→病態の推定：と判読を進める。一見して心電図診断が心に浮かぶ記録も多いが、そのような場合も重複する病変を見落とさな

表 1 心電図検査の種類

|                                  |
|----------------------------------|
| ◆体表面心電図 Electrocardiograph (ECG) |
| ・安静時心電図 Resting ECG              |
| 標準 12 誘導心電図                      |
| 追加誘導：右側胸部誘導、背面誘導                 |
| ・負荷心電図 Stress ECG                |
| 運動負荷心電図                          |
| ・マスター 2 階段                       |
| ・トレッドミル                          |
| ・エルゴメーター                         |
| (心肺運動負荷検査)                       |
| 薬物負荷心電図                          |
| その他の負荷（過換気、チルト、立位など）             |
| ・長時間（携帯）心電図 Ambulatory ECG       |
| 連続記録：ホルター心電図                     |
| イベントレコーダー                        |
| 植え込み型ループレコーダー                    |
| ・特殊な記録                           |
| 加算平均心電図 Signal Averaged ECG      |
| T 波オルタナンス T-wave alternans       |
| 体表面マッピング                         |
| ◆その他の心電図                         |
| ➢食道誘導                            |
| ➢心腔内心電図（ヒス束心電図）                  |
| ・カテーテル検査として                      |



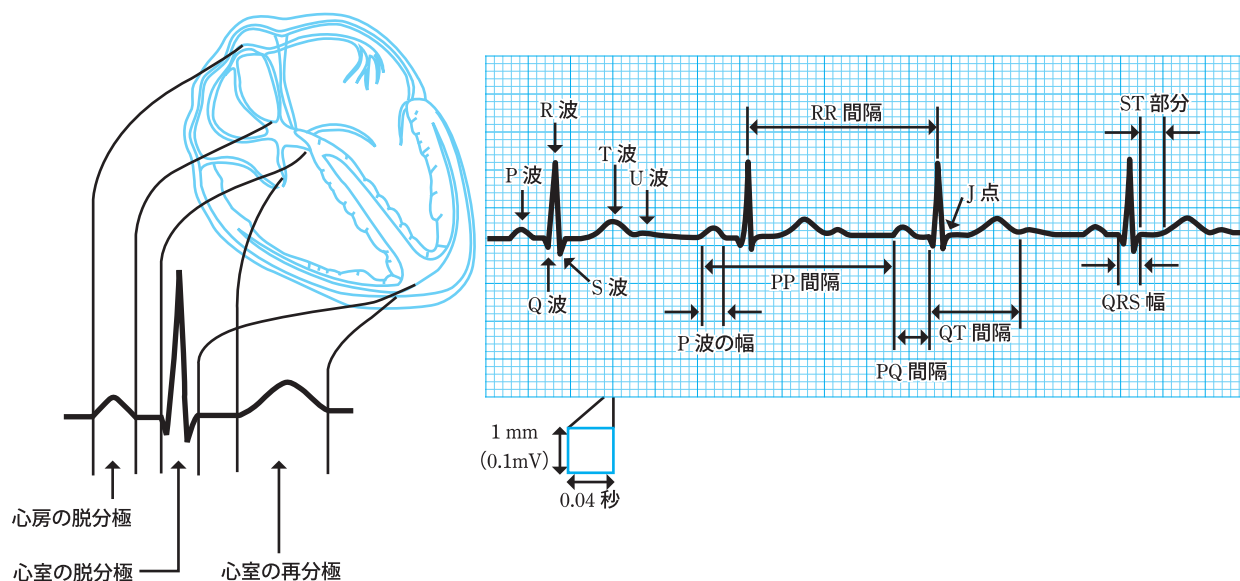


図 1 心電図波形の成り立ちと名称

いように、各波形の計測・判読を怠らないことが肝要である。特定の不整脈があるときは、一般的な形態診断の判断基準を適用できない場合が多く、判読の順序は重要である。調律の判定においては、図 2 に示す不整脈判読における発生部位特定の考え方を参考にされたい。判読にあたっては、各波を出現順に確認・計測し、病態の理解を進めていくやり方が推奨される。

12L-ECG を記録し、判読するという一連の行為は、AHA/ACC ガイドラインでは clinical competence としてまとめられており、この中で一般臨床医における心電図判読の minimum requirement が示されている<sup>8)</sup>。また、日本不整脈心電学会 (<http://new.jhrs.or.jp/>) および日本臨床衛生検査技師会 ([http://www.jamt.or.jp/studysession/center/asset/docs/1th\\_curriculum.pdf](http://www.jamt.or.jp/studysession/center/asset/docs/1th_curriculum.pdf)) では、心電図検査を担当する技師技能の認定業務（認定心電技師）が行われており、この中で判読できるべき心電図の種類

が示されている。特に AHA/ACC ガイドラインを参考に、本ガイドラインとして、本邦における心電図判読の minimum requirement の案を表 2 に提示する。同案は、臨床検査専門医のカリキュラム要求事項を意識して作成されている。当然、今後その妥当性が検証されていく必要があることは論を待たない。

### 臨床の現場で必要とされる事項

安静時標準 12 誘導心電図 (12L-ECG) の検査としての特徴は、安価、効率的、非侵襲的、反復容易、即時性が高い、情報量が多い、などがあげられ、ほぼ確立した検査方法といえる。特定の病態把握に優れる他の検査方法（心臓超音波検査、核医学検査、CT など）と比較すると安易に施行できる。しかし冒頭に提示した統計では、同検査の年間診療報酬は 370 億円以上におよぶ。検査全

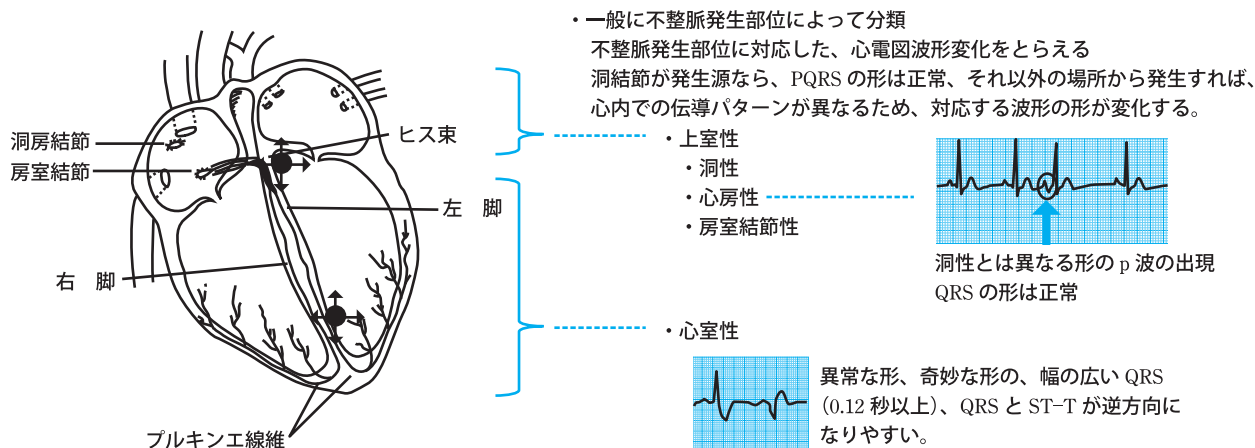


図 2 不整脈分類の基本的考え方



表 2 心電図診断（要求項目・案）

|                                  |                  |
|----------------------------------|------------------|
| 正常記録                             | 軸偏位と高電位          |
| ・正常心電図                           | ・右軸偏位            |
| 記録不良                             | ・左軸偏位            |
| ・電極付け間違い                         | ・不定軸             |
| ・アーチファクト                         | ・電氣的交互脈          |
| 洞調律と不整脈                          | ・低電位             |
| ・洞調律                             | 心房負荷・心室肥大        |
| ・洞性頻脈                            | ・左房負荷            |
| ・洞性徐脈                            | ・右房負荷            |
| ・洞不整脈                            | ・左室高電位           |
| ・洞停止またはポーズ                       | ・左室肥大、ST 変化を伴う   |
| ・洞房ブロック                          | ・右室肥大            |
| 上室性不整脈（洞性除く）                     | 再分極異常            |
| ・心房性期外収縮                         | ・早期再分極           |
| ・心室に伝導されない心房性期外収縮                | ・若年性 T 波         |
| ・異所性心房調律                         | ・非特異的 ST-T 変化    |
| ・心房頻拍（単型性）                       | ・心筋虚血を疑う ST-T 変化 |
| ・心房頻拍（多型性）                       | ・心筋障害            |
| ・心房細動                            | ・左室瘤             |
| ・心房粗動                            | ・QT 延長           |
| ・房室接合部性期外収縮                      | ・大きな U 波         |
| ・房室接合部補充収縮（調律）                   | 心筋梗塞             |
| ・促進された接合部調律                      | ・急性心筋梗塞、下壁       |
| ・接合部頻拍                           | ・陳旧性心筋梗塞、下壁      |
| ・発作性上室頻拍                         | ・急性心筋梗塞、後壁       |
| 心室性不整脈                           | ・陳旧性心筋梗塞、後壁      |
| ・心室性期外収縮                         | ・急性心筋梗塞、中隔       |
| ・心室性補充収縮（調律）                     | ・急性心筋梗塞、前壁       |
| ・促進された心室固有調律                     | ・陳旧性心筋梗塞、前壁      |
| ・心室頻拍                            | ・急性心筋梗塞、側壁       |
| ・多型性心室頻拍（torsade de pointes を含む） | ・陳旧性心筋梗塞、側壁      |
| ・心室細動                            | ・急性右室梗塞          |
| ・ブルガダ型心電図（type 1, type 2）        | 全身疾患に伴う変化        |
| 房室伝導障害                           | ・慢性閉塞性肺疾患        |
| ・第 1 度房室ブロック                     | ・急性心膜炎           |
| ・第 2 度房室ブロック：ベンケバツハ型（モービッツ 1 型）  | ・低 K 血症          |
| ・第 2 度房室ブロック：モービッツ 2 型           | ・高 K 血症          |
| ・房室ブロック、伝導比率 2：1                 | ・低 Ca 血症         |
| ・房室ブロック、伝導比率が変化するもの              | ・高 Ca 血症         |
| ・高度房室ブロック                        | ・脳血管障害           |
| ・第 3 度房室ブロック（完全房室ブロック）           | ペースメーカー          |
| ・房室解離                            | ・心房ペーシング         |
| 心室内伝導障害                          | ・心室ペーシング         |
| ・左脚ブロック（固定または間欠性）                | ・心房センス、心室ペーシング   |
| ・右脚ブロック（固定または間欠性、完全または不完全）       | ・心房、心室ペーシング      |
| ・心室内伝導障害、非特異的                    | ・心房ペーシング不全       |
| ・心室内変行伝導                         | ・心室ペーシング不全       |
| ・左脚前枝ブロック                        | ・心房センシング不全       |
| ・左脚後枝ブロック                        | ・心室センシング不全       |
| ・心室早期興奮（WPW パターン）                |                  |

表 3 心電図施行の推奨レベル

| 推奨レベル<br>Class I  | 国内文献 | 海外文献     |
|---|------|----------|
| ・心室性不整脈の評価  | 17   | 15       |
| ・胸部症状を訴える患者で安静時標準 12 誘導を記録する  | 16   |          |
| ・胸痛発作時に安静時標準 12 誘導記録する  | 16   |          |
| ・急性冠症候群が疑われる患者で来院 10 分以内に 12 誘導心電図を記録する                             | 19   | 1, 7     |
| ・初回心電図異常が認められなくても急性冠症候群が強く疑われる場合には 15 ～ 30 分ごとに 12 誘導心電図を記録する       | 19   | 1, 7     |
| ・急性心筋梗塞が疑われる患者に対する到着後 10 分以内の 12 誘導心電図の記録                           | 18   | 1, 7     |
| ・初回心電図で診断できない場合でも、症状が持続し急性心筋梗塞が強く疑われる患者に対する 5 ～ 10 分ごとの 12 誘導心電図の記録 | 18   | 1, 2, 14 |
| ・急性下壁梗塞患者に対する 12 誘導と V4R 誘導の心電図記録                                   | 18   | 2, 14    |
| ・脈拍不整例で心房細動検出のために心電図を記録する   |      | 5        |
| ・急性・慢性心不全例で調律、心拍数、QRS 幅とその他の異常を検出するために心電図を記録する                      |      | 11       |
| ・高血圧例で心肥大を検出するために心電図を記録する   |      | 9        |
| ・安定冠動脈疾患例で初診時または症状出現時に心電図を記録する                                      |      | 13       |
| ・安定冠動脈疾患例で年一回フォローアップ心電図を記録する  |      | 13       |
| ・安定冠動脈疾患例で内服変更や症状変化など心電図が変化する可能性があるときにフォローアップ心電図を記録する               |      | 13       |
| ・ST 上昇型心筋梗塞例で来院 24 時間後または退院前のフォローアップ心電図を記録する                        |      | 2        |
| ・肥大型心筋症および疑い例に診断・病因検索目的で心電図を記録する                                    |      | 3        |
| ・肥大型心筋症例での 12～24 ヶ月ごとのフォローアップ心電図記録                                  |      | 3        |
| ・冠動脈リスクが 1 つ以上ある例での血管手術の術前評価  |      | 6        |
| ・冠動脈疾患、末梢動脈疾患または脳血管障害の既往がある例での中等度以上の侵襲の外科手術の術前評価                    |      | 6        |
| ・失神例の原因検索   |      | 12       |
| Class IIa   |      |          |
| ・初回心電図で診断できない場合でも症状が持続し急性心筋梗塞が強く疑われる患者に対する背側部誘導（V7-9）の記録            | 19   |          |
| ・急性冠症候群が疑われる患者に病院収容前に救急車で 2 誘導心電図を記録する                              | 19   |          |
| ・無症状の高血圧または糖尿病例に心血管リスク評価目的で心電図を記録する                                 |      | 13       |
| ・血管手術例の術前評価（冠動脈リスクにかかわらず）   |      | 6        |
| Class IIb   |      |          |
| ・無症状かつ高血圧または糖尿病がない例に心血管リスク評価目的で心電図を記録する                             |      | 13       |
| Class III   |      |          |
| ・無症状例の低リスク手術前後の記録   |      | 13       |
| ・12～25 歳の健常と考えられる例（スポーツマンであるか否かを問わず）の集団マスキングに安静時 12 誘導心電図を施行する      |      | 10       |

体の費用の約 2%にすぎないとは言え、適切に施行され、判読されないと、医療リソースの無駄遣いのそりを免れない。

また、反復容易である特性を生かし、過去の記録との比較を行うと、診断ならびに治療方針決定の上で参考になることが示されている<sup>8)</sup>。これを担保するためには、データマネジメントシステム（ファイリングシステム）の活用が望ましい。

### 精度管理・自動計測診断機能の扱い

今日用いられる心電計のほとんどは、デジタル記録、自動計測診断機能が実装されており、多くの場合実地医

家はこの計測診断結果を活用している実態がある。上述、AHA/ACC ガイドライン<sup>8)</sup>でも心電図自動計測診断の扱いは記載されており、心拍数や電位の計測に関しては有用であることが示されているが、そのためには記録の精度保証が前提となる。心電図検査における精度管理について、近年内部精度管理に関する報告が認められる様になった。特に、ISO 15189 認定施設においては、その記録を残すことが要求される。ただし、その評価に関する基準・指針は整備されていない。一般的には、JIS\_T\_0601-1 に準拠した精度管理が行われれば良いと考えられるが、機種間差を考慮すると電圧・時間とも最大で 10%近い不確かさを容認することとなり<sup>20)</sup>、多くの自動計測数値情報を報告している現状で、同規格が充分な

精度を担保しているか否かについては、議論が必要と考えられる。一方、外部精度管理については、フォトサーベイが行われているのみであり、今後上述内部精度管理情報をもとに、何らかの施設間比較の枠組みを構築する必要がある

また自動診断結果については、エラーは循環器専門医の18倍であり、臨床診断・治療方針決定に用いてはならない、と記述されている<sup>8)</sup>。自動診断機能は、ミネソタコード<sup>4)</sup>に基づいた診断アルゴリズムが用いられていることが多く、上述ガイドライン作成時より大きな技術的変革は見られない。特に不整脈診断の精度は低いため、各施設においては、自動診断結果の扱いについて周知確認しておくことが望まれる。

## 検査有用度のエビデンス

臨床検査一般についてそうであるが、検査の必要性及び有用性について、エビデンスに基づいて明記されたガイドラインは少ない。安静時心電図は特に侵襲度が低く、容易に施行できる検査であるためこの傾向が顕著であった。しかしながら、医療リソースの適正配分、コストベネフィット重視の観点から、国内外のガイドラインで近年検査としての推奨レベルが記載されるケースが増えてきた。特に前回2012年版の本ガイドライン作成以後に記載されたものが多く、本稿ではこれをまとめて表にして提示する(表3)。多くはClass I(強く推奨される)評価での記載であるが、特定の目的における安静時12誘導心電図施行に対して、Class III(行うべきでない)評価がつけられる例も出てきた。この傾向は今後も、より精緻化された形で提示されてくると考えられ、臨床検査を依頼する者も、受託する者も、同検査を行うことの意義・患者ベネフィットを念頭においた運用が求められている。さらに、検査そのものの有用性として明記されていないとしても、特定の疾患の治療方針決定において、心電図所見が判断基準とされているケースは数多く認められ、この場合も有用性ありと考えるべきであろう。しかし本稿で、この例も含めた全てのガイドラインを網羅するのは困難であるので、本邦:日本循環器学会、欧米: AHA/ACC 及び ESC のガイドラインから、現在アクセス可能であり、検査そのものの有用性について言及されているものを取り上げている。本邦以外でのガイドラインをそのまま準用できるか否かについては議論のあるところであるので、引用文献は国内外に分けて表示した。多くは、不整脈診療、虚血性心疾患に関するガイドライン中の記載であるが、特に欧米の文献で、周術期のリスク評価における心電図の評価が記載されている点は注目される。

## ま と め

系統的な心電図判読スキルは、全ての医療関係者にとって有用な技術である。実臨床では、個々の診断ワークフローに当てはまらない場合も多々発生するが、まず基本形を身につける意義は大きい。一方、何を目的として心電図を記録するのか、常に明確にしておかないと、患者ベネフィットに反映されない可能性があることも示される時代になってきた。古典的と言える生理機能検査であるが、常に最新の情報を収集することが肝要である。

## 参考文献

- 1) Amsterdam EA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130: 344-426.
- 2) Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 588-636.
- 3) Elliott PM, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 2733-79.
- 4) Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code. Journal of electrocardiology 1969; 2: 305-10.
- 5) Camm AJ, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.
- 6) Fleisher LA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of

- Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2007; 116: 418–99.
- 7) Hamm CW, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.
  - 8) Kadish AH, et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography: A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM task force on clinical competence (ACC/AHA Committee to develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the International Society for Holter and noninvasive electrocardiology. Circulation 2001; 104: 3169–78.
  - 9) Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
  - 10) Maron BJ, et al. Assessment of the 12-lead ECG as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12–25 Years of Age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2014; 130: 1303–34.
  - 11) McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

- 12) Moya A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J 2009; 30: 2631–71.
- 13) Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
- 14) Steg PG, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.
- 15) Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006; 8: 746–837.
- 16) 山科 章, 他. 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_yamashina\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf).
- 17) 相澤 義, 他. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン (2010 年改訂版) <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>.
- 18) 木村 一, 他. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf).
- 19) 木村 剛, 他. 非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2012 年改訂版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf).
- 20) 大村直子, 他. 心電図検査外部精度管理の試み. 臨床病理 2015; 63 巻補冊: 166.



# 動脈硬化性疾患（血管機能・器質障害） 検査のポイント

**要 旨** 生活習慣病、メタボリック症候群（Mets）および動脈硬化性疾患患者に多く見られる特徴として偏食が認められ、特に小児から10代中頃に、高カロリー食、動物性脂肪（飽和脂肪酸）等の過剰摂取によって、動脈硬化を発症しやすい体質の下地が作られ、若年者に肥満、高血圧、糖尿病等の増加傾向が認められている。血管内壁に脂肪の沈着、血流の低下など動脈硬化は男性では50歳後半から、女性では45歳前後から、高脂血症、肥満、高血圧、糖尿病等の発症に続き飽和脂肪酸が過剰となり、動脈硬化の各種のリスクファクターにより、初老期は、運動意欲の低下から次第に運動不足を招き日常生活の活動範囲が縮小される。女性では、閉経後に様々な動脈硬化性症状（高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病、腎臓疾患など）の発症を惹起する傾向がある。特に女性は、下半身が不安定になり、小さな障害物に躓いたり、転倒し易くなり、骨粗鬆症につながりやすい。各種のリスクファクター対策として、男女にかかわらず、年とともに動脈硬化に対する予防を実践することが求められている。

我が国は先進国の中でも長寿国であるが、やがて平均寿命は更に延長され、男性で90歳前後、女性で95歳後半ばまで到達可能と予測される。今後の我が国の人口構成における不安要素は、若年者に動脈硬化性疾患が増加し、「新たな国民病」となりうる可能性があることである。動脈硬化性疾患は年月をかけて発症し、静かに進行するだけに早期発見が重要である。動脈硬化は基本的に3種類に分類される（表1）。また、各種のリスクファクター（表2）によって生活習慣病、メタボリック症候群（Mets）および動脈硬化性疾患の発症機序（表1）を理解し、病態は、各種のリスクファクターの影響も大きく関与していること、各種のリスク、生活習慣によって誘発されることを認識しておくことにより、各種の血管機能・器質障害の早期発見を可能とすることは云うまでもない。

健診を定期的に受診し、食習慣などの生活習慣の自己管理を行うことによって各種疾患の早期発見を目指す必要がある。男女とも60歳以降では予防医学に専念し、静かに押し寄せてくる病魔に関心をもって、予防的対策を各自が考えることが重要である。長い年月を要する脂肪の蓄積によって血管周辺から血管内部にマクロファージ細胞が血栓を作り、気づかぬままに血流の低下、停滞、瘤を作り、血管壁の破裂を招き、重篤な疾患を誘発することがある。日常生活の在り方を見直し、生活習慣に伴う各種のリスクを認識し予防医学の一環として運動や食生活の是正が求められている。血管性病変、動脈硬化性疾患等について当学会をはじめとして関連学会が協力し合って老若男女に「生活習慣の重要性」と「動脈硬化性疾患」等について、「自らが守る心構え」と「予防医学の重要性」が健康の源であることを周知していただきたい。

**キーワード** 動脈硬化、リスクファクター、指尖容積脈波、加速度脈波、脈波伝播速度（Form、CAVI）、血管内皮機能（FMD、RH-PAT）、サーモグラフィー、頸動脈エコー、骨密度測定（骨粗鬆症）

## はじめに

日本人の平均寿命は2015年（H.27年）の厚労省による発表では女性は86.9歳、男性は80.7歳であったが、年々延びてきており、「健康寿命の延長」と「意欲的に生きる力」を伴い、男女ともに超高齢化社会を迎えると言われている。2016年厚労省の死因統計で4位までの疾患別に（総数%、女性%、男性%）死亡率を表わすと1位は悪性新生物（32.6%、24.2%、32.6%）、2位は心臓疾患（15.1%、16.5%、13.8%）、3位は肺炎（9.1%、8.5%、9.7%）、4位は脳血管障害（4.5%、8.9%、7.8%）

と報告されている。

我が国では糖尿病人口が増加し、1,000万人超過と推測されている。日本人はインスリン分泌能が低い（欧米人の約半分）ため糖尿病、脂質異常症などを発症し易い。内臓脂肪、異所性脂肪（ectopic fat、第三脂肪）等の代謝について、循環器、腎臓疾患、糖尿病等の診療科では高脂血症と血管機能・器質障害との因果関係に関心が持たれている<sup>1)</sup>。

消化器領域では、脂質が蓄積されるNASH、NAFLD症例等では動脈硬化との関連についてエビデンスは少ない。腹部の状況は画像診断（フイブロスキャン、超音波

エラストグラフィ）などによって測定されるが、脂肪の蓄積と血管の粥状動脈硬化や血栓との関連についてのエビデンスが少ない。内臓脂肪、皮下脂肪、異所性脂肪等について消化器の立場で研究が進められているとみられるが、血管機能障害といえは脂質の関与を見落とすことは出来ず、各種の脂肪肝と血管機能器質障害の関連性は興味深い。また、単純な話題とも思われるが、今更ながら、加齢速度と細胞老化、脂肪と代謝、尿酸と血管機能器質障害との新たな関連が話題になりつつある。

動脈硬化の研究は 1800 年代に脂質の研究から始まり、1913 年 Anitschkow、Chalatow らにより粥状動脈硬化部位からコレステロールが検出され、脂質研究が活発化し、William Osler (1849 ~ 1919) の名言「人は血管とともに老いる」(A man is as old as his arteries) に影響されて、研究は活発となり Russel Ross ら<sup>2)</sup>は「動脈硬化は一種の炎症である」として CRP を用いて炎症のメカニズムを明らかにした<sup>3)~5)</sup>。

炎症マーカーとしては SAA、fibrinogen、adiponectin と炎症性 cytokine (TNF、IL-6、MCP-1)、macrophage M1 (炎症惹起的) と macrophage M2 (炎症抑制的) の Macrophage M1/M2 比が注目され、血管障害のメカニズムも次第に解明されつつある。

動脈ステイフネス (arterial stiffness)<sup>3)~5)</sup>、または動脈壁硬化は、動脈壁<sup>5)</sup> が固くなり伸展性 (コンプライアンス) を失うことで、動脈壁の力学的な硬化を意味する用語であって、粥状硬化とは区別される。近年は「血管壁の硬さ」を新たに動脈硬化の考え方に追加することが組み入れられ、動脈硬化の考え方は一段と進歩した。

血管は内膜、中膜、外膜の 3 層に分かれ、内膜と内皮細胞が重要な働きをしている。動脈はある位置によって構造、機能が異なり、中枢動脈と末梢動脈でも異なっている。動脈の大きさ 2 mm 以上を太い動脈、それ以下を細い動脈とすると末梢循環にも太い動脈が存在することがある。中膜は血管壁の大半を占め弾性線維または平滑筋で構成されており、大動脈には心拍動に伴う衝撃に対し緩衝作用を持っている。細い動脈は抵抗血管としての機能を果たし、太い動脈の重要な役割は伸展性あるいはコンプライアンスの逆数であるステイフネス (硬さ) を通して循環動態を調節することである。動脈ステイフネスの増加が心血管疾患の大きなリスクになっている。

動脈硬化は内膜に脂肪成分 (LDL-C 等) が蓄積し次第に血栓を作り、マクロファージの付着などで内膜は次第に狭窄状態になり、血流も低下して次第に酸素不足状態となり、内皮細胞の代謝調節の変調を来す。特に、冠動脈疾患が次第に重篤となり、心筋梗塞、狭心症などを誘発し、救急状態に陥ることがある。日常生活のリスクを認識し、是正することが重要である<sup>6)~10)</sup>。

細小動脈硬化 (小・細動脈壁の肥厚、内腔狭窄：

arterio sclerosis) は細動脈の肥厚で腎臓の細小動脈壁の肥厚、硬化した脳、腎臓障害、高血圧等に誘発され易いのに対し、メンケベルグ型中膜石灰化動脈硬化は石灰質が沈着して、次第に骨化して中膜に Ca、Mg が沈着する。石灰化が進行して血管壁が破壊され脆くなり、大動脈、下肢動脈、頸部の動脈を誘発する筋型動脈石灰硬化を来す (表 1)<sup>6)~8)</sup>。

生理学検査は古くから心電図、心音図、血圧、脈波等が行われ、その後、指尖容積脈波 (Plethysmogram : PTG)<sup>9)~13)</sup>が誕生した。PTG を一次微分して速度脈波に改良され、二次微分によって加速度脈波検査に改良され、基線、波形が改良され精度、再現性も安定し、分画は明確となり臨床的意義も明らかになり活発に利用されている<sup>14)~17)</sup>。新たに機器の開発、改良されたものが脈波伝導速度で、我が国で Form PWV/ABI (日本コーリン (株)) が開発された。現在はフクダコーリン (株) で製造販売されている。フクダ電子 (株) から CAVI - Vasera が新たな発想で製造販売された。血圧値が極めて安定し、CAVI 値への影響は殆ど認められないのが特徴である。

この Form と CAVI は血管の硬さを PWV 値と CAVI 値で表わす方式であり、Form は血圧値の上昇によって PWV 値も上昇傾向が認められる点を理解して判読することが重要である。続いて超音波を基本的に用いた血管内皮機能検査 (FMD)<sup>19) 20)</sup> と指尖脈波を用いた末梢血管内皮機能検査法 (RH-PAT) 法<sup>21) 22)</sup> によって血管内皮機能検査が一層拡大され動脈硬化の新たな考え方に対応しつつある。

次いで赤外線を用いて血行障害、炎症、腫瘍等幅広い疾患を対象にサーモグラフィ (thermography) 検査、頸部周辺から頭部に発生する動脈硬化性疾患の早期発見を目的とした頸動脈エコー検査、骨粗鬆症を対象に骨密度測定検査等が生理検査領域で行われ、更に動脈ステイフネスの定量化が、精度よく測定が可能になれば動脈硬化の検出精度は向上し、これまで以上に病状把握に期待出来る。

検査担当者は「動脈硬化の基礎分類 (表 1)」、「リスクファクター (表 2)」を正しく理解し、検査前に被験者に丁寧に説明を行う。被験者が安心してリラックスし覚醒状態であることを確認してから、検査を始めることをお勧めしたい。

## 動脈硬化の基礎分類<sup>1) 2) 4) 6) ~10) 15) ~19) 30) 35) 38) 40)</sup>

動脈硬化 (arteriosclerosis) は、①粥状 (アテローム性動脈硬化)、②細小動脈硬化、③メンケベルグ硬化 (平滑筋と弾性線維、中膜石灰化硬化) の 3 種類に分類される (表 1)。粥状動脈硬化が最も多く、高血圧と高脂血症が動脈の内膜から次第に血管内に粥状変化を来とし、

表 1 動脈硬化の基礎分類

| 種類・好発部位   | 主な疾患  | 発症原因  | 検査項目   |
|---|---|---|--|
| 粥状動脈硬化<br>アテローム性動脈硬化<br>Atherosclerosis<br>大動脈、弾性型動脈<br>脳底部動脈<br>冠状動脈、<br>四肢の動脈<br>大・中型の筋型臓器動脈  | ①虚血性心疾患、冠動脈疾患<br>②一過性脳虚血発作<br>③脳梗塞（頸動脈、脳動脈）<br>④腎不全、腎梗塞、腎性高血圧<br>⑤糖尿病、<br>⑥脳底部動脈<br>⑦腹部大動脈閉塞<br>⑧閉塞性動脈硬化症（ASO）<br>⑨ Leriche 症候群 | ①内膜に LDL、Cho、Ca の蓄積<br>②マクロファージに取り込まれた酸化 LDL<br>③単球からマクロファージ → 泡沫化<br>④線維性肥厚および硬化巣<br>⑤動脈壁の細胞増殖、肥厚、硬化<br>⑥プラークの形成、血栓形成、狭窄<br>⑦潰瘍、石灰沈着、血液循環の悪化<br>⑧動脈が風船状になりやすい<br>⑨内腔の狭窄、機能低下 | LDL・HDL-Cho<br>各種脂質測定<br>脈波伝播速度<br>血管内皮機能検査<br>hs-CRP、感染症<br>頸動脈エコー<br>心臓・腹部エコー<br>下肢エコー<br>下肢サーモグラフィー<br>血糖、HbA1c |
| 小・細小動脈硬化<br>Arteriolosclerosis  | ①小・細動脈の肥厚<br>②脳出血、ラクナ梗塞（血管壊死）<br>③糖尿病による代謝異常<br>④網膜症、神経障害（血管壊死）<br>⑤高血圧による内皮障害<br>⑥腎動脈硬化（内膜肥厚）                                  | ①小・細動脈壁の肥厚、内腔の狭窄<br>②細動脈の弾性を失い、硬化する。<br>③血管の硬化→次第に内腔の狭窄<br>④血管の内膜、中膜、外膜の脆弱化<br>⑤小動脈瘤の形成   | 頸部エコー、骨塩定量<br>脈波伝播速度<br>血管内皮機能検査<br>腎機能検査<br>血糖、HbA1c<br>頭部 CT、MRI   |
| 中膜石灰化硬化<br>モンケベルグ硬化<br>Monckeberg's Medial<br>Calcific Sclerosis<br>中膜に石灰沈着（Ca）⇒骨化<br>大腿動脈以下の下肢動脈<br>上肢：橈骨動脈、尺骨動脈<br>頸動脈、骨盤内動脈、<br>甲状腺動脈、子宮動脈 | ①腎動脈硬化（内膜肥厚）<br>②骨化大動脈瘤<br>③ 55 歳以上で増加<br>④脳血管嚢状に拡大<br>⑤高血圧による内皮障害<br>⑥長期の血液透析  | ①筋型動脈中膜に石灰質が沈着<br>②中膜が脆くなり、血管壁が破壊する<br>③表在性動脈硬化<br>④血管内腔の狭窄は少ない<br>⑤内膜のびまん性細胞線維性肥厚が多い<br>⑦小動脈瘤の形成<br>⑧血管壁の代謝異常が関与<br>⑨詳細は不明の部分が多い   | 各部位・心・腹部エコー<br>全身 CT、MRI<br>下肢・頸動脈エコー<br>腎機能検査<br>血糖、HbA1c<br>骨塩定量、内分泌<br>血管内皮機能検査<br>脈波伝播速度<br>血液・化学検査<br>甲状腺マーカー |

表 2 生活習慣病、メタボリック症候群、動脈硬化性疾患のリスクファクター

| 各種リスクファクター  | 各種誘発疾病と注目点  | 追加事項   |
|---|---|--|
| 1. 加 齢<br>男性：40 歳以上、女性：50 歳以上で促進<br>男性：早期肥満、高脂血症促進、肥満<br>女性は閉経前後で自律神経障害の発症<br>行動力、判断力、低下傾向個人差あり | 高齢者高血圧の最大のリスクとなる<br>肥満、糖尿病、高血糖、腎機能障害<br>尿酸高値、記憶・記憶障害・認知症傾向発症<br>各種疾患、免疫機能低下、下肢疾患の発症<br>食生活、運動機能・体力維持が重要 | 高齢者に認知症、うつ、易転倒性<br>動脈硬化予備軍として若年化している<br>生活習慣に肥満、高血圧、高脂血症促進<br>肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病、耐久性<br>劣化<br>冠動脈疾患、脳血管障害 |
| 2. 性 差<br>50 歳前後で女性ホルモンの低下<br>閉経後、高血圧傾向、上昇する<br>男女間の進行は接近する                                     | 女性 50 歳以降：肥満、高血圧、高脂血症<br>運動機能劣化、抗動脈硬化作用低下<br>転倒、骨折し易い、骨粗鬆症の伸展   | エストロゲンの減少によって各種症状の発症<br>女性：免疫能の低下、自己免疫疾患発症し<br>易い<br>貧血、肥満体、高血圧の進行<br>感染症、アレルギー症状発症し易い                 |
| 3. 食生活<br>Fast Food 傾向：高カロリー、肉食<br>大食、偏食、間食の増加<br>日本食の摂取減少                                      | 10 歳頃から肉食、大食、偏食等、間食増加、<br>若年性肥満、高脂血症、糖質過剰、高血圧<br>若年性糖尿病、腎臓疾患の発症増加<br>飽和脂肪酸の増加、運動機能低下                    | 高尿酸血症、生活習慣病、MS 症候群、動脈<br>硬化<br>若年性冠動脈疾患、脳血管性疾患発症し易い<br>若年者では成人疾患が早期に罹患傾向<br>高齢者では認知症の増加、運動機能低下が<br>課題  |
| 4. 食塩過剰摂取<br>日本では食塩過剰（8 g～12 g/日）<br>食塩過剰は血管障害、高血圧<br>食塩摂取は 1 日 6 g 以下が望ましい                     | 食塩過剰摂取は高血圧の大きなリスクである<br>血圧の食塩感受性は個人差あり<br>ブラジル（ヤノマミ族）3 g/日以下で、高<br>血圧者と加齢性高血圧者は日本より少ない                  | 食塩は高血圧、心血管病の原因因子<br>過剰摂取は動脈硬化を促進。血管の柔軟性<br>は減少<br>早朝血圧、家庭血圧の規則的測定が必要。<br>高血圧、腎機能障害                     |
| 5. 甘味過剰摂取<br>脂質、糖質の過剰摂取は筋肉、骨組織が脆い<br>肥満（BMI ↑）、高脂血症、糖尿病   | 摂取過剰 → 加齢変化より早く、骨粗鬆症が<br>促進する   | 糖尿病、歯周炎の発症によって眼科疾患、<br>認知症<br>老化、運動機能低下、眼科、耳鼻科領域の<br>疾患を誘発し易い  |
| 6. 飲酒<br>飲酒によってレニン、カテコラミン増加<br>TG、LDL-Cho の増加－血管内膜障害、内<br>臓脂肪蓄積、飲酒休肝日が重要                        | VLDL、尿酸の増加、インスリン抵抗性、耐<br>糖能低下、抗炎症作用、凝固線溶系も低下<br>する<br>心不全、酒精心筋炎、高血圧、肥満、肝障害                              | 運動療法の実践－脂肪成分、糖質成分の調整<br>有酸素運動が有効（水泳、ジョギング、自<br>転車）   |



表 2 続き

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>7. 喫煙</b><br/>受動喫煙と能動喫煙のリスクを理解する社会的影響を考慮する。男女差：男＞女<br/>血圧上昇：ニコチン、エピネフリン<br/>血圧低下：アディポネクチン<br/>＊たばこ喫煙中の有害物質<br/>ベンツピレン、ニトロサミン、芳香族アミン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、活性酸素化合物、ニコチン、一酸化炭素など<br/>血管内皮傷害、凝固、線溶系、糖代謝作用<br/>たばこ 200 種以上の有害物質（発癌 40 種類）J-Stop 活動に期待</p> | <p>喫煙：化学物質過敏症、突然アレルギー症状、ニコチン性凝集能の上昇、フィブリノーゲン増加<br/>血管障害、内膜障害、血栓が進行し易い<br/>止血機能障害、凝固異常、血小板粘着性増加<br/>検査項目：免疫学的検査、呼吸器関連検査、腫瘍マーカー検査、血清脂質検査、心臓エコー画像診断、心電図検査、CAVI 検査、Form 検査、FMD、End-PAT、骨粗鬆症検査、サーモグラフィー検査、インスリン抵抗性、アディポサイトカイン</p> | <p>＊喫煙による障害<br/>1. 発癌：（細胞内の遺伝子障害）肺癌、喉頭癌、他<br/>2. 炎症と組織破壊：（気管支や肺のダメージ）閉塞性肺疾患、喘息の悪化、カビ、歯周病、インフルエンザ、骨粗鬆症<br/>3. 神経とホルモンの異常：（脳内、副腎・性腺）たばこ依存症、不妊症、インポ、閉経早期化<br/>4. 血行障害：（血管収縮と血栓形成の促進）心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、四肢血行障害、胎児の発育不良、皮膚の弾力の衰え、シワ<br/>プリンクマン指数＝本数／1 日×喫煙年数＝200 以上</p> |
| <p><b>8. 肥満</b><br/>体内の脂肪、筋肉、骨格、内臓の総量 I、BMI で、肥満の程度を判別する<br/>BMI (body mass index)<br/>＝ 体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m)<br/>肥満度 (BMI) は人種、地域で異なる。<br/>低体重：18.5 未満、普通：18.5 ～ 25 未満<br/>肥満 1 度：25 ～ 30 肥満 2 度：30 ～ 35<br/>肥満 3 度：35 ～ 40 肥満 4 度：40 以上</p>             | <p>インスリン抵抗性、アディポサイトカイン<br/>脳卒中と心筋梗塞を BMI で比較して死亡例は BMI が高い<br/>脳卒中の死亡率は高値である<br/>Fast Food 関連食品の摂食は極力避ける<br/>食生活の改善：生活習慣病の中でも食生活を変更することが動脈硬化性疾患の減少には近道と考えられる<br/>＊ BMI：日本肥満学会の肥満基準 2011 年</p>                                | <p>肥満によって発症し易い疾患<br/>糖尿病、脂質異常、高血圧、高尿酸血症、冠動脈疾患、睡眠時無呼吸症、ビクウウィック症候群、脂肪肝、脳梗塞、運動不足、屈伸運動、体操不足、筋肉運動<br/>徒歩：10,000 歩／1 日</p>   |
| <p><b>9. 高血圧</b><br/>高血圧は心血管病の最大のリスクで、130／85 mmHg 以下が望ましい<br/>老年者の血圧変動（収縮期高血圧）の観察<br/>早朝、夜間、家庭高血圧（昼間）の血圧測定</p>   | <p>高齢者では炎症性疾患の有無を確認する<br/>過剰食塩、家系的高血圧、肥満 等<br/>本態性高血圧、二次性高血圧の鑑別<br/>高脂血症、糖尿病、高血圧、肥満、腎臓疾患</p>   | <p>高脂血症と高血圧は合併し易い。カテコラミンの分泌亢進する<br/>カロリー摂取、脂肪摂取（飽和脂肪酸、コレステロール、塩分、アルコールを抑制する）</p>   |
| <p><b>10. 高脂血症</b><br/>肥満、高血圧、糖尿病、腎臓疾患<br/>高尿酸血症→長期の生活習慣病の修正</p>   | <p>粥状動脈硬化の進行状態、血栓の有無<br/>Fast Food 関連食品の摂食は極力避ける</p>   | <p>早朝の頭痛、日中の眠気、集中力の低下、脳血管障害、いびきの連続性、高脂血症</p>   |
| <p><b>11. 糖尿病</b><br/>糖尿病 I 型、II 型の鑑別、飲酒、喫煙、肥満、体形観察、インスリン抵抗性、果実の過剰摂取について考える</p>  | <p>生活習慣（食生活）の内容を再考する<br/>BMI 測定値、高脂血症、高血圧、血糖値、HbA1c、LDL-Cho、HDL-Cho、CAVI、Form、尿酸</p>   | <p>過剰な飲酒、喫煙は一正確に修正、中止必要<br/>自覚症状の検索、睡眠障害の有無、運動不足、甘味飲食の過剰、Fast Food の過剰摂取</p>   |
| <p><b>12. 高尿酸血症</b><br/>腎臓障害、痛風、耐糖尿異常、脂質異常、高尿酸値→高血圧、脳、心、血管死のリスク<br/>高尿酸血症はインスリン抵抗性を基礎とする MSD である<br/>①血管平滑筋増殖促進、血管内皮傷害<br/>②ヒポキサンチンオキシダーゼの増加<br/>③神経体液性因子の活性化<br/>④インスリン抵抗性により、UA、ヒポキサンチン、ヒポキサンチン排泄が低下して UA は上昇する</p>  | <p>尿酸は TG 合成に寄与する。高血糖では尿酸は低下する → 尿中尿酸の排泄量が増加する<br/>尿酸はビリルビン、VC に匹敵する抗酸化能を示す。高尿酸血症は Parkinson 病を抑制する効果が認められつつある。</p>  | <p>高尿酸は心血管合併症、動脈硬化に進展する<br/>脳卒中発症、経過観察重要。再発し易い。<br/>CAVI、Form、FMD、頸動脈エコー検査、サーモグラフィーを行う</p>   |
| <p><b>13. 睡眠障害</b><br/>閉塞性睡眠時無呼吸は大きなリスク<br/>軌道閉塞によって OSA を引き、動脈硬化を促進し易い</p>  | <p>睡眠障害は無呼吸、低呼吸が出現し易い<br/>睡眠中睡眠呼吸障害を引き易い<br/>重症時は持続気道用圧（CPAP）が有効<br/>肥満には細心の注意が必要、集中力低下</p>  | <p>飲酒歴、喫煙歴、糖尿病、生活習慣病などは大きなリスクである<br/>CAVI、Form、FMD、頸動脈エコー、血管内皮機能検査</p>   |
| <p><b>14. ストレス過剰</b><br/>高血圧、低血圧、自律神経障害、高脂血<br/>閉経後、更年期障害期、糖尿病、腎障害</p>   | <p>日々の生活習慣を再考する<br/>過労、一人住まい、経済的苦痛、仕事上の悩みなど再考する</p>  | <p>自らの生活環境を再考し企画する<br/>既往歴の有無について確認する、家系的問題点、発作頻度と原因を探索する<br/>専門医に相談する</p>   |
| <p><b>15. 運動不足</b><br/>高血圧、食生活の乱れ、肥満、高脂血症、糖尿病等を誘発し易い。<br/>運動によって生活習慣病、動脈硬化などのリスクファクターの影響が減少する。</p>   | <p>運動を持続する。全身の屈伸、手足の回転、頭部、頸部、脚部の屈伸、回転、伸縮運動<br/>10,000 歩／1 日、深呼吸 朝、昼、夕刻</p>   | <p>運動内容の選択も重要である。転倒注意、新たな疾患を作る。それ以降新たな疾患が次々と発症することがある</p>  |



表 2 続き

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>16. 口腔内感染症</b><br>疾患: 歯周病、心筋梗塞等、糖尿病、動脈硬化、<br>関節リウマチ、肥満、非アルコール性脂肪肝<br>歯周ポケットには数百種の細菌がいる<br>歯周炎は血糖に悪影響を与え、動脈硬化性<br>冠動脈心血管疾患で死亡例が多い<br>高齢で歯周炎罹患者は食前、食後歯磨き、<br>口内消毒を行うことによって歯周炎を抑制 | 各種腸内細菌叢<br>歯周病<br><b>Fusobacterium nucleatum</b><br>* <b>Porphyromonas gingivalis</b><br>* <b>Tannerella forsythia</b><br>* <b>Treponema denticola</b><br>* 印の3菌種は <b>Red complex</b> 細菌と呼ば<br>れ、グラム陰性桿菌嫌気性菌で歯周病原因<br>菌としても認められる | 歯周炎: 活動期は <b>hs-CRP</b> , <b>IL-1</b> , <b>IL-6</b> ,<br><b>IL-8</b> , <b>TNF-α</b> 値が上昇する<br>単純性歯周炎で関節リウマチは重症化し易い<br>脂肪肝 (NAFL)、非アルコール性脂肪肝<br>(NASH) では歯周炎の感染率が高い→歯周<br>炎の改善によって <b>AST</b> 値、 <b>ALT</b> 値が改善<br>歯周炎と全身疾患の影響は菌血症説と炎症<br>メディエーター説が有力である |
| <b>17. 感染症</b><br>腸内細菌叢、一般細菌、高齢者慢性感染症<br>罹患者、敗血症を起こし易い細菌、ウイルス   | 狂犬病ウイルスによって脳炎、狂犬病→死亡<br><b>Chlamydia pneumoniae</b> : 動脈硬化性疾患<br>冠動脈疾患等の関与は?<br>各種感染症と脂肪肝との関連の究明も必要  | 腸内細菌その他感染症でも動脈硬化を促進<br>ヘリコバクター、連鎖球菌、ジフテリア<br>菌などを含めて更に詳細な研究が求められ<br>ている  |

緩やかな速度で進行する。

この状況は動脈に起こり易く、内頸動脈、腎動脈、大腿動脈、腸骨動脈等に発症し、時に生命の危機に遭遇することがある。血管内膜の脂肪沈着によって動脈壁が硬化し、更に脂質+各種血液細胞、血小板、白血球等によって血管内皮狭窄され、弾性力を失い、血管内皮から一酸化窒素 (NO) の産生によって血管機能も低下する。LDL-C、マクロファージ、酸化 LDL などによって血栓が増加し、狭窄状態となり、線維化の進行により、閉塞の危機に遭遇する。虚血性心疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞などを発症する。

細小動脈硬化は加齢、高血圧、喫煙等の影響を受けて血管の弾力性を失い、高血圧の持続により脳、腎臓の血管が硬化し、血管内膜、中膜、外膜が脆くなり、腎硬化症、ラクナ梗塞、脳卒中、眼球の細小動脈に障害が起こり易く、血管壁はフィブリノイド変性を起こし「血管瘤」を作り血栓を残す場合があり、後遺症を作り易い。近年では脳血管性認知症の発症も注目されている。

メンケベルグ型動脈硬化症 (中膜硬化) は他の動脈硬化とは異なり、中膜に Ca、Mg の代謝障害となり骨化 (石灰化) することで中膜が硬化して脆くなる。高血圧、糖尿病、腎不全などの他に交感神経、副交感神経のバランスが崩れ、下肢動脈にも障害を認め、寒冷時には石灰の沈着によって痛みを生じ易い。動脈硬化性疾患では常に生化学、血液学、免疫学、細菌学、その他の領域を学び、生理検査領域の検査等を総合的に結び付けた判断が必要と考えられる。また疾患についても学ぶことが重要で、早期発見の可能性が向上し検査方法の開発、改良が進行するものと期待している。

## 生活習慣病、メタボリック症候群 (Mets) および動脈硬化性疾患の各種リスクファクター<sup>17) ~23) 30) 31) ~35)</sup>

動脈硬化性疾患は、静かに進行して、ある日突然に発症する。発症してから不適当な生活習慣によって異常所見は成長し、単一のリスクから複数の存在となれば、病巣は勢いを得て拡大し、生命の危機さえ招くことがある。

表 2 に表わしたリスクファクター (リスクによる影響、発症状況) も個人差があり、また各種の疾患の発症にも個人差があることから、注意深く観察することが重要である。リスクファクターは今後とも新たに見出されることと考えられるが、ここでは、代表的なリスクについて触れてみたい、他のリスクについては表 2 を参照頂きたい。

加齢がリスクになる「身体の活動を何もしない群」は、病因を作る。一定の加齢を積み重ねることにより、疾患との関係については個人の身体状況、生活環境、生活習慣によってリスクの度合いも異なってくることは当然と考えられる。いざ発症となった時、体力の低下、意欲の低下などを取り返すことが如何に困難か前向きに想像して頂きたい。常に考え、実践することで血管年齢も若返り、加齢による発症リスクも減少する。各種の方法で体力、筋力、能力を蓄えることによって年齢を感じられない日々の維持を目指したい。

食生活<sup>23)</sup>の影響も大きく、毎日の生活悪習慣によって、高脂血症、肥満、高血圧等が生じ、米国では肥満<sup>18)~20)</sup>が多く発症し、食生活の改善が注目され、新たな食事法として、DASH (Dietary Approaches To Stop Hypertension) 食が開発された。日本食、地中海食および米国で DASH 食が普及し、高脂質、肥満体形、高血圧、腎臓疾患などが減少傾向になった。これらの三大食生活は飽和脂肪酸、総脂肪、コレステロールが少ないのが特徴で、動脈硬化性心血管疾患の予防に有益とされている。動脈硬化の進行も異なり、身体活動の導入によって疾患の進行は遅くなり、次第に動脈硬化予防に効果を表わしている<sup>17) ~19) 30) ~33)</sup>。

高食塩摂取については上島<sup>32)</sup>が細動脈硬化の要因である高血圧には食塩の過剰が原因と指摘、脳卒中と心筋梗塞では前者のリスクは高食塩で、後者のリスクはコレステロールと 20 年前にカナダで明らかにされ、食生活における減塩の実行が重要であると考えられている。

糖分の過剰摂取、飲酒の過剰も、糖尿病、肝臓障害、神経障害等を惹起する要素として忘れてはならない。

喫煙は男女共に明らかに有害であって、禁煙を勧めた

い。女性の喫煙は乳癌、子宮頸癌のリスクが増大し、ホルモンバランスの乱れや妊娠出産や胎児への影響を生じ易い。また、心筋梗塞、脳梗塞、間歇性跛行、閉塞性動脈硬化などを誘発し易く、動脈硬化が悪化し易い。最近では受動喫煙（主流煙、呼出煙）、能動喫煙（副流煙）も新たな問題である。喫煙は健康上での利点は全く認められず、J-stop 活動に期待している。非喫煙者が約 30 分の受動喫煙の副流煙を受けただけで血管内皮機能に影響を受け、血管柔軟性が減少すると報告されている<sup>27) 33)</sup>。

近年、注目されているリスクファクターとして、口腔内感染症がある。細菌の集合体であるデジタルプラーク（歯垢）が歯肉溝に付着し次第に増殖する<sup>36)</sup>。歯周病と約 10 種類以上の歯周菌が活発に研究され、既に 20 年を経過したと思われる。NASH などでも歯周菌への感染率は高いとされており、更にデータを集積し今後の詳細な検討が望まれる。歯周病対策に各種の生理学的検査の充実が期待される。

動脈硬化によって冠動脈疾患、脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、高血圧、高脂血症などを持ち続けられ、合併疾患を誘発し易く、生命の危機に遭遇することが繰り返されることが懸念される。検査データに表われた結果を受け止め、改めてリスクの原因を率直に考えて頂きたい。表 1、2 に示した内容を検査担当者も十分に理解して検査に携わって頂きたい。

## 生理検査領域における血管機能・器質障害検査法の進め方

検査担当の方々は各検査の原理、測定法、検査の特徴、注意点についてはよく理解されているものと考えられる。検査前には被験者に丁寧に説明を行う事が重要で、緊張感を和らげるには不可欠である。時には筆談で説明が必要な場合もある。生理検査は被験者が緊張されるだけで血圧の変動、心拍数変動、時には不整脈の出現等もある。特に季節によって寒暖差がある待合、検査室では配慮が必要である。また、廊下での転倒発生には十分な配慮をお願いしたい。検査法については心理的不安感が最も測定データに影響するので、痛みが無い事を前もって丁寧に説明する。各種の医療機器に囲まれると不安感がつきまとう。覚醒状態の時に仮眠状態となる方もおられる点、検査前に覚醒を伝えることも重要である。穏やかな説明が大切であることは云うまでもない。また過剰に緊張した方に話しかけることで緊張を解き、気楽な気持ちで検査に対応して頂くことが、安定した結果を得られることは検査担当者に与えられた責務で、検査を短時間で終了させることにもつながる。検査項目によって必要な前処置について簡単に紹介する。各検査部で一覧表にしてまとめておき、予約時に渡すのも安心感が得られ

易い。検査データの掲載は紙面の都合上、最小限とした。

## A. 指尖容積脈波 (Plethysmogram : PTG)

### 1. 原理・測定法<sup>11) ~ 14)</sup>

血行動態の観察方法として圧脈波と容積脈波の測定が行われるが、末梢血管では圧脈波の測定は難しく、末梢血管の膨張、収縮を皮膚表面から近赤外線透過光（反射光）を受光して皮膚表面から波形として電氣的に記録した容積脈波として測定する。測定法は光電法とストレーンゲージ法が行われている。前者の光電法を用いて、指尖容積脈波は心臓の収縮によって生じた末梢血管の血液量の変動を観察したもので手指、足趾尖部のヘモグロビン変動量を近赤外線（840 nm）で発光ダイオードを指尖部、足尖部の検査部位に照射して受光し、容積変動量を測定し、脈波として計測する。末梢の血管は自律神経の影響および検査室環境に影響され易い。室温、外気温、無風状態、外音等の環境づくりと被験者の状況（緊張、体動、覚醒、仮眠状態）の影響を受けやすい検査である。指尖容積脈波は 1970 年代に吉村<sup>11)</sup>、フクダ電子(株)によって開発・改良され、多くの症例検討に用いられ、我が国の脈波研究の一時期を築いた。

測定法は先述したように、まず健常側手指尖部にセンサー（光電脈波透過型）を装着し、約 5 分間安静後に覚醒、リラックス状態を確認して測定を開始する。まず健常側の手指尖部にセンサーを装着し、慣れるために健常側手指尖部から行っている。次に患部側の手指尖部の測定を行う。続いて健足側足尖部を測定し、次に患部側足尖部を測定、終了とする。検査に対する不安を除く（減少）ために手指→足趾の順序で検査を行う。センサーの取り付け取り外しには傷口のある方もいるので細心の注意をしていただきたい。PTG 検査は自律神経機能検査として用いられ、緊張等によって副腎髄質からノルアドレナリンが分泌され、脈波の検査に影響する。検査は約 5 分間おいて 3 回繰り返す。

### 2. 測定時の注意事項

PTG 検査は周辺環境、被験者の体動、過剰な緊張、深呼吸などで影響を受け易く、集団検診などでは周辺の環境により影響される。同一被験者の治療効果の判定には季節、周囲環境を考慮し、室温  $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$  以内で、無風室、エアコンなど雑音の遮蔽が望ましい。

### 3. 被験者に対しての留意事項

- 1) 被験者の検査部位の汚れは予め微温湯で清浄にして検査室待合室で待機する。
- 2) 手、足のマニキュアは前日に除光液にて除去し、その他の汚れは石鹸類で洗浄し、取り除く。
- 3) 手首、足首、爪床等を強く締めつける下着の着用は極力避ける。
- 4) 加齢、業務等により爪形、爪床、足趾尖巻爪等変形時はセンサー取り付けに注意する。

#### 4. 対象疾患

1) 器質的疾患：閉塞性動脈硬化症、脈なし病、高安病、閉塞性血栓血管炎。

2) 機能性疾患：レイノー病、バージャー病、手足のしびれ感、痛み、苦痛、その他。

3) 冷却負荷試験の依頼時は原則、主治医同伴で行う。

#### 5. 結果の解釈

1) 波形の観察：立上がり点 (S)、頂点・縮期峰 (P)、潮浪波 (T)、弛期峰 (D)、切痕 (DN) に分類。

2) 昇脚時間 (upstroke time)：0.13～0.01 秒、0.2 秒以内、

3) 波高 (height)：指尖 3.0～5.0 mV/V、趾尖 2.5～4.5 mV/V

#### 6. 波形の観察 (図 1)

1) 正常波形：波形の観察が重要。

2) 硬化波形：動脈硬化により血管壁の硬化、伸展性低下、脈波の頂点の遅れ。

3) 单相波 (三角波)：細動脈硬化血管抵抗増大時。

4) 末梢性プラトー波形：末梢動脈の狭窄、閉塞時に波高低下 (バージャー病、ASO)。

5) 平坦波形：病状の進行が著明で殆ど平坦波となる (バージャー病、ASO)。

#### 7. 問題点

1) 再現性、精度が不安定・定量性に欠ける。周辺の雑音に注意する。

2) 高齢者では業務によってセンサーの装着に困難を生じる場合がある。

3) 指尖容積脈波は再現性、精度などが不安定。

#### B. 加速度脈波 (Acceleration Plethysmogram : APG)

##### 1. 原理・測定法<sup>13) 14) 16)</sup>

指尖容積脈波 (plethysmogram) を一次微分波 (first derivative wave) として速度脈波 (velocity plethysmogram: VPG) と改良され、更に二次微分波 (second derivative wave) は、加速度脈波 (acceleration plethysmogram: APG) と改良され、変曲点、波形等が明瞭になり判読が容易になり加速度脈波として確立した (図 2)。波形の a 波は (収縮初期陽性波)、b 波 (収縮初期陰性波)、c 波 (収縮中期再上昇波)、d 波 (収縮後期再下降波) および e 波 (拡張初期陽性波) の 5 分画に分類された。更に各波形の解析には b/a 比 (器質的壁硬化で上昇)、c/a 比 (血管壁の硬化で低下する)、d/a 比 (AI と密接な関係、AI の上昇値は d/a 比低下)、e/a 比 (e/a 比の低下は血管壁の硬化を示す)、波高比の意義については「脈波解析研究会 (前加速度脈波・脈波研究会)」で討議され、多くの報告例について活発な討議がなされている。波形は安定し、明瞭となり、基線の不安定な波形は消失し、変曲点も明瞭となり、精度、再現性も向上し、脈波関連測定法を含めて加速度脈波 APG によって確立したと評価されている。呼称名も APG に限らず、二次微分光電式指尖脈波

(Second Derivative of photoplethysmogram: SDPTG) とも記載されることがある。

測定方法は健常側手指第 2 指尖部を所定のセンサー内に入れて測定し、次に患側部手指を測定し、下肢も健常側側足尖部位を測定し、次に患側部足尖趾部位を測定する。受光素子にセレン化カドミウムを使用し、外来光の影響はなく、リラックス確認後に測定を開始し約 30 秒間で終了する。再検も容易で被験者に苦痛などはなく基線の動揺および各波形は安定しており、頂点からの波形の高さも簡単に測定が可能である。循環器系疾患、動脈硬化性疾患、血管障害等の加速度脈波検査により観察し、これまでの脈波検査と異なり定量性に優れ、有効性は極めて高い。加速度脈波は、我が国で開発し、その役割を果たされた吉村正治先生が指尖容積脈波の開発に貢献され、各種症例の解析に用いられ、発展に貢献され「加速度脈波・脈波研究会」を創設され、多くの研究発表が行われた。その後、高沢謙二先生 (東京医大) によって受け継がれ、現在「脈波解析研究会」と改称され、多くの研究者を育成し、加速度脈波と脈波関連のレベルアップに貢献され、国際的にも高く評価されている。加齢による加速度脈波の脈波、脈圧の変動を 18～81 歳までの加齢変化による加速度脈波等、多くの業績が認められている。

#### 2. 臨床応用

動脈硬化性疾患、虚血性心疾患、糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症、慢性腎炎、血管障害、レイノー症候群、閉塞性動脈疾患、血管年齢の推測

#### 3. 加速度脈波測定法の長所

1) 測定法が簡単：センサーに指を入れるだけで短時間に測定が可能である。

2) 解析結果までの測定時間：約 30 秒前後で測定 (被験者の安定が重要)。

3) 再現性良好、波形明瞭：波形の再現性は良好で、25～36 歳 4 名の 5 回重複測定の変動係数 (CV) は各波形ごとに測定しても 5.1% 未満であった。

4) c/a 比と e/a 比の低下が加わり、総合的評価が出来る。

5) 血管壁器質の壁硬化は b/a 比の上昇、機能的壁緊張は d/a 比の低下を示す。

6) 心血管系指標：機能的壁緊張は d/a 比の低下が認められ、評価が高い。

7) 加速度脈波加齢指数 (SDPTGAI) の上昇：虚血性心疾患、高血圧症、高脂血症、糖尿病等で高値。

#### 4. 加速度脈波測定法の短所

1) Calibration scale がいないため個々の測定波高の絶対値が求められない。

2) 各自、波高の高さをデジタル測定、Auto scale の必要性が求められる。



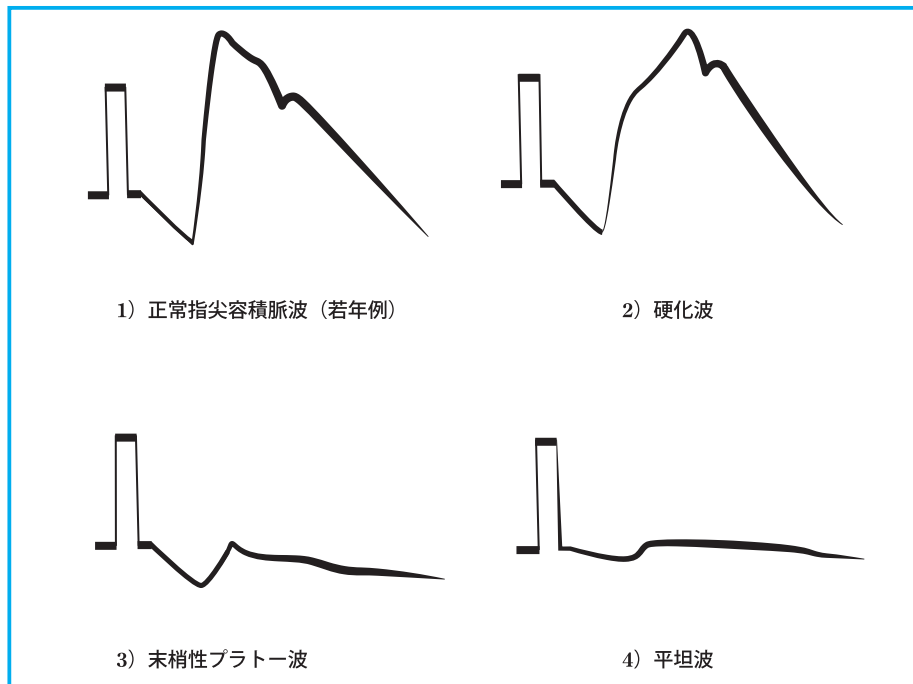


図1 指尖容積脈波の脈形（文献16より引用）

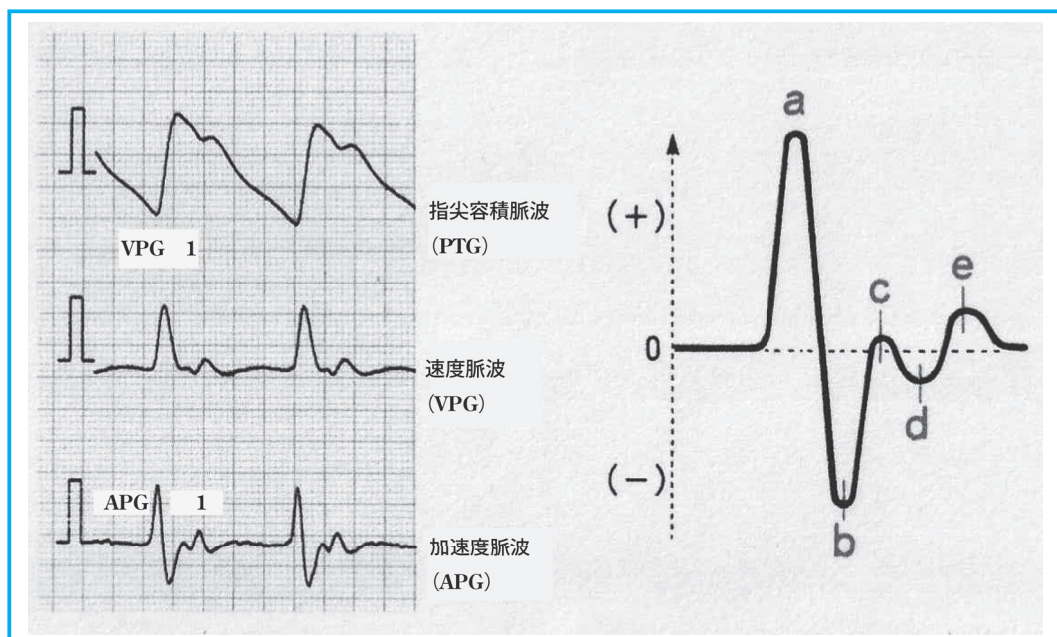


図2 指尖容積脈波脈形と一次微分・二次微分・加速度脈波の命名（文献16より引用）

3) 日本独自の方法で、国際的に比較対象の機器はなく国際的な指標は存在しない。

### C. 脈波伝導速度：心臓－足首（踝）血管指数 (cardio ankle vascular index : CAVI)

#### 1. 原理・測定法<sup>20)～24) 30)</sup>

動脈硬化の診断に用いられる生理検査は血圧の変動観察、心電図、脈波検査、超音波、CTなどが今まで長く用いられている。脈波伝導速度、血圧脈波測定装置

が開発、改良され、主に先に開発された form-PWV/ABI 装置、約2年遅れで開発された CAVI-VaSera が我が国では、血管機能、血管器質障害、動脈硬化性疾患、冠動脈疾患、閉塞性疾患等に日常検査として多くの医療機関で利用され早期診断機器として用いられている。詳細は各々の成書に委ねるが、CAVI-Vasera 装置は先に開発利用された Form-PWV/ABI の問題点（血圧変動による PWV の影響）を減弱することに重きを置いて開発が進められた。

CAVI は林紘三郎氏ら<sup>40)</sup>によって血圧に依存しない血



管弾性機能を測れる指標が開発され、stiffness parameter  $\beta$  が提唱された。血管口径を伸ばす圧は自然対数にすると直線関係になることから、血圧に依存しない動脈の硬さ、内圧変動を利用して定義している<sup>21) ~ 24)</sup>。

測定法は心臓の部位（第2肋間）に心音図マイクを装着し、心電図、血圧測定のカフを左右上腕と左右踝に装着すると四肢のカフが同時に弱く加圧される（脈波計測）。続いて右腕右足の踝が強く加圧されて右側の血圧が測定される。次いで左腕、左足の踝が加圧されて左側の血圧が測定される。上腕で血圧を測定し、足首で動脈拍動を感知する。心臓から足首までの動脈の長さ（L）と脈波速度（T）が計測されてPWVが求められ、それに上腕で収縮期血圧（PS）と拡張期血圧（pd）、脈圧（p）を測定して、関連する計算式から動脈硬化度が判定出来る指標を算出する。

## 2. CAVI 測定上の注意点

これまでの脈波検査同様に検査前の丁寧な検査説明および周辺の至適環境が重要である。

1) 適温、微風、外界からの雑音を遮断する、検査前に5分～10分覚醒、安静、仰臥位。

2) 被験者に丁寧に説明する、安静、覚醒でリラックス状態（仮眠も不適当）

3) 検査直前（2～3時間前から）の飲食、喫煙、飲酒、珈琲は避ける。

4) 検査中は覚醒状態、仮眠・睡眠・体動は禁止、リラックス状態が重要。

5) 不整脈持続時は中止し、安定してから再検、報告は不整脈混入部分、正常部分との鑑別が重要である。

6) 被験者の緊張状態は測定時の条件として重要である。休息後、状態を把握する。

7) 薬剤服用後は服用時間帯を確認しておく。

8) 検査後、測定データを確認する。

9) 左右両足趾血圧差が15 mmHg 以上の場合、左右の足趾の外観、状況を確認。

10) CAVI 値に影響する増悪因子と改善因子を鑑別の上、結果判読する。

## 3. 関与する疾患

1) 血圧左右差：上腕：カフ確認、下肢：カフ確認、装着再度、15 mmHg 以上。

閉塞性動脈硬化症はじめ各種血管障害等疾患を考慮する。

2) CAVI 値：動脈硬化指標：高齢者、各種血管障害、冠動脈疾患、脳血管障害。

3) 波形の形状観察：血圧値の左右差に注意、CAVI 値、ABI 値の左右差。

4) UT：脈波立ち上がり時間：高齢者、糖尿病、各種血管障害、進行した動脈硬化。

5) % MAP 値：高値等に注目：高血圧、冠動脈疾患、

高脂血症、心筋梗塞。

6) 脈波の波形観察：動脈硬化、冠動脈疾患、心筋梗塞などで波形の形状の観察。

7) PEP：ECG の Q 波～大動脈弁開放時間：心筋梗塞、狭心症、不整脈等。

8) 左右両足趾血圧差が15 mmHg 以上の場合、左右の足趾の外観、状況を確認。

9) CAVI 値に影響する増悪因子と改善因子を鑑別の上、結果判読する。

10) 代表的な症例：健常人（図3）、高血圧症例：血圧、CAVI 値高値（図4）。

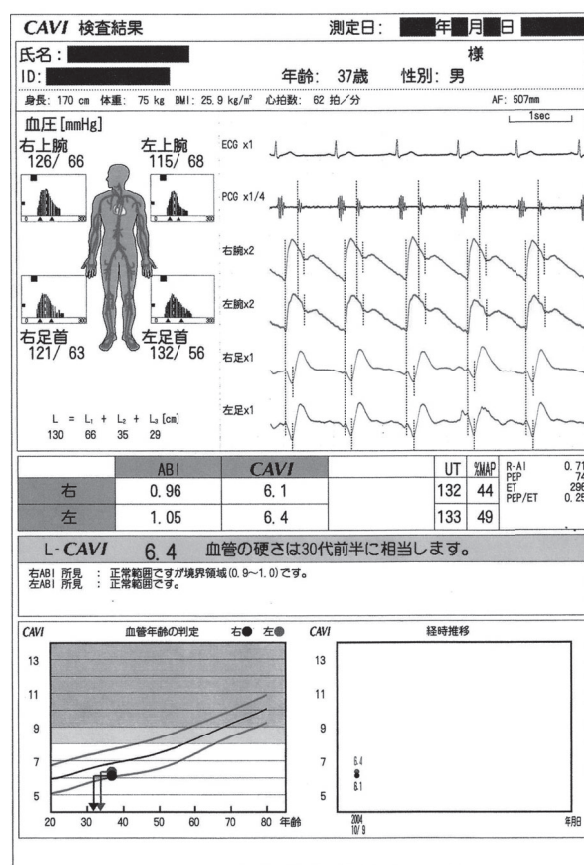
11) 閉塞性動脈硬化症（図5）ABI および CAVI 値の左右差を認める。

12) CAVI 値と加齢および加齢変化による CAVI 値との大動脈血管の病態を図6に示した。

## D. 脈波伝導速度 血圧脈波測定装置（form PWV/ABI）

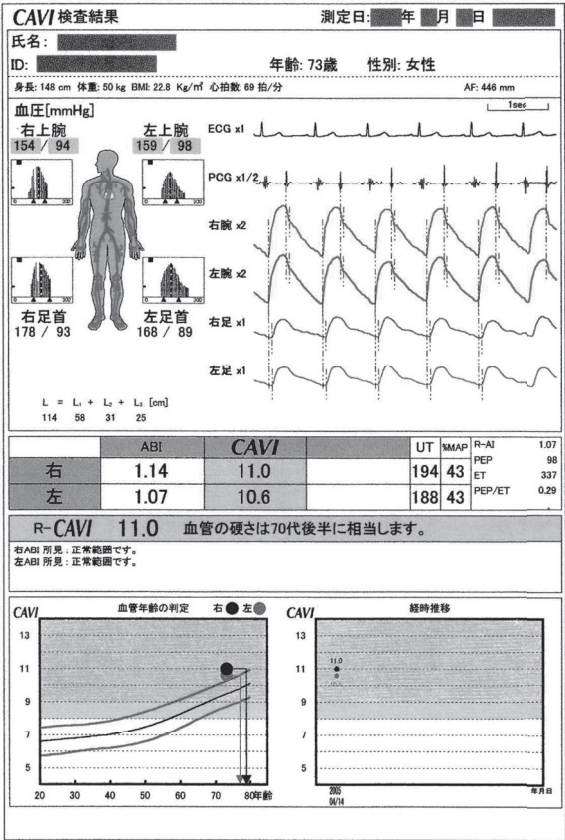
### 1. 原理・測定法<sup>25) 26) 29)</sup>

血管腔を脈波が伝播する時2点間で脈波を記録し、その時間差 PTT（pulse transmission time）（ $\Delta T$ ）と2点間の距離（L）の計測で脈波の速度がわかる。PWV の測定は Bramwell-Hills に始まり、その後 Safar、Asmar に



コメント 血圧値に軽度の左右差が認められるが、ABI、CAVI 値は正常範囲である。

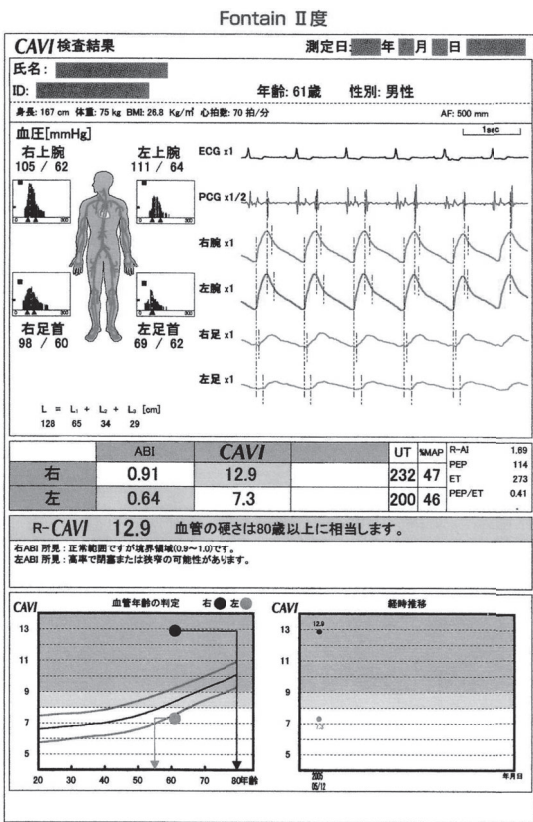
図3 健常人の CAVI 測定結果  
(文献 24 より引用)



収縮期・拡張期血圧ともに高値で、5年前より降圧剤服用中である。しかし、時に服用を中止している症例である。ABI値は正常範囲であるが、CAVI値は高値を示し動脈硬化の進行が推測される。

コメント

図4 高血圧症例のCAVI測定結果  
(文献24より引用)



心筋梗塞の再発例であるが、この症例は2型糖尿病も合併している。血圧は正常であるが、ABI値、特に左足の低下が認められ、CAVI値も左右差が認められるが、これは、左足の動脈閉塞の影響と考えられる。

コメント

図5 閉塞性動脈硬化症のCAVI測定結果  
(文献24より引用)

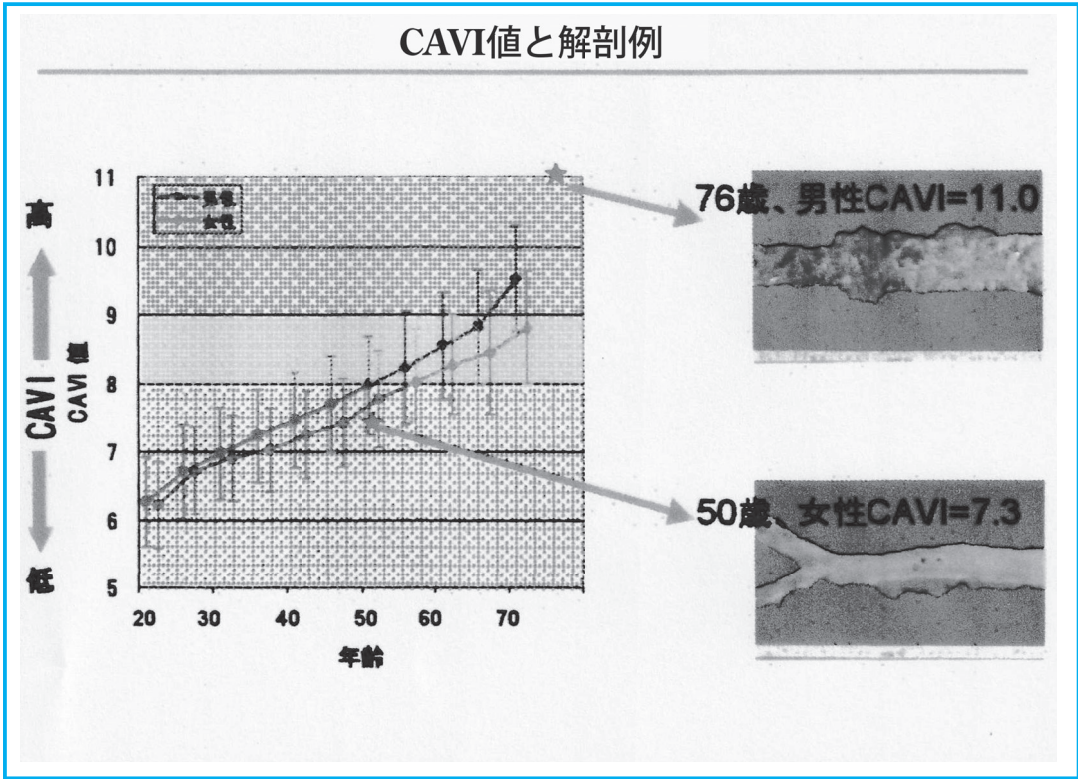


図6 CAVI値と血管の状態 (文献23より引用)



引き継がれ、我が国では吉村、長谷川、増田らにより発展し、脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）は急速に発達した。

PWV は種々な方法があり、hc-PWV（heart-carotid）、hf-PWV（heart-femoral）、（carotid-femoral）の各 PWV を測定する場合もある。いずれの方法を日常診療に用いるかはこれまでの疾患によって主治医の判断で使い分けられるが、本機種では ba-PWV（brachial-ankle pulse wave velocity）を測定する。

動脈の硬さの指標：動脈伸展性＝（ $\Delta$  VD または  $\Delta$  VA）/（ $\Delta$  BP ×（VD または VA））。備考： $\Delta$  VD：動脈径の変化度、 $\Delta$  VA：動脈面積の変化度、VD：変化前動脈径、VA：変化前動脈面積、 $\Delta$  BP：血圧変化度を示す。

PWV は  $PWV2 = (\text{血管弾性率 } B \times \text{血管壁厚 } H) / (2 \times \text{血管径} \times \text{血液密度})$  MOENS－KORTEWEG 式血圧の測定は左右上下肢同時に測定される。血圧曲線から脈波速度（PWV）を測定する方法と超音波ドプラー法から動脈壁の動きを画像として、その進展性を算出するものである。動脈波の伝播速度が血管の硬さに良く相関する事実に基づいている。PWV は、脈波が血管のある距離を伝播するに要する時間を測定することで求められる。当機器においては心電図、心音図、頸動脈他各部位における % MAP、UT、AI、左右上腕、足首の血圧値、ha-PWV、ba-PWV および systolic Time Intervals（STI）等の測定値が計測されている。非常に広範囲の計測値の提供によって動脈硬化性疾患等血管機能、器質検査の機器として早期発見、早期治療に有効なる機器として評価出来る。

## 2. 測定上の問題点

- 1) 測定前には被験者に丁寧に検査法について説明をする。7 分位は安静状態。
- 2) Form 測定時、血圧の影響薄上昇で PWV 値も高値を示す場合がある。→ PWV 値判読に注意。
- 3) 操作上の注意点としては心音、頸動脈マイク等の装着は丁寧にする。→雑音の混入に注意。
- 4) 血圧のカフを丁寧に装着。→血圧の変動。
- 5) 被験者の過剰な緊張、体動を予防する。→脈波波形の異常な乱れに注意。
- 6) 経過観察には統一した機器の使用が望ましい。

## 3. 臨床応用

動脈硬化、生活習慣病、メタボリック症候群、脳卒中、狭心症、心筋梗塞、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、生活習慣リスク保持者、高血圧、高脂血症、肥満、喫煙、慢性腎臓病、高尿酸血症（痛風）、下肢血管障害（閉塞性動脈硬化症、バージャー病、レイノー病等）

## 4. 症例

閉塞性動脈硬化症疑いの場合下肢の血圧値および左右差に注意。

左右で 15 mmHg 左右差があれば精査が必要。

## E. 血管内皮機能検査 血流依存性血管拡張反応（Flow Mediated Dilatation：FMD）

### 1. 原理・測定法<sup>26) 27)</sup>

加齢から始まって動脈硬化の多種多様なリスクから血管を守る役割を血管内膜が行っている。その内膜に脂質が貯まりマクロファージが内膜の隙間から内皮へ手足を延ばし、各種疾患の原因を作るため攻撃を受け、血管内皮に血栓が作られ血流の停滞から「瘤」ができ、柔軟であった血管は硬化し、動脈硬化性病変が次々と全身の血管に出現し、各種疾患を併発する。この疾患群は早期発見が最も重要で、そのために見出され利用されているのが血管内皮機能検査である。我が国では現在 2 種類の方法が用いられている。

本邦で開発された非侵襲的血管内皮機能 FMD（Flow Mediated Dilatation）について説明する。FMD の発生機序は血液量増加により発生するずり応力が内皮細胞を刺激し（Shear Stress）、血管内皮細胞は一酸化窒素（NO）を産生、分泌し NO は平滑筋に作用し、平滑筋の弛緩により血管拡張が起こる。この現象を「FMD」という。

検査は動脈硬化性疾患の早期発見を目指して行われる。検査前に体動、睡眠などに配慮して検査の説明を行う。

原理および方法としては、前腕動脈をカフで 5 分間圧迫し、その前後の血管径を超音波で測定する。被験者によってはカフ圧で「痛み」、「しびれ」、「尿意」等を訴える時もある。開放前後にどの程度の動脈が拡大されるかを、超音波で確認する検査法で、血管内皮機能が低下している時は拡大が不良となり易い。FMD 値が大きいほど健康で血管の状態も問題なくイキイキとした血管であるといわれている。

FMD 値は正常値 6%以上あれば問題なしと判読される。5～6%は境界範囲値と評価され、5%未満では血管内皮機能障害が疑われ、4%未満では心筋梗塞、脳梗塞ではかなりの症度の進行が予測される。5%未満になると男女共に冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞になる確率が高いとの報告もある。

### 2. 検査時の注意事項

- 1) 予め検査について丁寧に説明をする。約 30 分前に安静坐位をとる。
- 2) カフ圧で驚き、体動が生じる場合がある。「くしゃみ」、「排尿希望」等を伝えることあり。
- 3) 検査中は仮眠、睡眠をしないように注意する。
- 4) 検査前 2 時間は食事、喫煙、珈琲、甘味ジュース類は禁止。

### 3. 臨床応用

動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病、慢性腎臓病、運動負荷前後の観察、FMD（%）

= (解放後最大径安静一時径) / 安静時径 × 100

#### 4. 検査上の問題点

- 1) 術者間差あり、技術差で時間がかかる。変動が認められる。
- 2) 再現性にバラツキが認められる。経過観察時、同じ位置の確認が難しい。
- 3) 高齢になると検査に耐えられない。

### F. 血管内皮機能検査 末梢血管内皮機能検査 (RH-PAT)

#### 1. 原理と測定法<sup>27)</sup>

近年、動脈硬化性疾患に関与する各種のリスクファクターに影響される老若男女に発生する血管性の病変が増加している。血管の病変といえば血管自体に動脈硬化の亢進を如何に早く見出し、早期治療が出来るかが重要である。血管内皮機能検査としては我が国では2種類の方法がある。非侵襲的血管内皮機能検査として指尖容積脈波を応用した方法で Endo-PAT2000 (itamar) が用いられている。前腕駆血・解放後に生じる反応性充血時の血流増加反応について上肢指尖容積変化を RH-PAT (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) を用いて測定する。

#### 2. 測定原理

原理としては両手の指2カ所に指尖容積脈波を検出する専用プローブを装着し、両手の脈波情報を取り、その後5分間片腕を駆血した後の再灌流刺激に反応容積脈波の経時的増加から動脈の拡張機能を測定する検査法である。基礎安定状態での指尖容積脈波に対する駆血再灌流後の容積脈波を除することにより、全身血行動態変化とNO交感神経系の影響を補正し、血管内皮由来一酸化窒素(NO)に代表される血管拡張因子による血管拡張機能を算出する。原理的には非侵襲的虚血再灌流の際に生じる反応性充血反応を利用し flow mediated dilatation (FMD) と RH-PAT 検査は同様であるが、FMDが導管血管である前腕動脈の1次元血管径を超音波検査で計測するのに比べ、RH-PATは指尖動脈血管床の微小血管における血流増加を3次元容積変化で測定する点が異なり、RH-PAT検査は組織灌流流量の実変化を反映した末梢微小血管内皮機能検査としての意義があると考えられる。

#### 3. 測定方法

測定法は測定前に覚醒安静で片腕上腕に駆血帯を軽くセット、患者情報を入力、収縮期血圧、拡張期血圧は対照側で行う。拡張期血圧の入力はプローブに対する加圧限度である。特殊な局所プレシスモグラフィであるが、両手指尖にプローブを装着して測定を開始する。脈波の安定を確認してGOボタンを押して5分間の情報を収集する。5分経過後、駆血帯に空気を注入して収縮期血圧60 mmHg または 200 mmHg 加圧し5分間駆血する。経

過後、駆血帯を開放しデータを取得する。

#### 4. 臨床症例

血管障害、動脈硬化、高血圧、高脂血症、肥満、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、睡眠障害<sup>26)</sup>

#### 5. 測定上の問題点

- 1) 測定室の環境問題：エアコン設置、外音の遮断、通気性の完備の部屋を利用。
- 2) 検査前約20分から30分安静にする(覚醒状態)。
- 3) 検査前：食事、珈琲、ジュース、お茶、牛乳等の摂取は2時間以上前に行う。
- 4) 検査当日の運動は3時間前に終了(軽い体操程度)。
- 5) 入浴は3時間前までに終了。
- 6) 指先の奇形、指先の炎症は延期する。

#### 6. その他の問題点

- 1) 日本人の基準範囲の測定データが少ない。
- 2) 外国人では健常人データが報告されているが日本人への適用は難しい。
- 3) 日本人では症例の経過観察中の記録から判断されやすい。

### G. 頸動脈エコー検査

#### 1. 原理と測定法<sup>13) 28) 38)</sup>

生活習慣病、メタボリック症候群(Mets)、動脈硬化性疾患患者は急速な高齢化によって増加している。若年者にその傾向が強く、特に生活習慣病(肥満、喫煙、高脂血症、高血圧、糖尿病等)が増加している。頸動脈エコー検査は手技としては簡単で、術者も短時間に行うことが出来る。被験者も苦痛は少なく不快感はなく、頸部の動脈の異常は比較的に見出し易く、急速に行われるようになった。集団検診等で広く行われている。頸動脈の正面図を図7に示した。若年者において脳血管疾患、心筋梗塞、狭心症等に遭遇するケースも増加しており、肥満、高血圧、運動不足、過食傾向、高脂血症が疑われる場合には頸動脈エコー検査(①得られる情報量が多い。②画像の丁寧な判読が可能)が経過観察には適している。簡単で、被験者にも苦痛等がなく短時間で終了する。情報量が多く得られる利点があるだけに術者は動脈硬化の基礎知識、血管の動態については熟知し、長軸像、短軸像、血管壁、外側壁、内側壁、内腔等慎重な観察をすることが求められる。

頸動脈は頸部の左右を指先で軽く抑えることで血流を指先で確認しつつ坐位、仰臥位で検査を行う。仰臥位では通常の枕は外し、2、3枚のタオルを枕に使い顎を少し上げ、左右の頸動脈周辺から総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈起始部、椎骨動脈等を測定する。その他の測定項目は左右共に脈拍から観察し、参考データとして測定する。高齢者で関節リウマチ、頸椎症等の頸部の変動には十分注意が必要である。

頸動脈は動脈硬化の好発部位で、異常所見は見出し易



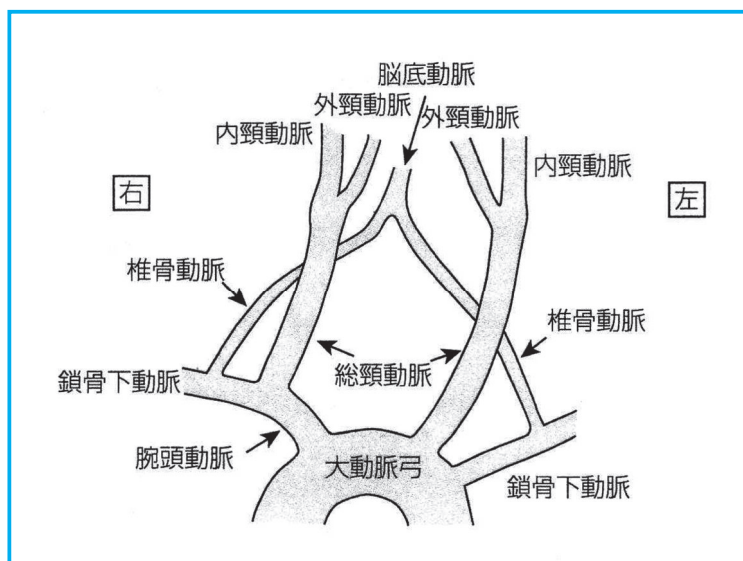


図 7 頸動脈正面図像（各動脈への分岐と走行）（文献 28 より引用）

い血管で、動脈硬化の早期発見が容易である。頸動脈エコー検査は被爆の心配もない。指先で抑えた部分をエコー検査の検出器「プローブ」で頸部の血管周辺をスキャンすれば頸部の血管に沿って記録され、血管の大きさ、血管内に浮遊物、脂肪粒子、蓄積はないか、プラークはないか、狭窄はないか、血管の硬さ、血流速度は、閉塞の有無および部位は、等の検索で早期発見が可能になる。早期に異常所見を見出すことが可能な検査法である。主治医から被験者に画像を見せながら説明をする。経過観察の頸動脈エコー検査にて動脈硬化予防および各種の血管性病変の早期発見が期待出来る。

## 2. 臨床応用

生活習慣病：喫煙者、慢性的飲酒者、肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病、不眠者、ストレス

脳血管障害：意識障害、頭痛、めまい、肩こり常習者、血圧の変動、脳梗塞

動脈硬化：狭心症、不整脈、大動脈解離、胸痛、意識障害、閉塞性動脈硬化症

動脈血管性疾患：動脈狭窄、大動脈炎症候群（高安病）

その他：手術前、めまい、ふらつき、妊婦（安全）

## 3. 観察事項・測定項目

1) 断層像による総頸動脈、内頸動脈の観察：横断像（短軸）、縦断像（長軸）

|           |     |        |
|-----------|-----|--------|
| エコー輝度：高輝度 | 等輝度 | 低輝度    |
| 表面の性状：平滑  | 不整  | 2mm 以上 |
| 輝度状態      | ：均一 | 不均一    |

2) プラークの存在

3) 内膜中膜複合体厚、IMC：(intima media complex)

正常範囲：1.0 mm 以下

4) 頸動脈エコー図における各計測値の基準値

|          | 総頸動脈      | 内頸        | 椎骨動脈      |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 径 (mm)：  | 7.0 ± 0.9 | 5.4 ± 1.0 | 3.1 ± 0.6 |
| MT (mm)： | 0.5 - 1.0 | 0.5 - 1.0 | —         |

5) 運動不足、屈伸運動、体操不足、筋肉運動

## 4. 測定上の長所

1) 生活習慣病、メタボリック症候群、動脈硬化性疾患の初期診療、経過観察に有効。

2) 測定者の技術差が小さい。精度的にも安定している。

3) 被験者の負担が極めて少ない。安全性が高く、迅速に結果が得られる。

## H. サーモグラフィー検査

### 1. 原理・測定法<sup>12) 38)</sup>

サーモグラフィー（熱画像検査法：thermography）とは人体の表面温度を検知し、その温度分布を熱画像（thermogram）検査として画像化して診断に役立てるための検査法である。サーモグラフィー（thermography）検査は日常検査に利用されている。

原理的には2種類あり、非接触型（teresa = 赤外線カメラを利用）と接触型（コンタクト＝感熱型液晶薄型）であるが、我々は非接触型を用いている。

赤外線は光の一種で、1800年にウィリアム・ハッセルによって発見され、可視光線より波長が長くラジオの波長より短い電磁波である。赤外線の波長帯域は0.78～1,000 μm までと広く、波長により近赤外から遠赤外領域までと分けられている。人体の体表温度は皮膚血流によって影響される。測定法は安全であり、苦痛などは全く感じられない方法で広く用いられている。近年までいろいろな法則（ステファン・ボルツマンの法則、キルヒホッフの法則（吸収が多い物質は放射も多いことを発見）、ステファン・ボルツマン定数）等の式が次々と発見され、物質の温度と赤外線の関係

が理論づけられた。

本法は人体の温熱に関する研究と情報処理技術の進歩によって始められ各種疾患を対象に普及し、医用に利用されるようになった。被験者の身体から発せられる体温の変化を観察することで、高温になれば画像の赤色は強くなり、鑑別が容易となる。近年は集団で行動する時に、不特定多数からインフルエンザなどに感染した高熱者を見出すために空港の出入り口にセットされ、顔面紅潮者、高熱者を鑑別して早期発見、早期治療につなげ、拡大を抑止することにも用いられている。今後とも各分野において利用が拡大されると期待されている。

## 2. 測定時の注意点

検査申込時の注意事項

- 1) 検査前の注意事項：喫煙、飲酒、食事摂取、甘口ジュース、珈琲禁止。
- 2) 外気温、降雨、降雪に注意、入浴は1時間前に終了し、検査までに2時間経過が望ましい。
- 3) トイレは30分前に終了。
- 4) 来院前の軽体操、徒歩などの軽運動は60分前に終了すること。
- 5) 病院までの通院手段、患部が下肢の場合は早目に来院を指導する。

## 3. 病院で検査直前の注意事項

- 1) 検査法について丁寧に説明をする。サーモ待合室で気温、雰囲気順化する。
- 2) 検査室内は環境状況が万全である。気温、湿度、通風、喚起、臭気に配慮。
- 3) 外部からの話し声、雑音、入り口のドア音、待合室の話し声の遮断等に配慮。
- 4) フィットし過ぎの衣類、化粧、マニキュア等の禁止、検査自体は負荷試験を行わない限り苦痛は伴わない。
- 5) 検査サーモレーサを被験者の測定部位の方向に合わせて準備をする。被験者によっては血圧の上昇・下降などの影響が見出される場合がある。
- 6) 測定時間は短く、簡単で安全。冷却負荷の依頼時は主治医同伴で行う。
- 7) 測定環境は室内温度(24～26℃)、気流、湿度の管理可能、外音遮断可能、風向調整可能が望ましい。

## 4. 臨床応用

内科領域：糖尿病、動脈硬化、全身性エリテマトーデス、レイノー、多発性筋炎、膠原病、多発性神経硬化症、筋委縮性側索硬化症、自律神経失調症、強皮症、疾患の経過観察、集団インフルエンザ感染疑い(空港で高熱者の検出—予防医学)等

外科領域：各種腫瘍、乳腺健診、甲状腺疾患、植皮片生着経過観察、等

整形外科：末梢神経麻痺、頸腕症候群、捻挫、脊柱側

弯症、骨折、関節炎、等

産婦人科：乳がん、乳腺炎、冷え性、等

耳鼻科：顔面麻痺、鼻過敏症、蓄膿症、等

皮膚科：膠原病、皮下組織疾患、皮膚アレルギー性血管炎、全身性エリテマトーデス、等

眼科領域：眼内腫瘍、結膜炎、等

麻酔科：神経ブロック、ペインクリニック、等

## 5. 問題点

- 1) 冷水、薬剤、運動負荷検査は主治医同伴で行う。
- 2) 待合中に血圧測定を行う。
- 3) 被験者からのサインで直ちに中止する。
- 4) 定量性に欠ける(半定量、肉眼判読が多い)。

## 6. 症例(図8) 健康人女性(28歳)

負荷前手背部分(左側)、冷却負荷終了9分後の変化。

## I. 骨粗鬆症(Osteoporosis)の骨密度測定

### 1. 骨粗鬆症の概念およびWHOの定義<sup>35) 37) 41)</sup>

骨粗鬆症は全身的に骨折のリスクが増大した状態である。骨強度は骨質、骨量、骨密度によって決まる。加齢、食生活、無理なダイエット、喫煙、飲酒、運動不足、筋肉不足等に対して体を鍛え「強い骨」とすることを目標とするが、閉経後、骨折し易い状況を呈し、骨粗鬆症の発症し易い体質を予防するために、動脈硬化性疾患同様、若年からの生活習慣のリスクに対する予防が重要となる。WHOの定義では「骨粗鬆症」は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患であり、骨折を生じるにいたる病的過程であることを明言し、低骨量や微細構造異常の結果として生じる合併症の一つであると定義している。

### 2. 骨の代謝

人体は「骨格組織」によって脳や内臓がしっかりとガードされ、骨強度、骨質、骨密度(骨量、骨密度)等によって、骨の質的評価がされる。骨の下には筋肉があり、筋肉の収縮能を進行し、関節も円滑に可動する。骨は加齢によって老化しても、新陳代謝によって筋肉および関節等の機能を円滑に機能するシステムとなっている。古い骨は加齢すると、そのまま破骨細胞によって溶解され骨中のCaが血液中に溶出され、骨吸収となり新たな骨芽細胞がCaを吸着して骨形成を繰り返す。加齢骨は新陳代謝が行われることによって、筋肉を守り、筋肉の収縮機能によって各部位の関節も機能喪失することなく、その役割を果たし続ける。常に変わり続ける骨そのものの新陳代謝によって骨の役割を果たしている。骨の最も重要な役割は身体を支え、保護し、筋肉および関節の働きが身体各部位の機能を円滑に進めることである。この機能が繰り返さなくなると、加齢、閉経、各種の疾患に影響されて骨形成が円滑に進行せず、骨量などが減少すると骨の新生に障害が発生する。骨はCaの貯蔵庫であ

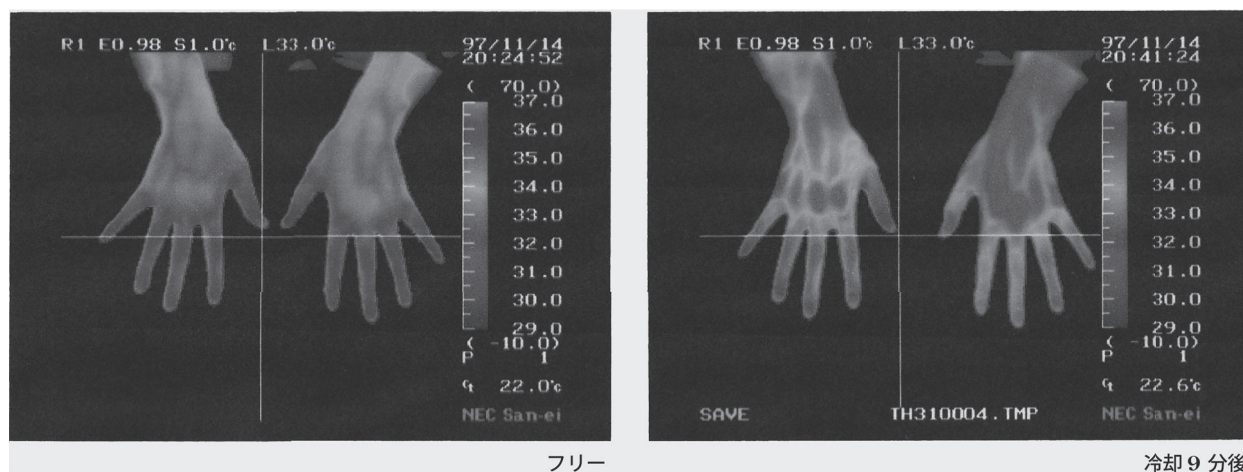


図8 健康人における負荷前（左）と冷却負荷9分後（28歳女性）

り、造血作用を骨髄で行っている。骨は骨膜に覆われて、その内側には皮質骨と海綿骨によって保護されている。骨の成分としてはコラーゲンとハイドロキシアパタイト（リン酸カルシウム結晶）で形成され強靱な骨として伸縮変形可能となり体形を維持している。骨は毎年約10%が入れ替わり、約10年で代謝が進み「破骨細胞（骨吸収）」と「骨芽細胞（骨形成）」により代謝が行われている。Caの99%は骨中に蓄えられ、1%は血液中、体液中に存在する。Caは骨、歯の材料となり、神経伝達物質、筋肉の収縮作用に用いられ、食事などから補われるCaは血液中Caが不足した場合に骨中から補給される。加齢によって増加した骨量は20歳頃がピークとなり、その後、女性では閉経を迎え、ホルモン分泌が減少し、やがて50歳頃から男女ともに骨量の減少が徐々に進行し、女性においては60歳を過ぎると「足元に躓く現象、転倒等」で骨折の機会が増える。骨強度は骨密度と骨質に影響し加齢、生活習慣病、表2のリスク等および生活の質も影響して骨折者の増加傾向が推測出来る<sup>41)</sup>。

骨強度＝骨密度（70～80%）＊＋骨質（20～30%）＊

＊骨強度に影響する割合

### 3. 原理・測定法

検査部では超音波法による機器で下肢の「踵」の部位で測定される方法である。集団検診、ドック健診において下肢「踵部位」の超音波検査法が行われている（図9）。この方法は診断には用いられず、精査としては放射線部（DXA法）で行われるのが現状である。

1) 定量的超音波骨量測定 QUS (quantitative ultrasound)  
2) 超音波の骨内の伝播速度 (speed of sound : SOS) と減衰係数 (broadband ultrasound attenuation : BUA) を測定することにより骨量の測定を行う。この方法は検査部門で利用され、海綿骨の多い踵骨が測定部位である。脛骨の皮質骨や橈骨の皮質骨、海綿骨を測定する装置も開発されている。この方法は気温、測定環境、測定部位（踵骨、

脛骨、橈骨等）によって影響等が認められる。

### 4. 症例

骨粗鬆症は加齢、性別（女性に多い）、閉経後、若い女性でも日常生活の影響で早く発症。例えば食欲不振症、痩せたい願望、強いダイエット者、CaやVitamin D等の不足によって骨芽細胞、女性ホルモンの減少によって骨形成に影響する。

骨粗鬆症は発症時でも殆ど自覚症状はなく骨折以外では痛みは感じられず、生活習慣病同様に骨粗鬆症になり易いリスクとしては加齢、女性、喫煙、過度な飲酒、他の疾患の影響（関節リウマチ、糖尿病、慢性腎臓病、副甲状腺機能亢進症）。

薬剤の影響：ステロイドの長期服用、ビスホスホネート薬、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、副甲状腺ホルモン（PTH）、抗ランクル抗体薬、カルシウム薬、ビタミンK2薬、運動の効果。

### 5. 骨量（骨密度）測定法・骨代謝下マーカー（放射線部で行われるーDXA法、CTX線等）

1) 二重X線吸収法（dual-energy X-ray absorptiometry : DXA）＝基準法

2種類のX線を当てて全身（大腿部、背骨、手首）の骨量測定（正確性が高い）。

2) X線撮影画像MD法（microdensitometry法）：日本で開発された。

背骨のX線撮影で骨の状態、骨折の有無などを確認する。

3) CT撮影装置（p-QCT測定法）

（CT Computar断像撮影）装置で手首の骨などの骨量測定。

4) 超音波法（臨床検査部で可能）

下肢の踵部に超音波を当てて骨量を測定する。

超音波法は集団検診、ドッグ検査などで行われるが、詳細なデータが必要な場合は放射線科で再検査が必要。



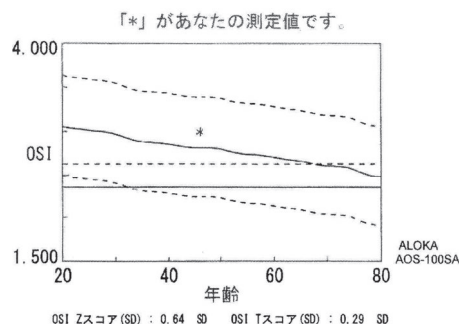
## 超音波骨評価 測定結果

検査番号：  
生年月日(年齢)：昭和39年11月30日 (46)  
性別：男性  
身長：175.0 cm  
コメント：Normal

名前：  
年齢：46  
部位：右踵骨  
体重：70.0 kg

検査年月日：平成22年07月05日 14時35分 足置き台：25cm以上

あなたのOSIは、3.000 (x1000000)です。  
これは、あなたと同じ年齢のOSIと比較して、107 %に相当します。  
また、若年成人時の平均のOSIと比較すると、103 %に相当します。



判定  
あなたのOSIは、“異常なし”のレベルです。  
これからもバランスの良い食事や適度な  
運動を心掛けましょう。

図9 骨密度測定結果 (46歳、男性)

## 参考文献

まとめ<sup>1) ~ 40)</sup>

生活習慣病、メタボリック症候群、動脈硬化性疾患を如何に予防するか、骨粗鬆性骨折、大腿骨頸部骨折、その他の血管機能・器質障害を如何に予防するか、新たな国民病とも考えられる動脈硬化が老若男女全てに拡大しつつある現在、予防対策が重要である。

食生活の変更（日本食、地中海食等）によって各種リスクファクターの影響による減少は期待出来る。我が国では予防医学に関心をもち、生活習慣を見直すことが望まれる。臨床検査の発展によって検査項目も多種多様となり精度も高まっている。各種疾患の予防医学として適した項目の開発に期待している。健康寿命の延長は、各自が自らの体質および加齢に適した持久力増強、筋力の増強にかかっている。骨は常に骨吸収と骨形成によって造り替えられている。誰もが健康体で100歳を迎えられる国際社会に期待している。高脂血症、高血圧、血糖値の上昇などが男女共に50歳前後で増加してくる。80歳以降の女性では約80%に骨粗鬆症が疑われている。骨強度を如何に促進するか、骨コラーゲンの成熟（良性のコラーゲン）、各種の炎症マーカー等、検査法、治療薬をうまく使った新たな対策が期待されている。

- 1) 門脇 孝、他：異所性脂肪（メタボリックシンドロームの新常識）第2版．日本医事新報社 2014.
- 2) Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295: 369-302.
- 3) Roland Asmr（監訳：山科 章）．動脈ステイフネスー心血管リスクの新たなマーカー講演会 センチュリーハイアット東京、2001年10月
- 4) Van Popele NM, Grobbee DE, et al. 動脈硬化とアテローム硬化の関係についてーロットテルダム研究一. Arterial Stiffness（監訳：小澤利男）2002; 30-37.
- 5) 富山博史．動脈ステイフネスと自律神経機能異常および血小板機能異常．循環 Plus 2013; 13 (8) : 2-12.
- 6) 北 徹．粥状動脈硬化の成り立ち（総論）動脈硬化の臨床（編集：斎藤 康）．医薬ジャーナル 1997.
- 7) 大柳善彦, 井上正康．活性酸素と老化制御 2001.
- 8) 若原正巳．ヒトはなぜ病み、老いるのか．新日本出版社（東京）2017.
- 9) 櫃本孝志, 白井厚治．メタボリックシンドロームと動脈硬化．Mebio 2004; 21 (3) : 74-81.
- 10) 都島基夫：動脈硬化症 成因・診断・治療 Mebio 1991.
- 11) 吉村正治．脈波判読の実際, 1-7. 中外医学社（東京）1968.
- 12) 動脈硬化の診断のガイドライン．非侵襲的動脈硬化診



断研究会編．第1版．加速度脈波．共立出版 1999; 169-85.

13) 山本誠一．心臓病検査診断学．柳本印刷 2011.

14) Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, et al. Assessment of vaso active agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. Hypertension 1998; 32: 365-70.

15) 増田善昭．動脈硬化症，（企画・構成：都島基夫），48～54 メジカルビュー社（東京）1991.

16) 高沢謙二（監修：小沢利男，山科章，島田和幸）：18～24 メジカルビュー社．AIの基礎と臨牀血圧の新しい評価方法：血管無侵襲診断の実際．2006.

17) 松沢祐次．肥満と肥満症の概念．内科総合誌 M.P; 2018; 35（2）：192-8.

18) 長尾博文，前田法一．肥満症の診断と内臓脂肪の評価法、内科総合誌 M.P; 2018; 35（2）：215-23.

19) 山崎 聡，島袋充生．内臓脂肪と異所性脂肪の病態生理．内科総合誌 M.P; 2018; 35（2）：225-30.

20) 正田孝明，八杉 巧，檜垣實男．血圧に影響されない血圧脈波検査装置 CAVI-VS-1000 の使用経験．医療と検査機器・試薬 2005; 28（1）：81-8.

21) 正田孝明（監修・檜垣實男）．CAVI-Vasera 脈波検査による血管性病変の検索．エム・イー・タイムス 2005.

22) 白井厚治．CAVI で拓かれた新たな血管期の学．東邦大学医療センター佐倉病院発行 2017.

23) 高田正信，島倉淳泰．CAVI の原理と血管機能．日本メディカル開発．

24) 白井厚治，高田正信，檜垣實男，松崎益徳．新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて．日経メディカル開発（監修・折茂 肇、斎藤 康）2009.

25) 富山博史．脈波伝播速度の疫学と臨牀．動脈硬化予防 2017; 16（3）：17-23.

26) 東 幸仁．血管内皮機能評価（FMD など）．動脈硬化予防 2016; 15（4）：35-9.

27) 東條美奈子．血管内皮機能を診る．南山堂 2015.

28) 佐藤 洋．血管無侵襲診断法研究科将来構想委員会．超音波：頸動脈 2001; 72-9.

29) 正田孝明，八杉 巧，武田南美子，宮崎真紀．閉塞性動脈硬化症における加速度脈波．PWV, ABI 値の動態．脈管学 2003; 43（7）：271-4.

30) 伊藤 浩．そうだったんだ！脂肪酸－循環器疾患との深い関係．文光堂 2013.

31) 木庭新治．日本食・地中海食・DASH 食．動脈硬化予防 2017; 16（1）：33-9.

32) 上島弘嗣．日本における減塩対策の歩み．保健の科学 2014; 56: 157-162.

33) 日本動脈硬化学会．禁煙のすすめシリーズ No.1-No.9

34) 片山茂裕．変貌する生活習慣病 2008.

35) 川田志明，折井正弘．閉塞性動脈硬化症、血管疾患、図書印刷 1993; 92-104.

36) 山本健二．歯周炎 口腔細菌プロテアーゼ．炎症のプロテアーゼ 23-30, 8th Forum in Dojin, 1997.

37) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（委員長 折茂 肇）：ライフサイエンス出版 2012.

38) 桑島 巖，他：わかりやすい動脈硬化、（監修．寺本民生、桑島巖）．ライフサイエンス出版 2002.

39) 豊国伸哉．地球上の生命体の活動や疾患における鉄の重要性の再認識．DOJ IN NEWS 2017; 14162.

40) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries, J Biomech 1980; 13: 175-84.

41) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団）．委員長 折茂 肇：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版．東京：ライフサイエンス出版 2012.

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合織   |
| 付録                 |

# 超音波検査

**要 旨** 超音波検査は他の画像診断（一般 X 線撮影、CT、MRI など）に比べ、より非侵襲的で機動性に優れている為に、外来診療から入院患者のベッドサイド、救急救命医療や手術室など広い臨床現場で使用されている。したがって今日では、総合診療を行う医師、研修医にとっては必須の検査・診断技術となっている。本章では広範囲な超音波検査の対象領域から一般臨床での実施頻度が高い、心臓、上下腹部（産婦人科、泌尿器科領域は除く）、甲状腺、乳腺、頸動脈を抜粋し、そのミニマムエッセンスを紹介することで超音波検査の更なる専門的知識への入口とした。また、出来る限り各領域の超音波診断で用いられる専門用語を使用せず、図表や典型的な症例写真を載せることで理解の一助となることに留意した。

**キーワード** 心臓超音波検査、腹部超音波検査、乳腺超音波検査、甲状腺超音波検査、頸動脈超音波検査

## はじめに

今や超音波検査（Ultrasonography、以下 US）は、機器の汎用的機能向上、小型化、低価格化などによって術中 US や全身麻酔下食道 US、救急救命医療における外傷患者の FAST（Focused Assessment with Sonography for Trauma）などの高度医療現場から、診療所やクリニックなど一般臨床の場まで、極めて広い施設で使用されている。また、その対象検査範囲も従来から行われていた心臓、上下腹部（産婦人科・泌尿器領域含む）、甲状腺、乳腺、眼科などの領域から、頸動脈や下肢動静脈などの末梢血管、皮膚科の表在腫瘍、整形外科の関節腔内評価、人工胸水を用いた肺表面（辺縁）の腫瘍などその適応範囲も広域になり、US の物理学的特性上、骨、および頭蓋内を除くほぼ全ての部位が検査対象になると言っても過言ではない。

本章では、主に一般臨床での検査頻度が高い心臓、上下腹部（産婦人科、泌尿器科領域は除く）、甲状腺、乳腺、頸動脈の各領域の体表アプローチ（経食道、経膈、経直腸、血管内エコーなど体腔アプローチは除く）で実施される内容に関してミニマムエッセンスとガイドライン（または、マニュアルやそれに準ずるもの）を示していく。但し、頁数の関係上、超音波の原理、カラードップラ、パ

ルスドップラ、ティッシュドップラの原理、造影エコーや 3D エコーの原理といった音響物理学の解説は除外したため、専門他著書を参考にされたい。

## 超音波検査の目的

一般的な急性期病院、診療所、クリニックなどで行われる US は、診療科の特徴によって異なるものの、心臓、上下腹部、乳腺、甲状腺、頸動脈がその主な対象であると言ってよい。

その対象臓器や領域に対して、US が果たす役割（検査目的）も大きく違ってくる。以下にそれぞれにおける US の実施目的を大まかに示す（表 1）。当然ではあるが、患者が症状を有している場合は、その現症に対する責任病変の検索が最優先目的となる。

## 領域別の超音波検査の進め方

### A. 心臓

原則として、心臓超音波検査（ultrasonic cardiogram: UCG、または transthoracic echocardiography: TTE）は心電図のように単純なスクリーニング検査で行われる事はない。聴診にて心雑音を認めた場合、心電図検査で何

表 1 対象領域・臓器別の目的

| 領域        | 目的①       | 目的②      | 目的③        |
|-----------|-----------|----------|------------|
| 心臓        | 左心機能の評価   | 弁膜症の有無   | 左室壁運動性     |
| 上腹部（実質臓器） | 腫瘍性病変の有無  | 炎症性所見の有無 | 結石、液体貯留の有無 |
| 下腹部（主に腸管） | イレウスの有無   | 腫瘍性病変の有無 | 炎症性所見の有無   |
| 婦人科領域     | 妊娠（外妊）の有無 | 腫瘍性病変の有無 | 炎症性所見の有無   |
| 泌尿器科領域    | 腫瘍性病変の有無  | 結石の有無    | 腎動脈血流評価    |
| 乳腺        | 腫瘍性病変の有無  | 乳腺症の有無   | 関連リンパ節腫脹   |
| 甲状腺       | 腫瘍性病変の有無  | 炎症性所見の有無 | 関連リンパ節腫脹   |
| 頸動脈       | プラークの有無   | プラークの性状  | 狭窄率の算出     |

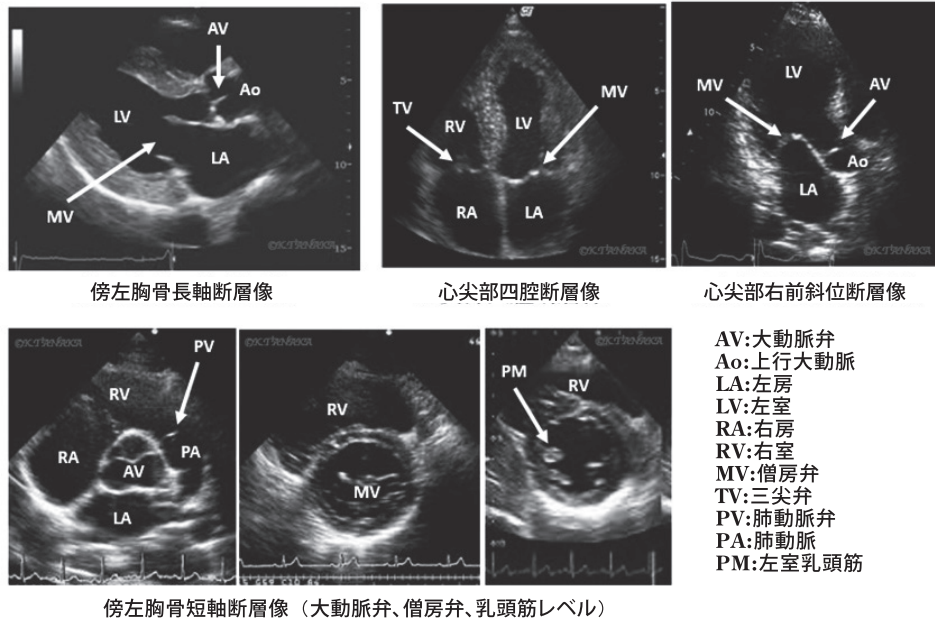


図1 心臓超音波検査の代表的断層像

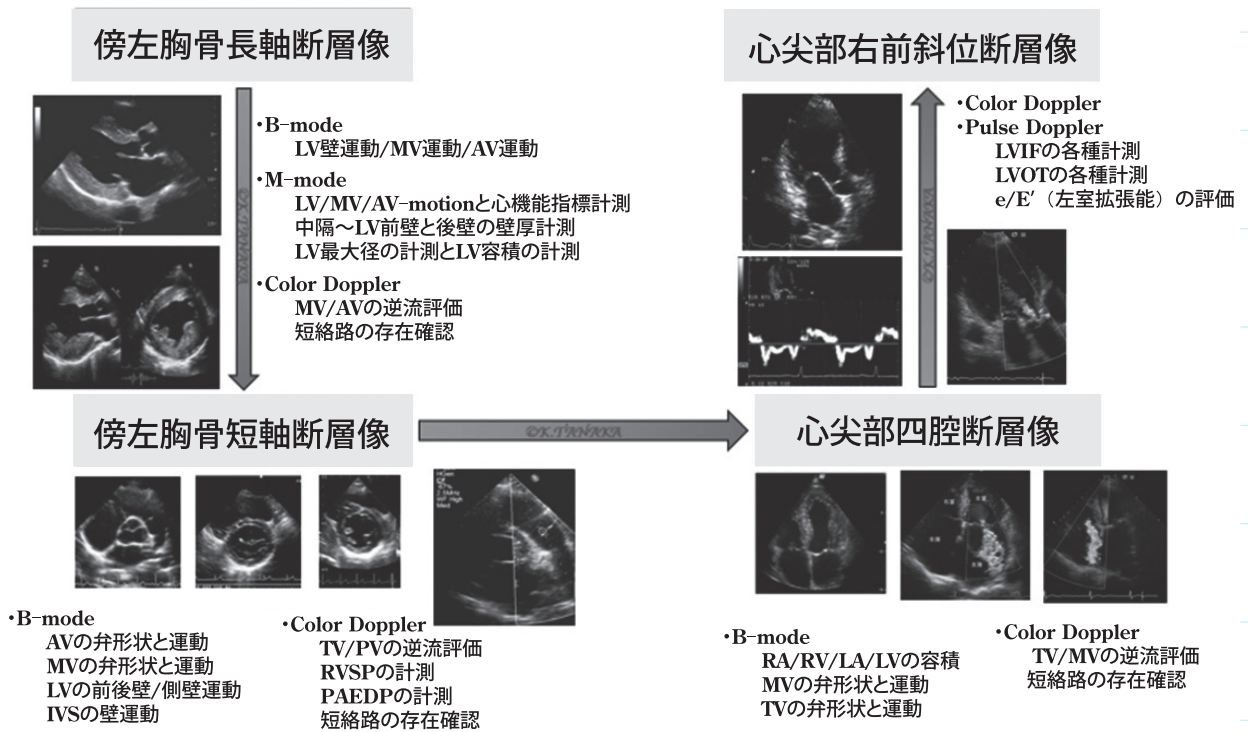


図2 UCGのチェックポイント・フローチャート

らかの異常所見を認めた場合、胸部X線で心胸比の明らかな拡大がある場合、患者が胸部症状（胸痛、胸部不快感、呼吸苦など）を訴えた場合に実施される。心臓における非侵襲的画像診断としては、現時点でこの検査を超える情報が提供されるモダリティは存在しない。

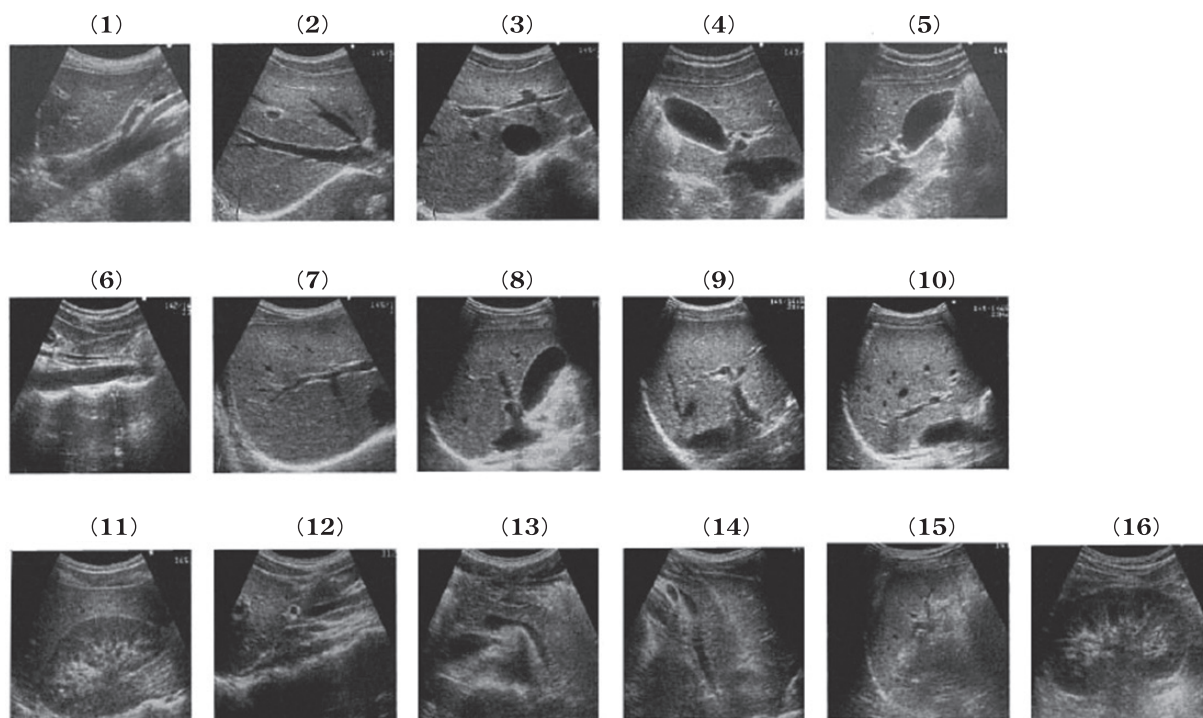
UCGは実施手順として指定された断層像（図1）を描出し、壁運動、弁運動を中心に観察する。描出部位に

よってはM-modeによる計測、カラードップラやパルスドップラ、およびティッシュドップラなどを駆使して血流（逆流や短絡路の有無も含む）や壁運動の詳細な評価なども行う（図2）。

#### B. 上腹部（肝／胆／膵／脾／腎）

腹部超音波検査（abdominal ultrasonography：AUS）は日常行うUSの中で最も対象となる臓器が多い。それ





- |                      |               |
|----------------------|---------------|
| 1) 心窩部縦走査：肝・大動脈      | 9) 右肋間走査：肝    |
| 2) 心窩部横走査～右肋弓下走査：肝静脈 | 10) 右肋間走査：肝   |
| 3) 右心窩部斜走査：門脈水平部     | 11) 右肋間走査：右腎臓 |
| 4) 右肋弓下走査：胆嚢         | 12) 心窩部縦走査：脾臓 |
| 5) 右季肋部縦走査：胆嚢        | 13) 心窩部横走査：脾臓 |
| 6) 右季肋部縦～斜走査：肝外胆管    | 14) 心窩部斜走査：脾臓 |
| 7) 右肋弓下走査：肝          | 15) 左肋間走査：脾臓  |
| 8) 右肋間走査：肝・胆嚢        | 16) 左肋間走査：左腎臓 |

日本消化器がん検診学会雑誌 54(4), Jul.2014: 474(図 1. 記録断面例) より引用

図 3 腹部超音波検診（健診）判定マニュアル「記録断面例」

だけに施行者は各臓器に起こり得る疾患の病態を十分に理解、経験した上で AUS に臨まなくてはならない。

AUS には目的に応じた 3 つの手法がある。

1 つは Blink study と言われ「ザッと診る」ものである。これは ER での FAST にあたり、とにかく腹腔内に液体の溜りがないか？実質臓器に損傷がないか？腹部大動脈に瘤破裂や乖離はないか？といった短時間で生命予後を左右する病態の有無を診る為の手法である。

2 つ目は Screening である。これは人間ドックや通常診療でも用いられる手法で、上腹部に存在する臓器を出来得る限り死角なく十分に観察し、主に存在診断（石がある、腫瘍、のう胞性病変があるなど）を中心に行うものであるが、腹部超音波検診（健診）判定マニュアルに則り、病変をカテゴリー化（カテゴリー 0～5）して、それに基づき検査結果を判定区分化（A～E）する施設も多く存在する。

3 つ目は Target study であり質的診断が中心となる。例えば肝臓内に腫瘍性病変が指摘されたとする。その腫瘍に対して詳細な超音波所見を再度抽出し、必要に応じ

てカラードップラ、パルスドップラ、造影エコーによる腫瘍内、及びその近傍の血管分布や血流評価などを行う。

執筆時現在において関連学会等によって厳密に定められた規定断面、および撮像順序は存在しない（“この順序”で“この画像”を記録せよ、と言ったもの）。そこで本章では、日本超音波医学会、日本消化器がん検診学会、日本人間ドック学会の 3 会共同で 2014 年に作成された腹部超音波検診（健診）判定マニュアル内の「記録断面例」として記載されているものを標準的な検査手順として示す（図 3）。

また、検査時（主に Screening）における異常所見の有無によって、図 4 に示すフローチャートで更に付随所見や合併病変をチェックアップすることが一般的な臨床現場での手法と言える。

### C. 下腹部（腸管／腹部大血管）

主に下腹部領域の US では、腹部大血管（主に腹部大動脈）における瘤形成の有無、そして大腸の粗大病変や虫垂炎（症状がある場合に限る）、イレウスの有無などを観察することになる。



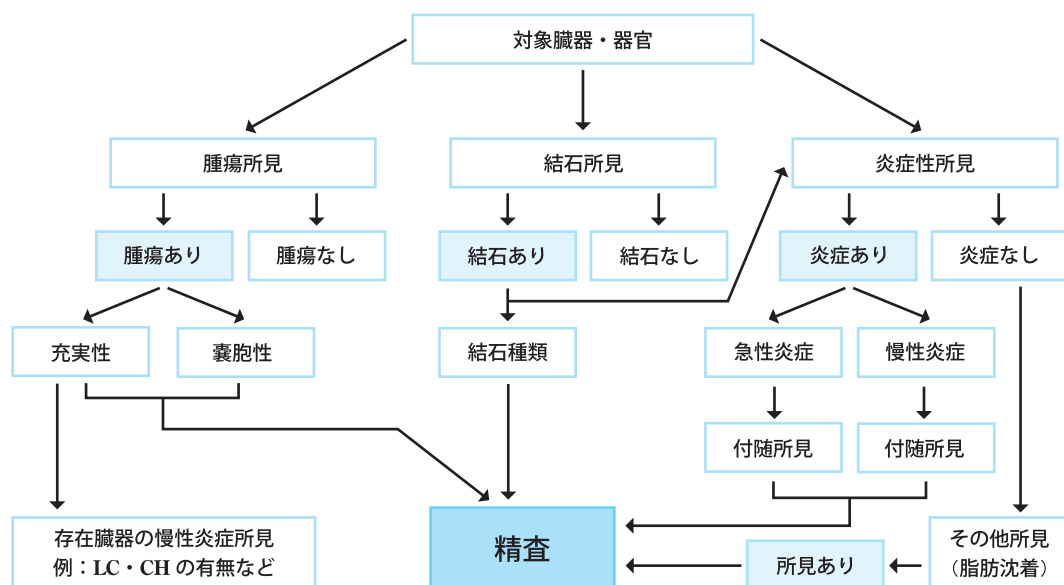


図4 臨床現場における腹部超音波所見別フローチャート

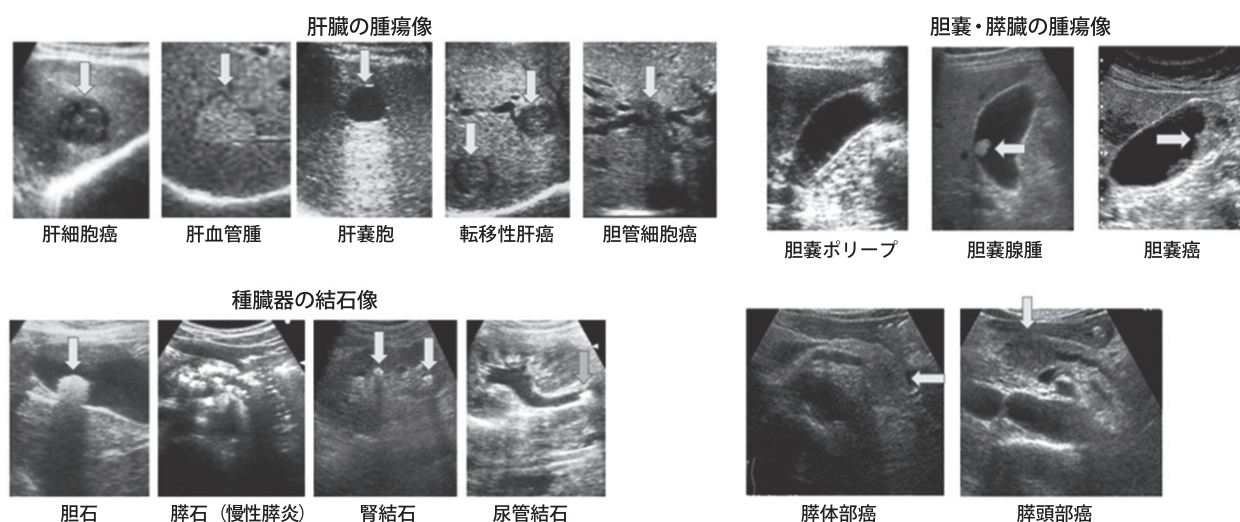


図5 腹部超音波における代表的な所見

腹部大動脈瘤（正確には図6のType II～IV）はほとんどの場合、無症状であり健康診断や他疾患でAUSを行った際に偶然発見されることが多い。中には解離をすでに発症しており、偽腔構造を観察できるものも稀ではない。

AUSにおいて無症候性の腹部大動脈瘤の検出は比較的容易であり、さらにその予後を左右する動脈瘤最大径（表2）の計測も簡単にできるので、AUS実施時は横隔膜直下～総腸骨動脈分岐部までの大動脈をしっかりと追従観察し、最大径と全長径を計測しなければならない。

次に下腹部超音波検査で遭遇する消化管系の検査に関して述べる。

消化管と言っても一般臨床の場では、主に大腸の粗大

病変、イレウス、急性虫垂炎が検査対象になると言ってもよい。大腸の粗大病変とは大腸内腔がほぼ閉塞し塊状形成を呈する進行大腸癌や回盲部・虫垂・卵巣原発の偽粘液腫瘍などを示す。いわゆる大腸悪性腫瘍である。

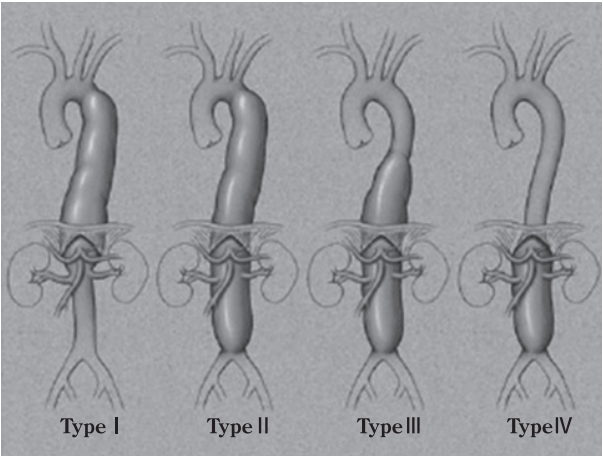
イレウス自体の典型的US像は図8に示すように、容易に検出可能である。更に麻痺性イレウスと絞扼性イレウスの鑑別は、膨張腸管内容物の動きで判断できる。

しかし、最も重要である閉塞起点の同定をUSで行うことは極めて困難と言える。

次に急性虫垂炎に関しては、虫垂の位置（ローテーション）、カタル性、蜂窩織炎性、壊死性によって描出感度が大きく左右される。図8に示した急性虫垂炎は周囲脂肪組織の輝度上昇を認め、腫大した虫垂内に糞石も認め

表 2 胸部・腹部大動脈瘤の破裂率と解離頻度

| 胸部大動脈直径   | 年間破裂率    | 解離頻度      | 腹部大動脈直径   | 年間破裂率  |
|-----------|----------|-----------|-----------|--------|
| 40mm 未満   | 0%       | 0%        | 40mm 未満   | 0%     |
| 40mm～49mm | 0%～1.4%  | 3%～8.5%   | 40mm～49mm | 1.5%   |
| 50mm～59mm | 4.3%～16% | 7.7%～8.5% | 50mm～59mm | 6.5%   |
| 60mm 以上   | 10%～19%  | 13%～28.6% | 60mm 以上   | 10～50% |



Crawford Classifications of thoracoabdominal aortic aneurysm: Japan Feb 2010, 23(2)

図 6 大動脈瘤の分類

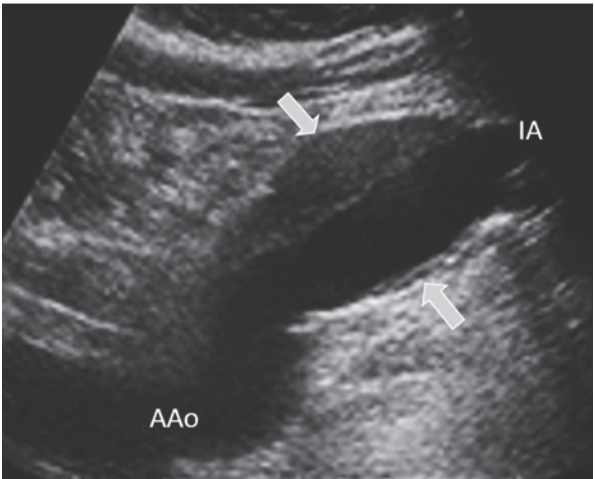


図 7 腹部大動脈瘤 Type IV



図 8 各種腸管疾患の超音波像

る。また虫垂の層構造が不明瞭化していることから、蜂窩織炎性であることが示唆される症例であり、その典型像と言える。

#### D. 甲状腺・乳腺

甲状腺、乳腺共に体表に極めて近く、前方に超音波画像への物理学的修飾を加える組織が存在しないため、超音波検査が特に有効な臓器（器官）と言える。

更に近年では体表用のプローブが広周波数帯域を持つものが多いため、皮下脂肪厚による影響もほとんど無視できる画像の質となった。

甲状腺、乳腺 US の目的は表 1 でも示したが、腫瘍性病変の検出が最優先となる。もちろん、その母地の急性、慢性炎症性病変の有無、乳腺症の有無などを十分に観察することは当然であるが、臨床側の要望は、やはり如何に「早期癌」を検出できるかであろう。乳腺に関

しては他のモダリティ（MMG、MRI、CT、PET-CT）との検出感度や特異度に関する比較データは多く存在するが、併用が最も優れていることに異論を唱える文献は存在しない。更に非侵襲性、非無痛性に加え、医療経済的にも US は優れた検査であることも共通の認識であろう。

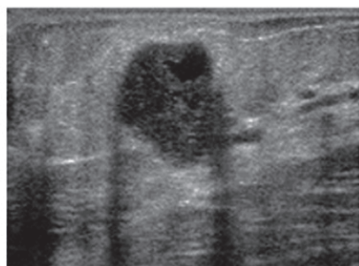
詳細な病態別の超音波像に関しては、本書の意図から離れるので専門書を参考にして頂くこととして、本章では甲状腺と乳腺の「腫瘍性病変」に関して、典型的な US 像（図 9）、および日本超音波医学会の腫瘍性病変に関する評価のガイドライン（表 3、表 4）を示す。

#### E. 総頸動脈

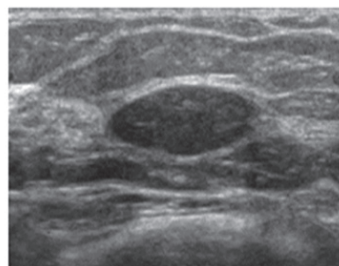
頸動脈超音波検査（Carotid ultrasonography：CUS）は総頸動脈を中心として内頸動脈と外頸動脈の分岐基部、および椎骨動脈の一部を観察することができる。主に観

乳腺腫瘍の超音波像

乳癌(充実腺管癌)



乳腺 線維腺腫



甲状腺腫瘍の超音波像

甲状腺乳頭癌



甲状腺濾胞腺腫

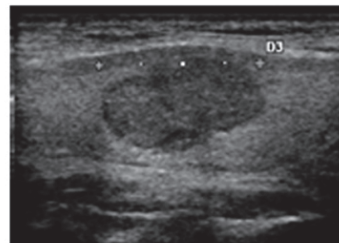


図9 乳腺・甲状腺の腫瘍性病変超音波像

表3 甲状腺結節(腫瘍)超音波診断基準

|      | <主> |               |        |     | <副>        |              |
|------|-----|---------------|--------|-----|------------|--------------|
|      | 形状  | 境界の<br>明瞭性・性状 | 内部エコー  |     | 微細<br>高エコー | 境界部<br>低エコー帯 |
|      |     |               | エコーレベル | 均質性 |            |              |
| 良性所見 | 整   | 明瞭平滑          | 高～低    | 均質  | (-)        | 整            |
| 悪性所見 | 不整  | 不明瞭粗雑         | 低      | 不均質 | 多発         | 不整／無し        |

日本超音波医学会 甲状腺結節(腫瘍)超音波診断基準

表4 乳腺疾患超音波診断のためのガイドライン  
—腫瘍像形成病変について—

超音波所見と良悪性

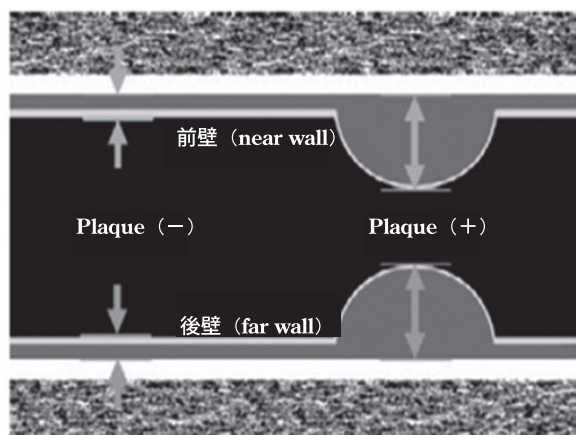
| 超音波所見                    | 良性 ←      | → 悪性       |
|--------------------------|-----------|------------|
| 形状                       | 円・楕円形・分葉形 | 多角形<br>不整形 |
| 境界<br>明瞭性<br>性状          | 明瞭<br>平滑  | 不明瞭<br>粗ざう |
| ハロー                      | なし        | あり         |
| 乳腺境界線の断裂                 | なし        | あり         |
| 内部エコー<br>均質性<br>高エコースポット | 均質<br>粗大  | 不均質<br>微細  |
| 硬さ                       | 軟         | 硬          |
| 縦横比                      | 小         | 大          |
| バスキュラリティ                 | 無～低       | 高          |

組織性状と超音波画像

|       |       | 良性                                 | 悪性                             |
|-------|-------|------------------------------------|--------------------------------|
| 後方エコー | 増強    | 嚢胞、線維腺腫、乳管内乳頭腫、葉状腫瘍                | 充実腺管癌、粘液癌、髓様癌、乳頭癌、悪性リンパ腫、扁平上皮癌 |
|       | 不変    | 線維腺腫、硬化性腺症、脂肪腫                     | 乳頭腺管癌、管状癌                      |
|       | 減弱／欠損 | 陳旧性線維腺腫、濃縮嚢胞、癒痕、硬化性腺症、シリコン肉芽腫、脂肪壊死 | 硬癌、浸潤性小葉癌                      |
| 内部エコー | 無     | 嚢胞                                 | 髓様癌、悪性リンパ腫                     |
|       | 極低    | 硬化性腺症                              | 髓様癌、悪性リンパ腫、硬癌、充実腺管癌            |
|       | 低     | 線維腺腫、乳頭腫                           | 乳頭腺管癌                          |
|       | 中等    | 乳頭腫、線維腺腫                           | 乳頭腺管癌、粘液癌                      |
|       | 高     | 脂肪腫、脂肪織炎                           | 粘液癌                            |

2005 Guidelines for ultrasonic diagnosis of breast diseases regarding the mass image-forming types.





IMTの正常厚は1.0mm以下  
図10 IMTの計測方法

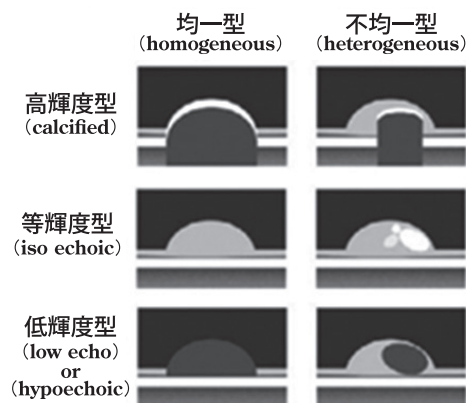


図11 プラークの性状分類

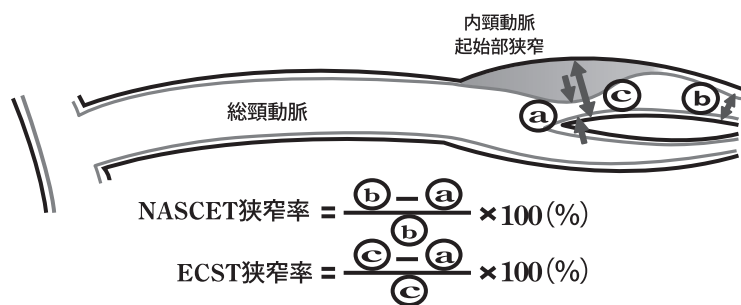


図12 プラーク存在時の狭窄率算出方法

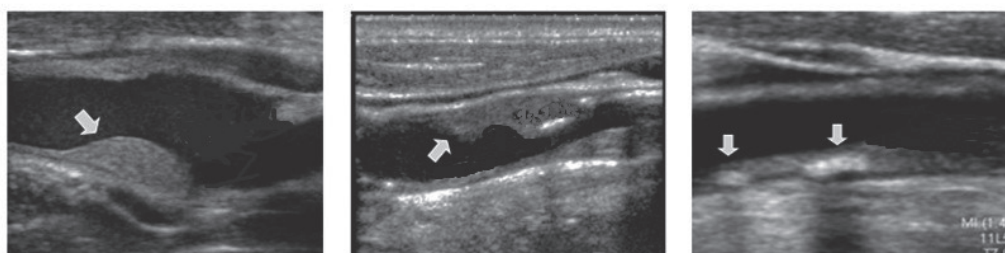


図13 各種プラークの超音波像

察するのは、血管の先天性バリエーション（椎骨動脈の極端な左右差、片側内頸動脈の低形成など）、血管走行の屈曲や蛇行、内中膜複合体（IMC）の厚み（IMT）、血管内異常エコーの有無（血栓や解離像など）、そしてプラークの有無である。

CUSはIMTを0.1mm単位で計測（図10）、詳細なプラーク性状の観察（図11）とその部分の狭窄率算出（図12）、そしてパルスドップラの波形によって描出できない血管内（内頸動脈の頭側内など）の状況も推測可能である。更に総頸動脈の動脈硬化は、冠動脈や中大脳動脈との相関、PAD（末梢動脈疾患）との相関があることもよく知られている。したがって動脈硬化性疾患の

非侵襲的検査としては、極めて有効な手法である（図13）。

## おわりに

超音波検査は本章で記したように、簡便、非侵襲、高機動、高医療経済性などによって広い臨床現場と多くの診療科で実施されている。その反面、他画像検査に比べてその結果が術者の力量と知識に大きく依存するという諸刃の剣である。ここに記した内容は各超音波領域の入口にしか過ぎない。はっきり言えば「肝臓の超音波診断」だけで一冊の専門書として成り立つ。それほど実際は学



術的にも技術的にも広く深いものであることを念頭に置き、日々の診療に役立てて頂ければ幸いです。

### 参考文献

- 1) 日本超音波検査学会（著）．心臓超音波テキスト：医歯薬出版（第2版），2009.
- 2) 日本消化器がん検診学会雑誌 2014; 54: 471-93.

- 3) 日本超音波医学会．甲状腺結節（腫瘤）超音波診断基準．2005 Guidelines for ultrasonic diagnosis of breast diseases regarding the mass image-forming types. <https://www.jsom.or.jp/committee/diagnostic/>
- 4) 頸部血管超音波検査ガイドライン．日本脳神経超音波学会．Neurosonology 2006; 19: 49-69.
- 5) 超音波による頸動脈病変の標準的評価法の公示に際して．日本超音波医学会誌 2009; 36: 501-18.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 発熱

**要旨** 発熱を来す疾患には感染症のほか、悪性腫瘍や膠原病、あるいは薬剤熱、詐病などがあり、病歴聴取や身体診察などによる疾患絞り込みと適切な検査の実施が必要である。敗血症が疑われる場合には、迅速な対応が必要であり、フォーカス検索とともに、2セットの血液培養検査などの微生物検査を行い、その後ただちに抗菌薬の治療を開始する。プロカルシトニンやブレゼプシンが重症度判定や抗菌薬治療の指標として有用な可能性がある。不明熱の診断には、頻度の高い病態を念頭に診断を進めるが、特に高齢者における結核症は注意が必要である。原因不明な場合には経験的治療（抗菌薬、NSAIDs、ステロイド）などを行う場合もある。ステロイドは感染症を増悪させる可能性があり慎重な経過観察が必要である。

**キーワード** 発熱、敗血症（Sepsis）、不明熱

## 発熱とは

発熱とは視床下部の体温調節中枢における体温設定温度が高く設定された結果起きる体温の異常上昇である。口腔内測定による体温の正常上限値は通常37℃と考えられている。体温の日内変動を考慮すれば、99%以上の健康成人においては36.0～37.7℃の範囲内である。一方、早朝時に37.2℃を超えたり、午後あるいは夕方に37.7℃を超える場合は異常上昇と考えられる。口腔内体温に比し直腸温は約0.6℃高く、腋窩温は約0.3℃低い。

## 患者の訴え方

発熱に伴う自覚症状は、無症状から悪寒戦慄を呈する激しいものまで個人差が大きい。乳幼児や高齢者あるいは免疫低下状態では、感染症などの発熱を来す疾患が存在するにもかかわらず、症状を訴えないことがあるので注意を要する。多くみられる全身的な訴えは、倦怠感、頭重感、頭痛、食欲不振、眠気、ほてり感、発汗、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛などである。局所の訴えとして、病巣臓器や病巣部位に一致した腫脹や疼痛などがみられる。

## 発熱の原因

一般外来で診療する発熱性疾患の多くは、かぜ症候群など一過性かつ軽症の感染症であり、大部分は対症療法で治療される。一方で、発熱が重要な病態の徴候であることもあるため、外来診察時は緊急度や重篤度の高い疾患の鑑別をまず行い、適切な診療を行う必要がある。**表1**に発熱の主な原因疾患を挙げる。発熱を主な主訴とする緊急度の高い原因疾患として、まずは感染症が挙げられる。感染症以外の疾患は、発熱以外の徴候を伴う

表1 発熱の主な原因

|                         |
|-------------------------|
| 1. 感染症                  |
| ・細菌、ウイルス、リケッチア、真菌、寄生虫、他 |
| 2. 膠原病、リウマチ性疾患          |
| 3. 悪性腫瘍                 |
| ・大腸癌、肝細胞癌、腎癌、他          |
| 4. 血液疾患                 |
| ・悪性リンパ腫、白血病、骨髄異形性症候群、他  |
| 5. 中枢神経疾患               |
| ・脳出血、頭部外傷、脳腫瘍、他         |
| 6. 心血管疾患                |
| ・血栓性静脈炎、肺塞栓、他           |
| 7. 消化管疾患                |
| ・炎症性腸疾患、肝臓病、他           |
| 8. 内分泌疾患                |
| ・甲状腺機能亢進症、亜急性甲状腺炎、他     |
| 9. 薬物                   |
| ・薬物アレルギー、悪性症候群、他        |
| 10. その他                 |
| ・サルコイドーシス、血腫            |
| 11. 詐病 factitious fever |

ことが多いが、発熱のみが徴候のこともあり、その場合は不明熱（Fever of Unknown Origin: FUO）の原因となり得る。

## 診療の進め

### A. 病歴聴取

発熱は何らかの随伴症状を伴っていることが多いため、注意深く病歴を聴取する（**表2**）。倦怠感や悪寒などの全身症状の他に、局所の疼痛・腫脹や咳・痰、下痢など病巣部位に一致した症状についても丹念に聴取する。

一日あるいは数日におよぶ熱の変動パターン（熱型）

表 2 病歴聴取のポイント

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 経 過                        |
| ・いつから、どの程度の発熱があるのか            |
| ・急激に始まったのか、徐々に起きてきたのか         |
| ・発熱の変動パターン（熱型）についてはどうか        |
| 2. 症 状                        |
| ・倦怠感、悪寒戦慄などの全身症状の程度はどうか       |
| ・咳や痰、下痢、疼痛などの局所症状を伴っているか      |
| 3. 誘 因                        |
| ・既往歴                          |
| ・家族歴                          |
| ・生活歴：海外渡航歴、ペットの飼育歴など          |
| ・周囲にインフルエンザや結核などの感染症患者がいるかどうか |
| ・薬物服用歴                        |

表 3 身体診察のポイント

|  |
|--|
| 1. バイタルサイン                               |
| ・意識状態、血圧、脈拍、呼吸数：全身感染症によるショックの有無や脳出血を鑑別する |
| 2. 全身状態                                  |
| ・体格：悪性腫瘍や慢性炎症性疾患による体重減少の有無を確認する          |
| ・皮膚：黄疸や皮疹などを観察する                         |
| ・表在リンパ節腫大を触診で確認する                        |
| 3. 頭頸部                                   |
| ・頸部硬直を観察する                               |
| ・結膜：貧血や黄疸を観察する                           |
| ・口腔、咽頭：咽頭発赤、扁桃の化膿病巣を観察する                 |
| ・頸部：甲状腺腫や頸部リンパ節の腫大を触診で確認する               |
| 4. 胸 部                                   |
| ・聴打診で心肺疾患を診察する                           |
| 5. 腹 部                                   |
| ・触診で肝脾腫、腹腔内腫瘍、圧痛の有無を確認する                 |
| 6. 四 肢                                   |
| ・関節腫大、筋肉の圧痛を観察する                         |

は、一般的には診断価値は少ないが、マラリアでみられるような一日ないし数日の無熱期の後に短い有熱期を繰り返す間歇熱、あるいは Hodgkin 病でみられるような数日の有熱期の後に 3～10 日の無熱期のパターンが繰り返される Pel-Ebstein 熱など診断に有用な場合もある。

その他、患者の海外渡航、ペット飼育、薬物使用などの生活歴、インフルエンザや結核など周りの環境から感染を受ける機会があったかどうかの社会歴についても聴取する。

## B. 身体診察

身体診察は発熱を惹き起こす原因疾患を診断する上で重要である（表 3）。意識状態、血圧、脈拍、呼吸数、体重の変動など全身の身体所見の他、発疹や黄疸などの皮膚所見、全身の表在リンパ節腫脹の有無などは必須で

ある。また、頸部硬直の有無、胸部聴打診、腹部触診、関節腫脹の有無などの局所身体所見は、病巣部位を特定する上で重要である。

## C. 発熱の検査

病歴と身体診察から、積極的な診断や治療が必要と考えられる原因疾患を疑ったなら、基本的な検査を行い、鑑別診断を進めていく（図 1）。通常は基本的検査に、鑑別診断が必要と考えられる検査を追加して実施することになる。また、悪性腫瘍や膠原病などが疑われる場合には、それらの鑑別のための検査を進めることになる。

感染症を疑った場合には迅速診断検査がしばしば実施されるが、病原体特異的検査において迅速診断として臨床的に有用な検査は一部の例外（HIV、HCV 等）を除き、抗原検査となる。抗体検査は、IgM 検査を除き、主にその感染症の免疫の有無や感染症治療後の病原体診断（ペア血清抗体の上昇）に用いられる。また、病歴や症状あるいは基礎疾患から可能性のある感染症について検査を行う事が基本であり、可能性が極めて低いものについてむやみに検査を行う事はつづまなければならない。

## D. 敗血症（Sepsis）

敗血症は「感染によって惹き起こされた全身性炎症反応症候群（SIRS）」と定義されてきたが、2016 年に新しい定義（Sepsis-3）が発表された<sup>1)</sup>。新たな敗血症の定義は「感染症によって重篤な臓器障害が惹き起こされる状態」とされ、判定基準として、SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアの 2 点以上の急上昇が用いられることになった<sup>2)</sup>。また、ICU 外（ベッドサイドや外来など）において、①意識変容、②呼吸数  $\geq 22$  回/分、③収縮期血圧  $\leq 100$  mmHg の 3 項目で構成される quick SOFA（qSOFA）の 2 項目以上を認めた場合には、敗血症を疑い SOFA スコアの確認などが推奨されている。また、敗血症ショックは、「敗血症に急性循環不全を伴い、細胞障害および代謝異常が重度となる状態」と定義された。敗血症はいかなる微生物によっても惹き起こされるが、菌の存在証明は必ずしも必要ない。一方、血液培養検査によって原因となる細菌や真菌が証明されたものは菌血症（Bacteremia）や真菌血症（Fungemia）と呼ぶ。

敗血症を疑った場合には、予後の改善のために、血液培養 2 セット採取後経験的な抗菌薬投与（Empiric therapy）をできる限り早期に実施する必要がある<sup>1)</sup>。通常は推定起炎菌に対して、広くカバーできる抗菌薬を投与する。抗菌薬投与直前に施行された血液培養検査やその他の細菌検査結果に基づき、最適な治療法に変更する（Definitive therapy）。また、近年血液培養陽性となった検体を用いて、菌の同定と薬剤耐性遺伝子を同時に検出できるマルチプレックス遺伝子関連検査法（Verigene<sup>®</sup> システム）が開発され、体外診断薬として利用可能となっ

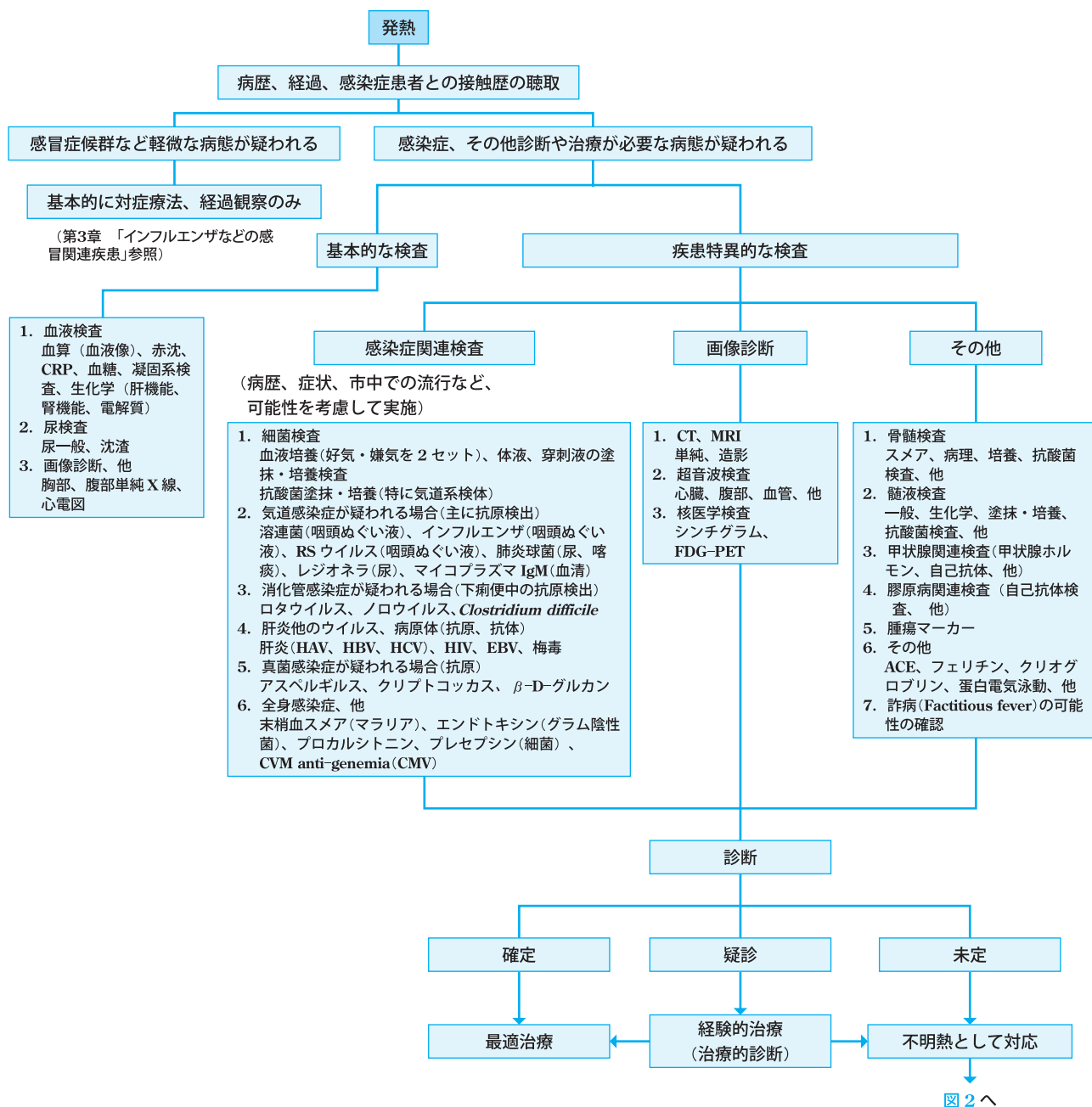


図 1 発熱の検査

表 4 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコア

|   | 0 点          | 1 点          | 2 点               | 3 点                                       | 4 点                                     |
|---|--------------|--------------|-------------------|---|---|
| 呼吸器<br>PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> (mmHg) | ≥ 400        | < 400        | < 300             | < 200<br>+呼吸補助                            | < 100<br>+呼吸補助                          |
| 凝固能<br>血小板数 (× 10 <sup>3</sup> /μL)                           | ≥ 150        | < 150        | < 100             | < 50                                      | < 20                                    |
| 肝臓<br>ビリルビン (mg / dL)   | < 1.2        | 1.2~1.9      | 2.0~5.9           | 6.0~11.9                                  | > 12                                    |
| 循環器<br>MAP  | MAP ≥ 70mmHg | MAP < 70mmHg | DOA < 5<br>or DOB | DOA 5.1~15<br>or Ad ≤ 0.1<br>or NOA ≤ 0.1 | DOA > 15<br>or Ad > 0.1<br>or NOA > 0.1 |
| 中枢神経<br>Glasgow Coma Scale                                    | 15           | 13~14        | 10~12             | 6~9                                       | < 6                                     |
| 腎<br>クレアチニン (mg / dL)<br>尿量 (mL / 日)                          | < 1.2        | 1.2~1.9      | 2.0~3.4           | 3.5~4.9<br>< 500                          | > 5.0<br>< 200                          |

DOA：ドパミン、DOB：ドブタミン、Ad：アドレナリン、NOA：ノルアドレナリン



た。市中感染の菌血症において、迅速な菌の同定と耐性遺伝子の有無の判定により、適切な治療がより迅速に可能となったと報告されている<sup>3)</sup>。この他にも遺伝子検査にて微生物を迅速同定する機器試薬が次々に開発されており、注目が集まっている。

プロカルシトニン<sup>®</sup>は細菌感染症に特異性の高い敗血症マーカーとして使用されている。プロカルシトニン値が感染症の重症度や予後と関連する、あるいは抗菌薬治療

の指標として用いることにより抗菌薬適正使用に有用であるとの報告がある<sup>4)</sup>。同様のマーカーとしてプレセプシンが開発され注目されている<sup>5)</sup>。

不明熱 (FUO: Fever of Unknown Origin)

A. 定義 (表 5)

不明熱とは、「38.3℃以上の発熱が3週間以上続き、病院での1週間以上の入院精査でも診断がつかないもの」として1961年にPetersdorfとBeesonにより定義された。その後の医療技術進歩に伴い、1991年にDurackとStreetにより再定義された。FUOの原因として、30%前後が感染症、15～25%が悪性腫瘍、20%前後が膠原病程度の報告が多いが、最近では、感染症と悪性腫瘍の割合が減少し原因不明が半数近くに達するとの報告がある<sup>6)</sup>。

B. 不明熱の原因<sup>7)</sup> (表 6)

不明熱の最も重要かつ頻度が高い原因疾患は、感染症、悪性腫瘍、膠原病である。次に重要な原因疾患としては、肉芽腫性疾患、炎症性腸疾患、薬剤熱、肺塞栓、詐病、地中海熱などが挙げられる。地中海熱はわが国では比較的稀な、遺伝性の発熱性炎症性疾患である。

感染症では、症状が非特異的かつ微生物検査や画像などで診断が困難な場合に不明熱の原因となりやすい。年齢65歳以下のFUOの原因として感染症は最も頻度が高く、疫学的検索（動物との接触、虫刺され、屋外での活動、旅行、感染患者との接触）が有用である。高齢者の不明熱の原因として我が国においては結核の頻度が高く注意が必要である。

悪性腫瘍では、悪性リンパ腫が原因として最も多く、高齢者ではMDSも頻度が高い。膠原病では、症状が非特異的かつ特異的マーカーにて診断することが困難な場合に不明熱の原因となりやすい。具体的には、ステイル病、リウマチ性多発筋痛症（高齢者）、菊池病（若い女性、リンパ節腫大）、高安大動脈炎などが挙げられる。

C. 不明熱の診断アプローチ

まずは、発熱性疾患の鑑別のための診察および検査を十分に行い、不明熱の定義に当てはまることを確認する。感染症では、血液培養（2セット3日間以上）、可能性のある感染症特異マーカーの他、高齢者では結核感染の診断目的でインターフェロン $\gamma$ 遊離試験（interferon-gamma release assay: IGRA）<sup>8)</sup>、また免疫不全者ではCMV antigenemiaなども実施する。IGRAは、潜在性結核感染の診断目的で開発された検査法であるが、ツベルクリン反応と比べて、特異性が高く（BCG接種後も陽性とならない）、免疫不全者における感度も良好であるとの報告がある。元来、潜在性結核感染症の診断目的で開発された検査法であるが、原発巣不明の活動性結核の

表 5 不明熱 (Fever Unknown Origin: FUO) の定義

|   |
|---|
| 1. 古典的不明熱   |
| ・ 38.3℃以上の発熱が3週間以上持続  |
| ・ 3回の外来あるいは、3日間の入院精査でも原因不明                                  |
| 2. 院内不明熱  |
| ・ 入院時に感染症が存在しない   |
| ・ 入院中に38.3℃以上の発熱が数回出現                                       |
| ・ 2日間の培養検査も含め、3日間での入院精査でも原因不明                               |
| 3. 好中球減少性不明熱  |
| ・ 好中球500/ $\mu$ L未満または一両日中に500/ $\mu$ L未満となる38.3℃以上の発熱が数回出現 |
| ・ 2日間の培養検査も含め、3日間での入院精査でも原因不明                               |
| 4. HIV関連不明熱   |
| ・ HIV陽性   |
| ・ 38.3℃以上の発熱が数回出現   |
| ・ 外来で4週間以上、入院で3日間以上持続                                       |
| ・ 2日間の培養検査も含め、3日間での入院精査でも原因不明                               |

表 6 不明熱の原因

|   |
|---|
| 1. 主要な原因  |
| ・ 感染症   |
| ・ 膿瘍、骨髄炎、感染性心内膜炎、胆道系感染症、尿路感染、結核（特に粟粒結核）、バルトネラ（ネコひっかき病、等）、スピロヘータ（レプトスピラ症、ライム病、等）、リケッチア（ツツガムシ病、日本紅斑熱、等）、クラミジア、ウイルス（EBウイルス、CMVウイルス、デング熱、SFTS）、真菌（クリプトコッカス、ヒストプラズマ）、寄生虫（マラリア、トキソプラズマ、等） |
| ・ 悪性腫瘍  |
| ・ 悪性リンパ腫、白血病（MDS、等）、腎細胞癌、肝細胞癌、心房粘液腫   |
| ・ 膠原病   |
| ・ 全身性エリテマトーデス（SLE）、成人ステイル病、過敏性血管炎、リウマチ性多発筋痛症（側頭動脈炎）、結節性多発動脈炎、混合性結合組織病（MCTD）、亜急性甲状腺炎、高安動脈炎、菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎）   |
| 2. その他の重要な原因  |
| ・ 肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、等）  |
| ・ 炎症性腸疾患  |
| ・ 薬剤熱   |
| ・ 肺塞栓   |
| ・ 詐病  |
| ・ 地中海熱  |

診断にも有用である。院内発症の感染症では、合併症や様々な治療に伴い、フォーカス判定が困難な場合があり、その場合、肺炎、尿路感染、血流感染、術創部感染について十分な検索を行う必要がある（表7）。

不明熱と診断された場合の診断アプローチを図2に示す。まずは薬剤熱の鑑別からはじめ、比較的迅速な診断及び治療が必要となる感染症の鑑別を中心に診断を行う。その他、超音波検査、生検、上下部消化管検査、FDG-PETなどが主な検査となる。旅行歴や曝露歴など稀な感染症の可能性を示唆する既往がなければ、特に心内膜炎（診断前の抗菌薬治療の影響や培養困難菌）と結

核症（粟粒結核など）が重要である。FDG-PETは、不明熱の診断において、感度・特異度ともに良好との報告が数多く出されており、その有用性が期待される<sup>9)</sup>。症状の増悪が見られ、診断がつかない場合には、まず経験的治療として感染症治療を行う。特にIGRA陽性の場合には、抗結核治療の実施も考慮する。反応がない場合などでは、非ステロイド性抗炎症薬やステロイドの投与を試みる場合もある。コルヒチンは地中海熱の鑑別診断に有用である。感染症ではステロイドの投与により増悪するリスクがあり、定期的な検査ワークアップなど慎重な経過観察が必要である。

表7 院内発症の感染症へのアプローチ

|                          |
|--------------------------|
| 1. 肺炎（特に人工呼吸器管理中）        |
| ・胸部X線・CT、喀痰・血液培養         |
| 2. 尿路感染（特に尿道カテーテル留置中）    |
| ・腹部エコー・CT、尿定性・沈渣、尿・血液培養  |
| 3. 血流感染（特に中心静脈カテーテル挿入中）  |
| ・血液培養、カテーテル培養、心エコー、血管エコー |
| 4. 術創部感染（特に人工物使用時）       |
| ・創部分泌液培養、画像診断（CT、MRI等）   |

## 入院か外来かの判断

軽微な発熱では通常外来での診断、治療、経過観察が行われる。臓器障害を伴う発熱、不明熱では通常入院で検査および治療が行われる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

疑われる原因疾患に応じて、膠原病科、血液内科などへコンサルテーションする。病理所見については、報告

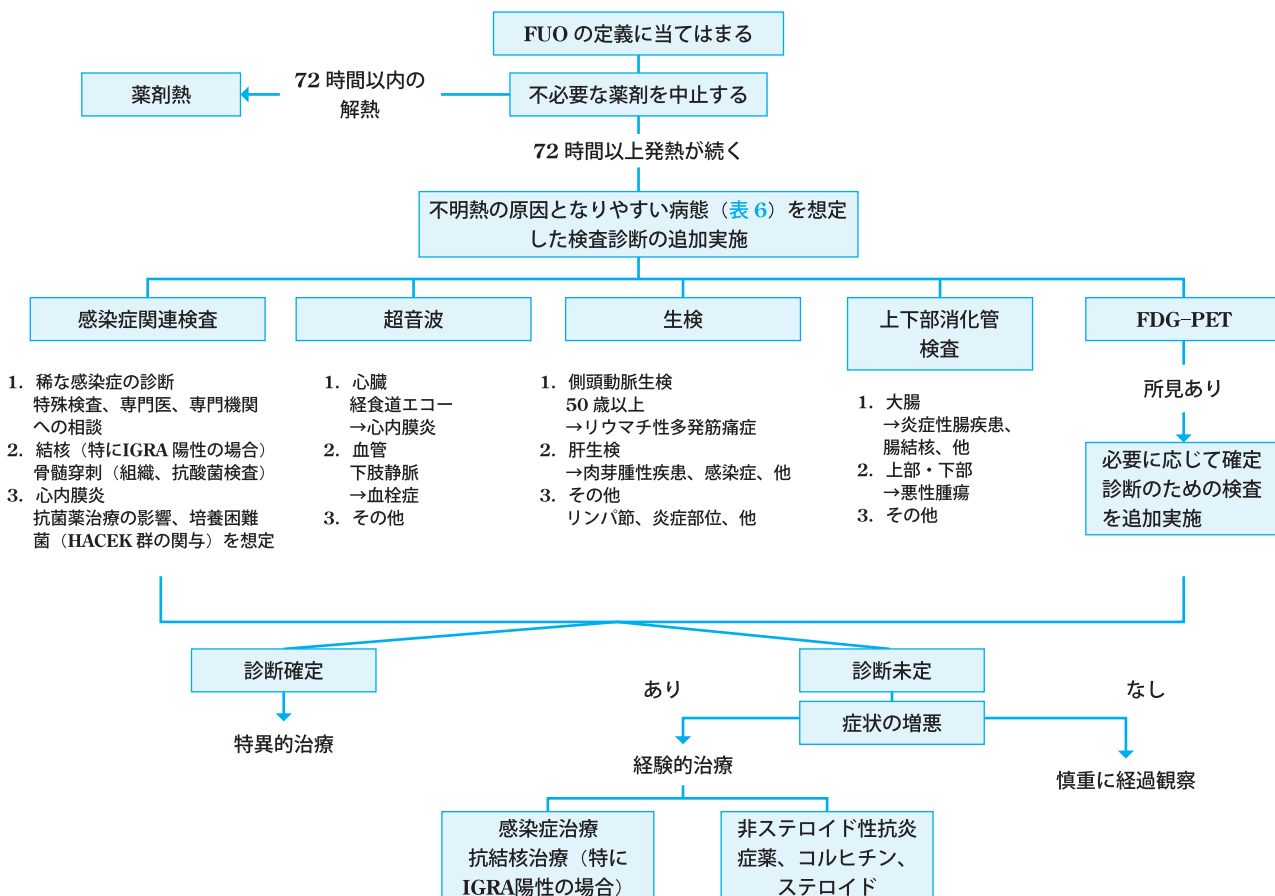


図2 不明熱のアプローチ

表 8 デング熱を疑う所見

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>A. 必須所見</b>                     |
| 突然の発熱 (38 °C 以上)                   |
| <b>B. 随伴所見</b>                     |
| 1. 発疹                              |
| 2. 悪心・嘔吐                           |
| 3. 頭痛・関節痛・筋肉痛                      |
| 4. 血小板減少                           |
| 5. 白血球減少                           |
| 6. ターニケットテスト (駆血帯による圧迫後の点状出血出現) 陽性 |
| 7. 重症化サイン                          |

表 9 SFTS を疑う所見

|   |
|---|
| マダニによる咬傷後の原因不明の発熱、消化管症状、血小板減少、AST・ALT・LD の上昇を認めた場合。 |
|---|

書を読むだけでなく病理医と直接討論する。報告された内容の解釈や特殊染色の必要性などについて討論する。また眼症状をみるための眼科、咽喉頭、中耳・内耳や鼻腔の所見をみるための耳鼻科受診も考慮する。2014 年 8 月東京都内の公園周辺が感染場所として推定されるデング熱症例が報告された。海外のデング熱流行地域から帰国後以外に、ヒトスジシマカの活動時期に発熱と表 8B の 2 つ以上の所見を認めた場合にデング熱を疑う。また、マダニに刺咬された後の発熱には、日本紅斑熱などのリケッチア症の他、SFTS (重症熱性血小板症候群) の可能性を考慮する必要がある (表 9)。ともに、届出が必要な感染症であり、疑われた場合には保健所に連絡し、検査など対応を相談する<sup>10)11)</sup>。

## 経過観察に必要な検査

診断がつけば、それに応じた治療と経過の観察が必要となる。診断のつかない症例では、陽性所見が経過とともに現われないか、一般状態が悪化しないか、慎重に身体診察を繰り返す。得られた所見に応じて診断のための検査を進めていく。一方で、このような診断未定の症例の生命予後は良好であるといわれる<sup>5)</sup>。

## 参考文献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801-10.
- 2) 日本集中治療学会、日本救急医学会。日本版敗血症診療ガイドライン, 2016.
- 3) Hayakawa K, Mezaki K, Kobayakawa M, et al. Impact of rapid identification of positive blood cultures using the Verigene system on antibiotic prescriptions: A prospective study of community-onset bacteremia in a tertiary hospital in Japan. PLoS One 2017; 12 (7): e0181548.
- 4) Sager R, Kutz A, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC Med 2017; 15 (1): 15.
- 5) Wu CC, Lan HM, Han ST, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care 2017; 7 (1): 91.
- 6) Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003; 163: 545-51.
- 7) Southwick F. The Febrile Patients. In: Infectious Diseases A Clinical Short Course. 2nd ed. McGraw-Hill; 2008. p.66-78.
- 8) 日本結核病学会予防委員会。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針。結核 2014; 89: 717-25.
- 9) Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, et al. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. Semin Nucl Med 2018; 48 (2): 100-7.
- 10) 厚生労働省 (国立感染症研究所)。蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第 4 版)。2016 年 12 月。
- 11) 国立国際医療研究センター・国際感染症センター。重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き (第 4 版)。2016 年 8 月。

# 浮腫

**要旨** 浮腫は局所性と全身性に大別される。全身性浮腫の原因として心不全、肝機能低下、腎機能低下、甲状腺機能低下などがあり、局所性にはリンパ管性、深部静脈血栓、などがある。医療面接では、浮腫の時間的経過、既往歴、食塩摂取量、服薬中の薬物、尿量の推移、体重の変動、痛みなど自覚症状の推移などを聴く。身体診察では、局所性か全身性か、圧痕性浮腫（pitting edema）か非圧痕性浮腫（non-pitting edema）かを見極めることがその後の検査計画立案に結びつく。特定の情報に乏しい場合は、疾患頻度を考え、まず尿検査を行い、尿蛋白あるいは尿潜血が陽性であれば腎疾患を考え検査を進める。

尿蛋白、尿潜血が陰性（～軽度陽性）であれば、肝機能低下や心不全などほかの要因を考える。確定診断は、ネフローゼ症候群は高度蛋白尿と低蛋白血症、腎不全は血清 UN、Cr の上昇、肝硬変は血清アルブミン、肝機能異常と画像検査、心不全は心エコー・ドプラ法ならびに BNP・NTproBNP、甲状腺機能低下は甲状腺ホルモン低下にて行う。急速に発症した浮腫は入院の上、基礎疾患の診断と治療を行う必要がある。

**キーワード** 局所性浮腫、全身性浮腫、ネフローゼ症候群、肝硬変、心不全、甲状腺機能低下

## 外来で浮腫を認めたとき

浮腫の鑑別はその原因を考え行う。すなわち、静水圧と膠質浸透圧のバランス、血管透過性およびリンパ還流の異常を鑑別する。細胞外液が組織間隙に異常に貯留した状態で、静水圧が膠質浸透圧を上回る（低アルブミン血症、体液量過剰など）、血管透過性の亢進（アレルギー、炎症など）、リンパ還流の障害により発症する。貯留する細胞外液は主として水であるが、原因により蛋白含量が変化する。浮腫の部位により局所性浮腫と全身性浮腫に大別されるが、外来では重力の影響で下肢に強く認められる。鑑別のための検査計画をフローチャート（図 1、図 2）に示す<sup>1)</sup>。

### A. 臨床症状

浮腫特異的な自覚症状は乏しく多くは原因疾患によるものである。まぶたが重い、手足がだるく、はれぼったい、物が握りにくい、靴がはけないなどの訴えがある。他覚的には、眼瞼・四肢の腫脹や急激な体重増加がみられる。全身性浮腫となりうる病態でも、病初期は組織が疎で組織圧の低い部位や静水圧のかかりやすい部位（下腿、足背など）に限局性に出現する。

急性発症、痛みを伴うもの（特に片側下肢の浮腫）は深部静脈血栓、感染や血管浮腫を示唆し、緊急性がある。

### B. 医療面接のポイント

腎疾患、肝疾患、心疾患、内分泌疾患、感染症、易感染性の既往を聴取する。女性では妊娠、月経周期との関連も重要なポイントである。また、手術歴、放射線治療の有無を確認する。さらに、薬物や食物に対するアレルギー歴、飲酒歴も重要である。現病歴聴取のポイントは、食塩摂取量、飲水量、服薬中の薬物、尿量（日中、夜間）、

体重の変動（日内較差、健康時との比較）、自覚症状の推移などである。

### C. 身体診察のポイント

表 1 に発生機序による浮腫の分類を示す。

浮腫の部位、特に左右差、熱感、紅疹、圧痛の有無をまず診る。深部静脈血栓の診断における Homan's 兆候、把握痛といった所見の感度特異度は高くなく、いくつかの所見を組み合わせた Wells の点数法が有用である。肝機能低下の所見として皮膚黄疸、くも状血管腫、紫斑、腹水、肝脾腫大に注意する。心不全の所見としては肺野の雑音、内頸静脈の怒張、圧、心雑音、特に III 音を観察する。III 音の駆出率 < 0.5 の検出に対する陽性尤度比 3.4、陰性尤度比は 0.7 と報告されている。肝腫大は心不全でも認められる。また、腎臓の腫大、腹部腫瘤も診察する。特に pitting edema の場合、頸静脈の怒張（中心静脈圧 > 8 cmH<sub>2</sub>O）があれば心疾患や肺高血圧が浮腫の原因の少なくとも一部であると診断できる。一方頸静脈の怒張がなければ肝疾患、腎疾患、静脈弁の異常、薬物が考えられる。

## 診断の進め方

### A. 浮腫の基本的検査

全身性浮腫の原因として、腎疾患（ネフローゼ症候群、腎不全、急性糸球体腎炎）、肝硬変および心不全の頻度が高い。医療面接と身体診察で基礎疾患の見当をつけ、診断に必要な検査を行う。基礎疾患の見当がつかないときは、まず尿検査を行い、蛋白尿、血尿、沈渣所見（糸球体型赤血球、円柱）の有無を確認する。尿蛋白、血尿、沈渣が陽性であれば腎疾患を考え、検査を進める。蛋白



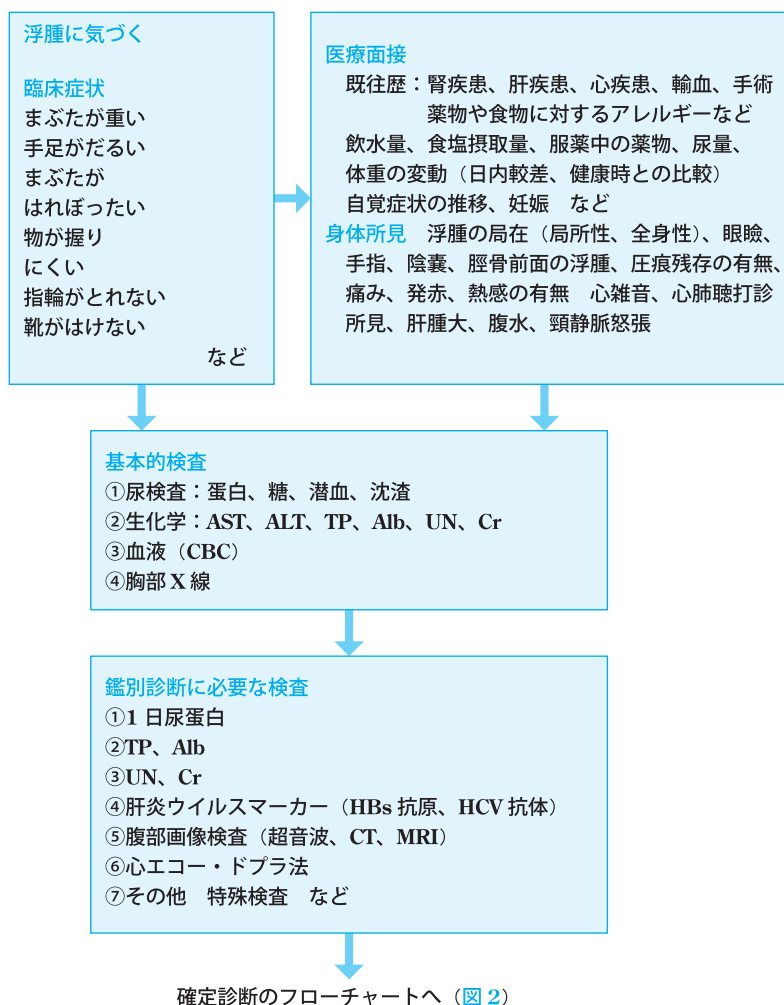


図1 浮腫の場合の検査のフローチャート

表1 発生機序による浮腫の分類

|   |
|---|
| <b>1. 血管内膠質浸透圧の低下</b>   |
| 1) 腎、消化管から蛋白漏出<br>ネフローゼ症候群、蛋白漏出性腸症  |
| 2) 肝における蛋白合成低下肝硬変   |
| 3) 蛋白質の摂取不十分  |
| <b>2. 血管内静水圧の上昇</b>   |
| 1) 循環血漿量の増加<br>腎不全、急性糸球体腎炎、心不全、薬物（NSAID、エストロゲン、ADH、甘草、経口避妊薬、 $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬）、妊娠 |
| 2) 静脈還流の障害<br>肝硬変、肝静脈閉塞、心不全、静脈血栓、外傷、腫瘍、高度肥満   |
| <b>3. 間質液膠質浸透圧の上昇</b>   |
| 1) 血管透過性の亢進<br>炎症、外傷、熱傷、アレルギー、血管神経性浮腫（Quincke浮腫）                                    |
| 2) リンパ流の障害<br>癌のリンパ節転移、悪性リンパ腫、手術、外傷   |
| 3) 間質にムコポリサッカライドの沈着<br>甲状腺機能低下症（粘液水腫）   |

尿がない場合は CBC、AST、ALT、TP、UN、Cr 測定、胸部 X 線撮影を速やかに行い鑑別診断や合併症検索の手掛かりとする。BNP、d-dimer はそれぞれ心不全、血栓症の診断に有用である。

#### B. 浮腫の確定診断の進め方

図1、2に示すように病歴と身体所見から基礎疾患の鑑別に必要な検査を行う<sup>1)</sup>。

1) ネフローゼ症候群<sup>2)</sup>：高度の蛋白尿や尿沈渣で卵円形脂肪体があれば、本症を疑う。確定診断は、高度蛋白尿の持続（1日尿蛋白量：成人：3.5 g 以上、小児：3.5 g 以上か 0.1 g/kg/日以上、または早朝尿で 300 mg/dL 以上）と低蛋白血症（血清 Alb：幼児～成人：3.0 g/dL 以下、乳児：2.5 g/dL 以下。血清 TP：幼児～成人：6.0 g/dL 以下、乳児：5.5 g/dL 以下でも代用できる）でなされる。病型決定のために血清免疫グロブリン・補体測定、尿蛋白選択性（（尿中 IgG/血清 IgG）/（尿中 Tf/血清 Tf））の検査を行う。さらに、可能であれば腎生検を行い組織像に応じた治療を行う。

2) 腎不全<sup>3)</sup>：血清 UN、Cr の急速な上昇を確認する

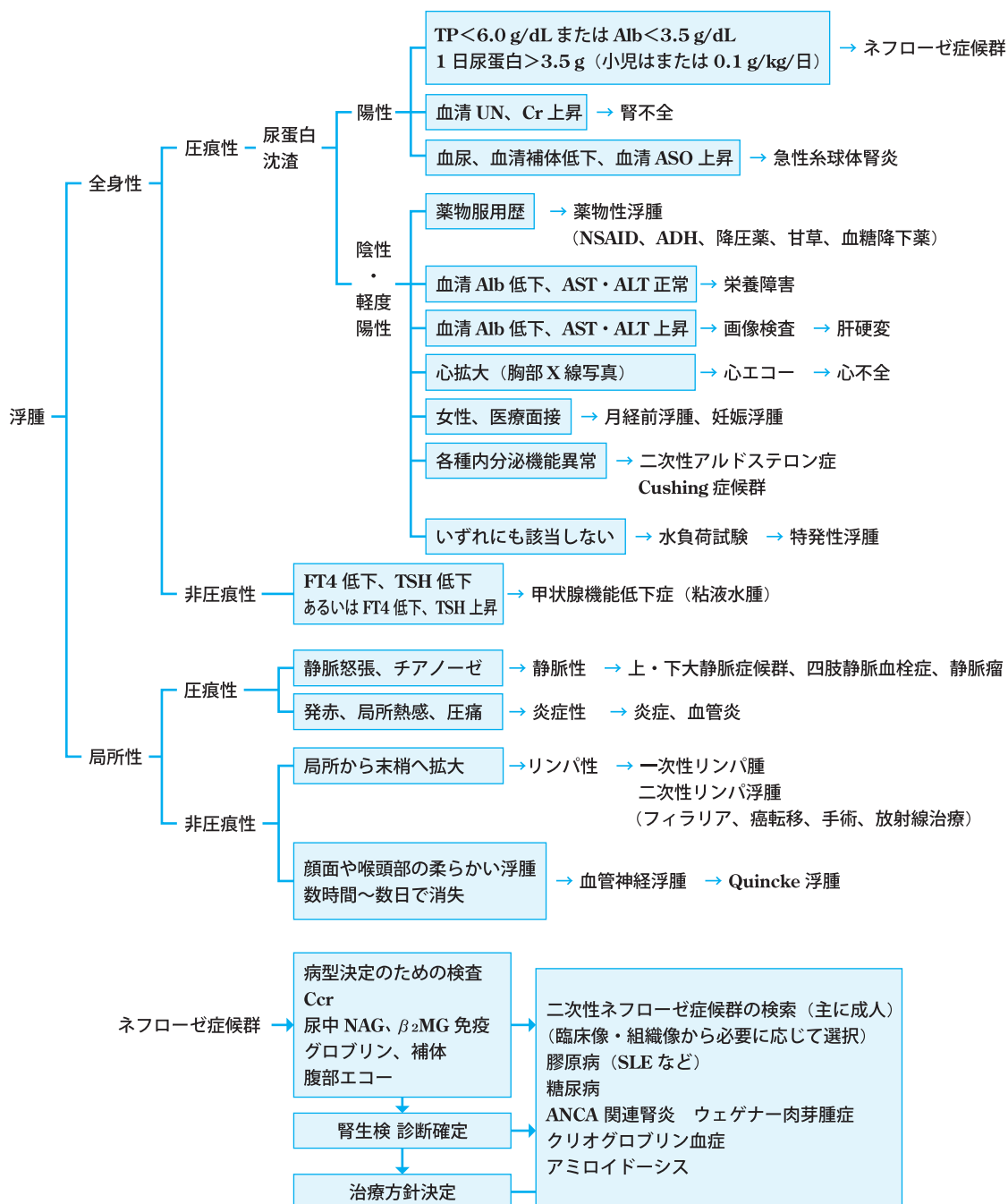


図 2 浮腫の確定診断の進め方

ことで、急性腎不全と診断される。手術、薬物（抗癌剤、抗生物質）投与、造影検査などに関連して発症することが多いので、このような医療行為を行うときは腎機能を頻回にチェックし早期発見に努める。慢性腎不全は何らかの腎疾患が慢性的に進行し、血清 UN、Cr が不可逆的に上昇した状態である。基礎疾患は、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、嚢胞腎の順に多い。確定診断は血清 UN、Cr の上昇による。筋肉量の少ない女性や老年者では血清 Cr が上昇しにくいので、シスタチン C で代用できる。また、全身状態の評価のために、CBC、血液生化学に加え、重炭酸濃度も必要である。

3) 肝硬変<sup>4) 5)</sup>：肝機能障害がある場合は肝炎ウイルスマーカー（HBs 抗原、HCV 抗体）を確認し、それぞれ B 型肝炎、C 型肝炎の診断を行う。肝硬変への進行は血小板数 10 万以下、AST/ALT 比の逆転（1 以上）、血清蛋白・アルブミンの減少、γ-GT 高値、総コレステロールやコリンエステラーゼの減少、ICG 15 分停滞率 25% 以上、さらには線維化マーカーの IV 型コラーゲンの高値、特に血清ヒアルロン酸の著明な上昇などが診断のよい指標となる。あわせて腹部画像検査（超音波、CT、MRI）を行う。肝のびまん性結節性病変に加え、門脈圧亢進所見（脾腫大、門脈側副血行路など）ならびに MRI によ

る再生結節の出現で診断できる。必要に応じ肝生検を行う。

4) 心不全<sup>6)7)</sup>:浮腫とともに呼吸困難、易疲労感を訴え、不整脈や心雑音があれば心不全を疑い、胸部 X 線撮影と心電図記録を行う。胸部 X 線写真では心陰影拡大、肺うっ血、胸水がみられ、心電図では急性心筋梗塞、左室肥大、伝導障害、不整脈を検出する。明らかな心不全所見が得られないときは BNP あるいは NT-ProBNP を測定する。確定診断は心エコー・ドプラ法で心拡張能の低下、心筋収縮能の低下を証明する。全身状態の評価のために、CBC、血液生化学、動脈血ガス分析も必要である。基礎疾患が心筋障害主体のときは冠動脈造影、負荷心電図、心筋シンチグラム、CT、MRI などで診断できる。心不全の診断に用いる検体検査を表 2 に示した。

5) 深部静脈血栓症: 表 3 の Wells の点数法<sup>8)</sup> と D-dimer<sup>9)</sup> でさらに加圧エコーが必要か検討する。たとえば点数法で 3 点以上の場合 D-dimer の値が正常であっても加圧エコー検査が有用であるが、点数が 0 点以下で D-dimer が正常であればそれ以上の精査は必要ない。

6) リンパ管浮腫<sup>10)</sup>: リンパ管造影は侵襲が大きくリンパ管の閉塞や炎症などの合併症もあるため現在はほぼ行われていない。

現在国際リンパ学会でも推奨されている画像診断はリンパ管シンチグラフィである。手背や足背に 99 mTc 標識スズコロイド等の放射性医薬品を皮下注射し、リンパ管の走行や発達・閉塞の状態を確認できる。腹腔内から胸管・静脈角に流入するまでの状態を確認できることが利点だが、患肢局所での細かい画像が得られにくいことが欠点である。

今後有望な検査に ICG を使用した蛍光リンパ管造影があげられる。本法は術後のリンパ管浮腫発症の予測にも有用とされているが現時点ではリンパ管浮腫に対しては保険収載されていない。現状では確定診断には至らないが、超音波検査が汎用されている。低アルブミン性の浮腫や静脈血栓症急性期の腫脹では、筋膜下・筋肉間にも水分層が確認できることが多いが、リンパ浮腫では筋

表 2 検体検査<sup>6)7)</sup>

|  |
|--|
| 1. スクリーニング検査に位置づけられるもの   |
| 最小限の検査; 末梢血液算定検査、生化学検査(肝・腎機能、電解質)、尿一般検査  |
| 冠危険因子や合併症・誘因の評価目的で追加される検査; 耐糖能、血清脂質、尿酸、甲状腺ホルモン(FT4、TSH)、炎症反応、凝固系検査の一部(PT、FDP、D-dimer など)                                     |
| 2. 精密検査に位置づけられるもの  |
| 基礎疾患の診断; 心筋逸脱酵素およびマーカー(CK、CK-MB、AST、LD(LD1)、ミオグロビン、ミオシン軽鎖、トロポニンなど)、BNP、NT-ProBNP、サイトカイン(高感度 CRP)、甲状腺以外の内分泌検査、免疫系検査、凝固線溶系検査など |
| 重症度、予後評価; 動脈血液ガス分析、神経体液性因子(ノルアドレナリン、トロポニン、BNP、NTproBNP など)、遺伝子検査など   |

膜下に水分層を確認することは少ない。

7) 特発性浮腫: 血管透過性の亢進が原因といわれている。基礎疾患がなく、夕方に増悪する原因不明の浮腫で、中年女性に多く、ときに月経周期と関連するので病歴聴取が重要である。除外診断による。立位で利尿が極端に悪化するため、夕方になると体重が 1.5 ~ 2 kg 増加する。

8) 薬剤性浮腫: 甘草含有薬(小柴胡湯、強力ミノファゲン C) やステロイド、エストロゲン作用薬はアルドステロン様作用があり、Na を貯留させる。ヒドララジンなどの血管拡張薬や Ca 拮抗薬は血管透過性を亢進させ浮腫を来す。そのほか NSAID など多くの薬物が浮腫の原因になるので、疑わしい薬物を服用しているときは中止して浮腫の消退を確認する。

9) 遺伝性血管性浮腫(HAE)<sup>11)</sup>: C1 インヒビターの先天的欠損により発作性の浮腫を生じる。C1 インヒビターは補体 C1 のプロテアーゼ活性を阻害して補体の異常な活性化を抑制するほかに、キニン・カリクレイン系、凝固・線溶系の活性化を抑制する作用もあわせ持っている。欠損症ではブラジキニン産生が亢進し血管透過性が亢進することによって浮腫が生じる。また補体活性化の結果生じた C3a、C5a などのアナフィラトキシンも浮腫の病態に一部かかわると考えられる。皮下、腸管、喉頭に浮腫を生じ、腸管浮腫は腹痛、吐き気、嘔吐、下痢を惹き起こす。発作は精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発される。発症は 10 ~ 20 歳代が多いが、あらゆる年齢で発症しうる。病型は下記のように分類されるが、C1 インヒビター蛋白量は保険適応となっておらず、活性のみ測定可能である。

① I 型(HAE 全体の 85%) 常染色体優性遺伝

C1 インヒビター蛋白量低値、C1 インヒビター活性低値

② II 型(HAE 全体の 15%) 常染色体優性遺伝

表 3 深部静脈血栓症の Wells の点数法

| 臨床所見                                     | 点 数 |
|--|-----|
| 危険因子                                     |     |
| 活発に増殖中の癌                                 | 1   |
| 両下肢の麻痺、不全麻痺、最近のギプス固定                     | 1   |
| 最近三日以上の臥床あるいは過去 4 週間以内の大手術               | 1   |
| 兆候                                       |     |
| 深部静脈の走行に沿った限局性の圧痛                        | 1   |
| 片側下肢の全体的腫脹                               | 1   |
| 非対称的なふくらはぎの腫脹(脛骨粗面より 10cm 下で 3cm 以上の左右差) | 1   |
| 非対称性の pitting edema                      | 1   |
| 表在側副静脈(静脈瘤なし)                            | 1   |
| 別の疾患の診断                                  |     |
| 深部静脈血栓症以外の疾患が疑われる                        | - 2 |

C1 インヒビター蛋白量正常または上昇、C1 インヒビター活性低値

③ III 型（本邦では報告なし）エストロゲン依存性ほとんど女性に発症、病態の詳細は不明であるが、一部には凝固第 XII 因子の変異を認める。

C1 インヒビター蛋白量正常、C1 インヒビター活性正常

## 入院か外来かの判断

浮腫は基礎疾患を発見する手掛かりに過ぎない。急速に発症した浮腫は入院精査を原則とする。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

臨床症状、医療面接、基本的検査の結果から腎疾患、肝硬変、心不全などの鑑別を行い、各専門医か基幹病院にコンサルテーションする。

## 入院中経過観察に必要な検査

1) ネフローゼ症候群：検尿を週 1、2 回、1 日尿蛋白量を連日検査する。また、血液生化学（TP、Alb、UN、Cr、Na、K、Cl、Ca、P）および eGFR を週 1～2 回、免疫グロブリンを月 1 回測定する。適宜、尿中 NAG や  $\beta_2$ MG を測定する。急性腎不全を伴う場合は NGAL、L-FABP が早期診断に有用であり、治療マーカーとしての有用性は確立されておらず、治療に際しては FENa をモニターし循環血液量を保つ。

2) 腎不全：急性腎不全は連日、慢性腎不全は週に 1 回、血液生化学（UN、Cr、Na、K、Cl、Ca、P）および 1 日尿蛋白量・電解質を測定する。適宜、動脈血液ガス分析あるいは静脈血による重炭酸濃度測定も必要である。

3) 肝硬変：入院時にはウイルス性肝炎の活動性の有無、肝性脳症の発見のために、CBC、血液生化学検査（AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、T-Bil、D-Bil）のほかに、アンモニアを測定する。また、肝臓の発見のために AFP、PIVKA-II ならびに腹部画像検査（エコー、CT）を、食道静脈瘤の評価のために上部消化管内視鏡検査を行う。以降は、週に 1 回 CBC および血液生化学検査を行う。

4) 心不全：急性心不全では、連日胸部 X 線撮影を行う。Swan-Ganz カテーテルによる血行動態の評価、末梢静脈圧をモニターする。また、週に 2、3 回心エコー・ドプラ法で重症度の推移を把握する。症状が改善してくれば、検査の頻度は週 1 回から 2 週に 1 回と少なくなる。また、病勢に応じて適宜、BNP・NTproBNP 測定や動脈血ガス分析を行い、重症度や予後判定に役立てる。

## 治療による副作用のチェックのための検査

フロセミドなどのループ系利尿薬が浮腫に対症的に用いられる。副作用として低 Na・K 血症が問題になるので、検査時には必ず血清 Na、K を含める。

## 外来経過観察に必要な検査

1) ネフローゼ症候群：治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月に行う。1 カ月から 2 カ月に 1 回、早朝尿蛋白を定性または定量し、浮腫や蛋白尿の増悪があれば血液生化学検査を行う。

2) 慢性腎不全：1、2 カ月に 1 回、CBC と血液生化学検査を行う。静脈血による重炭酸の測定も予後判定に有用である。腎機能が低下するに従い検査の頻度を増し、浮腫が増強したときは胸部 X 線撮影や動脈血ガス分析あるいは静脈血による重炭酸測定も行う。

3) 肝硬変：月に 1 回、CBC と肝機能、肝合成能検査のほかヒアルロン酸、IV 型コラーゲンあるいはアンモニアを測定する。腹部エコーや AFP、PIVKA-II による肝がんのスクリーニングの有用性のエビデンスは確立していないが、ウイルス肝炎など高リスク患者では半年に 1 回腹部 dynamic CT と併せて行うことで早期発見が期待できる。B 型肝炎では HBV DNA が予後予測に有用である。

4) 心不全：心血管イベントのリスクファクターである糖尿病、高脂血症、高血圧、CKD に関連する検査はその重症度に応じて 2 カ月毎から半年ごとに行う。心電図、胸部 X 線撮影ならびに心機能の評価としての BNP・NTproBNP を用い、心エコーによる評価は半年ごとから年 1 回行う。

## 参考文献

- 1) 成田一衛、下条文武：浮腫．下条文武、内山 聖、富野康日己（編集）．専門医のための腎臓病学．東京：医学書院；2002．p.66～72．
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班：ネフローゼ症候群診療指針．日本腎臓学会誌 2011；53：78-122．
- 3) 島田久基、下条文武：慢性腎不全．日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会、診断群別臨床検査のガイドライン 2003～医療の標準化に向けて～．東京：宇宙堂八木書店；2003．p.140～2．
- 4) 日本肝臓学会：慢性肝炎診療のためのガイドライン．平成 19 年．
- 5) 日本肝臓学会：肝臓診療ガイドライン 2005．
- 6) 日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン．2010



JSLM 2018

年改訂版 .

7) 日本循環器学会：急性心不全治療ガイドライン . 2011  
年改訂版 .

8) Wells PS, Hirsh I, Anderson DR, et al. A simple clinical  
model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined  
with impedance plethysmography: Potential for an  
improvement in the diagnostic process. J Intern Med 1998;  
243: 15-23.

9) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation

of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein  
thrombosis. N Engl J Med 2003; 349: 1227-35.

10) 小川佳宏 . リンパ浮腫の診断 . J Jpn Coll Angiol  
2010; 50: 705-10.

11) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン (2015/04  
現在) . [http://square.umin.ac.jp/compl/HAEHAEGuideline  
2014.html](http://square.umin.ac.jp/compl/HAEHAEGuideline2014.html)

12) McGee S. Evidence-Based Physical Diagnosis 4e.  
Elsevier, 2017.

# 体重減少

**要 旨** 体重減少は、一般的に6ヵ月間に通常の体重から5%以上の体重減少を認めた場合と定義される。また、体重減少が継続的である場合、その病的意義が高い。体重減少は非特異的な臨床症状であり、さまざまな病態により惹き起こされる。自分の意志による意図した体重減少と意図しない体重減少（説明不能な体重減少）に分類される。臨床上問題となるのが意図しない体重減少である。そして、意図しない体重減少は食欲低下の有無でさらに分類する。食欲低下の無い体重減少を生じる疾患は、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、糖尿病、吸収不良症候群などである。食欲低下を伴う体重減少を生じる疾患としては、アジソン病などの内分泌疾患、消化器疾患、悪性疾患、HIVなどの感染症、進行した心不全、呼吸不全、腎不全、神経疾患、精神疾患、薬剤性などが挙げられる。詳細な医療面接、身体診察を行い、異常所見を認めた場合には、その疑われる疾患の確定診断のための検査を施行し、原因が特定できなかった場合、基本的臨床検査を行うことが重要である。しかし、さまざまな診察・検査を行っても診断が確定しないケースが5～36%存在する。また、医学的問題以外に、経済的・社会的問題も体重減少の原因となることを念頭に置く必要がある。体重減少の原因が発見されれば、その疾患に応じてその後の診療計画を立てる。原因検索を進めても体重減少の原因が不明の場合は、体重減少の進行度によるが1～6ヵ月後に再評価することが重要である。

**キーワード** 悪性腫瘍、医療面接、基本的検査、食欲低下、体重減少

## 体重減少とは

体重減少は、一般的に6ヵ月間に通常の体重から5%以上の体重減少を認めた場合と定義される。Body Mass Index (BMI) 25 kg/m<sup>2</sup>未満の非肥満者に、10%以上の意図しない体重減少を認めた場合は、体重減少の原因や、体重減少に伴う続発症の解明を急がなければならない<sup>1)</sup>。20%以上の体重減少では、重篤な蛋白・エネルギー欠乏、栄養障害、多臓器障害を合併しているケースが多いため、注意深く、かつ迅速に診療にあたる必要がある<sup>1)</sup>。このような体重減少の程度に加え、体重減少が継続的であれば医学的問題があると考えべきである。実際、体重減少と死亡率の増加との関連が報告されており、高齢者における体重減少が、死亡率の相対危険度を約2倍増加させることが疫学調査で明らかになっている<sup>2)</sup>。一方、肥満者にみられる意図的体重減少は問題のないケースが多い。しかし、過体重のないケースで意図的体重減少を認めた場合は、神経性食欲不振症などの精神疾患の徴候である可能性が高く注意を要する。また、体重は加齢とともに変化する。40～50歳代でピークを示し、その後10年当たり1～2kgずつ減少する。したがって、高齢者においては、生理的な体重減少と病的な体重減少と鑑別を要する<sup>2)</sup>。

体重減少は非特異的な臨床症状であり、さまざまな病態により惹き起こされる。そのため、原因解明のためには、十分に整理して鑑別する必要がある。まず、体重減

少は自分の意志による意図した体重減少と意図しない体重減少に分類される。意図した体重減少としては、極端な食事・運動による体重減少、マジンドールなどの抗肥満薬を用いた治療によるものや、不正薬物や医師が処方したものでない物質（利尿作用のあるハーブやカフェイン、ガルシニアなど）による体重減少などが考えられる。また、糖尿病患者における適正な食事・運動療法や、体重減少効果を有するGLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）受容体作動薬やSGLT2（ナトリウム・グルコース共役輸送体2）阻害薬などの使用による体重減少も意図した体重減少に分類される。

臨床上問題となるのが意図しない体重減少である。この意図しない体重減少は、説明不能な体重減少とも言い換えられる。そして、意図しない体重減少は食欲低下の有無でさらに分類すると分かりやすい。食欲の亢進、もしくは食欲が変わらずに体重減少を示す病態としては、エネルギー消費が亢進している甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、尿中に糖としてエネルギーを喪失してしまう糖尿病、経口で栄養を摂取してもうまく消化・吸収できない吸収不良症候群、また、精神・神経的な問題により、食事摂取が不安定になったり過活動となりエネルギー消費が亢進するような病態が考えられる。

食欲低下を伴う体重減少を生じる疾患としては、アジソン病などの内分泌疾患、消化器疾患、悪性疾患、HIVなどの感染症、進行した心不全、呼吸不全、腎不全、筋・神経疾患、精神疾患、薬剤性などが挙げられる。また、

超高齢社会となった日本において体重減少の原因として、サルコペニア、フレイルは把握しておくべき病態である。サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版（日本サルコペニア・フレイル学会、日本老年医学会、国立長寿医療研究センター作成）によると、サルコペニアは高齢期にみられる骨格筋量の低下と筋力もしくは身体機能の低下により定義される。そして、フレイルとは、加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態と理解される<sup>3)~5)</sup>。

また、これらの医学的問題以外に、経済的な問題や社会的な問題も体重減少の原因となることを念頭に置く必要がある。

初診時に、さまざまな検査を行って原因検索を行っても診断が確定しないケースが 5 ~ 36% であると報告されている<sup>6)</sup>。しかし、その後の経過で約 20% の症例に悪性腫瘍が発見されており<sup>7)</sup>、注意深い経過観察が必要である。

体重減少の診断において、全ての患者に通用する単一の診断的アプローチ法は存在しない。医療面接により聴取した病歴や身体所見をもとに各々の検査・治療計画を立案することが重要である。また、継続的に診察し初診時には発現していなかった兆候や、体重減少の悪化・継続に伴う続発症を見逃さず対処することが重要である。

## 外来で疑ったとき

体重減少患者の医療面接から始まる、身体診察、基本的臨床検査、鑑別診断までの流れを図 1 に示す。

### A. 医療面接のポイント

体重減少の程度を患者に判定させることは、多くの場合不正確である。体重減少を呈した患者を対象にした前向き研究で、正しい体重減少を申告した人は対象者全体の約 50% に過ぎないことが明らかになっている<sup>6)</sup>。したがって、診療録などの過去の医療情報から以前の体重に関する記録を得ることが重要である。もし、それが無理であれば家族から体重に関する情報を聴取する。また、患者自身からの聴取でも、ズボンや衣服がゆるくなった

という情報は客観性が高い。患者が体重減少を自覚していなかったり、訴えないケースもあるため表 1 のような訴えがある場合は、医療者側が体重減少の有無を確認すべきである。

どの位の期間でどの位の体重が減少したのか、体重減少のパターン、過去の体重の推移、体重減少が進行性なのか、安定しているのか、などを聴取する。また、長い間、体重が安定していた人における体重減少や、進行性の体重減少を認めた場合は迅速に対処する必要がある。また、減量の意図の有無、食欲の変化、食事エネルギーの摂取状況、身体活動について聴取することも忘れてはならない。

甲状腺機能亢進症で見られる動悸・発汗過多の有無、糖尿病における口渴、多飲、多尿などの症状、糖尿病の家族歴、治療の有無および治療内容などの聴取も鑑別診断の際に有用な情報となる。また、歯や口腔内の状態、嚥下障害の有無も問診にて明らかにする。食道癌では流動物より、むしろ固形物が胸につかえる感を訴えるが、食道アカラシアでは固形物・流動物ともに嚥下しにくいと訴える。食欲不振以外の消化器症状（早期満腹感、嘔吐、腹痛、下痢など）も聴取する。飲酒、喫煙、漢方薬

表 1 体重減少を疑うべき患者の訴え

|   |
|---|
| 微熱が続く<br>食事がおいしくない<br>だるい<br>体がきつい<br>顔色が良くないと言われる<br>動悸がする<br>調子が悪い<br>汗をよくかく<br>のどが渇く<br>トイレに近い（頻尿、便の回数が多い）<br>いつも着ていた服が緩くなった<br>ズボン、スカートのベルトの位置が変わった |
|---|

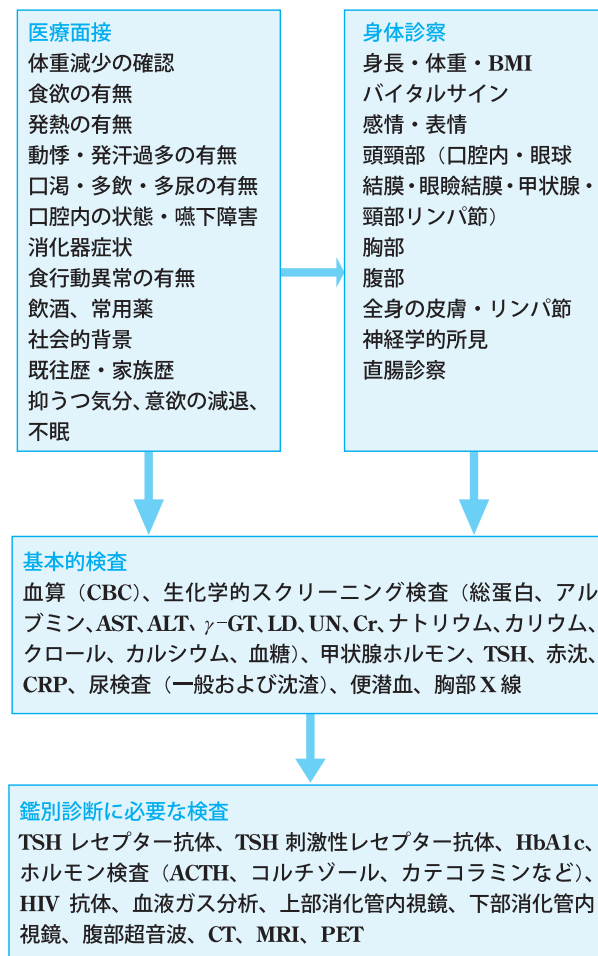


図 1 体重減少患者の検査のフローチャート

や健康食品を含めた常用薬も確認する。内服薬は味覚の変化や様々な消化器症状を起こし体重減少の原因となることがある。社会経済的背景も重要であり、経済的困窮や社会的孤立は体重減少の原因となりうる。HIV 感染の危険性や発熱などの感染症を疑わせる症状がないかを確認する。抑うつ気分や意欲の喪失、不眠の有無を聴取し、精神疾患も鑑別する。若い患者とくに女性であれば神経性食欲不振症を念頭に置き、不食、大食や隠れ食などの食行動の異常、体重増加に対する恐怖、月経の有無などを聴く。

## B. 身体診察のポイント

複数の前向き研究で体重減少の評価における身体診察の重要性が報告されている<sup>8) ~ 10)</sup>。器質的疾患がある場合に、身体診察にて何らかの異常所見を認める頻度は59%と比較的高く、一方、精神疾患患者や経過観察後も異常を指摘されない患者において異常診察所見を認める頻度は3%と非常に低いことも明らかになり、身体診察の重要性を支持している<sup>10)</sup>。

医療面接の結果、明らかになった異常に基づいてポイントを絞った診察も重要であるが、全身的なスクリーニング診察も忘れてはならない。①バイタルサイン、②感情・表情、③眼球・眼瞼結膜（黄疸、貧血など）、④頸

部の診察（甲状腺やリンパ節の腫大など）、⑤聴診（心雑音、肺雑音の有無）、⑥全身のリンパ節腫脹の有無、⑦全身の皮膚所見（ツルゴールの低下、クモ状血管腫、黄疸、カポジ肉腫など）、⑧肝脾腫、腹部腫瘍の有無、⑨直腸診による血便の有無、⑩神経学的異常の有無、⑪全身の筋萎縮の有無など、系統的に診察する。

## 診断の進め方

体重減少患者における随伴する臨床所見に基づいた臨床検査のオーダーの仕方、そして、そこから導かれる診断を表2に示す。

### A. 基本的検査

医療面接や身体診察で異常所見を認めた患者には、その疑われる疾患の確定診断のための検査を行う。医療面接・身体診察で原因が特定できなかった場合、基本的検査を行う。血算（CBC）、生化学スクリーニング検査、甲状腺ホルモン、TSH、尿検査（一般および沈渣）、便潜血、赤沈、CRP、胸部X線撮影などを施行する。以上の検査で異常を認めた場合は、さらに確定診断に至るための検査を追加する。

赤沈、CBC、アルブミン、総蛋白、AST、ALT、

表2 臨床所見・臨床検査からの体重減少患者の検査の進め方

|             |                   |   |                                     |              |
|-------------|-------------------|---|-------------------------------------|--------------|
| 食欲あり        | 口渇、多飲、多尿          | 血糖↑、HbA1c ↑、血中ケトン体↑、尿中ケトン体(+)                           | 糖尿病                                 |              |
|             | 動悸、発汗過多           | fT3 ↑、fT4 ↑、TSH ↓、TRab(+)、TSab(+)                       | 甲状腺機能亢進症(バセドウ病)                     |              |
|             | 下痢                | 脂肪便(+)、消化吸収試験で異常所見                                      | 吸収不良症候群                             |              |
| 食欲なし        | 噛めない              | 歯科・口腔内診察  | 歯科・口腔疾患                             |              |
|             | 嚥下障害              | その他の神経所見異常(構音障害など)<br>上部消化管内視鏡                          | 神経疾患(ALS など)<br>食道疾患(食道癌、食道アカラシアなど) |              |
|             | 消化器症状             | CBC、便潜血、生化学検査、CEA ↑、CA19-9 ↑<br>上部・下部消化管内視鏡、腹部超音波、腹部 CT | 消化管、肝胆膵疾患、悪性腫瘍                      |              |
|             |                   | ACTH ↑、コルチゾール ↓   | アジソン病                               |              |
|             |                   | ACTH ↓、コルチゾール ↓、TSH ↓、fT3 ↓、fT4 ↓                       | 下垂体機能低下症                            |              |
|             |                   | カルシウム ↑   | intact PTH ↑                        | 原発性副甲状腺機能亢進症 |
|             |                   |   | PTHrP ↑                             | 悪性腫瘍         |
|             | 頭痛、血圧上昇           | 尿中メタネフリン、ノルメタネフリン ↑、腹部 CT、MIBG シンチ                      | 褐色細胞腫                               |              |
|             | 呼吸困難・全身倦怠感        | 胸部 X 線、胸部 CT、呼吸機能検査、血液ガス分析                              | 呼吸器疾患(肺結核、COPD)                     |              |
|             |                   | 胸部 X 線、心臓超音波、BNP、NT-proBNP、血液ガス分析                       | 心不全                                 |              |
|             |                   | UN ↑、Cr ↑、血液ガス分析(尿毒症)                                   | 腎不全                                 |              |
|             | 発熱                | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、自己抗体(+)                                | 膠原病                                 |              |
|             |                   | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、細菌検査、抗 HIV 抗体(+)                       | 感染症(HIV 感染、結核など)                    |              |
|             |                   | 赤沈、CRP、CBC、生化学検査、CT、PET                                 | 悪性腫瘍(悪性リンパ腫など)                      |              |
|             | 認知機能障害・<br>神経学的異常 | 評価スケール、筋電図、神経伝導速度、頭部 MRI                                | 神経疾患(認知症、ALS など)                    |              |
|             | 抑うつ気分、不眠、不安       |   | 抑うつ状態                               |              |
|             | 妄想                |   | 統合失調症など                             |              |
|             | 食行動異常、無月経         | BMI ↓、LH ↑、FSH ↑、low T3 症候群                             | 筋・神経性食欲不振症                          |              |
|             | アルコール多飲           | AST ↑、ALT ↑、γ-GT ↑、ビタミン B1 ↓                            | アルコール中毒                             |              |
|             | 加齢                |   | サルコペニア、フレイル                         |              |
| 経済的困窮、社会的孤立 |                   | 社会的・経済的背景に基づく体重減少                                       |                                     |              |



ALP、 $\gamma$ -GT、LD は、体重減少の患者で悪性腫瘍の発見に有用であることが確認されている検査で、これらの血液検査のどれか一つでも異常があるときを陽性とする、悪性腫瘍の存在に対する感度は95%、特異度は35%であると報告されている<sup>7)</sup>。このため、これらの基本的な検査で全て異常を認めない場合には悪性腫瘍が存在する可能性は低いと考えてよい。なお体重減少の原因検索としての腫瘍マーカー測定の有用性に関しては、現時点では結論が出ていない。

## B. 確定診断の進め方

医療面接、身体診察、基本的検査の結果に基づいて確定診断に至るための検査計画を立てる。TSH の低値、甲状腺ホルモンの高値を認めれば、TSH レセプター抗体、または TSH 刺激性レセプター抗体、甲状腺エコーなどの検査を追加しバセドウ病の確定診断を行う。高血糖を認めれば HbA1c、血清 C-ペプチド、尿中ケトン体、抗 GAD 抗体などの検査を追加し、糖尿病の確定診断とともにインスリン治療の必要性の有無を迅速に判断する。消化器疾患や悪性腫瘍が疑われれば、上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、腹部超音波検査、CT 検査を行う。医療面接、身体診察、基本的血液検査、胸部 X 線、腹部超音波検査などを組み合わせた診断で、いずれかに異常を認めたときを陽性とする、器質的疾患を検出する感度は96%、特異度は52%であると報告されている<sup>9)</sup>。ただし、以上のような検査でも原因が特定できないケースを日常臨床において経験する。全身状態の悪化、体重減少、臓器障害が進行性である場合は、保険診療では認められていないが、PET (Positron Emission Tomography、陽電子放出断層撮影) の施行を考慮しても良いかと考える。

## 入院か外来かの判断

原則的には外来通院でも良いが、患者の全身状態、体重減少の速度、合併する臓器障害の重症度、検査の進行状況を勘案し入院か外来かを適切に判断する。

悪性腫瘍が疑われ消耗が激しい場合や重症感染症が疑われる場合は入院とし診断・治療を行う。肺結核などが疑われる場合には、専門施設への入院が必要となるため注意を要する。また、高齢者で家族のサポート体制が不十分な場合は、社会的な要因により入院精査する必要がある場合がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

通常の内科系専門診療科へのコンサルテーションだけでなく、疑われる疾患に応じてさまざまな診療科・職種へのコンサルテーションが有用である。精神心理的な

問題が疑われれば精神神経科・心療内科、咀嚼に問題があれば歯科・口腔外科・言語聴覚士 (ST) へコンサルトする。栄養士への栄養摂取状況評価や栄養指導の依頼、薬剤性体重減少のケースにおける薬剤師への被疑薬同定・薬剤指導の依頼は、体重減少の診断・治療に非常に有用である。また、家庭環境や社会的背景に問題があるようなケースに対してはソーシャルワーカーなどにコンサルトする。体重減少の診察・マネジメントには集学的なケアが重要である。

## 経過観察に必要な検査

体重減少の原因が発見されれば、その疾患に応じてその後の診療計画を立てる。原因検索を進めても体重減少の原因が不明の場合は、体重減少の進行度によるが1~6ヵ月後に再評価する。初診時の問診、身体診察、基本的検査で異常を認めなければ、むやみに侵襲的検査を追加せず、慎重に経過観察することが重要である。

## 参考文献

- 1) Bistrian BR. Nutritional Assessment. In: Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, PA:Saunders.
- 2) Bouras EP1, Lange SM, Scolapio JS. Rational approach to patients with unintentional weight loss. Mayo Clin Proc 2001; 76: 923-9.
- 3) 荒井秀典. フレイルの意義. 日老医誌 2014; 51: 497-501.
- 4) サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版. 日本サルコペニア・フレイル学会、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2017.
- 5) フレイル診療ガイド 2018 年版. 日本老年医学会、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, 2018.
- 6) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. Arch Intern Med 2005; 165: 1035-40.
- 7) Hernandez JL, et al. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. Am J Med 2003; 114: 631-7.
- 8) Marton KI, Sox HC Jr, Krupp JR. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. Ann Intern Med 1981; 95: 568-74.
- 9) Metalidis C, et al. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? Eur J Intern Med 2008; 19: 345-9.
- 10) Bilbao-Garay J, et al. Assessing clinical probability of organic disease in patients with involuntary weight loss: a simple score. Eur J Intern Med 2002; 13: 240-5.

# 肥 満

**要 旨** 「肥満」とは体格を表わす言葉で病気そのものを意味しない。一方、「肥満症」は病気であり、2000年に日本肥満学会は、肥満症を「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態」と定義した<sup>1)</sup>。日本ではBMI (Body Mass Index)  $25 \text{ kg/m}^2$  以上で肥満とされる。しかし、体重が多くても筋肉が多く体脂肪が少なければ異常は少なく、BMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 未満でも内臓脂肪が多ければ肥満症と同じ病態をとる。

肥満症における代謝・心血管系合併症には体脂肪の分布が重要で、内臓脂肪の過剰な蓄積が主因となっている。そして内臓脂肪蓄積に加え、耐糖能障害、脂質異常、血圧高値を有する動脈硬化易発症病態であるメタボリックシンドロームの診断基準が2005年に発表された<sup>2)</sup>。この診断基準で、BMIではなくウエスト周囲長が基準となっているのは、体重ではなく内臓脂肪蓄積が基盤となり、その上にリスクの集積する病態が心血管イベント発症に重要であることを示している<sup>3)</sup>。

食事・運動療法による体重減少で、肥満に起因する比較的軽度な異常は早期に改善される。従って、いきなりBMI  $25 \text{ kg/m}^2$  を目標とせず、体重あるいはウエスト周囲長の3%以上の減少を3～6ヵ月間での目標とし、その達成について経時的に確認することが重要である。

**キーワード** 肥満、肥満症、メタボリックシンドローム、内臓脂肪、アディポネクチン

## はじめに

食生活の欧米化が早く、男女とも肥満の頻度が日本一となった沖縄県では、それまで上位であった男性の平均寿命が2000年に一気に26位に下がるというショッキングな事態となった。肥満の増加は、中年以降の女性と、すべての年齢層の男性で全国的に起こっており、放置すれば心血管イベント発症の増加と若年死が進む恐れがある。そのため、特定健診・特定保健指導の制度では、腹囲の測定を必須項目とし、心血管イベント発症予防を大きな目的としている。また、2016年の肥満症診療ガ

イドラインから、図1に示すように高度肥満症を治療方針の上で区別した。

## 肥満症の臨床症状

肥満によって発症し得る病態を表1に示す。このような健康障害を有する人は、食事・運動療法による減量によって大きなメリットを受ける可能性がある。自覚症状を有するのは既に合併症がかなり進行しているか、心血管疾患を発症した場合である。全く臨床症状のない、いわゆる小太りの中高年を、肥満に起因するさまざまな疾

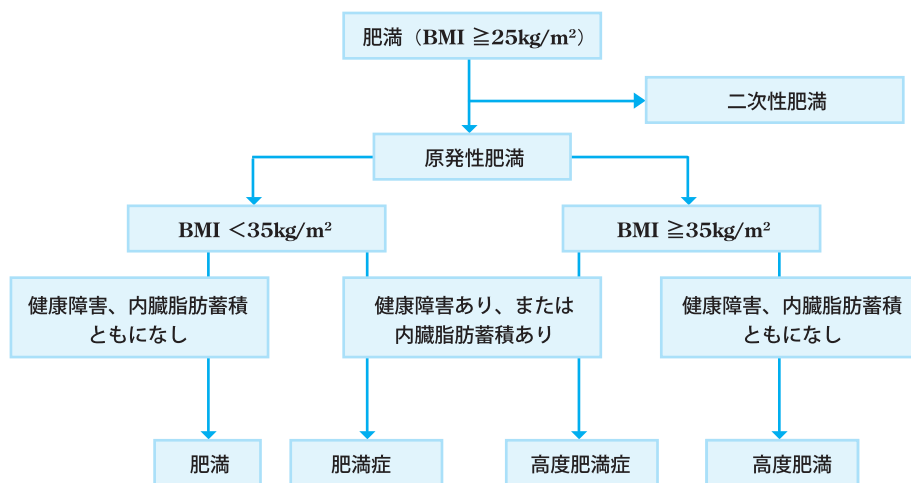


図1 肥満症診断のフローチャート（文献3より一部改変）

表 1 肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害

|  |
|--|
| 1. 肥満症の診断基準に必須な健康障害                                |
| 1) 耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常など)                          |
| 2) 脂質異常症   |
| 3) 高血圧   |
| 4) 高尿酸血症・痛風  |
| 5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症                                  |
| 6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作 (TIA)                         |
| 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)                           |
| 8) 月経異常・不妊   |
| 9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)・肥満低換気症候群                    |
| 10) 運動器疾患：変形性関節症 (膝、股関節)・変形性脊椎症、手指の変形性関節症          |
| 11) 肥満関連腎臓病  |
| 2. 診断基準には含まれないが、肥満に関連する疾患                          |
| 1) 悪性疾患：大腸がん、食道がん (腺がん)、子宮体がん、膵臓がん、腎臓がん、乳がん、肝臓がん   |
| 2) 良性疾患：胆石症、静脈血栓症・肺塞栓症、気管支喘息、皮膚疾患、男性不妊、胃食道逆流症、精神疾患 |
| 3. 高度肥満症の注意すべき健康障害                                 |
| 1) 心不全   |
| 2) 呼吸不全  |
| 3) 静脈血栓  |
| 4) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)                             |
| 5) 肥満低換気症候群  |
| 6) 運動器疾患   |

病から守ることが重要である。

## 確定診断に要する検査

肥満症診断のフローチャートを図 1 に、肥満における内臓脂肪型肥満の判定手順を図 2 に示す。BMI= 体重 (kg) ÷ 身長 (m)<sup>2</sup> が 25 以上であれば肥満となる。病態が明らかな内分泌性、遺伝性、視床下部性などの二次性肥満は、その基盤となる病態の治療を行う。大部分は病因が不明の原発性肥満であり、表 1 の健康障害を有する場合と、健康障害を有さなくとも図 2 の手順で内臓脂肪型肥満と判断されれば、肥満症と診断される。

## 特徴的な検査

内臓脂肪型肥満の確定診断には CT 検査が必要であるが、被爆の問題があり、生体インピーダンス法や MRI を用いた内臓脂肪面積の測定法が開発されている<sup>4)</sup>。

肥満の程度が比較的軽くとも、脂肪細胞の質的異常によって代謝・心血管系合併症が発症することが明らかとなっている<sup>5)</sup>。内臓脂肪組織の過剰蓄積が生じると、脂肪組織からの生理活性物質の分泌異常が生じる。アディポネクチンは抗動脈硬化・抗糖尿病作用を有する脂肪細胞由来の分泌蛋白であるが、肥満症においてその血中濃度は低下する。一方、血栓促進性に働くプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター 1 や、炎症マーカーでもある高感度 C 反応蛋白、腫瘍壊死因子、インターロイ

キン 6 などは肥満症で増加する。将来的には、これらの因子が保険適応となって肥満症のリスク評価のために測定できるようになることが期待される。

## 入院治療か外来治療かの判断

肥満症は、合併症に入院の必要がなければ、基本的に外来で食事・運動による治療を行う。以前には超低カロリー食を用いた治療が、入院で盛んに行われたが、非常に高率に体重のリバウンドを招くため、現在では行われない。

BMI 35 以上の高度肥満では、二次性肥満の鑑別が必要である。健康障害や内臓脂肪蓄積を合併する高度肥満症では、心不全や腎不全の急速な増悪や、肺塞栓症などの致死的な合併症にも注意する必要がある、精神的問題を有する場合も多い。減量目標を 3% 以上ではなく 5 ~

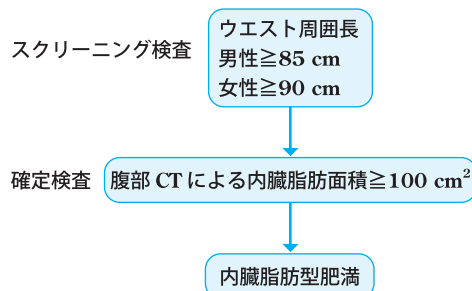


図 2 肥満における内臓脂肪型肥満の判定手順 (文献 3)

10%とし、内科だけでなく精神科とも連携をとり薬物療法を行う場合もある。内科治療で有意な体重減少および肥満関連健康障害の改善が認められない高度肥満症は、減量を主目的とする外科手術の適応となる。

## 肥満合併症の考え方<sup>4)</sup>

### A. 耐糖能障害（2型糖尿病・耐糖能異常など）

2型糖尿病の発症予防に関する研究で、体重に介入した成績が効果的であり、体重1kgの減少で16%の糖尿病発症リスクが減少し、ビッグアナイド薬との比較でも減量がより有効であったと報告されている。耐糖能障害を有する患者で、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上は減量すべきであり、3～5%の減量でHbA1cは0.6～0.9%改善する。

### B. 脂質異常症

内臓脂肪量は、血清中性脂肪値(TG)とは正の、HDL-Cとは負の相関を示すが、LDL-Cとは相関が弱い相関しないという報告が多い。減量はTGを低下させ、HDL-Cを上昇させるが、LDL-Cを低下させるためにはコレステロールの多い食品の摂取を制限することがより重要である。動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいても、メタボリックシンドロームはLDL-Cとは独立した重要で危険な病態であると明記されている。

### C. 高血圧

国民栄養調査において、肥満者では非肥満者に比し高血圧の頻度が2～3倍であることが報告されている。さらにBMIで補正しても、ウエスト周囲長が有意な高血圧進展因子であることも報告されている。大規模臨床研究のメタアナリシスでは4～5kgの減量で有意な降圧が報告されており、心血管疾患の予防に非常に重要である。

### D. 高尿酸血症・痛風

内臓脂肪を減少させることは尿酸の産生低下と排泄促進につながるが、急激な減量では一時的に尿酸値が上昇する。ゆっくりとした減量をすすめると共に、減量を頑張ったことは認めて、患者のモチベーションを下げないように注意が必要である。

### E. 冠動脈疾患

心筋梗塞一次予防においてメタボリックシンドロームが重要であるが、二次予防に関するガイドラインにおいてもBMI 18.5～24.9の範囲を保つことが推奨されている。

### F. 脳梗塞

脳梗塞一次予防においてウエスト周囲長がBMIよりリスク指標となる。しかし、二次予防においては、減量が再発予防につながるというエビデンスはない。

### G. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)

肝臓の脂肪蓄積は、内臓脂肪蓄積と相関する。BMI

25 kg/m<sup>2</sup>以上のNAFLDでは減量により組織学的に有意な改善が報告されている。

### H. 月経異常・不妊

肥満でも「やせ」でも月経異常を伴いやすく、生殖機能で妥当なBMIは22～23 kg/m<sup>2</sup>と報告されている。肥満では、正常体重に到達しなくとも10%未満の減量で月経異常の回復に効果が認められたと報告されている。

### I. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

肥満はOSASの危険因子であり、OSASは冠動脈疾患発症に寄与する。従って、減量によって相乗的効果が得られると考えられる。無呼吸低呼吸指数は、10～15%の減量で、約50%低下したと報告されている。

### J. 運動器疾患

変形性関節症、変形性脊椎症のいずれに対しても減量は効果があると報告されている。ただし、筋肉量を減らさないため、運動療法を組み合わせることが重要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

前述した様に、BMI 35kg/m<sup>2</sup>以上の高度肥満症は日本肥満学会の認定する専門医にコンサルテーションすべきである。一般的には食事・運動療法による体重減少で、肥満に起因する比較的軽度な異常は、早期に改善される。従って、体重あるいはウエスト周囲長の3%以上の減少を3～6ヵ月間での目標とし、その達成について経時的に確認することが重要である。

## 参考文献

- 1) 肥満症の診断基準および内臓脂肪型肥満の診断基準．肥満研究 2000; 6: 18-28.
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日本内科学会雑誌 2005; 94: 188-203.
- 3) 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン 2016．ライフサイエンス出版．
- 4) 日本肥満学会編：肥満症診断基準 2011．肥満研究 2011; 17: 1-75.
- 5) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 29-33.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# けいれん、運動麻痺・筋力低下

**要 旨** 「けいれん」は不随意の筋収縮であり、逆に「運動麻痺・筋力低下」は、筋肉が正常の力を出せず、正常に収縮しない状態である。急性発症時は、病態の可逆性を判断し、迅速に診断、検査を行い対処する必要がある。一般臨床医は、詳細な病歴聴取と簡単な神経学的所見で障害部位の特定ができることを知り、上位運動ニューロン、下位運動ニューロン、神経筋接合部、筋障害のいずれかを的確に判断することが重要である。スクリーニング検査で特定できる代謝障害、電解質異常、内分泌異常による症状は、その特徴を捉え、見逃さないようにして検査を行い、確定診断につなげる。急性期脳梗塞によるけいれん・麻痺には、組織プラスミノゲンアクチベータ静注療法の適応となることがあり、神経内科医への迅速なコンサルテーションが必要となる。脳血管障害、脊椎疾患、神経圧迫性病変などの頻度の多い疾患や、脳炎、代謝異常、横紋筋融解症、ギランバレー症候群など急速に重症化する可能性のある疾患について、見逃さないように注意することが必要である。急性期評価の後には、詳細な血液検査・画像診断、神経生理学的検査を用いて確定診断を行う。

**キーワード** てんかん、運動ニューロン、救急処置、代謝異常、電気生理学的検査

「けいれん」は、seizureと言われる脳神経細胞の過剰興奮によるてんかん性けいれんと、crampやspasmと呼ばれる末梢神経・筋が収縮するものに大別される。Seizureは人口の5～10%に生じる頻度の高い症候である。「運動麻痺：motor paralysis」は筋活動を支配する大脳から筋肉までの上位・下位運動ニューロンの障害により筋脱力を来すことで、「筋力低下：muscular weakness」の場合は錐体路運動神経に加え筋自体の障害による脱力も含む。「けいれん」と「運動麻痺・筋力低下」は、相反する運動症状であるが、共に筋収縮に関わる重要な徴候であり、てんかん発作後のTodd麻痺や運動ニューロン疾患などでは同一疾患で両方の病態が共存することもある。症候の性質を理解して診察にあたることで、迅速な診断と治療を行うことができる。共に頻度は高く原因疾患も多彩であるが、本稿では重要な疾患を見逃さないように、病歴聴取、診察のポイントから迅速な検査による鑑別に重点をおいて述べる。

急性のけいれん・運動麻痺で来院する患者は、救急搬送される場合も多く、そのような場合には1次救命処置が必要となり、迅速な診断、検査、治療の流れを把握しておく必要がある。また、症候が突発すると事故や外傷を伴いやすいため、原因究明と的確な再発予防が要求される。

## 外来で疑ったとき

### A. 医療面接のポイント

けいれんは来院時に消失していることも多く、原因を突き止めるためには、発作時の詳細な聞き取りが必要で

ある。意識障害を伴う場合には、けいれんの目撃者から状況について聴取する。脳神経細胞の過剰な興奮をけいれんの原因と考えた場合、くも膜下出血、脳内出血、脳虚血、外傷、脳炎、代謝異常、薬剤性、アルコールや非合法薬物、などの原因を鑑別するため、図1のような項目について確認する。妊娠があれば、脳圧亢進による子癇や可逆性脳血管攣縮症候群を念頭におく。けいれんの性状は勿論であるが、過去に同じようなけいれんがあったかどうか必ず確認する。ヒステリーや過喚気症候群は比較的頻度が高いので、精神的背景の有無をチェックする。動悸、胸苦、気分不快、発汗に続いて意識消失が起こった場合には、迷走神経反射性失神の可能性が高い。高齢者のけいれんでは、脳血管障害が半数の原因を占めることを知っておく。

運動麻痺・筋力低下は、図2のように麻痺のタイプと分布を詳細に聴取することで、ある程度の障害部位や疾患まで辿り着くことが可能である。まれな疾患を診断しようと思わず、脳血管障害、脊椎疾患、圧迫性病変などの頻度の多い疾患や、脳炎、代謝異常（肝性脳症、電解質異常、低血糖など）、横紋筋融解症、ギランバレー症候群（Gullain-Barré症候群：GBS）など見逃すと急速に重症化する可能性のある疾患については、起こりうる症状の有無について必ず聴取を行う。ボツリヌス中毒やフグ毒など神経筋接合部を遮断して麻痺を生じるような疾患、または薬剤性のものは生命の危険を伴うため、食事内容、服薬内容は必ず聴取する。

### B. 身体所見のポイント

けいれんの診察であるが、図3のような疾患を念頭において所見をとる。真性（特発性）てんかんの場合、

## 医療面接で鑑別

## 1) けいれんの性状を確認→てんかん病型の分類

- ・強直性か間代性か、全身性か部分性か
- ・意識消失を伴うか、失禁、咬舌があったか

## 2) 麻痺の起こり方→局所兆候を確認

- ・突発完成か階段状進行か
- ・頭痛を伴ったか

## 3) 病歴聴取→2 次性けいれん、麻痺の原因を推測

- ・状況：不完全燃焼、閉鎖空間、中毒物質曝露、飲酒
- ・けいれんの既往
- ・代謝異常・脳卒中リスクファクターの有無：高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、痛風、出血傾向
- ・他の既往歴：発達障害、頭部外傷、脳血管障害、脳炎
- ・発熱の有無
- ・日光過敏症、関節痛の有無：SLE、膠原病
- ・透析の有無：電解質異常
- ・妊娠の有無：子痲

## スクリーニング検査

## 血液検査

- ・血糖
- ・アンモニア
- ・CBC
- ・生化学（特に CK、電解質）
- ・凝固能
- 動脈血液ガス
- 頭部 CT、MRI
- 脳波

| 身体所見       | 予想される疾患                      | スクリーニング検査        | 詳細な検査                |
|------------|------------------------------|------------------|----------------------|
| ・発熱        | 熱性けいれん、脳炎、髄膜炎                | CBC、CRP、血沈       | 髄液検査、MRI             |
| ・顔面紅潮      | CO 中毒、薬物中毒、アルコール             | 動脈血液ガス           | 薬物濃度                 |
| ・精神状態      | ヒステリー、過換気症候群                 | 動脈血液ガス           |                      |
| ・羽ばたき振戦    | 代謝性脳症                        | アンモニア、電解質、血糖、生化学 | 脳波                   |
| ・肝脾腫の有無    | 肝性脳症                         | アンモニア            | 脳波                   |
| ・不整脈、徐脈の有無 | Adams-Stokes 発作、心原性脳塞栓、甲状腺疾患 | 心電図              | 甲状腺ホルモン、ホルター心電図、心エコー |
| ・皮下出血      | 出血傾向（TTP）                    | CBC（血小板）         | ADAMTS-13            |
| ・蝶形紅斑、関節痛  | SLE                          | 血沈、CRP           | 補体価、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体  |
| ・母斑症の有無    | てんかん                         |                  | 脳波                   |
| ・眼底        | 頭蓋内圧亢進                       | MRI              |                      |
| ・脳局所徴候     | 脳卒中                          |                  |                      |
| ・髄膜刺激徴候    | 髄膜炎                          | CBC、CRP          | 髄液検査                 |
| ・四肢対称の脱力   | 代謝異常                         | 生化学、電解質          |                      |
| ・限局性筋けいれん  | 筋クランプ、末梢神経障害                 | 電解質、生化学          | 神経伝導速度、筋電図           |

図 1 救急および一般外来診断と検査

来院時には発作が治まり身体所見を伴わないことが多い。焦点のあるてんかんの場合は、Todd 麻痺というてんかん後麻痺の残存を確認する。症候性てんかんを疑う場合は、神経局所徴候の有無を確認する。肝性脳症を疑う場合は肝腫大の有無や羽ばたき振戦の有無を、Adams-Stokes 症候群であれば不整脈の有無を確認する。膠原病の中でも全身性エリテマトーデス（SLE）はけいれん発作を高率に生じるため、蝶形紅斑、関節痛、日光過敏などが存在しないか確認する。破傷風では顔面・咬筋の緊張で生じる痙攣、牙関緊急（開口障害）が早期から生じるので見逃さない。若年女性で精神症状を伴うような場合には、卵巣奇形腫に関連する抗 NMDA 受容体脳炎も鑑別に挙がる。

運動麻痺の場合、病歴聴取から得られた障害の分布を、

実際に徒手筋力テスト（MMT：Manual Muscle Test）と深部腱反射の異常を合わせて確認する。意識障害でテストできない場合は、ドロップテスト（手であれば、挙上位から落下させて麻痺側が早く落下する）で麻痺を評価する。下肢近位筋・腰帯筋障害を疑えば、しゃがみ立ちにより Gowers 徴候（登はん性起立）の有無を試験し、遠位筋であれば、尖足の有無や筋萎縮を観察する。表 1 のように、筋力低下・麻痺が上位運動ニューロン障害であるのか、下位運動ニューロン障害であるのか、または神経筋接合部障害、筋障害であるのかを確実に分類することで、理論的に診断に辿り着くことができる。上位運動ニューロン障害であれば表 2-1)、下位運動ニューロン障害であれば、表 2 の 2)～4)、神経筋接合部障害であれば表 2-5)、筋障害であれば表 2-6) からさらに疾

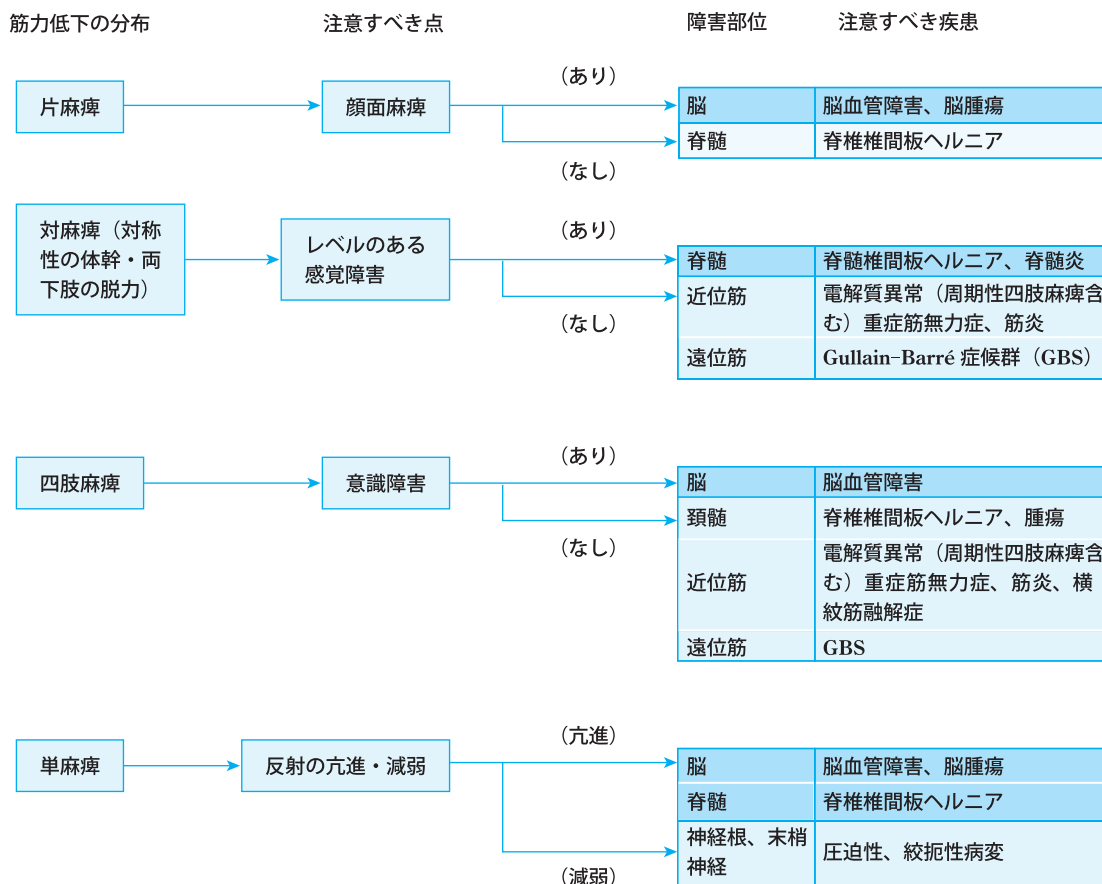


図 2 麻痺のタイプからみた鑑別診断

患を鑑別する。他の特徴的な症状として、重症筋無力症の筋力の日内変動（夕方に増悪）、易疲労性や筋炎の筋痛などにも注意する。

## 診断の進め方

### A. 基本的検査 (図 1)

けいれん、運動麻痺・筋力低下のどちらも、医療面接、身体所見により、あらかじめ診断を絞り込む。

けいれんの場合、脳局所の異常のみならず、全身の異常から 2 次性にけいれん発作が生じるので、基本的検査は必須である。CBC、生化学スクリーニング検査、ECG を行う。代謝性脳症 (高アンモニア、高血糖、腎不全など)、電解質異常、テタニー (低 Ca 血症)、Adams-Stokes 症候群は、この時点で確定診断できる。

運動麻痺・筋力低下で、炎症性疾患、膠原病を疑った場合は、血沈、CRP 値の異常を確認する。筋障害を疑い、必ず筋由来酵素である血清 CK 値 (およびアルドラーゼ) は確認する。心原性脳塞栓が疑われるときは、その原因となる心房細動などの異常が ECG でわかる。腫瘍の存在が疑われる場合は、局所の X 線撮影、腫瘍マーカーが診断の助けとなる。Lambert-Eaton 症候群であれば、肺小細胞癌を疑い胸部 X 線撮影および CT を行う。

### B. 確定診断の進め方

診察所見、基本的検査により除外診断を行い、疾患をある程度絞った後に鑑別診断に必要な検査を行う (図 3: けいれん、表 2: 運動麻痺・筋脱力)。特異的に確定診断ができる検査は有用である (表 3)。頭蓋内、脊髄の器質的疾患に関しては、頭部 CT・MRI で確定できることも多い。注意すべきは、診断過程で障害部位を特定して、的確な領域の画像診断を行うことである。中枢神経の炎症性疾患では、髄液検査がファーストチョイスで、髄膜炎は細胞数、蛋白濃度、糖濃度などを評価して原因を推定し治療にあたる。塗抹・培養検査で原因を同定し、さらに悪性疾患を疑えば細胞診を提出する。髄液の蛋白細胞解離はギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎の重要な所見である。造影 MRI により炎症や腫瘍の造影効果の確認が必要となることもある。下位運動ニューロン以下の障害では、電気生理学的検査が確定診断に重要である。末梢神経障害であれば、神経伝導速度で障害部位と性状 (軸索障害、脱髄) を特定できる。神経筋接合部障害 (重症筋無力症や Lambert-Eaton 症候群) では反復誘発筋電図が確定診断に必須である。筋力低下が神経原性の障害または筋原性の障害であるか鑑別するためには針筋電図が有用である。さらに詳細な筋疾患の鑑別のため筋生検による病理診断を必要とすることもある。

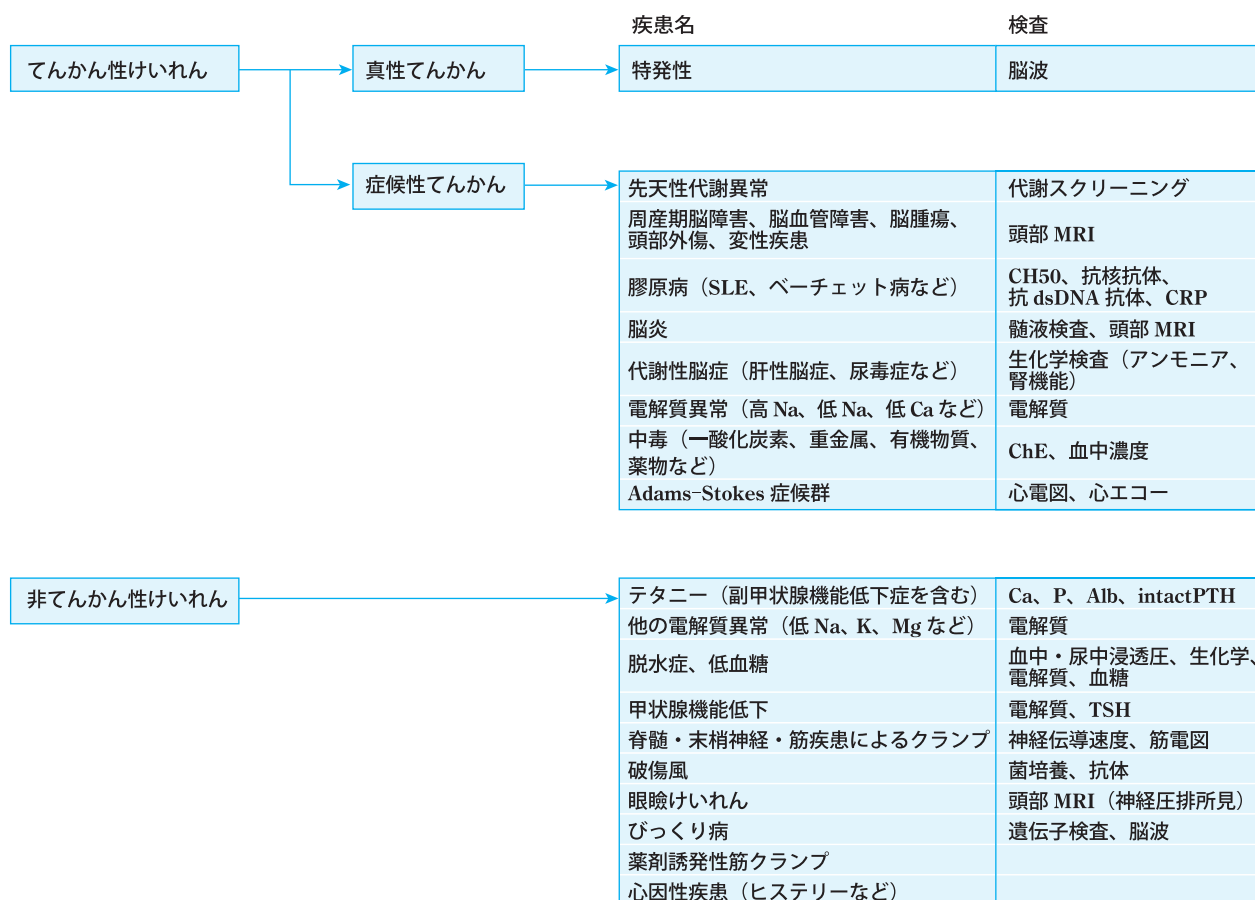


図 3 けいれんの鑑別と検査

表 1 運動麻痺の鑑別・ファーストステップ

|             | 上位運動ニューロン障害 | 下位運動ニューロン障害 | 筋障害   |
|-------------|-------------|-------------|-------|
| 筋萎縮         | (-)         | (+)         | (+)   |
| 筋力低下部位      | 局所性         | 遠位筋         | 近位筋   |
| 筋緊張         | 亢進          | 低下          | 正常～低下 |
| 腱反射         | 亢進          | 低下～消失       | 正常～低下 |
| 線維束攣縮       | (-)         | (+)         | (-)   |
| Babinski 徴候 | (+)         | (-)         | (-)   |

る。傍腫瘍症候群など、末梢神経の自己抗体が発症機序になっている場合には、特異的抗体の検出が診断に有用である。

## 入院か外来かの判断

入院が必要となる 2 つの場合として、1) 緊急処置が必要な場合、2) 緊急性はないが、検査や治療のために入院が必要な場合がある。1) けいれん重積状態や意識障害を伴う運動麻痺など来院時に緊急処置を必要とする場合は、継続して入院の上、処置、治療が必要となることが多い。けいれん、運動麻痺が急性の脳・脊髄血管障害によるものであれば、入院治療となる。代謝障害や中毒が原因でけいれんや運動麻痺を生じた場合も原因を取

り除かないと再発するため、入院して経過をみることになる。GBS の場合、対麻痺、四肢麻痺が進行する可能性があるため、入院が必要であり、場合によっては血漿交換なども必要となってくる。横紋筋融解症は筋融解によるミオグロビン尿により腎不全を来し、生命の危険を伴う可能性があるため入院適応となる。神経疾患の場合には確定診断が困難なことも多く 2) のような入院が必要となることも多いが、特に筋生検を必要とする筋炎や高用量のステロイドを必要とするような膠原病の治療では入院が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

緊急時の救命処置が行われれば、けいれんや麻痺の継



表 2 障害部位別の運動麻痺・筋脱力を来す疾患

| 障害部位                   | 主な原因疾患  | 必要とする検査   |
|------------------------|---|---|
| 1) 上位運動ニューロン (脳・脊髄) 障害 | 血管障害、外傷、脳腫瘍、炎症性疾患 (脳炎、HAM など)、変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、脊髄空洞症など)、多発性硬化症、脊髄圧排性病変、ビタミン B12 欠乏症 (亜急性連合性脊髄変性症)                    | 頭部・脊髄 CT、MRI、髄液検査、ビタミン B12                      |
| 2) 神経根障害               | 脊髄腫瘍、Gullain-Barré 症候群 (GBS)、変形性脊椎症、後縦靱帯骨化症など   | 脊髄 CT、MRI、GBS は神経伝導速度、髄液検査                      |
| 3) 神経叢障害               | 腫瘍の進展、外傷、胸郭出口症候群  | 単純 X 線、CT                                       |
| 4) 末梢神経障害              | 1) 絞扼性 (手根管症候群など)、2) 代謝性 (糖尿病、アミロイドーシス)、3) 中毒性 (鉛)、4) 遺伝性 (Charcot-Marie-Tooth 病)、5) 血管性 (膠原病)、6) 腫瘍 (von Recklinghausen 病) | 神経伝導速度、針筋電図                                     |
| 5) 神経筋接合部障害            | 重症筋無力症、Lambert-Eaton 症候群、ボツリヌス中毒  | 反復誘発筋電図、血清 Ach 受容体抗体、電位依存性カルシウムチャネル抗体 (VGCC 抗体) |
| 6) 筋障害                 | 筋ジストロフィー、ミトコンドリアミオパチー、筋炎、糖原病、周期性四肢麻痺、横紋筋融解症 (アルコール、スタチン製剤など)、内分泌・代謝ミオパチー (甲状腺機能異常など)  | 血清 CK、針筋電図                                      |

HAM: HTLV-I associated myelopathy

表 3 確定診断に用いられる比較的特異性の高い血液検査と疾患

| 疾患        | 検査名   |
|-----------|---|
| 中毒性疾患     | 有機リン中毒<br>鉛中毒<br>ChE<br>血中鉛、尿中 $\delta$ アミノレブリン酸  |
| 内分泌・代謝性疾患 | 肝性脳症<br>内分泌ミオパチー、周期性四肢麻痺<br>ミトコンドリア脳筋症<br>アンモニア高値<br>甲状腺機能検査<br>乳酸・ビルビン酸比                             |
| 膠原病       | SLE<br>多発性筋炎、皮膚筋炎<br>2 本鎖 DNA 抗体<br>Jo-1 抗体   |
| 炎症性疾患     | 抗 NMDA 受容体脳炎<br>視神経脊髄炎<br>HAM<br>ギランバレー症候群<br>抗 NMDA 受容体抗体<br>抗アクアポリン 4 抗体<br>HTLV-I 抗体<br>抗ガングリオシド抗体 |
| 神経筋接合部疾患  | 重症筋無力症<br>Lambert-Eaton 症候群<br>抗 AchE 受容体抗体<br>電位依存性カルシウムチャネル抗体 (VGCC 抗体)                             |

続治療については脳神経内科にコンサルテーションするのが適当である。特に、発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞の場合は、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) 静注療法の適応となる可能性があり、速やかに行う必要がある。脳出血の血腫量が多い場合は、手術適応について脳外科へのコンサルテーションが必要であるし、脊椎椎間板ヘルニアによる脊髄圧排症状の増悪期では、整形外科にコンサルテーションする時期を誤ってはならない。その他、一見けいれんや麻痺の原因とは推測できない疾患が潜在することがあるため、注意して鑑別する。けいれんの中で、非てんかん性 (図 3) に示されるような稀な疾患が疑われた場合は、脳神経内科にコンサルトする。膠原病、内分泌異常、肝不全などが原因の場合、各専門科へコンサルトする。また、脳卒中のリスクファクターをコントロールするため、栄養指導が必要である。リハビリテーションは、運動麻痺を来す全ての疾患に必要といっても過言ではなく、発症早期から機能回復をめざして、リハビリテーション科へのコンサルテーショ

ンが望まれる。

## 経過観察に必要な検査

一度診断が確定すれば、詳しく高価な検査でフォローするのではなく、できるだけ疾患活動性を反映する安価な検査を指標として用いることが重要である。けいれんでは、原因となる活動マーカーを生化学血液検査で行い、脳波と併用して疾患を経過観察する。抗てんかん薬を使用する場合は、血中薬物濃度をモニターしながら治療効果と副作用の判断材料とする。運動麻痺の経過観察に最も重要なのは神経学的所見の推移であり、再発時は緊急検査が必要であるが、炎症性疾患であれば CRP、血沈などの炎症マーカー、筋疾患であれば CK のようなルーチン検査を基礎にして、MRI などの画像検査や電気生化学的検査を数ヶ月～1 年に 1 度の割合でフォローしていくのが一般的である。

## 参考文献

- 1) 内科診断学 第3版. 福井次矢, 奈良信雄編集. 医学書院, 2015.
- 2) ハリソン内科学 第4版. 福井次矢, 黒川清監修. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2017.
- 3) 臨床神経内科学改訂6版. 平山恵造監修, 南山堂, 2016.
- 4) てんかん治療ガイドライン 2010. 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編集. 医学書院, 2010.
- 5) Beleza P. Acute symptomatic seizures—a clinically oriented review. The Neurologist 2012; 18 (3): 109–19.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# ショック

**要 旨** 酸素運搬の役割を担う循環は、酸素の運搬媒体の血液、血液を送り出すポンプの働きをする心臓、血液を臓器に適切に分配する血管、の3つの component から構成されている。これらの component のいずれか、または複合的に、生体の代償機構を超えて破綻すると、末梢組織の循環不全による組織酸素代謝失調を呈してショックとなり、やがて(多)臓器不全を呈する。ショックは発生機序や治療方針を考慮し、どの component が破綻しているかにより心原性、循環血液量減少性、血液分配異常性(血管運動性)、および閉塞・拘束性に分類(表1)される。治療の初めには、治療の方向性が全く反対を向いている心原性と非心原性をまず鑑別する必要がある。各々の component を様々な(検査)指標を用いて評価し、適正な組織酸素代謝が得られるように各 component を是正する。また、通常の気圧下での動脈血酸素運搬量は、心拍出量、ヘモグロビン量、動脈血酸素飽和度の3因子により決定(表2)されることから、どのショックにおいても酸素運搬量を適正に保つよう3因子の是正につとめる。また、近年ショックの診断治療は、各々学会等でのガイドラインが作成されていて、診断治療に当たっては各々を参照されたい。

**キーワード** Shock Index、動脈血酸素運搬量、混合静脈血酸素飽和度、乳酸値、中心静脈圧、APCOSV

## 疑うべき臨床症状

ショックは初期症状を見逃さずにとらえて診断する。ショックでよく見られる血圧低下は循環不全がかなり進行している状態であり、決して初期症状ではないことを肝に銘じるべきである。循環不全の初期症状を見逃して血圧低下が進行し、循環不全の最終形としての profound shock に陥ってから治療を開始すると、必要以上の大量輸液やカテコラミンが必要となり、早期治療に比較して臓器不全の罹患率が高くなり、死亡率も高くなることから、血圧が低下する前にショックの前兆をとらえて治療を開始するのが原則である。

ショックを疑う臨床症状は、頻脈(または徐脈)、拡張期血圧の上昇または脈圧の狭小化、頻呼吸、冷汗、末梢冷感、時間尿量の減少などで、随伴する軽度不安や不穏などの意識の変調も重要である。ただし血液分布不

均等性の場合には、末梢はあたたかく冷汗などは伴わない(進行した場合は心原性と同様の循環動態となる)。またショックの場合には、Capillary Refilling Time (CRT : 毛細血管再充満時間)がよい指標になるが、寒冷刺激などに影響をうけて変化するため、検者の CRT と比較するなどして判断する必要がある。

## 確定診断に要する検査

一般的なショックの確定診断は、血圧低下や臓器血流の低下を反映した時間尿量の減少や、組織酸素代謝不全を反映した重炭酸値減少や乳酸値上昇を把握することで行なわれる。

循環血液量減少性ショックの確定診断は血圧、脈拍、時間尿量などバイタルサインと推定出血量で判断するが、ヘモグロビン値は出血直後は低下しない(全血が失

表1 循環構成要素とショックの分類および病態

| Component | ショックの分類        | 病態                                       |
|-----------|----------------|--|
| 心臓        | 心原性            | 心筋梗塞、心筋症、心筋炎、重症弁膜症、不整脈、心室瘤、心室中隔穿孔、心筋挫傷など |
| 血液        | 循環血液量減少性       | 出血(外傷、消化管出血など)、熱傷、急性腎炎、熱中症、低体温、など        |
| 血管        | 血液分布不均等(血管運動性) | 敗血症、脊髄損傷、アナフィラキシー、など                     |
| その他       | 閉塞性            | 心タンポナーデ、緊張性気胸、肺血栓塞栓症、など                  |

表2 動脈血酸素運搬量(DO<sub>2</sub>)

$$DO_2 = C.O \times (0.0031 \times PaO_2 + 1.34 \times Hb \times SaO_2 / 100) \times 10 (dL/L) \approx C.O \times Hb \times SaO_2$$

われるので濃度は変化しない) ため、出血でありながら超急性期にはヘモグロビン値は診断指標とはならない場合があり注意を要する。成人の場合 100 回 / min 以上の頻拍はおよそ 15% 以上の循環血液量減少で認められるが、血圧低下は 30% 以上の減少で初めて認められる兆候である(図 1)。ただし高齢者、β ブロッカー服用者、スポーツ心臓、脊髄損傷による神経原性ショックを伴う外傷では、頻拍とならない場合があり注意を要する。すなわち循環血液量減少性では、頻拍、拡張期圧の上昇、脈圧の狭小化などが見逃してはならない重要な初期症状であることを認識すべきである。心拍数と収縮期血圧で表わされるショックインデックス(表 3) は絶対的または相対的に減少した循環血液量を示し、ショックの重症度評価に簡便で有用である。

血液分布不均等性(血管運動性)ショックの敗血症性ショックでは、敗血症が感染症に伴う全身性炎症反応症候群と定義されることから、発熱、呼吸数、心拍数、白血球の情報が必要で、さらに治療方針決定に平均血圧、

時間尿量、中心静脈圧、混合静脈血酸素飽和度などの情報を収集し診断・治療を行う<sup>3)</sup>。メタ細動脈と呼ばれるシャント血管が拡張し末梢は温かくなるが、毛細血管は内皮細胞傷害や微小血栓で循環障害となり組織酸素代謝が失調する。酸素運搬量が適切になるように輸液・輸血やカテコラミンを使用するが、血管拡張により対的には循環血液量減少状態であるから、出血に準じショックインデックスを指標に循環を補正する。

アナフィラキシーショックでは、死亡原因の 70% は気道閉塞であり、循環不全に加えて上気道狭窄や呼吸困難などの初期症状を見逃さない。特に抗原暴露から発症まで短時間なほど重症化しやすいことから、アナフィラキシーが疑われる場合には気道狭窄に注意する。メディエーターのヒスタミンは半減期が短く 5 ～ 10 分でピークに達し 1 時間程度で正常値に戻ってしまうため、確定診断に測定する場合はトリプターゼが有用である。1 時間程度で出現し、5 ～ 6 時間血中に認められるが、保険適用は無い。アナフィラキシーは、2014 年に日本

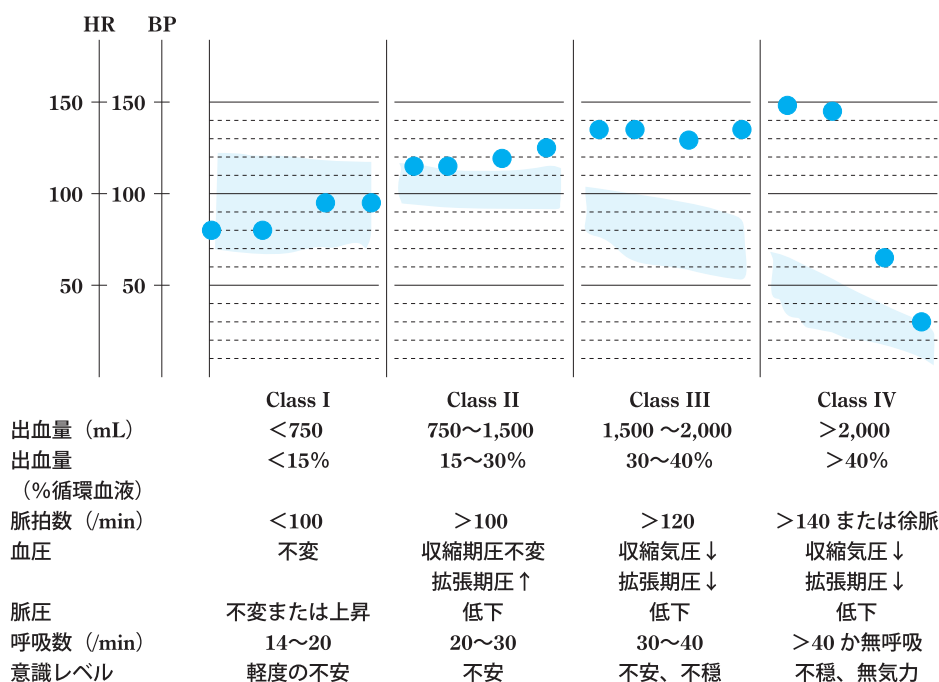


図 1 出血量と症状およびショックの重症度

表 3 ショックインデックス (Shock Index : S.I) と症状

| S.I          | 0.5~0.67 | 1.0   | 1.5   | 2.0~ |
|--------------|----------|-------|-------|------|
| 心拍数 (bpm)    | 60~80    | 100   | 120   | 140  |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 120      | 100   | 80    | 70   |
| 出血量 (%)      | 0~10     | 10~30 | 30~50 | 50~  |

(ショックインデックス = 心拍数 (bpm) / 収縮期血圧 (mmHg) で表わされ、インデックスに L (リットル) をつけた値が失われた循環血液量であるとされている。たとえば体重 50kg の出血性ショックの患者でショックインデックス 1 の場合、出血量は推定 1 L で、循環血液量 4 L (体重の 8%) の 25% を喪失していることを表わしている。S.I が 1.0 で中等症、1.5 以上は重症。

|     |         |
|-----|---------|
| 目次  | 巻頭      |
| 検査値 | アプローチ   |
| 症候  | 一般      |
| 症候  | 循環器     |
| 症候  | 呼吸器     |
| 症候  | 消化器     |
| 症候  | 血液      |
| 症候  | 腎臓・尿路   |
| 症候  | 疼痛      |
| 疾患  | 神経      |
| 疾患  | 呼吸器     |
| 疾患  | 循環器     |
| 疾患  | 消化器     |
| 疾患  | 腎臓・尿路   |
| 疾患  | 内分泌     |
| 疾患  | 代謝・栄養   |
| 疾患  | 乳腺・女性生殖 |
| 疾患  | 血液・造血   |
| 疾患  | 免疫・結合   |
| 付録  |         |



アレルギー学会から最新のガイドラインが発表され、臨床現場においても簡便に診断できるようになった<sup>4)</sup>。

神経原性ショックは、四肢の麻痺を伴う外傷で血圧低下を認めるにもかかわらず、徐脈を呈している場合には、出血性ショックとあわせて同ショックを考える。ただし、頭部外傷などによる意識障害を伴う場合には診断が困難で、MRIなどの画像診断を必要とする場合もある。持続勃起の所見は見られない場合もあり注意を要する。

心原性ショックは、呼吸困難や喘息様症状に加え、胸背部痛や起坐呼吸などの特有の症状から疑うが、呼吸器疾患との鑑別が必要である。胸部X線写真や心電図以外に、心エコー検査や迅速に測定可能であればBNPが診断に有用である。左心室前負荷や心拍出量を持続モニターして循環管理する必要がある場合は、肺動脈カテーテル(PAカテーテルまたはSwan-Ganzカテーテル)を挿入する。近年、直接動脈圧の連続モニターで心拍出量、ScvO<sub>2</sub>、Stroke Volume Variance (SVV)を検出可能なモニターが用いられている(Arterial-Pressure based Cardiac Output ; APCO)。PAカテーテルに比べ侵襲性が低く連続的にモニター可能であり、ショックの管理に有用である。

ショックの診断のフローチャートを図2に示す。

## 入院治療か外来治療かの判断

ショックを呈している患者は原則としてICUまたはそれに準じた重症患者管理病棟に入院して集中治療管理

を行う。また、診断指針あるいは治療指針を示したガイドラインがいくつか報告されている。心原性ショックでは2012年のESCガイドライン<sup>1)</sup>、2011年日本循環器学会ガイドライン<sup>2)</sup>、敗血症ショックは2004および2013年SSCガイドライン<sup>3)</sup>、2003年日本化学療法学会のガイドライン、アナフィラキシーショックでは2014年の日本アレルギー学会<sup>4)</sup>および2010年のAHAガイドライン<sup>5)</sup>、外傷に伴う出血性ショックでは1999年ACSのガイドライン、および2008年日本外傷学会の外傷初期診療ガイドライン<sup>6)</sup>、2007年ヨーロッパガイドラインなどがあり、診断治療にあたっては各々を参照されたい。

## 経過観察に要する標準的検査

頻脈、低血圧や脈圧の狭小化が改善され、末梢組織や臓器灌流が改善することにより、動脈血酸素運搬量や混合静脈血酸素飽和度が改善し、時間尿量が安定化したり、酸一塩基平衡や乳酸値が改善することを経過観察する。

## 治療による副作用チェックのための検査

輸液・輸血やカテコラミンを使っても血圧が維持できないとき、果たして循環血液量が適正なのか少ないのか判断がつかず、治療に困難を感じる場合がある。

心原性ショックの場合には、自由壁や中隔破裂、腱索断裂などを考慮しながら、PAカテーテルで連続モニ

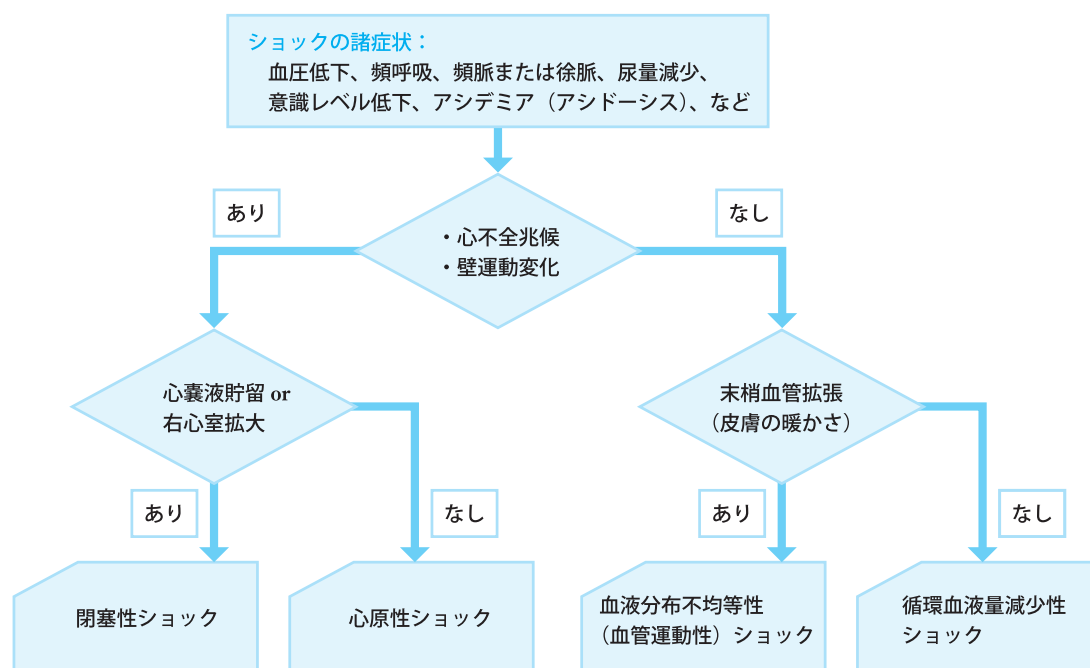


図2 ショックの診断フローチャート

ターして大動脈内バルーンパンピングや経皮的心肺補助装置などの器械補助開始を判断する。その他のショックの場合には、輸液負荷してチャレンジテストを行い、尿量や乳酸値のモニターを行うか、一般的には中心静脈圧をモニターしながら、APCO が使用できれば SVV（7 ～ 10%以下を目標）をモニターしながら、輸液量を調節するのが有用である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

いずれも集中治療を必要とする場合には専門医に相談するのが望ましいが、ショックを改善するための根本治療が必要になるとき（心筋梗塞での PCI、消化管穿孔や膿瘍を伴うような敗血症での外科手術やドレナージ術、骨盤骨折による出血性ショックに対する血管塞栓術、など）は、輸液／輸血やカテコラミンで漫然と対症療法で経過観察せず、できるだけ早く専門医にコンサルテーションして根本治療を行う。

## 参考文献

- 1) McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787-847.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン，急性心不全治療ガイドライン（2011 年改訂版），日本循環器学会．[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011\\_izumi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf).
- 3) Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Crit care Med 2013; 41: 580-637.
- 4) 日本アレルギー学会．アナフィラキシーガイドライン．[http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content\\_id=4](http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content_id=4).
- 5) 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12. 2: Cardiac Arrest Associated With Anaphylaxis. Circulation 2011; 112 (suppl) : 829-61.
- 6) 日本外傷学会・日本救急医学会 監修．外傷研修コース開発委員会編：外傷と循環，外傷初期診療ガイドライン．へるす出版；2008.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 意識障害

**要 旨** 意識障害を来す原因は、全身性疾患（代謝性・中毒性・ショックによる脳虚血・呼吸障害による低酸素など）と頭蓋内疾患に大別される。まずバイタルサインをチェックし、呼吸・循環の異常に対しては1次救命処置を行うとともに、可逆性因子を念頭においた迅速な診療と治療が要求される。薬剤の静脈内投与を可能にするため静脈路を確保し、血液検査を提出する。

身体所見では、頭蓋内疾患の診断のために瞳孔所見と片麻痺の診察は必須である。意識障害の発症様式や発見時の状況、既往歴等の医療面接から重要な情報が得られることも多い。

次いで基本的な検査として動脈血液ガス検査を行い、バイタルサインの安定が図れれば頭部CT検査を施行する。鑑別に要する検査として、血液検査の追加、検尿、12誘導心電図、胸部単純X線はほぼ全例で必要である。

また、複数の原因により意識障害を来している場合や、意識障害のために合併疾患の存在が見逃される可能性にも注意が必要である。

**キーワード** 血糖、動脈血液ガス、頭部CT、MRI

## 疑うべき臨床症状（図1）

意識障害患者の診療に際しては、まず生命徴候（バイ

タルサイン）を把握しそれに対する処置（蘇生）を同時進行させる。すなわち primary survey としての「バイタルサインのチェック」と「1次救命処置」を行う。呼吸・

### 意識障害

#### バイタルサインのチェック

**呼吸** 呼吸数測定および呼吸状態の観察。パルスオキシメーターを装着し SpO<sub>2</sub> モニター。

呼吸数減少<10 回/分：脳幹障害（延髄の障害による失調性呼吸）、中毒（中枢神経抑制性薬剤）、CO<sub>2</sub>ナルコース

呼吸数増加≥30 回/分：脳幹障害（中脳の障害による中枢性過換気）、低酸素血症、炎症性疾患、中毒（代謝性アシドーシスによる Kussmaul 呼吸）、肝疾患

**脈拍・血圧** 脈拍を触知し（総頸動脈触知可なら SBP≥60 mmHg）、心電図モニター装着。脈拍数測定およびモニターによる不整脈の診断。血圧測定。

徐脈<50 回/分：頭蓋内圧亢進（血圧上昇をともなう Cushing 現象）、洞不全症候群、房室ブロック  
頻脈≥100 回/分：ショック、中毒（コカイン・アンフェタミン・有機リン剤）

**意識レベル** JCS と GCS で評価。

**体温** 深部体温（膀胱温、直腸温、鼓膜温）で測定

#### 1次救命処置

A **気道確保**：酸素投与。昏睡あるいは嘔吐を伴う意識障害では原則として気管挿管。

B **換気**：呼吸障害では気管挿管のうえ補助換気。

C **循環**：静脈路を確保し採血。ショック（SBP ≤90 mmHg）には乳酸リンゲル液の急速輸液・昇圧薬（塩酸ドパミン）投与。

#### 身体所見

**神経学的局所徴候（巣症状）** → 頭蓋内疾患を疑う

瞳孔径 0.5 mm 以上の左右差（瞳孔不同）： } 片麻痺と対側の瞳孔異常→脳ヘルニア

対光反射の左右差（消失ないし緩慢）：

共同偏視：片麻痺と反対側への共同偏視→ 脳出血（テント上）などの破壊性病巣（病巣を睨む）

片麻痺と同側への共同偏視→ 局所てんかんの全般化による刺激性病巣（健側を睨む）

#### 両側の瞳孔径の異常

瞳孔径≤2 mm（縮瞳）：中毒（バルビツール酸系薬・フェノチアジン系薬・オピオイド・有機リン剤）

瞳孔径≥5 mm（散瞳）：中毒（コカイン・アンフェタミン・シアン）、脳ヘルニア末期

#### その他の一般身体所見

髄膜刺激症状：髄膜炎、クモ膜下出血（超急性期を除く）

低栄養状態：Wernicke 脳症

外分泌亢進（発汗・流涎・流涙）：中毒（有機リン剤）

手首の切創痕：自殺企図による服毒・過量服薬

注射痕：麻薬中毒

医療面接（家族・目撃者・救急隊員から）

#### 発症様式

突然発症：クモ膜下出血、脳出血、脳塞栓

#### 先行症状

激しい頭痛：クモ膜下出血

嘔吐：小脳出血、クモ膜下出血、頭蓋内圧亢進

#### 発見時の状況

飲酒：急性アルコール中毒

薬のシートや瓶：薬物中毒

閉鎖空間での不完全燃焼・火災：CO 中毒

#### 既往歴

糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、心房細動、抗凝固薬・

抗血小板薬内服の有無、慢性アルコール中毒、など

図1 意識障害患者に疑うべき臨床症状

循環の安定を図りつつ、secondary survey として身体所見の診察と問診（医療面接）に進む。

## A. バイタルサインのチェックと1次救命処置

呼吸・脈拍・血圧・意識・体温をチェックし、パルスオキシメーター・血圧・心電図のモニタリングを行う。呼吸数の異常や呼吸状態、脈拍数の異常から意識障害の原因を推測できる場合がある。1次救命処置として、酸素を投与し気道を確保する。気管挿管と補助換気の適応を判断する。静脈路を確保すると同時に採血を行う。

## B. 身体所見

神経学的局所徴候（巣症状）の存在は、意識障害の原因が頭蓋内疾患であることを示唆する。瞳孔所見（瞳孔径と対光反射）、眼位（共同偏視）、片麻痺の有無を診察する。ただし、低血糖などの代謝性障害でも巣症状が認められることがある。

## C. 医療面接

意識障害のため、患者本人よりも家族・目撃者・救急隊員からの病歴聴取が重要である。所持品に医療機関の診察券などがあれば問い合わせを行い、既往歴や投薬歴などの情報を得る。

## 確定診断に要する検査

### A. 意識障害の基本的検査（図2）

意識障害患者では静脈路確保の際に採血を行い、血糖・CBC・凝固系・生化学スクリーニング検査を提出する。ショック（SBP $\leq$ 90 mmHg）では乳酸リンゲルの急速輸液を開始し、血液型検査を提出するとともに輸血を手配する。採血検体の一部を用いて直ちに簡易血糖測定を行い、低血糖（ $\leq$ 60 mg/dL）による意識障害をまず鑑別しなければならない（低血糖が否定できなければ検査結果を待たずに40～50%グルコース40 mL静注）。高血糖（血糖 $\geq$ 250 mg/dL）では糖尿病昏睡の鑑別診断を進めるとともに（表1）、生理食塩水の点滴（最初の1時間で1,000 mL、次に500 mL/時で2～3時間）を開始する。低Na血症による意識障害（Na $<$ 120 mEq/L）では、血液検査に血清浸透圧を追加し、3%生理食塩水による急速補正（1～2 mL/kg/時で点滴、120 mEq/L まで1時間あたり1～2 mEq/L で補正）を行う。

動脈血液ガス検査を行い、低酸素血症（PaO<sub>2</sub> $<$ 60 Torr）による意識障害を鑑別する。低酸素血症がなくて

### 基本的検査

血液 血糖（簡易血糖測定も施行）、CBC（WBC、RBC、Hb、Ht、PLT）、凝固系（PT、Fib、FDP または D-dimer）、生化学（TP、AST、ALT、LD、Bil、CK、UN、Cr、Na、K、Cl、Ca、P）

血糖 $\leq$ 60 mg/dL → 低血糖

$\geq$  250 mg/dL → 糖尿病ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis、DKA）

$\geq$  600 mg/dL → 高浸透圧高血糖症候群（hyperosmolar hyperglycemic syndrome、HHS）

D-dimer 上昇（ $<$ 0.5  $\mu$ g/mL では否定的）→ 肺塞栓症、急性大動脈解離

Na $<$ 120 mEq/L → 低ナトリウム血症による意識障害

Ca $>$ 14 mg/dL → 高Ca血症による意識障害

Cr 上昇（推定 GFR $\leq$ 正常の5%）→ 尿毒症

動脈血液ガス検査 pH、pCO<sub>2</sub>、pO<sub>2</sub>、BE、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、乳酸

pH $\leq$ 7.24（+高血糖）→ DKA

$>$ 7.30（+高血糖）→ HHS

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> $\leq$ 15 mEq/L（+高血糖）→ DKA

$>$ 16 mEq/L（+高血糖）→ HHS

pO<sub>2</sub> $<$ 60 Torr → 低酸素血症

pCO<sub>2</sub> $>$ 45 Torr → 低換気、CO<sub>2</sub>ナルコーシス

頭部 CT 単純、頭部外傷では thin slice（骨条件）を追加

高吸収域：脳実質内 → 出血性脳血管障害（高血圧性、脳動静脈奇形破裂、脳動脈瘤破裂）、外傷性脳内血腫、脳腫瘍内出血

クモ膜下（脳溝・シルビウス裂・脳槽）→ 脳動脈瘤破裂クモ膜下出血、外傷性クモ膜下出血

硬膜下（頭蓋骨に接する三日月形高吸収域）→ 急性硬膜下血腫、慢性硬膜下血腫

硬膜外（頭蓋骨に接する凸レンズ型高吸収域）→ 急性硬膜外血腫

低吸収域：脳実質内 → 脳梗塞

硬膜下 → 慢性硬膜下血腫

等吸収域：脳実質内（正中構造の偏移などの mass effect あり）→ 脳腫瘍

硬膜下（mass effect や脳溝の描出不良）→ 慢性硬膜下血腫

混合吸収域（mixed density）：脳実質内 → 脳挫傷、脳腫瘍

硬膜下 → 慢性硬膜下血腫、慢性硬膜下血腫の急性増悪

Early CT sign：レンズ核・皮髄境界の不明瞭化 → 脳梗塞急性期

図2 意識障害患者に対する基本的検査

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



表 1 糖尿病昏睡の鑑別検査

|                               | 糖尿病ケトアシドーシス<br>(diabetic ketoacidosis、DKA) | 高浸透圧高血糖症候群<br>(hyperosmolar hyperglycemic syndrome、HHS) |
|-------------------------------|--|---|
| 血液検査                          |  |   |
| 血糖                            | $\geq 250$ mg/dL                           | $\geq 600$ mg/dL  |
| 血清総ケトン体                       | $\geq 3$ mM                                | 0.5~2 mM  |
| 血清浸透圧                         | 正常~330 mOsm/L                              | >335 mOsm/L   |
| 動脈血液ガス検査                      |  |   |
| pH                            | $\leq 7.24$                                | >7.30   |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | $\leq 15$ mEq/L                            | >16 mEq/L   |
| Anion Gap                     | >12  | <12   |
| 検尿                            |  |   |
| 尿中ケトン体                        | +~+++                                      | 偽陰性   |

鑑別に要する一般検査

血液

血清総ケトン体 $\geq 3$  mM (+高血糖) → DKA

0.5 ~ 2 mM (+高血糖) → HHS

血清 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸 (3-ヒドロキシ酪酸)>76  $\mu$ M → アルコール性ケトアシドーシス (alcoholic ketoacidosis; AKA)

アンモニア>50  $\mu$ M (+肝機能障害) → 肝性脳症

血清浸透圧>335 mOsm/L (+高血糖) → HHS

正常~330 mOsm/L (+高血糖) → DKA

<270 mOsm/L (+低 Na 血症) → (低浸透圧性) 低 Na 血症

心筋マーカー (トロポニン・H-FABP・CK-MB) 上昇 → 急性心筋梗塞 (発症早期では正常)

遊離 T3 上昇・遊離 T4 上昇・TSH 低下・TSH レセプター抗体陽性 → 甲状腺クリーゼ

遊離 T3 低下・遊離 T4 低下・TSH 低下 → 粘液水腫性昏睡

コルチゾール低下 (ストレス時に<15  $\mu$ g/dL)・ACTH 上昇 (原発性) または低下 (二次性) → 急性副腎不全

エタノール>3 mg/mL → 急性アルコール中毒

ビタミン B1 低下 → Wernicke 脳症

検尿

尿中ケトン体 陽性 (+高血糖) → DKA (AKA では偽陰性)

尿中薬物検出キット (トリエージ<sup>®</sup>など) 陽性 → 過量服薬、覚醒剤・麻薬中毒

12 誘導心電図

心房細動 → 脳梗塞 (心原性脳塞栓)

隣接する 2 誘導に 1 mm 以上の ST 上昇 (あるいは新しい左脚ブロック) → 急性心筋梗塞

S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub> パターン、肺性 P 波、右軸偏位、右側胸部誘導で陰性 T 波 → 肺塞栓症

動脈血液ガス検査

COHb>40% → 一酸化炭素中毒

脳波

突発性異常波 (spike、持続 20 ~ 70 ミリ秒; sharp wave、持続 70 ~ 200 ミリ秒; 棘徐波複合) → てんかん発作

広汎性 3 Hz 棘徐波複合 → 欠伸発作

髄液検査 (腰椎穿刺)

細胞数>200/mm<sup>3</sup> (好中球優位)、蛋白>45 mg/dL、糖<50 mg/dL (同時採血の血糖の 1/2) → 細菌性髄膜炎

細胞数 50 ~ 500/mm<sup>3</sup> (単核球優位)、蛋白>45 mg/dL、糖正常 → ウイルス性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎

血清髄液 → クモ膜下出血

図 3 意識障害患者の鑑別に要する一般検査

も、意識障害をとともう外傷患者やショック (SBP $\leq 90$  mmHg) では、酸素投与を継続する。重度の代謝性アシドーシスと既往歴や身体所見から Wernicke 脳症が疑われる場合は、血液検査にビタミン B1 を追加するとともに塩酸チアミン 50 mg を静注する。

意識障害の原因として頭蓋内病変 (脳血管障害・外傷性頭蓋内損傷 [脳挫傷・血腫] など) の診断のため、原則として頭部 CT (単純) を全例で行う。頭部 CT の読

影に際しては、等吸収域の病変における間接所見 (正中構造の偏位や脳室の圧排変形などの mass effect、脳溝・脳裂の描出の左右差、など) に注意する。脳梗塞急性期では、梗塞巣は低吸収域を示さず、early CT sign (レンズ核・皮髄境界の不明瞭化など) として認められることがある。

B. 意識障害の確定診断の進め方 (図 3、4)

基本的検査の異常所見、あるいは身体所見や医療面接

鑑別に要する画像検査  
 胸部単純 X 線  
 超音波検査 頸部・心臓・腹部  
 頸部血管エコー：内頸動脈起始部狭窄・閉塞 → 脳梗塞  
 心臓エコー：心嚢液貯留 → 心タンポナーデ、スタンフォード A 型大動脈解離、心破裂  
 壁運動異常 → 急性心筋梗塞、心不全  
 頭部 MRI T1 強調画像・T2 強調画像・FLAIR・拡散強調画像 (DWI)・MRA  
 T2/FLAIR：異常 high intensity → 脳梗塞  
 DWI：high intensity → 脳梗塞急性期  
 MRA：描出不良 → 脳血管閉塞、脳動脈解離  
 MRA：動脈瘤 → 脳動脈瘤破裂クモ膜下出血  
 頸椎 CT 頭部外傷による意識障害に対して thin slice (3D 再構成画像)  
 体部 CT  
 胸腹部単純+造影ダイナミック CT：偽腔の造影・血栓化 → 急性大動脈解離  
 胸部造影ダイナミック CT (および腹部～下肢)：肺動脈の造影欠損 → 肺動脈塞栓症 (塞栓源として深部静脈血栓症)  
 頭部 3D-CT angiography  
 脳動脈瘤 → 脳動脈瘤破裂クモ膜下出血

図 4 意識障害患者の鑑別に要する画像検査

の結果により、採血項目の追加 (ケトン体・ケトン体分画、アンモニア、血清浸透圧、心筋マーカー、甲状腺・副腎皮質ホルモンなど)、検尿 (一般検尿、トリアエージ®による薬物スクリーニング検査)、12 誘導心電図を施行し、確定診断を進める。

胸部単純 X 線は、スクリーニング検査として全例で施行する。超音波検査も非侵襲的検査として有用である。

## 入院治療か外来治療かの判断

意識障害患者は入院治療を原則とする。

糖尿病に対するインスリン治療中の低血糖による意識障害が、グルコースの投与により速やかに改善した場合は、救急外来での経過観察ののちに外来通院治療が選択される場合がある。

## 疾患によって特徴的な検査 (図 3、4)

閉所空間で発症した意識障害では、一酸化炭素中毒の鑑別のため動脈血液ガス検査で COHb を測定する。てんかん発作後の意識障害を疑う場合は、脳波検査を行う。

頭部外傷患者では、頭部 CT の thin slice での撮像を追加し、骨条件で骨折線の診断を行う。脳梗塞を疑うが頭部 CT で所見が明らかでない場合は、頭部 MRI (T1 強調画像・T2 強調画像・FLAIR・拡散強調画像 [DWI]・MRA) を行うが、MRI 検査のためにアルテプラゼ (遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター) 静脈内投与開始が遅れて、治療適応外とならないよう注意が必要である (発症 4.5 時間までに投与を開始)。頭部 CT でクモ膜下出血の所見が認められた場合は、脳動脈瘤の診断のため頭部 3D-CT angiography、もしくは MRA (造影剤が使用できないときなど) を行う (脳外

科医の判断により、脳血管撮影検査が選択される場合もある)。クモ膜下出血を疑うが頭部 CT にて明らかな所見が認められない場合は、腰椎穿刺による髄液検査で血清髄液 (もしくはキサントクロミー) の診断を行う。髄液検査を行う前に、頭部 MRI を行ってもよい。髄膜炎による意識障害を疑う場合も、頭部 CT にて頭蓋内圧亢進の所見がないことを確認してから、腰椎穿刺による髄液検査を行う。

急性大動脈解離や肺動脈塞栓症の診断のためには、体部の造影 CT を施行する。

## 経過観察に必要な標準的検査

意識障害の原因によって異なる。頭蓋内疾患が原因の場合は、頭部 CT で出血の拡大や脳浮腫の出現・増悪の有無をチェックする。脳梗塞では出血性梗塞、クモ膜下出血では血管れん縮による脳梗塞の発症にも注意を要する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

頭蓋内の出血性病変 (クモ膜下出血、脳出血、外傷性頭蓋内血腫、脳挫傷) に対しては、直ちに脳外科医へコンサルテーションする。瞳孔の左右差が出現している場合は一刻を争う。頭部 CT で明らかな異常を認めない超急性期の脳梗塞は、血栓溶解療法の適応判断のため直ちに脳卒中医へコンサルテーションが必要。

自殺企図による薬物中毒患者については精神科にコンサルテーションするとともに、覚醒後の管理に注意する (観察下におき危険防止に努める)。薬物中毒の拮抗薬などの治療方法、検査の選択、血液浄化法の適応などは中毒情報センター (医療機関専用有料電話 つくば中毒

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

110 番 [9 時～ 21 時] 029-851-9999、大阪中毒 110 番 [24 時間] 072-726-9923) へ問い合わせが可能である。

## 略 語

## 参考文献

- 1) 監修 堀進 悟、編集 佐々木淳一、救急レジデントマニュアル第 6 版、医学書院 2018.
- 2) 監修 日本救急医学会、改訂第 5 版救急診療指針、へるす出版 2018.
- 3) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会、脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画 2015.
- 4) 監修 日本蘇生協議会、JRC 蘇生ガイドライン 2015. へるす出版 2016.

CO：一酸化炭素

GCS：Glasgow Coma Scale

JCS：Japan Coma Scale

SBP：収縮期血圧

# 一過性意識障害

**要 旨** 「意識障害の持続が短く、かつ意識が自然に回復するもの」を一過性意識障害（Transient Loss of Consciousness：T-LOC）という。通常は秒から分の単位の持続時間を“一過性”とすることが多い。一過性意識障害は失神（syncope）と非失神発作の2つに分類される。失神は、「血圧低下に伴う全脳の血流低下による一過性意識障害」と定義され、疾患ではなく症候である。非失神発作には、てんかん、脳血管障害、代謝性疾患、精神科疾患などがある。一過性意識障害の診療の第一歩は、失神と非失神発作を鑑別することである。そして、失神と判断したらその原因を鑑別する。失神の原因は、予後良好な神経調節性失神から予後不良の心原性失神まで多岐にわたり、高リスクの失神を見逃さないことが重要である。

**キーワード** 一過性意識障害、失神、神経調節性失神、心原性失神、てんかん

## 失神と非失神発作の原因・病態

失神とは、「血圧低下に伴う全脳の血流低下による一過性意識障害」である。失神の原因は様々であり、分類を表1に示す。最も頻度が高いのが、神経調節性失神（neurally mediated syncope: NMS）で、血管拡張と徐脈を惹き起こす自律神経反射によって発生する。神経調節性失神には、血管迷走神経性失神、状況失神、頸動脈洞失神がある。起立性低血圧による失神には、自律神経系の異常によるもの、薬剤性、循環血液量の減少によるものがある。不整脈による失神は、不整脈によって心拍出量が減少して発生する。器質的疾患による失神では、心拍出量の増加が障害され、循環必要量が供給量をこえたときに失神を起こす。

非失神発作とは、「一過性意識障害の原因が全脳の血流低下によらないもの」である。その原因には、てんかん、代謝性疾患（低酸素血症、低血糖など）、中毒、脳血管障害（椎骨脳底動脈系の一過性脳虚血発作、くも膜下出血など）と、見かけ上の意識障害を起こす精神科疾患がある。

## 一過性意識障害の検査のフローチャート（図1）

初期評価として、医療面接（病歴聴取）を行い、身体所見をとり、12誘導心電図を施行する。初期評価に基づいて一過性意識障害が失神か非失神発作かを鑑別する。失神と判断し、初期評価のみで診断が確定すればそれ以上の精査は不要である。失神の診断が確定しない場合は、リスク層別化によって、精査の必要性和緊急度を判断する。そして、初期評価で得られた所見に基づいて失神の確定診断のための検査を行う。非失神発作と判断した場合は、その確定診断に必要な検査へ進む（図2）。

表1 失神の原因

|  |
|--|
| <b>1. 神経調節性失神</b>  |
| ・血管迷走神経性失神<br>精神的なストレスによって誘発（痛み、恐怖など）<br>立位ストレスによって誘発                              |
| ・状況失神<br>咳嗽、胃腸刺激（嘔下、排便、腹痛）、排尿、食後など   |
| ・頸動脈洞失神  |
| <b>2. 起立性低血圧</b>   |
| ・自律神経障害<br>一次性：パーキンソン病など<br>二次性：糖尿病性神経症など  |
| ・薬剤性誘発性<br>アルコール、利尿薬、血管拡張薬など   |
| ・容量減少性<br>消化管出血、脱水、アナフィラキシー（分布変化による）など   |
| <b>3. 心原性失神（心血管系）</b>  |
| <b>1) 不整脈による失神</b>   |
| ・徐脈性<br>洞不全症候群（徐脈頻脈症候群を含む）<br>房室伝導障害   |
| ・頻脈性<br>上室性頻拍<br>心室頻拍（特発性、器質的心疾患による二次性、チャネロパチー（QT延長症候群、Burgada症候群など））              |
| ・薬剤性の頻脈・徐脈   |
| <b>2) 器質的疾患による失神</b>   |
| ・心臓性：心臓弁膜症（大動脈弁狭窄症）、急性心筋梗塞／心筋虚血、肥大型心筋症、心臓腫瘍（左房粘液腫など）、心膜疾患／心タンポナーデ、先天性冠動脈異常、人工弁不全など |
| ・その他：肺塞栓症、大動脈解離、肺高血圧症など  |



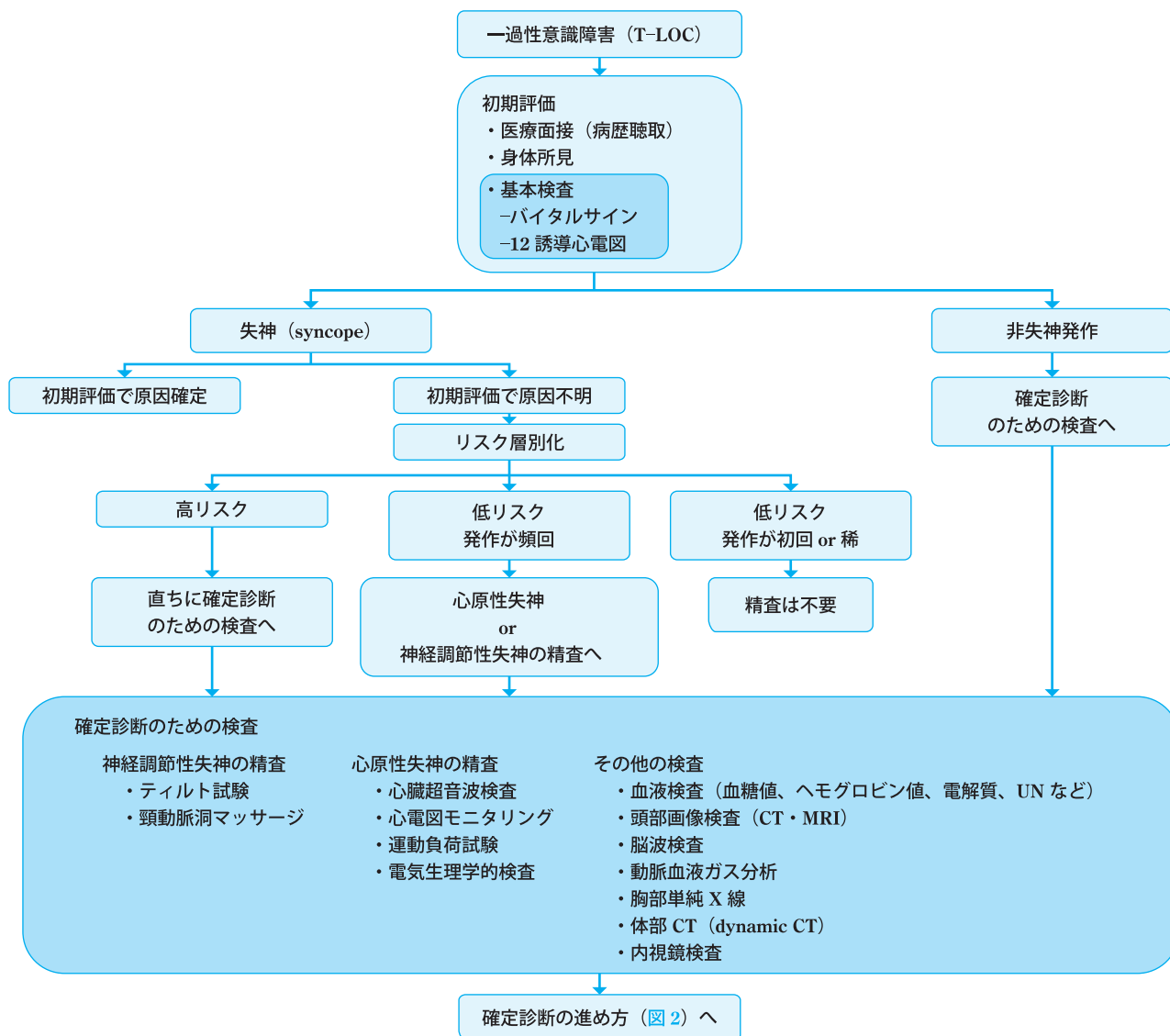


図1 一過性意識障害のフローチャート

European Heart Rhythm Association では、失神診療の標準化をめざし、“Syncope Unit: SU” の設立が提唱されているが本邦で普及しているとは言いがたい。

## 初期評価

### A. 医療面接 (病歴聴取)

本人は発作時の記憶がないため、目撃者からも聴取する。

#### 1. 意識障害の持続時間

失神では速やかに意識が回復する。発作後に意識障害が5分以上遷延している場合は、てんかんなど非失神発作を疑う。

#### 2. 痙攣発作 (不随意運動) の有無

失神でも痙攣様の不随意運動を認めることがあるが、通常は持続が15秒以内と短い。持続する強直間代運動

はてんかんを示唆する。

### 3. 姿勢 (体位)

長時間の立位での発症は神経調節性失神を、立位になった直後の発症は起立性低血圧による失神を疑う。仰臥位での発症は不整脈による失神やてんかんなどの神経調節性失神以外の病態を示唆する。また、失神は立位のみでなく坐位でも発生する。坐位失神は神経調節性失神を否定する根拠とはならない。

### 4. 前駆症状・随伴症状

Warmth (温かい感じ)、嘔気・嘔吐、発汗などの典型的な前駆症状を伴い緩徐に発症する場合には神経調節性失神が示唆される。これに対し、前駆症状のない失神は不整脈による心原性失神を疑う。胸痛、動悸、呼吸困難などの随伴症状も心原性失神を示唆する。激しい頭痛を伴っていればくも膜下出血による一過性意識障害を疑う。

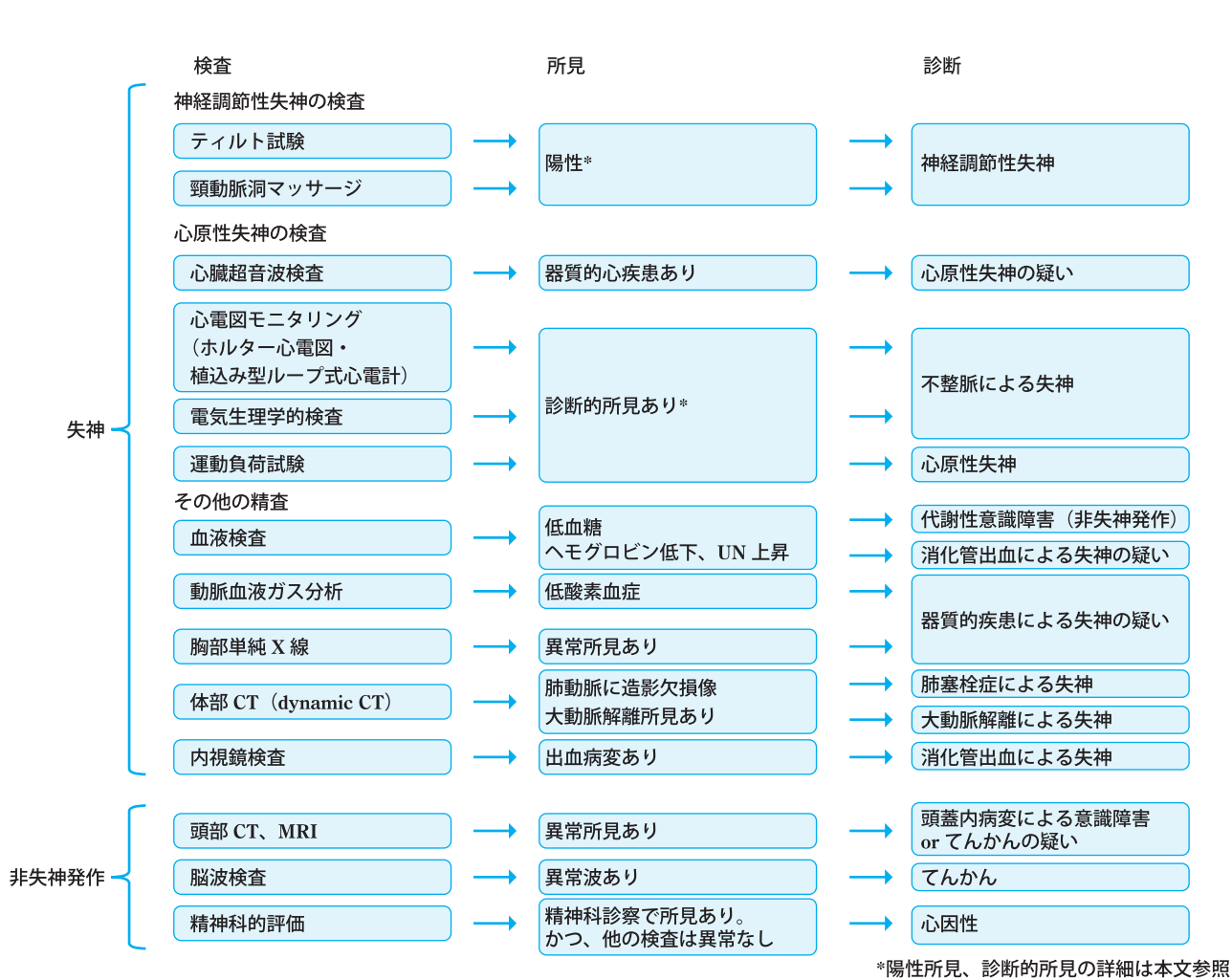


図 2 一過性意識障害の確定診断の進め方

## 5. 誘因・直前の行動

恐怖、疼痛、心的ストレス、採血などの明らかな誘因があれば神経調節性失神と診断される。排尿、排便、咳嗽後、食後の発症は状況失神を、頸部の回旋や圧迫に伴う発症は頸動脈洞失神を示唆する。運動中の発症は心原性失神を疑う。

## 6. 既往歴

うっ血性心不全、虚血性心疾患、心室性不整脈、器質的心疾患の既往は高リスクの失神を示唆する。特に、うっ血性心不全の既往がある患者の失神は、失神の原因によらず予後不良であることが報告されている。失神が再発であればその頻度を聴取する。短期間に頻回に発生している場合は高リスクである。

## 7. 服薬歴

高齢者は複数の薬を内服していることが多く、薬剤誘発性の失神を起こしやすい。失神の原因となる薬剤には、血管拡張や容量減少を来す  $\alpha$  遮断薬、硝酸薬、降圧薬、利尿薬などと、催不整脈作用を有する抗不整脈薬、QT 延長を来す薬剤 (抗精神病薬など) がある。

## 8. 家族歴

若年での突然死の家族歴は、チャネロパチー (QT 延長症候群、Brugada 症候群など) や肥大型心筋症などの心原性失神の可能性を示唆する。

## B. 身体所見

### 1. バイタルサイン

神経調節性失神では、受診時のバイタルサインは正常範囲内であることが多い。受診時にもバイタルサインの異常 (徐脈・頻脈、低血圧、意識障害、 $SpO_2$  低下など) が持続している場合には、器質的疾患による失神あるいは非失神発作を疑う。

失神では、通常のバイタルサインに加えて臥位および立位での血圧測定が推奨される (立位負荷試験)。5 分間の仰臥位の後、立位にして 1 分毎に 3 分間の血圧測定を行う。収縮期血圧の 20 mmHg 以上の低下、もしくは収縮期血圧 90 mmHg 未満となれば、症状の有無にかかわらず起立性低血圧ありと判定する。ただし、この定義にあてはまる起立性低血圧が認められても、失神あるいは失神前状態 (pre-syncope) を伴わない場合は、起立

性低血圧が失神の原因とは判断できない。また、起立性低血圧を認めた場合には、原因となる器質的疾患（消化管出血など）の有無を検索する。

## 2. 心血管系の所見

うつ血性心不全を示唆する身体所見は心原性失神を疑う。弁膜症・流出路狭窄を示唆する心雑音があれば器質的心疾患による失神を疑う。上肢血圧の左右差がある場合には大動脈解離の可能性を考える。

## 3. 呼吸器系の所見

頻呼吸、SpO<sub>2</sub> 低下（低酸素血症）を認める場合は、失神の原因として心疾患や肺塞栓症の可能性を考える。

## 4. 神経系の所見

神経学的局所徴候（巣症状）を認める場合は、脳血管障害やてんかんなどの非失神発作を疑う。

## 5. その他

舌側面の咬傷を認めるときは痙攣発作があったことを疑う。尿失禁・失便は、一過性意識障害があったことを示唆する。直腸診で血便・黒色便があれば消化管出血による失神を考える。また、一過性意識障害により転倒した場合は、外傷所見の有無に注意する。

## C. 12 誘導心電図

すべての失神患者にルチーンで施行すべき検査である。診断に寄与する頻度は高くないが、異常所見があれば予後不良が示唆され、失神患者のリスク評価に必須である。心電図が正常であれば不整脈による失神の可能性は低くなる。不整脈による失神を示唆する心電図所見を表 2 に示す。

表 2 不整脈による失神と心電図所見

| A. 不整脈による失神と診断される心電図所見   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・持続する洞性徐脈（&lt;40/分、非睡眠時）、繰り返す洞房ブロック・洞停止（&gt;3 秒）</li> <li>・Mobitz II 型 2 度 or 3 度房室ブロック</li> <li>・心室頻拍、心拍数の速い発作性上室性頻拍</li> <li>・QT 延長 or QT 短縮があり多形性の非持続性心室頻拍</li> <li>・左右交代性脚ブロック</li> <li>・心停止を来すペースメーカー、ICD 不全</li> </ul>  |
| B. 不整脈による失神を示唆する心電図所見  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・2 束ブロック（左脚ブロック、右脚ブロック+左脚前枝 or 後枝ブロック）</li> <li>・心室内伝導遅延（QRS 幅 ≥ 0.12 秒）</li> <li>・2 度房室ブロック（Mobitz I 型）</li> <li>・不適切な無症候性洞性徐脈（&lt;50/分）、洞房ブロック・洞停止（&lt;3 秒）（陰性変時作用のある薬剤なし）</li> <li>・非持続性心室頻拍</li> <li>・早期興奮症候群を示唆する QRS 波形</li> <li>・QT 延長、QT 短縮</li> <li>・V1-3 の ST 上昇を伴う右脚ブロック（Brugada 症候群）</li> <li>・右胸部誘導の陰性 T 波、ε 波と心室遅延電位（不整脈源性右室異形成）</li> <li>・心筋梗塞を示唆する Q 波</li> </ul> |

## D. 初期評価のまとめ

### 1. 失神の診断が確定する場合

初期評価で以下の所見があれば診断確定とし、それ以上の精査は不要である。

- ・典型的な前駆症状を伴い、恐怖、強い痛み、精神的ストレス、長期間の立位などに関連して発生（血管迷走神経性失神）。
- ・排尿、排便、咳嗽、嘔下などの直後に発生（状況失神）。
- ・失神あるいは pre-syncope を伴って起立性低血圧が証明される（起立性低血圧による失神）。
- ・症状に伴って急性虚血を示唆する心電図所見を認める（心筋虚血による失神）。
- ・不整脈による失神と診断される心電図所見（表 2-A）を認める（不整脈による失神）。

### 2. 失神の診断が確定しない場合

初期評価で診断が確定しない場合は、リスク層別化によって、精査の必要性和緊急度を判断する。近年、失神患者のリスク層別化を行う clinical decision rule が複数報告されているが、それらの感度と特異度には限界があることを理解して利用する必要がある。高リスクを示唆する因子を表 3 に示す。

初期評価で得られた所見に基づいて失神の確定診断のための検査へ進む（図 2）。

### 3. 失神とてんかんの鑑別

非失神発作のうち、失神との鑑別が問題となるのがてんかんである。失神とてんかんの鑑別のポイントを表 4 に示す。なお、短い痙攣発作は失神でも認めうる点に注意する。典型的なてんかんの所見を認めない場合には、てんかんを疑うよりも心原性失神の除外を優先すべきである。

## 確定診断に要する検査

### A. 神経調節性失神の精査

#### 1. ティルト試験（tilt testing）

神経調節性失神に対する感受性を調べる検査である。

表 3 高リスクの失神を示唆する因子

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・心電図異常（表 2）</li> <li>・心原性失神を疑う病歴・所見がある <ul style="list-style-type: none"> <li>・前駆症状なし</li> <li>・胸痛・動悸あり</li> <li>・運動中に発症</li> <li>・臥位で発症</li> <li>・器質的心疾患の既往</li> <li>・突然死の家族歴</li> </ul> </li> <li>・高齢</li> <li>・バイタル・サインの異常（低血圧、徐脈、SpO<sub>2</sub> 低値）</li> <li>・血液検査の異常（高度貧血、BNP 高値、電解質異常）</li> </ul> |
|---|

表 4 失神とてんかんの鑑別のポイント

|                    | てんかん  | 失神  |
|--------------------|---|---|
| 発作前の症状             | ・前兆(おかしな臭いなど)   | ・嘔気、嘔吐、腹部不快感、寒気、<br>発汗(神経調節性失神)<br>・めまい、目のかすみ |
| 意識消失の所見<br>(目撃者より) | ・強直間代運動が持続し、<br>意識消失と同時に発生<br>・片側性の間代運動<br>・明確な自動症(部分発作)<br>・舌を噛む | ・強直間代運動は短く(15秒以内)、<br>意識消失後に始まる               |
| 発作後の症状             | ・遷延する意識障害<br>・筋肉痛   | ・意識障害が短い<br>・嘔気、嘔吐、蒼白(神経調節性失神)                |

初期評価において原因不明の失神で器質的心疾患が存在せず、単回のエピソードだがリスクがある場合(外傷あり、外傷の危険あり、職業的にリスクあり)もしくは、繰り返す失神のエピソードがある場合が適応となる。ティルト試験により失神が再現性をもって誘発されれば診断的と考え、それ以上の精査は不要である。ただし、心疾患が存在する場合は、不整脈やその他の心原性失神が除外されなければティルト試験の結果を診断の根拠とすることはできない。また、ティルト試験によって失神以外の症状(めまいなど)が誘発された場合の解釈については議論がある。

検査のプロトコールは以下の通りである。検査中は心電図モニタリングと連続した血圧測定を行う。患者を傾斜台に臥位にし、最低で5分間臥位を維持する。次に傾斜角度が60～70度となるように傾斜台を起こす。傾斜の維持時間は20～45分とする。これで失神が誘発されなければ薬物負荷を検討する。傾斜した状態のままイソプロテレノールを1～3  $\mu\text{g}/\text{min}$  で経静脈投与する。心拍数がベースラインより20～25%増加することを目標とする。薬物負荷の持続時間は15～20分とする。失神の誘発あるいは予定した検査時間に到達すれば検査終了とする。

## 2. 頸動脈洞マッサージ

頸動脈洞マッサージの適応は、病歴から頸動脈洞失神が疑われる場合および初期評価で原因不明の40歳以上の失神患者である。脳卒中の危険(頸動脈の雑音、3ヵ月以内の脳卒中、一過性脳虚血発作の既往)がある患者では禁忌である。マッサージ中は、心電図モニタリングと連続した血圧測定を行う。マッサージは片側ずつ施行し、最短で5秒、最長で10秒とする。臥位と立位の両方の体位で行う。マッサージの最中あるいは直後に症状が再現され、3秒以上の心静止か収縮期血圧50 mmHg以上の低下があれば陽性と判定する。頸動脈洞マッサージが陽性で、他の診断が存在しなければ失神の原因と判断する。

## B. 心原性失神の精査

### 1. 心臓超音波検査

器質的心疾患が疑われる失神患者で適応となる。これのみで診断が確定することは稀であるが、背景にある心疾患を評価し、失神患者のリスクの層別化に有効である。心原性失神の可能性を疑わせる所見には、明らかな心不全を伴う心筋症、左室収縮機能障害( $\text{EF} < 40\%$ )、心筋虚血による左室壁運動異常、肥大型心筋症、先天性心疾患、流出路狭窄(大動脈弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症)、左房粘液腫などがある。また、著明な右室負荷所見は肺塞栓症による失神を、大動脈のflapや心嚢液貯留の所見は大動脈解離による失神を示唆する。

### 2. 心電図モニタリング

#### 1. ホルター心電図

臨床所見もしくは12誘導心電図から不整脈が示唆され(表2-B)、頻回に失神もしくはpre-syncopeがある場合に適応となる。しかし、大部分の患者で、失神が再発するまでの期間は数週間から数ヵ月、数年に及ぶ。従ってホルター心電図の記録中に症状と関連した心電図記録が得られる可能性は高くない。また、検査中に記録された症状を伴わない不整脈についてはその解釈に注意を要する。

#### 2. 植込み型ループ式心電計

皮下に植込むことができ、長期間バッテリーが持続し、心電図のループ記録が可能な心電計である。失神を起こして意識が回復したときにリコールをかけるとイベント前後の心電図記録が保持される。これにより失神の頻度が低くても症状と関連した心電図記録を得ることができる。欧米の失神診療ガイドラインでは、高リスクの所見がなく原因不明の繰り返す失神では、精査の早期の段階から適応であるとしている。また、高リスクで積極的な精査を行っても原因不明の失神も適応となる。日本でも2009年から保険適応となっている。

### 3. 心電図モニタリングの診断的意義

心電図モニタリングで失神と心電図異常所見(徐脈もしくは頻脈)に関連が認められれば診断的である。また、失神があっても不整脈が記録されなかった場合も不整脈に



よる失神を除外することができる。それ以外の所見では、診断を確定することはできず追加の検査が必要である。ただし、覚醒時に3秒以上の心静止、覚醒時に Mobitz II 型 2 度あるいは 3 度房室ブロック、心拍数が早い発作性上室性頻拍、心室頻拍のいずれかが認められた場合は、症状を伴っていないとも診断的と判断する。

### 3. 電気生理学的検査

侵襲的な電気生理学的検査は、虚血性心疾患があり、初期評価によって不整脈による失神が示唆され、ICD の適応が決定していない患者で適応となる。また、脚ブロックがあり、非侵襲的検査で診断がつかない場合にも考慮される。

以下の所見があれば電気生理学的検査は診断的価値があり、それ以上の精査は不要である。

- ・洞性徐脈で、CSNRT (corrected sinus node recovery time) の延長 (>525 msec) を認める。
- ・脚ブロックがあり、ベースラインの HV 間隔が 100 msec 以上、もしくは心房ペースングあるいは薬剤負荷により 2 度あるいは 3 度の His-Purkinje ブロックが誘発される。
- ・心筋梗塞の既往がある患者で持続性の単形性心室頻拍が誘導される。
- ・心拍数の早い上室性頻拍が誘導され、低血圧あるいは自覚症状が再現される。

### 4. 運動負荷試験

運動中あるいは運動直後に失神した患者が適応となる。心電図あるいは血行動態の異常を伴い、運動中あるいは運動直後に失神が誘発されれば診断的である。また、失神が誘発されなくても、運動中に Mobitz II 型 2 度房室ブロックか 3 度房室ブロックを認めれば診断的である。

## C. その他の検査

### 1. 血液検査

欧米の失神ガイドラインでは血液検査をルチーンに行うことは推奨されていない (失神の原因として循環血流量の減少が疑われる場合、あるいは代謝性障害など非失神発作が疑われる場合に行うとされる)。しかし、リスク層別化に役立つこともあり、実際にはルチーンで行ってもよい検査と考えられる。血糖値、ヘモグロビン低下と UN 上昇 (消化管出血の疑い)、電解質異常 (意識障害、不整脈の誘因) などを見る。また、BNP が失神のリスク層別化に有用とする報告もあり、心疾患を有する症例では BNP の測定も検討する。

### 2. 頭部画像検査 (頭部 CT・MRI)

病歴と身体所見から非失神発作が鑑別となり、中枢神経系の異常 (脳血管障害、てんかんなど) が示唆される場合が適応である。また、意識消失時に頭部外傷を合併している場合も適応となる。

### 3. 脳波検査

失神であることが明らかな場合には脳波検査の適応はない。病歴、身体所見から、一過性意識障害の原因として、てんかんが疑われる場合に適応となる。

### 4. 動脈血液ガス分析

ルチーンに行う検査ではない。器質的疾患による失神あるいはてんかんを疑う場合に施行する。低酸素血症があれば心疾患や肺塞栓症の存在を疑う。発症早期の評価で代謝性アシドーシスがあれば、てんかん (大発作後) あるいは低血圧が遷延していた可能性を考える。

### 5. 胸部単純 X 線

胸部の器質的疾患 (心疾患、肺疾患、大動脈解離) による失神が疑われる場合に施行する。

### 6. 体部 CT 検査 (dynamic CT)

失神の原因として肺塞栓症、大動脈解離が疑われる場合に適応となる。

### 7. 内視鏡検査

失神の原因として消化管出血が疑われる場合に適応となる。

## 入院の適応

不整脈および器質的疾患による失神は入院適応である。診断が確定しておらず高リスクの失神と判断される場合も入院を要する。神経調節性失神は原則として入院不要である。非失神発作の入院適応については原因疾患に応じて判断する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

神経調節性失神であれば原則としてコンサルテーションは不要である。

心原性失神を疑う場合は循環器専門医へコンサルテーションする。

一過性意識障害の原因が非失神発作で、神経疾患の徴候を伴う場合は神経内科もしくは脳神経外科専門医へコンサルテーションする。

繰り返す失神で様々な訴えがあり、精神科疾患が関与している可能性がある場合には、精神科専門医へコンサルテーションする。

## 治療指針と治療による副作用チェックのポイント

### A. 神経調節性失神

初回もしくは頻度が低く、外傷の合併がなければ積極的な治療は不要である。治療の適応となるのは、① 発作が頻回で QOL に影響を与えている、② 繰り返しかつ予期できずに (前駆症状なく) 発生し外傷合併のリス

クが高い、③ 危険な作業中（運転中など）に発生する、以上のいずれかの場合である。

治療の基本は、患者に対して病態とリスクについての説明を行い、可能な限り誘因を避けることである。薬剤誘発性の場合、誘因となった薬剤を減量・中止する。前駆症状が出現したときに等尺性運動（下肢を交叉させる、両手を握って両上肢を引っ張り合うなど）を行う方法（physical counterpressure maneuver: PCM）が、神経調節性失神の回避に有効であることが報告されている。薬物療法については有効性に根拠があるものはない。

#### B. 起立性低血圧による失神

服用中の薬剤による副作用が原因と考えられる場合には、処方を変更もしくは中止する。血管容量減少による起立性低血圧では輸液と原因の治療（消化管出血の止血治療など）を行う。

#### C. 不整脈による失神

原因の不整脈に応じた治療（抗不整脈薬、ペースメーカー挿入、ICD 挿入、カテーテル・アブレーション、不整脈の誘因となった薬剤の中止など）を行う。

#### D. 器質的疾患による失神

原因となった器質的疾患に対する治療を行い、引き続いて起こる障害を軽減する。

#### E. 非失神発作

原因疾患に対する治療を行う。

#### F. 治療による副作用チェックのポイント

薬物治療を行う場合には定期的なチェックが必要である。抗不整脈薬の投与では、QT 延長などの催不整脈作用に注意する。抗けいれん薬の投与では、血中濃度のモニタリングを行い、肝機能障害の出現に注意する。

### 保険診療上の注意

初期評価をもとに必要な検査を選択し、検査を施行した場合には各検査に適応となる病名（疑い病名を含む）をつける。

### 参考文献

- 1) Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009; 30: 2631–71.
- 2) 日本循環器学会、日本救急医学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）失神の診断・治療ガイドライン（2012 年改訂版）[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_inoue\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_inoue_h.pdf)（2015 年 2 月閲覧）
- 3) Cooper PN, Westby M, Pitcher DW, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. Ann Intern Med 2011; 155: 543-9.
- 4) Huff JS, Decker WW, Quinn JV, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. Ann Emerg Med 2007; 49: 431–44.
- 5) Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. Circulation 2006; 113 : 316–27.
- 6) Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. J Cardiol 2014; 63: 171–7.
- 7) Kenny RA, Brignole M, Dan GA, et al. Syncope Unit: rationale and requirement. Europace 2015; 17: 1325–40.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 動悸

**要 旨** 動悸とは「心臓の拍動を不快に感知する状態」であり、脈の増減、不整、強い心拍動を伴う様々な疾患によって惹き起こされる。動悸の訴えは千差万別であり「ドキンとする」「ドキドキする」「心臓が強うつ」「一瞬とまる」「心臓がはねる」「心臓がつまずくよう」「拍動を感じる」などが例である。また感じやすさも人それぞれであり 1 分間に 150 拍の頻拍に気づかない人もいれば、1 回の期外収縮を敏感に感じる人もいる。必ずしも不整脈や心疾患の重症度を反映しているとは限らず、様々な疾患が動悸の原因となり得ることに留意する (表 1)。その中には心臓突然死につながる高リスクな疾患から生命に危険のないものまで幅広い病態である。大切なことは動悸の性状を正確にとらえ、的確な検査を行うことにより原因を明確にすることである。

**キーワード** 不整脈、心疾患、精神的要因、薬理的要因、バイタルサイン

## 病態

動悸の自覚は頻拍や結滞を自覚するものが一般的であるが、1 回心拍出量の増大や変化を自覚する場合がある。Frank-Starling の法則より心室拡張容量が大きいと心収縮力が増大するため期外収縮や完全房室ブロックは動悸の原因となり得る。大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、心室中隔欠損症では常に左室容量負荷の状態であり容易に動悸を感じる。また高血圧や大動脈弁狭窄などによる後負荷の増大は左室収縮力を増し動悸の原因となる。

## 診断のすすめ方

### A. 問診 (表 2)

問診の際に確認したい事項として、①動悸を感じるのは安静時か労作時か ②動悸のはじまりと終わりは突然か ③持続時間 が挙げられる。もし可能であれば動悸発作中の脈拍数と乱れの有無について情報があれば診断の助けとなる。タバコ、アルコール、お茶、コーヒーなどの嗜好品の摂取、カテコラミンやアミノフィリン、アトロピン、甲状腺ホルモン薬などの服用の有無につ

いて聞くことも大切である。問診のみから動悸の原因を推察することも可能でありおろそかにしてはいけない。

### B. 身体診察 (表 3)

まずはバイタルサインの確認が必要である。血行動態が不安定であれば致死性不整脈を念頭においた上でバイタルサインの安定化を図るための救急措置を行う。バイタルサインが安定している場合には通常の診察を行う。聴診により心拍の不整、心雑音、肺ラ音の確認は診断のヒントとなる。顔貌、貧血、黄疸、浮腫、静脈怒張、肝腫大の確認も行う。

### C. 臨床検査

診察時に動悸が続いている場合は直ちに 12 誘導心電図を記録する。非発作時の場合はまず 12 誘導心電図を記録した上で、動悸発作が 1 日に 1 回以上出現する場合はホルター心電図、頻度が少ない場合は携帯型発作時心電図を用いる。労作時に発作が出現する場合はトレッドミルやエルゴメータを用いた運動負荷心電図検査を行う。非発作時の心電図で WPW 症候群を認める場合は上室頻拍や発作性心房細動が、QT 延長を認める場合は心室頻拍発作の可能性を考える。血液検査では貧血、甲状腺機能、ビタミン B1、血糖値、カテコラミン 3 分画の測定を必要に応じて行う。

表 1 動悸の原因

- ① 不整脈：心室期外収縮、上室期外収縮、心室頻拍、上室頻拍、心房細動、心房粗動、洞不全症候群、房室ブロック
- ② 不整脈以外の心疾患：心不全、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心室中隔欠損症、大動脈弁狭窄症
- ③ 血管疾患：高血圧、起立性低血圧、肺塞栓症
- ④ 精神的要因：パニック障害、不安神経症、身体表現性障害、うつ病、不安、ストレス
- ⑤ 内分泌疾患：甲状腺中毒症、褐色細胞腫、低血糖
- ⑥ 呼吸器疾患：肺炎、COPD
- ⑦ 高拍出状態：発熱、貧血、妊娠
- ⑧ 薬剤性：β 刺激薬、抗コリン薬、シロスタゾール、血管拡張薬、β 遮断薬、ジギタリス
- ⑨ 嗜好品：コーヒー、アルコール、たばこ、紅茶

表 2 問診からの原因の推察と検査のすすめ方

- ・ドクンと心臓が跳ねる感じ ⇒ 期外収縮の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図
- ・突然始まる動悸で脈拍数 120 回 / 分以上、リズムは一定 ⇒ 上室頻拍の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図、携帯型発作時心電図
- ・動悸でリズムが不整 ⇒ 発作性心房細動の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図、携帯型発作時心電図
- ・動悸時に脈拍数正常、リズム正常 ⇒ 精神的要因の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図および身体診察所見にて異常がないことを確認
- ・脈拍数 60 回 / 分未満でゆっくり強く打つ ⇒ 房室ブロック、洞不全の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図
- ・労作や興奮時に徐々に脈拍が上昇し徐々に落ち着く ⇒ 洞頻脈の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図
- ・運動や緊張後に動悸が出現する ⇒ 発作性心房細動の可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図、携帯型発作時心電図
- ・動悸にめまいや失神を伴う ⇒ 心室頻拍、房室ブロックの可能性 ⇒ 12 誘導心電図、ホルター心電図、携帯型発作時心電図
- ・呼吸困難を伴う ⇒ 心不全、肺疾患、肺塞栓症、不整脈の可能性 ⇒ 胸部 X 線写真、血液ガス分析、胸部 CT 検査、ホルター心電図
- ・中年女性で顔面紅潮や発汗を伴う ⇒ 更年期障害の可能性 ⇒ ホルター心電図等にて異常がないことを確認した後に婦人科へ診察を依頼
- ・起立時に発生 ⇒ 起立性低血圧の可能性 ⇒ 起立時血圧測定 (起立後 3 分以内に SBP20 mmHg、DBP 10 mmHg 以上の低下)
- ・服薬、嗜好品 ⇒ 薬理的要因の可能性 ⇒ 可能性のある薬物、嗜好品の中止

表 3 身体診察所見からの原因の推察と検査のすすめ方

- ・眼瞼結膜蒼白 ⇒ 貧血の可能性 ⇒ 血液検査 (血算)
- ・発熱 ⇒ 洞頻脈の可能性 ⇒ 血液検査 (血算、CRP、BNP あるいは NT-proBNP)、12 誘導心電図
- ・甲状腺腫大 ⇒ 甲状腺機能亢進症 (心房細動) の可能性 ⇒ 血液検査 (TSH、FT3、FT4)、12 誘導心電図、ホルター心電図
- ・頸部静脈怒張 ⇒ 心不全の可能性 ⇒ 胸部 X 線写真、12 誘導心電図、心エコー図検査、血液検査 (BNP あるいは NT-proBNP)
- ・心雑音 ⇒ 心臓弁膜症の可能性 ⇒ 胸部 X 線写真、12 誘導心電図、心エコー図検査、血液検査 (BNP あるいは NT-proBNP)
- ・肺雑音 ⇒ 肺疾患の可能性 ⇒ 胸部 X 線写真、血液検査 (血算、CRP)、血液ガス分析、胸部 CT 検査 (必要に応じて)
- ・精神状態不安定 ⇒ 洞頻脈の可能性 ⇒ 12 誘導心電図および身体診察所見にて異常がなければ精神科へ診察を依頼

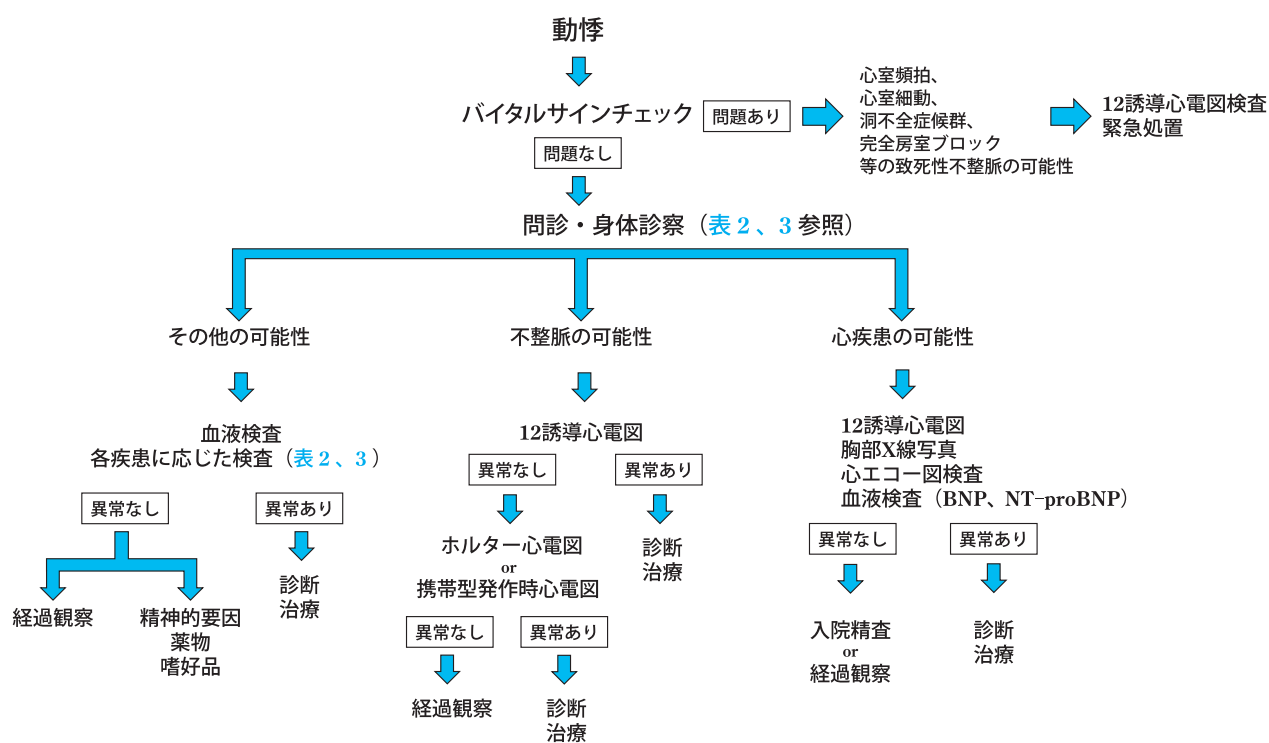


図 1 動悸診察のフローチャート

## 入院か外来かの判断

バイタルサインが不安定となる病態では致死的な疾患の可能性もあるため緊急入院とし処置、治療を行う必要がある。虚血性心疾患に伴う頻脈性および徐脈性不整脈は致死的な経過をたどる場合がある。心臓弁膜症などに

よる心不全が動悸の原因となっている場合には呼吸困難の程度により入院治療が必要な場合がある。甲状腺クリーゼやジギタリス中毒、抗不整脈薬による副作用の場合も入院加療が必要である。電気生理学検査など侵襲を伴う検査を行う場合は十分な説明と同意の上で入院とする。



## 専門医へコンサルテーションするポイント

動悸の原因として心疾患が関与している可能性が高い場合は循環器内科医へ相談すべきである。同様に基礎疾患の存在が疑われた場合は、疾患に応じて呼吸器内科医、内分泌内科医、精神科医へコンサルトするとよい。

## 経過観察と治療の考え方

Weber らの報告によれば動悸の原因の約 40%は心臓性であるが、約 30%は精神科領域、約 10%が全身疾患や薬物、嗜好品によるものであった。心疾患以外の原因も多く患者背景や全身疾患の検索を怠らないよう注意が必要である。原因が明らかになった場合はそれぞれの原因疾患に応じた治療を行い、薬剤が原因であれば変更か減量を検討する。治療の必要のない動悸発作も多いが、

動悸自体は患者にとって大変不快な症状であるため、生命に危険のない状態であることを説明しまずは安心して頂く。その上でできるだけ不快感をとるための方策がないか検討する必要がある。

## 参考文献

- 1) Weber BE. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 1996; 100: 138-48.
- 2) Allan VA. Diagnostic approach to palpitations. Am Fam Physician 2005; 743-50, 755-6.
- 3) 犀川哲典．日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編集，臨床検査のガイドライン JSLM2015. 2015; 150-2.
- 4) 犀川哲典，小野克重 編集．シンプル循環器 南江堂 2015; 66-8.

# 異常呼吸

**要 旨** 異常呼吸を認めた際には、まず十分な医療面接と観察・検査によって、異常呼吸のパターンを見分ける。睡眠時にみられる繰り返す無呼吸では睡眠時無呼吸症候群（SAS）が疑われ、睡眠ポリグラフで診断される。換気量が低下する病態は、中枢・末梢神経系疾患、筋疾患、呼吸器疾患に由来するものが多い。換気量が増加する代表的な病態に過換気症候群があり、低酸素血症を伴わない呼吸性アルカローシスを認める。Kussmaul の大呼吸は糖尿病や尿毒症の代謝性アシドーシス時にみられる。呼吸リズムの異常には、Cheyne-Stokes 呼吸、失調性呼吸（Biot 呼吸）、あえぎ呼吸（下顎呼吸）などがある。これらは中枢神経疾患や各種疾患の重篤状態の徴候であり、必要があれば頭部 CT や MRI 検査、髄液検査などを行い、基礎疾患を鑑別する。その他、特殊な呼吸として、心不全や尿毒症にみられる起坐呼吸（呼吸困難が臥位で増強）や心内シャントや肺内シャントに伴う扁平呼吸（呼吸困難が座位で増強）がある。

**キーワード** 血液ガス分析、睡眠時無呼吸症候群、睡眠ポリグラフ、過換気症候群、起坐呼吸、扁平呼吸

## 外来検査における診断の進め方

異常呼吸の種類を表 1 に、代表的な呼吸パターンを図 1 に示した<sup>1)</sup>。一般外来で診察する機会が多いのは睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS）や過換気症候群に限られる。その他は重症患者に生じ、救急外来受診時や入院経過中に認められる。

異常呼吸を認めた際に各々の確定疾患に至るまでのフローチャートを図 2、図 3 に示した。異常呼吸が考えられる時は、まず十分な医療面接と観察・検査によって、異常呼吸のパターンを見分ける。SAS の場合、診察時には異常呼吸を観察することができない。睡眠時のいびきや呼吸停止についての家族からの情報や昼間の眠気が存在が重要となる。異常呼吸は、呼吸量の異常と呼吸リズムの異常に分けられる。呼吸量の異常はさらに呼吸回数の異常と一回換気量の異常とに分けられる（表 1）。呼吸回数が低下する病態として、無呼吸・徐呼吸がある。

無呼吸のうち非可逆的呼吸停止は脳死を意味する。一般診療では対光反射の消失など簡易的に脳死を判定する。睡眠時にみられる繰り返す無呼吸は SAS が疑われ、在宅で携帯型の簡便な装置（アプノモニター）、入院して睡眠ポリグラフ（polysomnography：PSG）で診断される。換気量が低下する代表的な病態を表 2 に示す<sup>2)</sup>。中枢・末梢神経系疾患、筋疾患、呼吸器疾患に由来するものが多い。原発性中枢性肺胞低換気症候群や肥満肺胞低換気症候群は SAS の原因としても重要である。換気量が増加する代表的な病態を表 3 に示す<sup>2)</sup>。このうち、器質的原因を認めない過換気症候群は臨床的にしばしば遭遇する。情緒不安によって誘発される発作的な過換気によって、体内の CO<sub>2</sub> が低下し、呼吸性アルカローシスに伴い、著明な呼吸困難感をはじめ、循環器系・消化器系・筋・神経系の症状および精神症状など多彩な症状を呈する。

Kussmaul の大呼吸は、糖尿病や尿毒症の代謝性アシドーシスに起因する、速く深い規則正しい呼吸をいう。

表 1 異常呼吸の種類

| 分 類      | 所 見      |                |                  | 主な原因                                  |
|----------|----------|----------------|------------------|---------------------------------------|
| 呼吸量の異常   | 呼吸回数の異常  | 減少             | 無呼吸              | 呼吸停止・睡眠時無呼吸症候群                        |
|          |          |                | 徐呼吸（9 回／分以下）     |                                       |
|          | 一回換気量の異常 | 増加             | 頻呼吸（25 回／分以上）    |                                       |
|          |          | 減少             | 低呼吸（低換気）         | 表 2 参照                                |
|          |          | 増加             | 過呼吸（過換気）         | 表 3 参照                                |
| 呼吸リズムの異常 | 周期的な異常   |                | Cheyne-Stokes 呼吸 | 脳疾患・心不全・尿毒症・中毒・各疾患の末期                 |
|          | 不規則な異常   | 持続吸気性呼吸        |                  | 中枢神経系の血管障害・腫瘍・炎症・損傷<br>（特に橋や延髄レベルの障害） |
|          |          | 群息呼吸           |                  |                                       |
|          |          | あえぎ呼吸（下顎呼吸）    |                  |                                       |
|          |          | 失調性呼吸（Biot 呼吸） |                  |                                       |
| その他      | 体位の異常    |                | 起坐呼吸             | 心不全・尿毒症                               |

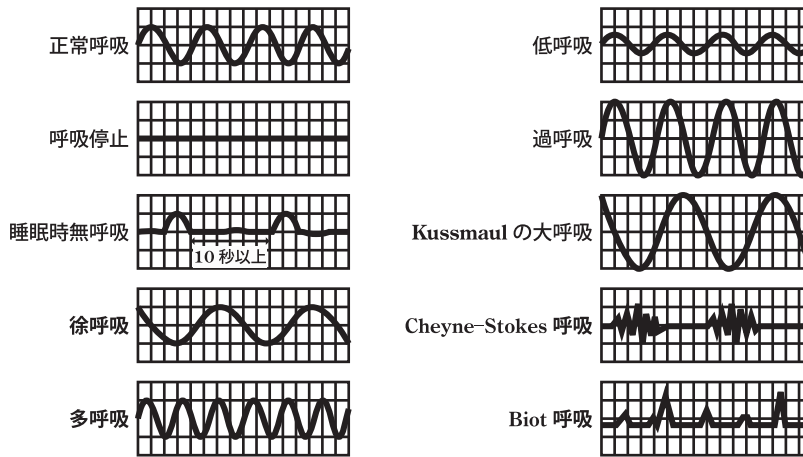


図 1 代表的な異常呼吸のパターン

アシドーシスを補正するための呼吸性代償である。呼吸リズムの異常には周期的な異常と不規則な異常があるが、いずれも重篤な病態の存在を示唆する。周期的異常呼吸である Cheyne-Stokes（チェーン・ストークス）呼吸は、小さい呼吸から漸増し大きな呼吸となった後、一回換気量が漸減し呼吸停止（10～20 秒程度の無呼吸）が起こり、その後再び同様の周期を繰り返す呼吸である。1 周期は 30 秒から 2 分くらいのことが多い。中枢神経系が障害され、呼吸中枢の障害や脳の低酸素状態の際に見られるが、うっ血性心不全が原因として多い<sup>3)</sup>。

Biot（ビオー）呼吸は浅く速い呼吸と無呼吸を繰り返す状態である。外傷や脳ヘルニア脳幹部（橋）に障害が発生している可能性があるがオピオイド使用による場合もある。あえぎ呼吸（下顎呼吸）は、死戦期に認められるもので、胸郭を使った呼吸が下顎を使った呼吸に変わる。終末期の半分程度にこの呼吸が出現すると言われている。特殊な異常として、呼吸困難のために患者が座位を好む、起坐呼吸（orthopnea）がある。これは気管支喘息や肺炎（気道分泌物の咯出が臥位では困難となること）もしくはうっ血性心不全（臥位にて右心系へ

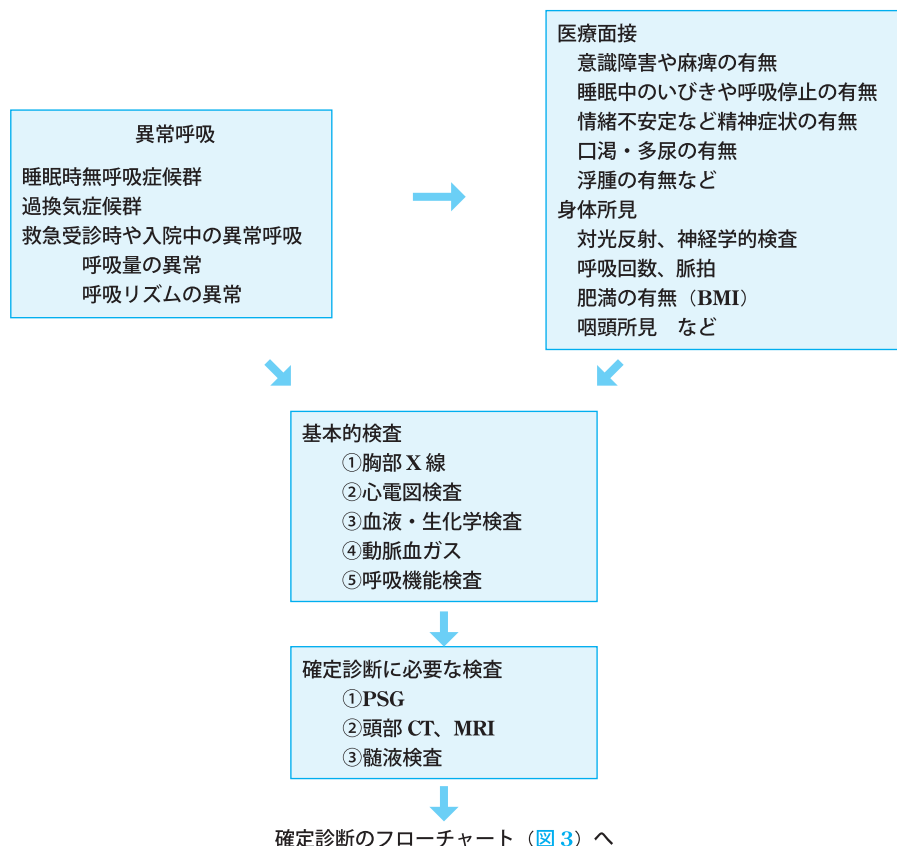


図 2 異常呼吸の場合の検査フローチャート

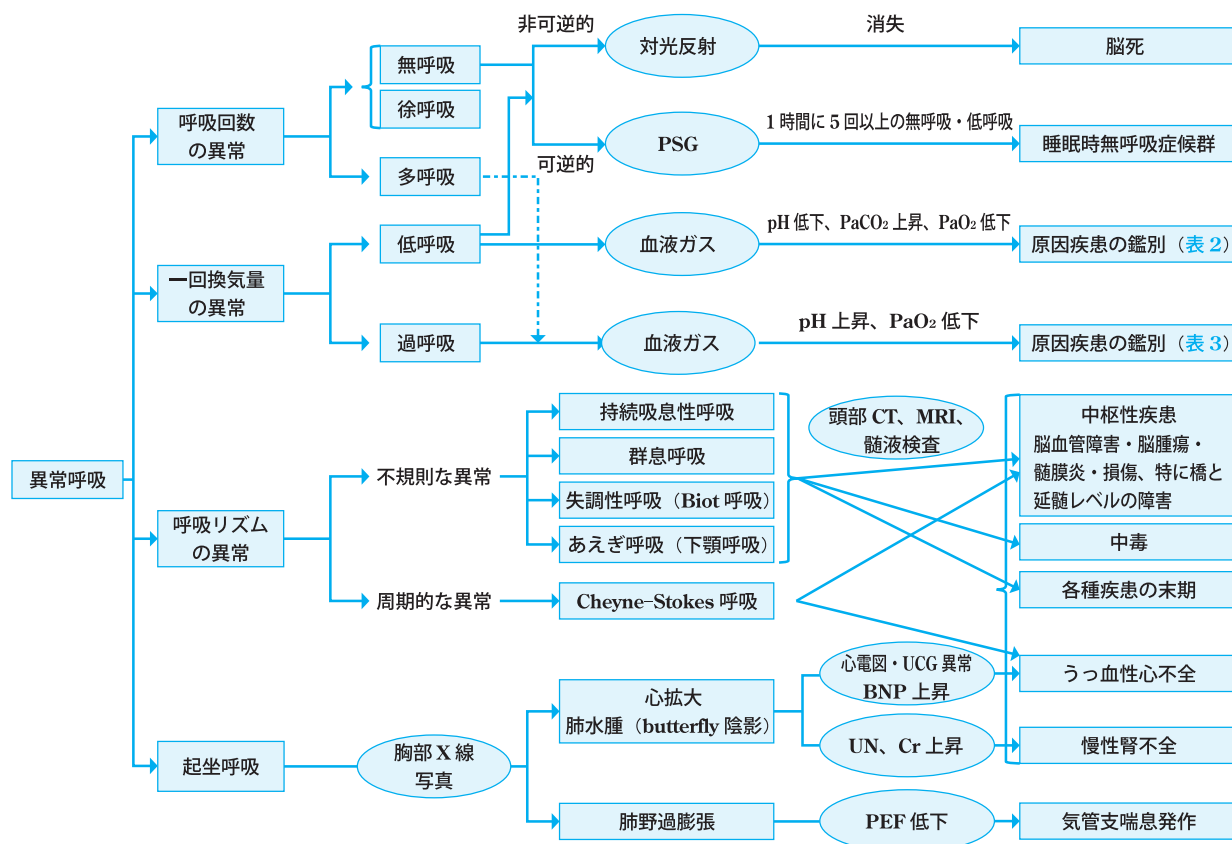


図3 異常呼吸の確定診断の進め方

表2 低換気的主要原因

| 分類             | 主な原因疾患   |
|----------------|--|
| 1. 中枢性肺泡低換気症候群 | a. 原発性：原因不明<br>b. 続発性：呼吸中枢の機能低下を来す既知の疾患、状態<br>①脳・脊髄の炎症、変性疾患：脳炎、灰白髄炎、細菌性髄膜炎、多発性硬化症など<br>②脳・脊髄血管障害：脳出血、脳梗塞など<br>③腫瘍：脳腫瘍、脊髄腫瘍、転移性腫瘍など<br>④外傷などによる脳・脊髄の圧迫：頭部外傷、脊髄損傷、関節リウマチ、Arnold-Chiari症候群など<br>⑤その他：甲状腺機能低下症、代謝性アルカローシスなど<br>c. 肥満肺泡低換気症候群（Pick-Wick症候群） |
| 2. 神経・筋疾患      | 重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症、ポリオ、Guillain-Barré症候群など  |
| 3. 肺・胸郭の疾患     | 慢性閉塞性肺疾患、びまん性汎細気管支炎、胸郭形成後、肺結核後遺症など   |

表3 過換気的主要原因

| 分類              | 主な原因  |
|-----------------|---|
| 1. 化学受容体の刺激     | 低酸素血症、代謝性アシドーシス   |
| 2. 肺内・気道内受容体の刺激 | 肺水腫、間質性肺炎、肺塞栓、気管支喘息、刺激性ガスの吸入                                  |
| 3. 内分泌疾患        | 甲状腺機能亢進症  |
| 4. 薬剤           | サリチル酸、メチルキサンチン誘導体、β <sub>2</sub> アドレナリン受容体刺激薬、プロゲステロン、アセタゾラミド |
| 5. 脳神経疾患        | 中枢神経系病変（感染、脳腫瘍など）   |
| 6. その他          | 妊娠、発熱、敗血症、疼痛、過換気症候群   |



の静脈還流の増加、肺うっ血、肺コンプライアンスの減少を来し、呼吸仕事量の増大を招く）の様な循環動態の異常によって惹き起こされる。反対に、立位や坐位では呼吸困難が増強するために仰臥位を好む状態を扁平呼吸（platypnea）という。心内シャント（心房中隔欠損、卵円孔開存など）や肺内シャント（肝肺症候群、肺動静脈奇形、換気血流不均等など）があり体位変換にて右左シャントを増強させるような機能的異常がある場合に生じる。

## 確定診断に要する検査

SAS が疑われる場合、簡易無呼吸診断装置の貸し出しにより自宅でのスクリーニングを行う。さらに入院して PSG を用いて睡眠中の無呼吸の頻度および型の評価を行う<sup>4)</sup>。睡眠中に 10 秒以上の無呼吸（気流停止）・低呼吸（換気が 50% 以下に低下）が 1 時間あたり平均 5 回以上認められる場合、SAS と診断する。異常呼吸においては、動脈血液ガス分析が鑑別に重要である。すなわち呼吸回数や 1 回換気量の低下では呼吸性アシドーシス（pH 低下、PaCO<sub>2</sub> 上昇）が、呼吸回数や 1 回換気量の増加では呼吸性アルカローシス（pH 上昇、PaCO<sub>2</sub> 低下）が認められる。また、糖尿病性昏睡や尿毒症でしばしば認められる Kussmaul の大呼吸では、代謝性アシドーシス（pH 低下、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 低下）がある。呼吸回数または換気量が低下する病態、または呼吸リズムの異常を来す病態では中枢神経疾患が基礎にあることが多いので、頭部 CT・MRI、脳波検査、髄液検査が必要になる。起坐呼吸は重篤な呼吸困難であり、胸部 X 線写真、心電図、腎機能検査、動脈血液ガス分析などの検査を行う。心陰影が拡大し肺水腫（Butterfly 陰影）があればうっ血性心不全、さらに高度腎機能異常があれば慢性腎不全（尿毒症）の診断になる。扁平呼吸では座位での PaO<sub>2</sub> 低下の誘発で疑い、経胸壁心エコーや経食道心エコーで心房中隔欠損の存在を確認する。右左シャントの確認のために、座位でアイソトープを投与して肺血流シンチグラムを行うと、アイソトープの全身臓器への取り込みが認められる。

## 入院治療か外来治療かの判断

異常呼吸を来す疾患のうち、SAS と過換気症候群以外はいずれも重篤な状態でありすべて入院の対象になる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

異常呼吸を来す疾患で入院を必要とする場合はいずれも生命にかかわる重篤な状態なので、疑われる病態に従い、診断・評価・治療方針につき専門医にコンサルテーションすべきである。携帯型パルスオキシメータや簡易型睡眠呼吸診断装置で SAS が疑われれば、専門医にコンサルテーションし、入院の上 PSG 検査を受け、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群、中枢性無呼吸低呼吸症候群、チェーン・ストークス呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸症候群、上気道抵抗症候群などの鑑別を行い適切な治療方針をたてるべきである。繰り返す過換気症候群の場合は心療内科にコンサルテーションする。

## 経過観察（フォローアップ）に必要な検査

原因疾患によって異なる。

## 治療による副作用チェックのための検査

原因疾患によって異なる。異常呼吸原因疾患に対し薬物治療が行われた際には、末梢血液検査、肝機能・腎機能検査、薬物血中濃度などを行う。

## 治療後に必要な検査（外来経過観察に必要な検査）

原因疾患によって異なる。SAS では治療によって無呼吸や睡眠がどのように改善したか定期的に PSG、携帯型パルスオキシメータ、簡易型睡眠呼吸診断装置などで評価する。

## 保険診療上の注意

SAS の検査のうち PSG は 1 ヶ月 1 回に限り算定できる。なお、在宅持続陽圧式呼吸療法（CPAP 療法）指導管理料を算定している患者については、治療の効果を判定するため、初回月に限り 2 回を限度として算定できる。携帯型パルスオキシメータや簡易型睡眠呼吸診断装置による簡易検査は数日連続して行っても一連の検査とみなされる。

## 参考文献

- 1) 巽浩一郎、栗山喬之、ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）第 3 章症候編、44 呼吸パターンの異常、西村書店、2003; 3-135.
- 2) 佐藤 誠、ダイナミックメディシン 4（下条文武・齋藤康監修）第 16 章呼吸器・胸壁・縦隔疾患、機能的呼吸

障害. 西村書店. 2003; 16-151.

3) 高崎雄司. チェーン・ストークス呼吸 (CSR) in 非侵襲的換気療法研究会編: 慢性呼吸不全に対する非侵襲的換気療法ガイドライン. Therapeutic Research 2004; 25: 27-9.

4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告) ダイジェスト版、循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. Circulation Journal 2010; 74 (Suppl. II): 1053-84.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 咳・痰・血痰

**要 旨** 咳嗽（咳）は、気道に誤って侵入した異物を排除する生理的反応である。しかし、頻発・遷延する咳は生活の質を低下させる。感染性咳嗽では、咳による感染媒介が特に問題となるため、早期に原因を確定し適切な対処が必要となる。咳は持続期間によって3週間以内の急性咳嗽と3週間以上の遷延性慢性咳嗽とに分けられる。また、痰を伴う湿性咳嗽と痰を伴わない乾性咳嗽とに分けられる。痰を伴う咳の場合、咳は痰を喀出するための二次的現象であることが多く、痰の出る原因究明が重要であり、単に咳だけを止める治療は慎むべきである。痰の喀出が阻害され、病状遷延の原因となることがある。一般的に、急性の湿性咳嗽では痰の検査を行うことは少なく、遷延する湿性咳嗽の場合に原因究明の手段として痰の検査を行うことが多い。血痰の場合は、肺結核や肺癌などの重篤な疾患を鑑別することが最優先となる。

**キーワード** 急性咳嗽、遷延性咳嗽、慢性咳嗽、誤嚥性肺炎、アレルギー、胃食道逆流症

## 疑うべき臨床症状

咳、痰、血痰はいずれも患者自身が自覚しうる症状であり、見逃すことは稀である。咳が出る場合、気管支喘息発作時の喘鳴、喉頭炎や喉頭ジフテリア時の犬吠性咳嗽など特徴的な所見によって診断の補助になることがある。しかし、夜間の咳や環境による咳の場合、診察時には治まっていることがあり、詳細な情報を聞き出すことが重要である。時には、意識的に咳をしてもらいながら聴診を行うと有用な情報が得られることがある。痰が出る場合は、色や臭い、性状（漿液性、粘液性、粘液膿性、膿性、血性）、痰の切れやすさなどの情報が重要である（表1）。また、血痰の場合、患者はティッシュペーパーなどに喀出した痰を持参することがあり、詳細に観察する。血痰で血液が痰に糸を引くようなすじ状の場合は、激しい咳による気道粘膜損傷によることが多く、病的意義は少ない。均一に血液が混じている場合は、肺結核や肺癌などを疑って検査を進めるべきである。まとまった量の気道出血（咯血）は肺結核や気管支拡張症の際に気管支動脈が損傷されることにより生じるので、入院により止血を行う必要がある。

## 確定診断に要する検査

咳、痰を生じる疾患は数多くあるが、発症から3週

間以内の急性咳嗽の場合は重篤でない疾患の頻度が高い。発熱や息切れなどの随伴症状の有無や聴診所見などから、必要に応じて胸部X線検査、炎症反応検査、パルスオキシメーターによる酸素飽和度測定などを行い、入院治療の対象となる疾患を除外することが重要である（図1）。多くの場合は感染性咳嗽を疑う状況であり、必要に応じ抗菌薬などを用いた対応を行う<sup>1)</sup>（図2）。

3週間以上持続する慢性（遷延性）咳嗽の場合は、基礎疾患を鑑別しそれぞれの疾患に応じた詳細な検査が必要となる。明確な原因がない場合はガイドラインのフローチャートに従い咳喘息などの診断を行う（図3）。咳喘息など好酸球性気道炎症の補助診断に呼気一酸化窒素濃度（FeNO）測定は有用である<sup>2)</sup>。遷延性咳嗽の原因は多岐にわたるため、ガイドラインに沿って診断、治療を進めても反応しない場合には、睡眠時無呼吸症候群、鼻副鼻腔炎、気管・気管支軟化症、食道運動異常、嚥下機能障害、声帯機能障害（vocal cord dysfunction）なども考慮する必要がある<sup>3)</sup>。

## 入院治療か外来治療かの判断

3週間以内の急性咳嗽では、図1に示す除外すべき疾患の場合は検査ならびに治療目的の入院を検討する。それ以外は、抗生物質、鎮咳去痰薬などを投与して外来にて経過観察する。それでも治まらず3週間以上続く場

表1 痰・血痰の性状と代表的疾患

|       | 主な肉眼的特徴                             | 代表的疾患の例   |
|-------|-------------------------------------|---|
| 痰     | ①性状…漿液性、粘液性、粘液膿性、膿性、血性<br>②臭い…悪臭の有無 | 肺炎球菌肺炎…鉄錆色<br>肺化膿症・気管支拡張症…膿性痰（悪臭を伴う）<br>肺水腫…漿液性または泡沫状でピンク色<br>肺結核（空洞性）…血痰 |
| 血痰・咯血 | 筋状または線状<br>褐色、鮮紅色                   | 気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺癌、結核、非結核性抗酸菌症、血管炎など                                    |

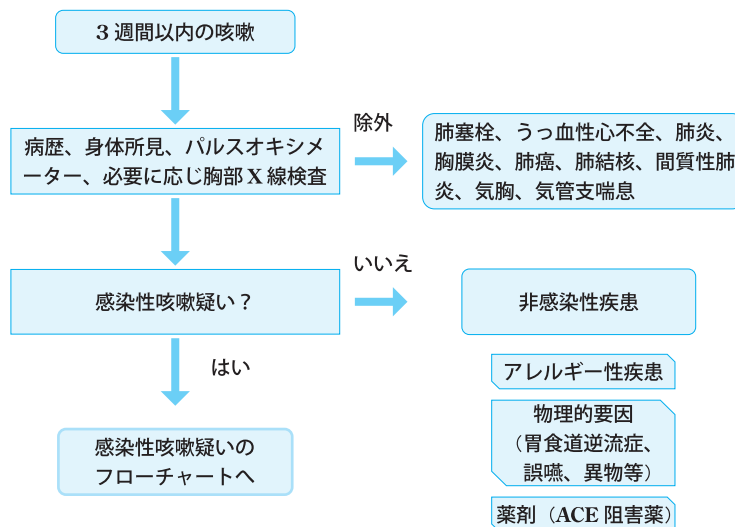


図1 3週間以内の咳嗽の診断

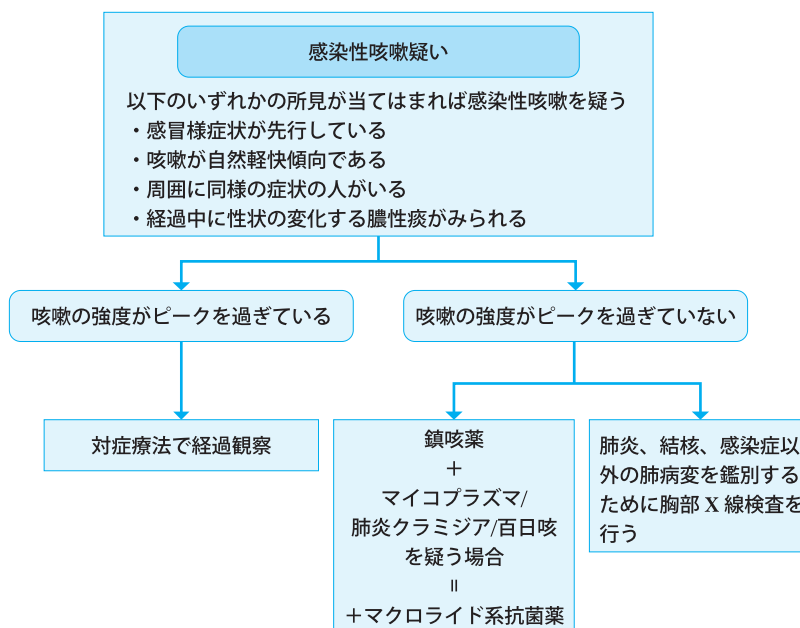


図2 成人の感染性咳嗽の診断<sup>1)</sup>

合に、改めて喀痰検査、胸部X線検査、呼吸機能検査、気管支鏡の検査などを行うが、検査は必ずしも入院で行う必要はない。

## 疾患に特徴的な検査

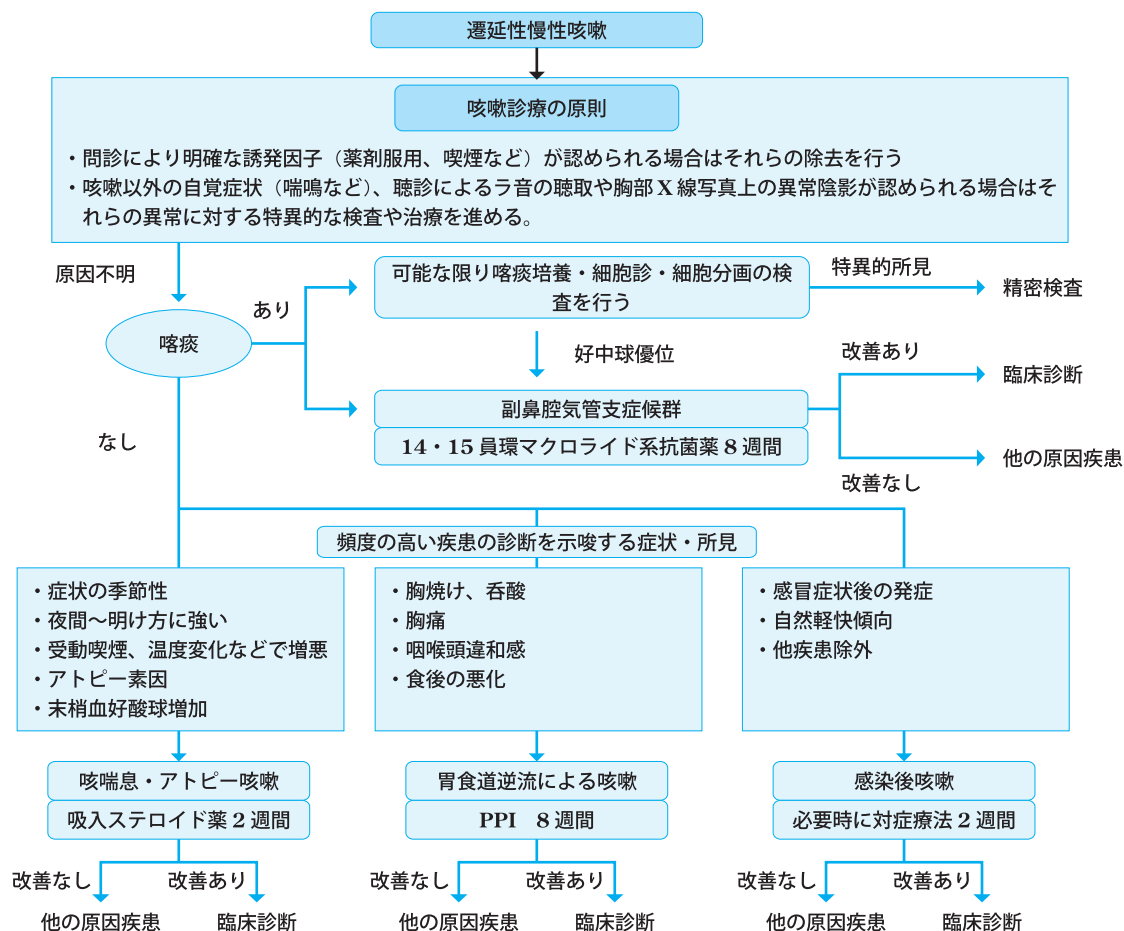
肺結核や肺癌を疑ったときは、喀痰検査（塗抹染色、培養、細胞診）、胸部CT検査（HRCT）、気管支鏡検査などを行う。喘息などのアレルギー性疾患では呼吸機能検査（気道可逆性検査、気道過敏性検査を含む）やFeNO測定、胃食道逆流症では胃食道内視鏡、肺癌では気管支鏡など詳細な検査を行う。間質性肺炎を疑った際には、高分解能CTと呼吸機能検査にて詳細評価を行う

とともに、経気管支的肺生検（TBLB）・気管支肺胞洗浄（BAL）による細胞成分の解析・外科的肺生検を考慮する。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

症状の軽減・消失がもっとも良い指標になるが、胸部X線検査での陰影消失、炎症反応（白血球数やCRP）の鎮静化、呼吸機能（肺活量や1秒量）の改善などが客観的な指標になる。肺梗塞やうっ血性心不全など重篤な状態で入院となった場合以外は、ほとんどは外来で検査可能である。



図 3 成人の遷延性慢性咳嗽の診断<sup>1)</sup>

## 治療による副作用チェックの為の検査

リン酸コデインなど麻薬系鎮咳剤では分泌低下に伴う喀痰粘度低下があり痰詰まりを起こすことがある。また便秘やふらつきに注意する。その他、咳、痰、血痰の治療で特有な副作用はないが、通常の薬物療法と同様に皮疹や肝障害などは生じうる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

一般的な感染症に由来する 3 週間以内の咳の場合は、専門医にコンサルテーションするまでもない。肺梗塞、初期治療によっても軽快しない感染症、再発性の誤嚥性肺炎、肺結核、慢性気道感染症（COPD や気管支拡張症への持続感染）、肺癌、3 週間以上継続する原因不明の咳は、呼吸器専門施設にコンサルテーションを行い、専門的検査や治療を行う。胃食道逆流症が疑われれば消化器専門医に相談する。

## 保険診療上の注意

特になし。

## 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会編：咳嗽に関するガイドライン第 2 版．日本呼吸器学会 2012 年．
- 2) Sato S, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008; 102: 1452-9.
- 3) Good JT, et al. New insights in the diagnosis of chronic refractory cough. *Respir Med* 2018; 141: 103-10.

## 略 語

ACE：angiotensin converting enzyme

BAL：bronchoalveolar lavage、気管支肺胞洗浄

COPD：chronic obstructive pulmonary disease、慢性閉塞性肺疾患

HRCT：high resolution CT、高分解能 CT

TBLB：transbronchial lung biopsy、経気管支的肺生検

# 胸 腹 水

**要 旨** 胸水や腹水を来たす疾患は多彩である。呼吸困難や腹部膨隆などの症状から胸腹水を疑い、胸部X線写真、エコー、CTなどの画像検査から診断も容易である。しかし、浸出液の種類を見分けることは困難であり、治療目的もかねて穿刺が行われるのが一般的である。得られた穿刺液は、肉眼的観察、物理生化学的検査、顕微鏡的観察などから、漏出性か滲出性かを判別して原因疾患を推定する。次に、細菌学的検査、細胞診検査、組織学的検査、特殊検査などを行って確定診断を行う。特異的な検査として、結核性胸膜炎時のADA活性、肺炎時のアミラーゼ活性・リパーゼ活性、悪性中皮腫時のヒアルロン酸などがある。悪性腫瘍の場合、腫瘍マーカー検査も有用である。

**キーワード** 胸水、腹水、穿刺（液）、漏出性、滲出性

## 疑うべき臨床症状・所見

胸水を疑う症状は咳、胸痛、呼吸困難、浮腫などがある。咳は乾性が一般であるが、肺炎に併発する場合は湿性になる。呼吸性に増強する胸痛は胸膜病変を示唆する症状として重要である。理学的には、打診による濁音、呼吸音の減弱、音声振盪の減弱などが特徴である。胸水の量が少量の場合は胸膜摩擦音を聴取することがある。これらの症状・所見が認められる場合、胸部単純X線撮影で診断は比較的容易である。しかし、少量の胸水や肺下胸水の場合は見逃されることがあり、胸部CT撮影によって確認されることもある。腹水を疑う症状・所見は、蛙腹、触診による波動、打診による濁音の移動、浮腫などがある。胸腹部単純X線撮影では、横隔膜の挙上、肝角の消失、スリガラス様陰影などが特徴であるが、少量の場合はやはり腹部エコーや腹部CTによる画像検査が有用である。

## 確定診断に要する検査

胸腹水が認められた場合、漏出性か滲出性かによって

基礎となる原因疾患を推定しうる（表1）<sup>1)</sup>。胸腹水の原因となる基礎疾患を表2に示した<sup>1)~3)</sup>。また、胸水と腹水の診断フローチャートを図1、2に示した<sup>4)</sup>。胸腹水では、基礎疾患によることが明らかな場合を除き、画像所見だけから浸出液の種類を見分けることは困難であり、治療もかねて穿刺が行われるのが一般的である。得られた穿刺液は、まず肉眼的に十分観察する。臭い（悪臭）なども参考になる。ついで、物理生化学的検査、顕微鏡的観察、細菌学的検査、細胞診検査などを適宜行う。胸膜炎で中皮腫や結核性胸膜炎を診断する場合には胸腔鏡を用いた胸膜生検が有用である<sup>5)</sup>。その他、疾患によって特徴的な検査があれば実施する。

## 入院治療か外来治療かの判断

消化管の破裂・穿孔、肝癌破裂、胆嚢破裂、動脈瘤破裂、子宮外妊娠、急性膵炎、外傷性胸腹水、肺梗塞などが原因の場合は、緊急入院となる。基礎となる炎症の程度が強い場合、大量の胸腹水による呼吸困難や腹部不快感が強い場合などは、治療目的の穿刺やドレーン留置など入院治療を考える。

表1 胸腹水の性状と鑑別

|        | 漏出性             | 滲出性              |
|--------|-----------------|------------------|
| 原 因    | 非炎症性（肝性、腎性、心性）  | 炎症性、腫瘍性          |
| 色 調    | 淡黄色、透明          | 混濁、血性、膿性、乳び性、粘性  |
| 蛋白量/LD | Lightの診断基準*     |                  |
| 細胞成分   | 少ない（中皮細胞、組織球など） | 多い（好中球・リンパ球など）   |
| 微生物    | 陰性              | 陽性（炎症性の場合）のことがある |

\* Lightの診断基準：

- 1) 胸水のタンパク量／血清のタンパク量が0.5を超える
  - 2) 胸水LD／血清LDが0.6を超える
  - 3) 胸水のLDが血清LDの基準値上限の3分の2を超える
- のうちひとつ以上を満たす場合に滲出性胸水と呼ぶ。

表 2 胸腹水を来たす疾患

|             | 漏出性   | 滲出性   |
|-------------|---|---|
| 胸水に特徴的な原因   | 肺血栓塞栓症、上大静脈閉塞                                     | 肺血栓塞栓症、癌性胸膜炎、アスベスト関連胸膜炎、食道穿孔、血胸、Churg-Strauss 症候群、サルコイドーシス、黄色爪症候群   |
| 胸水と腹水に共通な原因 | うっ血性心不全、肝硬変、尿毒症、腹膜透析、ネフローゼ症候群、蛋白漏出性胃腸症、粘液水腫（偽粘液腫） | 感染症（細菌、結核、ウイルス、寄生虫）、悪性腫瘍（原発性、転移性、悪性リンパ腫、白血病）、脾炎、膠原病（関節リウマチ、SLE）、薬剤性、乳び、外科手術後、Dressler 症候群、婦人科系腫瘍（Meigs 症候群） |
| 腹水に特徴的な原因   | 門脈圧亢進症、肝硬変  | 脾炎、癌性腹膜炎、化膿性（細菌性）腹膜炎、胃十二指腸潰瘍穿孔、胆嚢穿孔、肝癌破裂、好酸球性腹膜炎、特発性細菌性腹膜炎、肝静脈閉塞（Budd-Chiari 症候群）                           |

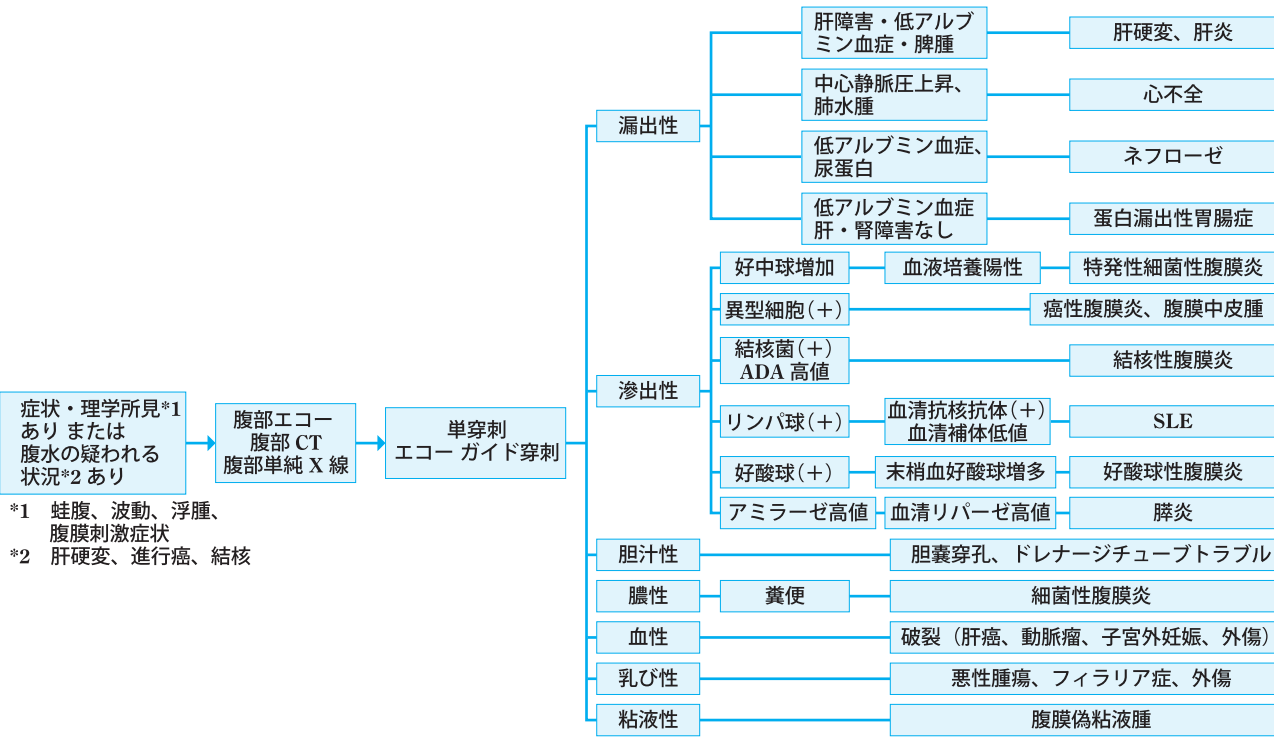


図 1 腹水診断のフローチャート

疾患に特徴的な検査

胸腹水では、得られた穿刺液の一般的検査以外に疾患に特異的な検査を行うことがある（図 1、2）。代表的な検査として、結核性胸膜炎時の ADA 活性、脾炎時のアミラーゼ・リパーゼ、悪性中皮腫時のヒアルロン酸などがある。悪性腫瘍の場合、CEA・CYFRA・AFP などの腫瘍マーカー検査も有用である。

治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

症状の軽減・消失、X 線検査や超音波などでの陰影消失によって臨床経過の良し悪しは容易に判定できる。治療後の経過観察のために穿刺を繰り返すことは、感染の危険性もあり一般的ではない。しかし、胸腹水は基礎疾患によって惹き起こされる現象であるので、単に穿刺に

よって胸腹水が減少しただけでは一時的なことが多く、基礎疾患を正しく診断し、その治療を行うことが何よりも重要である。重篤な基礎疾患がない場合、胸腹水が改善すれば、経過観察のための検査は外来で可能である。

治療による副作用チェックの為の検査

胸腹水の治療として、利尿薬が用いられることが多いので、尿酸、血糖、血清カリウムなど電解質バランスの検査が重要である。

専門医にコンサルテーションするポイント

入院を要する胸腹水では専門医へのコンサルトは必須である。

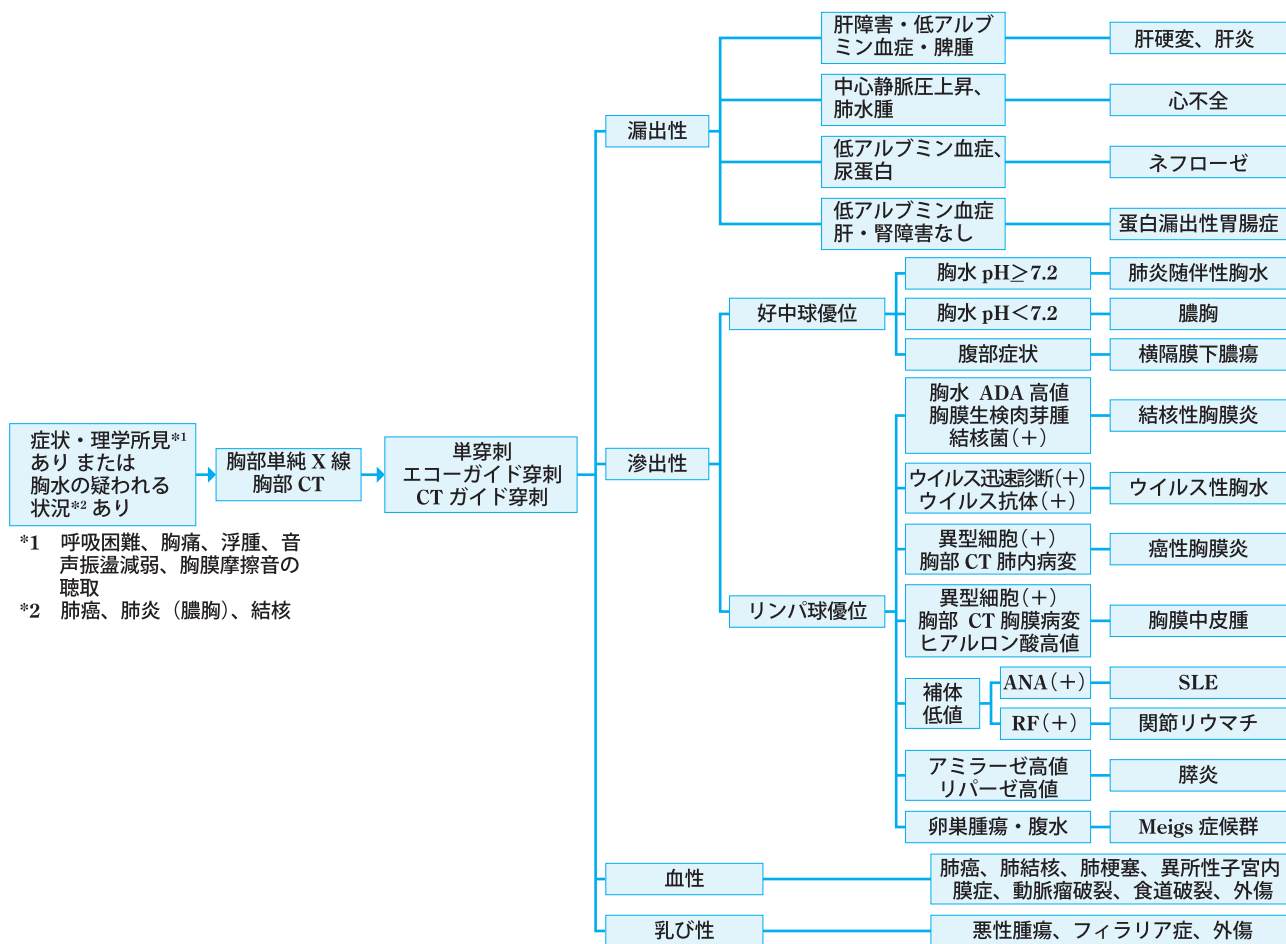


図 2 胸水診断のフローチャート

## 保険診療上の注意

特になし。

## 参考文献

- 1) 清水一郎．ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）．第 3 章症候論．59 腹水．西村書店 pp3-180 ～ 181, 2003.
- 2) 安田和人．ダイナミックメディシン 1（下条文武・齋藤康監修）．第 3 章症候論．42-b 胸水．西村書店 pp3-126 ～ 127, 2003.

- 3) 中村博幸、松岡健．別冊医学のあゆみ（北村諭、福地義之助、石井芳樹編）．呼吸器疾患 State of art 主要疾患—病態・診断・治療胸膜炎—診断と治療の指針．医歯薬出版 2003; 555-8.
- 4) 松橋信行．検査値活用マニュアル I. 症候別検査の進め方腹水．内科 1998; 181 (6): 1024-5.
- 5) 笹田真滋：内視鏡における診断・治療法の新展開．診断；高周波ナイフによる胸腔鏡下胸膜生検．呼吸器科 2008; 14 (6): 481-6.

## 略語

ADA：adenosin deaminase



# 吐血・下血

**要 旨** 一般的に吐血と下血は、Treitz 靱帯より口側からの出血である上部消化管出血と、肛門側からの出血である下部消化管出血に大別して考える必要がある。吐血は主に上部消化管由来の消化管出血により起こり、コーヒー残渣様、あるいは出血量が多い際や出血直後の際は鮮血となる。一方、下血は食道や胃を含めた上部消化管出血でも生じ、その際にはタール便として認めることが多く、小腸や深部大腸であれば黒色～暗赤色、遠位大腸であれば鮮血が主体となる。診断と治療には、最初にバイタルサインの確認と血管確保を行うことが重要である。ショック時には複数の医療スタッフを招集し、輸血や昇圧剤の投与を行ってバイタルサインの安定に努める。バイタルが安定した時には緊急内視鏡や CT 検査を行って出血源の同定を行うとともに、止血操作を行う。上下部消化管内視鏡検査で診断がつかない場合や止血術が困難な場合には、血管造影や出血シンチグラフィー、カプセル内視鏡検査などで出血源の同定を行う場合がある。カプセル内視鏡で小腸からの出血が確認された場合は小腸内視鏡検査で止血術を行うことを考慮する。また、内科的治療が困難な場合には、救命のために適宜外科的手術を選択する。

**キーワード** 吐血、下血、消化管出血、内視鏡検査、外科的手術

## 臨床症状

吐血は、Treitz 靱帯より口側の上部消化管からの出血で主に生じ、黒褐色の場合と、鮮血の場合がある。出血後から吐血までの時間が短い場合は鮮血となるが、時間が経過した場合には、胃酸によって血液が塩酸ヘマチンへ変化するために黒褐色となる。また、肺から出血する喀血の場合や鼻出血や口腔内からの出血を飲み込んだことが原因である場合があり、鑑別に注意が必要である。一方、下血は消化管全領域からの出血で生じ、性状から出血部位の推定が可能である。上部消化管出血の場合は前述のごとく血液がコールタール様に変化するため、タール便となる。また、小腸や深部大腸からの出血は腸管内で停滞時間が長い場合、腸管内で発生する硫化水素により硫化ヘモグロビンが生じて黒色～暗赤色となる。直腸や S 状結腸からの出血は、新鮮血の排出や便周囲に鮮血の付着を認める。

消化管出血が少量ずつ慢性的に続いた場合には、鉄欠乏性貧血を生じ、それに伴う症状（めまい、ふらつき、易疲労感、動悸、息切れなど）が出現する。大量で急激な失血の場合は、頻脈、低血圧、尿量の減少などの症状が出現し、脳への血液供給の減少で意識混濁や見当識障害を認め、ショック状態に陥る可能性もある。また、冠動脈疾患症例が出血した場合には、突然の胸痛や心臓発作を発症する可能性があり、同様に心不全や肺疾患、腎不全などの基礎疾患がある場合は消化管出血によって症状が悪化する場合があるため注意を要する。

## 基本的検査から確定診断に至るまでのフローチャート (図 1)

吐血や下血を主訴に受診した場合には、まずはバイタルサイン（血圧、脈拍、意識レベル、呼吸状態）を確認し、ショック状態であれば全身管理を優先する（非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン：エビデンスレベル；IVa、推奨度；C1）<sup>1)</sup>。400～1,000 mL の輸血を急速に行ってもバイタルが回復しないものを重症とする。ただし、動脈性出血で、止血しないとショックから離脱できないような場合には、急速輸血やモニタリングなどの全身管理を厳重に行いながら、緊急内視鏡検査に踏み切る場合がある。上部消化管出血の疑われる患者に対する緊急内視鏡検査は 24 時間以内に行うことが推奨されている（エビデンスレベル；III、推奨度；B）<sup>1)</sup>。

バイタルが安定している時やショック状態が離脱された場合は、点滴や輸血を行いながら、既往歴や内服歴、現病歴などの問診や、血液検査や X 線検査などの一般検査を行う。腎機能が維持できている場合には造影 CT を行い、出血源の同定を行うとともに、血管外遊出の有無を確認する。緊急消化管内視鏡検査の目的は、出血源の確認や出血状態の評価、さらに内視鏡的止血術を行うことであり、確定診断のために、おおよその出血部位を推測する必要がある。吐血やタール便であれば上部消化管出血を考え、暗赤色～新鮮血（血便）であれば下部消化管出血と推定し、発症までの症状と期間を確認して原因疾患の手がかりをさぐる。鮮血便は下部消化管からの出血を予想させる症状であるが、出血量が多い場合には、上部消化管出血でも鮮血便を呈することもあり、注意が

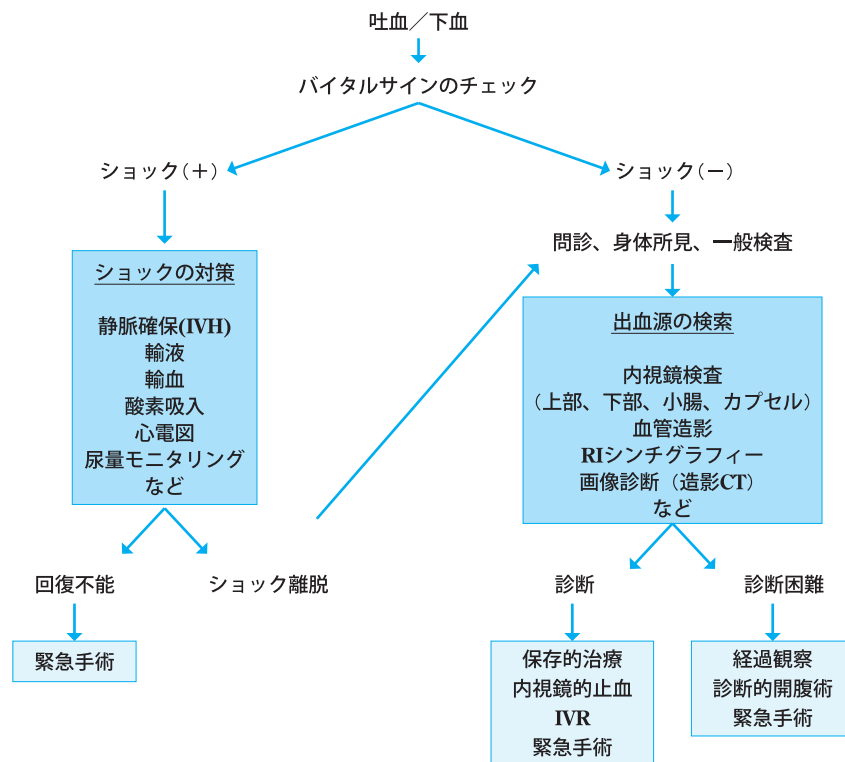


図1 吐血/下血診療のフローチャート

必要である。また、UN/クレアチニン比が30以上の場合には、上部消化管出血を疑わせる所見であり、まず確認すべき事項である(エビデンスレベル; I, 推奨度; A)<sup>1)</sup>。

消化性潰瘍の既往歴、基礎疾患、開腹術の既往、NSAIDsや抗血小板薬、抗凝固薬などの内服薬の有無などは消化性潰瘍の診断や内視鏡検査時の生検実施の可否に大変重要な要素であり、内視鏡検査を行う前に確認する必要がある。

緊急内視鏡検査で出血源となる消化性潰瘍や責任病変が確認され、消化管出血が持続する場合、あるいは露出血管が確認されるなど再出血の危険性のある場合には、内視鏡的止血操作を行う。出血部位に対してクリップを使用した機械的圧迫止血法、高張ナトリウム・エピネフリンやエタノールなどの薬剤の局注法、ヒータープローブ、高周波、アルゴンプラズマ凝固などの凝固法、ゴムバンドによる静脈結紮などの方法を用いた内視鏡的止血術を選択する。止血法は、症例や施設に応じて適切な手技を選択し、種々のものを併用してもよい。上部消化管出血の多くは内視鏡的に止血可能であるが、確定診断ができない際や内視鏡検査で止血操作ができない場合には、放射線科医師や外科医師との協議の上、血管造影や出血シンチグラフィなどを必要に応じて選択する(エビデンスレベル; IV, 推奨度; C1)<sup>1)</sup>。血管造影では、消化管の出血部位を確認し、その血管に対して塞栓物質や血管収縮剤を注入することで消化管出血に対する治療が可能となる。血管造影でも止血が困難な時には、外科的治療が必要となり、タイミングを逃さないように原疾

患と全身状態に見合った手術法の選択が重要である。

静脈瘤性出血と非静脈瘤性出血では患者背景や内視鏡的止血方法、予後などが異なるため、内視鏡検査に先立って原因を予測することは重要である。食道静脈瘤の破裂時も同様の手順により緊急内視鏡検査を行い、出血の部位が確認できた場合には、内視鏡的硬化療法や内視鏡的静脈結紮術を行う。大量出血のために止血が難しい場合はバソプレシンの投与を考慮し、鼻から挿入したバルーンで静脈瘤を圧迫止血する治療法も選択されることがある。

下部消化管出血では、大腸内視鏡検査が有用であるが、検査前に腸管内の便を排出させる必要がある。しかし、下血の発症した時には、腸管内洗浄ができていないため、緊急で大腸内視鏡検査を行う際には出血点の同定が困難な場合があり、状況に応じて禁食や安静を中心とした保存的治療を優先する。造影CTで血管外遊出を認める場合には放射線科医師との協議の上、血管造影の適応を判断する。また、回腸末端に大量の血液がみられる場合には小腸からの出血を疑い、小腸内視鏡検査やカプセル内視鏡検査が選択される。以前は、小腸からの出血の診断方法は容易ではなかったが、カプセル内視鏡と小腸内視鏡検査の組み合わせにより小腸出血の診断ができるようになり、小腸内視鏡検査で止血をすることも可能である。その場合には、対象疾患の局在により小腸内視鏡検査を経口的にするべきか、経肛門的にするべきかを判断する必要がある。

緊急内視鏡検査施行時の注意点は、循環動態が安定し

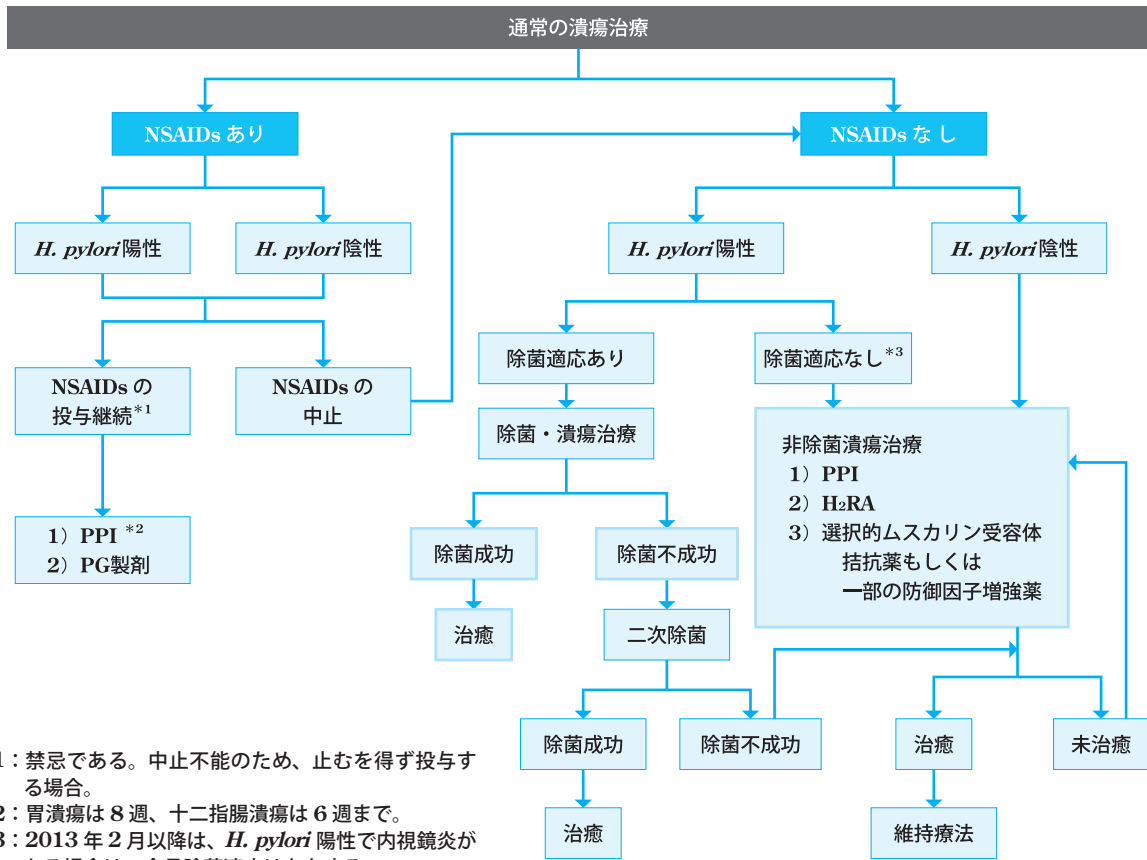


図2 消化性潰瘍治療のフローチャート

表1 消化管出血を来す主な疾患

| 出血部位  | 原因疾患                                     |
|-------|--|
| 食道    | 逆流性食道炎、食道潰瘍                              |
|       | 食道静脈瘤                                    |
|       | マロリーワイス症候群（粘膜の裂傷）                        |
|       | 食道癌、または良性腫瘍                              |
| 胃     | 胃潰瘍（ <i>H. pylori</i> 関連、NSAIDsなどの薬剤性）   |
|       | 胃びらん、急性胃粘膜病変（AGML）                       |
|       | 胃癌、または良性腫瘍                               |
|       | 毛細血管拡張症                                  |
|       | 胃静脈瘤                                     |
| 小腸    | 十二指腸潰瘍                                   |
|       | 癌、または良性腫瘍                                |
|       | 動静脈奇形（ <i>H. pylori</i> 関連、NSAIDsなどの薬剤性） |
|       | 憩室（メッケル憩室、傍 Vater 乳頭憩室など）                |
|       | 小腸潰瘍（薬剤性、炎症性腸疾患関連）                       |
| 大腸    | 癌、または良性腫瘍（大腸腺腫など）                        |
|       | 炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎、ベーチェット病など）           |
|       | 大腸憩室                                     |
|       | 動静脈奇形                                    |
|       | 血流傷害（虚血性大腸炎など）                           |
|       | 感染性大腸炎                                   |
|       | 薬剤性大腸炎                                   |
|       | 放射線性大腸炎                                  |
|       | 急性出血性直腸潰瘍                                |
| 肛門    | 痔核、裂肛                                    |
| 消化管全体 | 異物                                       |

てから実施すること、画像検査で消化管穿孔がないことを確認すること、静脈ルートを確認すること、検査中に全身状態をモニター管理することである。また、内視鏡検査による誤嚥の危険性がある際には気管内挿管を考慮する必要がある、上部消化管内視鏡検査の場合には胃内洗浄を、下部消化管内視鏡検査の場合には浣腸や腸管洗浄剤などを使用するか否かを考慮する必要がある。

吐血や下血の原因疾患は種々のものがあるが（表 1）、胃潰瘍においては 2009 年に日本消化器病学会から消化性潰瘍診療ガイドラインが示された（図 2）<sup>2)</sup>。消化管出血がある場合にはその治療を優先し、その後に NSAIDs 内服の有無を経て、*H. pylori* の対策へと進む。NSAIDs は可能な場合には内服を中止としてプロトンポンプ阻害薬の内服を開始する。また、*H. pylori* の感染が確認された場合には、保険適応内疾患の場合には、除菌治療が推奨されているが、2013 年 2 月に公知申請によって *H. pylori* 感染胃炎が内視鏡検査で確認された感染者は、全員除菌治療を受けることが保険認可された。

下部消化管出血の場合は、ASGE（American Society for Gastrointestinal Endoscopy）によるガイドラインがある<sup>3)</sup>。出血の時間と時間経過により対策が分かれるが、便潜血反応のみの慢性の微量の出血では、大腸内視鏡検査を待機的に行うべきである。黒色便の場合には、前述の理由により上部消化管内視鏡が優先される。異常を認めない場合には、深部大腸からの出血の可能性を考え、大腸内視鏡検査を行う。

## 入院治療か外来治療かの判断

消化管出血を来している状態で、緊急内視鏡検査を行う際の予後不良因子として、高齢、合併症の存在（肝硬変、腎不全、心肺疾患）、鮮血の吐下血、血圧低下、検査値異常（特に血液凝固異常と貧血）が挙げられる。上部消化管出血時における予後判定スコアリングシステムには、Glasgow-Blatchford scoring System や Rockall

Scoring System があり（表 2）<sup>4)</sup>、日常臨床の場において使用されている。前向き研究により、Rockall Scoring System で、スコアが 2 以下であれば外来加療が可能であると報告されている<sup>4)</sup>。いずれにしても、活動性の出血や消化管穿孔は緊急入院の適応であり、速やかな判断による治療法の選択が必要である。また、上部消化管出血の場合には、尿素窒素、ヘモグロビン、収縮期血圧、脈拍、タール便の有無、失神、肝疾患、心不全の有無でのスコアリングで判定をする方法もある<sup>5)</sup>。

## 治療後の経過観察と副作用（合併症）チェックに必要な標準的検査

入院時における病態把握や鑑別診断に要する検査として一般的な血液検査、血液凝固検査、胸部・腹部単純 X 線撮影、心電図などが必要となる（表 3）。内視鏡検査、あるいは血管造影にて止血治療が施行できた場合は、全身状態の把握と管理を行うとともに、貧血の進行具合や血液検査、便の性状などから再出血の有無を評価する必要がある。その評価により、状況に応じて内視鏡検査を再施行して止血の確認作業を行い、再出血がある際には、再度止血操作を行う。

日本における出血性消化性潰瘍の内視鏡的止血率は 90% を越えるものであり、確実な内視鏡的止血が行われた後に再出血の予防としてプロトンポンプ阻害薬やボノプラザンなどの酸分泌抑制剤による加療が必要である（エビデンスレベル；IVa、推奨度；C）<sup>1)</sup>。初回内視鏡検査後 24 時間以内に行われる second-look 内視鏡は、止血処置後に酸分泌抑制剤を投与した場合には、再出血の危険因子を有する症例に限り行うと有効である（エビデンスレベル；IVb、推奨；C1）<sup>1)</sup>。また、慣例的には 3 日間の絶食期間の後に再出血の徴候がない場合に流動食より順次常食に戻すことが推奨されているが、内視鏡的止血が得られれば、止血の 24 時間後以降に経口摂取を開始しても良い（エビデンスレベル；IVb、推奨度；C1）<sup>1)</sup>。

表 2 Rockall scoring score

| 因 子         | スコア        |       |        |     |
|-------------|------------|-------|--------|-----|
|             | 0          | 1     | 2      | 3   |
| 年齢(歳)       | <60        | 60~79 | >80    |     |
| 脈拍数(／分)     | <100       | >100  |        |     |
| 収縮期血圧(mmHg) | >100       | >100  | <100   |     |
| 併存疾患        | なし         | なし    | 虚血性心疾患 | 腎不全 |
|             |            |       | 心不全など  | 肝不全 |
|             |            |       |        | 進行癌 |
| 内視鏡的診断      | 病変なし       | その他   | 悪性腫瘍   |     |
|             | マロリーワイス症候群 |       |        |     |
| 出血の性状       | 現在なし       |       | 持続性出血  |     |
|             | 黒色出血斑      |       | 血管露出   |     |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



表 3 入院時から退院時までに施行すべき検査

|   |
|---|
| <b>1. 確定診断に要する検査</b>  |
| 消化管内視鏡検査（上部内視鏡、下部内視鏡、小腸内視鏡）                                       |
| カプセル内視鏡検査   |
| 他検査（造影 CT、血管造影、出血シンチグラフィ）   |
| <b>2. 病態把握や鑑別診断に要する検査</b>   |
| (1) 血液検査：   |
| 1) RBC、Hb、Ht、血小板数、WBC   |
| 2) CRP  |
| 3) TP、AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、アミラーゼ        |
| 4) 血液型、不規則抗体  |
| (2) 糞便検査：潜血（便ヘモグロビン）  |
| (3) 血清検査：HBs 抗原検査、HCV 抗体検査、梅毒血清反応                                 |
| (4) 血液凝固検査：出血時間、APTT、PT、フィブリノゲン                                   |
| (5) 胸部・腹部単純 X 線撮影   |
| (6) 腹部超音波検査   |
| (7) 心電図   |
| <b>3. フォローアップに最低限必要な検査</b>  |
| (1) 消化管内視鏡検査（止血確認）  |
| (2) 血液検査：RBC、Hb、TP、AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、UN、クレアチニン、Na、K、Cl |
| <b>4. 退院までに施行すべき検査</b>  |
| (1) 消化管内視鏡検査（病理組織学的な評価を含む）  |
| (2) 血液検査：RBC、Hb、血清フェリチン   |
| (3) <i>H. pylori</i> 感染診断（消化性潰瘍の場合）                               |

内視鏡検査に伴う合併症は、主に治療後の再出血と消化管穿孔がある。消化管穿孔は腹痛を訴える事が多いが、高齢者では自覚症状ならびに腹部の理学的所見が不明瞭なことがあるので、注意を要する。突然の上腹部痛と腹膜刺激症状を呈する場合は、消化管穿孔を疑い、胸部・腹部単純 X 線撮影や CT 検査で横隔膜下遊離ガス像を確認する。穿孔早期で上腹部に局限する腹膜炎所見を呈する症例は、経鼻胃管による持続吸引と抗潰瘍薬の併用による保存的治療を選択することが多い。ただし、大量腹水例や高齢者では、早期の手術を考慮すべきである。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

消化管出血を来す疾患は表 1 のごとく多岐にわたるが、初期対応で大切なのは、細かな疾患を特定することよりも、全身状態の評価と管理を行うとともに、迅速に出血部位を同定し、速やかに消化器内科医にコンサルトすることである。特に、活動性の消化管出血が疑われる症例が救急外来を受診した際は、緊急内視鏡検査で止血術を行う必要があり、状況に応じて血管造影や外科的手術へ移行するか否かの判断も迫られるために、速やかな対応が必須である。

### 保険診療上の注意

消化管出血の際に行われる種々の検査や治療の中に、

保険外診療に挙げられるものはない。

### 参考文献

- 1) 藤城光弘、井口幹崇、角嶋直美、加藤元彦、その他．非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン．*Gastroenterol Endosc* 2015; 57 (8): 1648-66.
- 2) 日本消化器病学会．消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版．東京：南江堂，2015.
- 3) Davila RE, Rajan E, Adler DG, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (5): 656-60.
- 4) Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet* 1996; 347 (9009): 1138-40.
- 5) Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356 (9238): 1318-21.

# 下痢

**要旨** 下痢とは、通常の便の水分量 60～70%を超えた液状または非有形便を排泄する状態で、排便回数や排便量の増加を伴う。水・電解質の分泌亢進・吸収障害、腸管運動亢進・低下が相互に関連して生じ、その機序は以下の 4 つに分類される。浸透圧性下痢は、腸管内に吸収されにくい高浸透圧性の非吸収性・水溶性物質が水分を保持したまま多量に存在する場合に発生する。分泌性下痢は、ウイルスや細菌性毒素による感染性下痢、過剰な消化管ホルモンや胆汁酸、非吸収性食物脂肪の摂取により発症する。浸出性下痢は、感染性腸炎や炎症性腸疾患（IBD）において広範囲に渡り炎症性活動性病変を生じ、腸管粘膜の透過性が亢進し多量の浸出液が腸管腔に排出され、同時に障害粘膜の吸収障害を来たし下痢を生じる。腸管運動異常による下痢は運動亢進と運動低下によるものがあり、過敏性腸症候群（IBS）や甲状腺機能亢進症での下痢は運動亢進、糖尿病性神経障害やアミロイドーシス等では消化管平滑筋が障害され運動が低下する。なお、下痢は電解質の流出を来たすが、腸管腔内に貯留した有害物質を洗い流すという生体防御反応としての面もあり、特に感染が疑われる場合にはむやみに止痢薬を投与しない。

**キーワード** 感染性腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、大腸内視鏡検査

## 疑うべき臨床症状

下痢は上述の通り定義されるが、一般的には 1 日 200 mL 以上の便の水分量があるかどうか直接測定するのではなく、便の性状の問診や排便回数、しぶり腹の存在等の臨床症状より判断する。

通常 1 日に消化管へ流入する水分量は、摂取量と分泌される消化液を併せて 10 L に及ぶ。8 L 以上が小腸で吸収され、大腸へ流入した 1.5～2 L の大部分が大腸で再吸収され、糞便には約 0.1 L の水分が排出される。大腸における最大吸収能力は 1 日当たり 4 L に及ぶと考えられるが、小腸・大腸における分泌亢進・吸収低下が生じると下痢となる。

## 確定診断に要する検査

まず発症から 2 週間以内の急性下痢か 3 週間以上続く慢性下痢か（乳幼児では 4 週以上）に分けて鑑別診断を進める。

### A. 急性下痢の診断の進め方

急性下痢を来たすのは、ウイルスや細菌等による感染性腸炎、薬剤性腸炎が多く、それらを念頭に鑑別診断を行う。但し慢性下痢の初期である可能性にも留意する必要がある。

#### 1. 医療面接

発症の仕方、便の正常（血性の有無）、回数、量等とともに腹痛や嘔気・嘔吐、発熱、感冒症状、意識障害、筋肉痛等の併発症状、集積性（家族内、職場内、施設内）についても聴取する。また食事内容、薬剤（特に抗生物

質）服用歴、海外渡航歴も重要である。

#### 2. 身体所見

舌・口腔粘膜の乾燥や皮膚のツルゴールの低下等、強い脱水が疑われる場合には、尿量測定やバイタルサインの確認が必要である。腹部の診察では、触診による圧痛・抵抗や腫瘤の有無に加え、聴診により腸音の状態もチェックする。

#### 3. 糞便検査・便培養検査

可能なら便の性状を自分で確認する。血性下痢は、潰

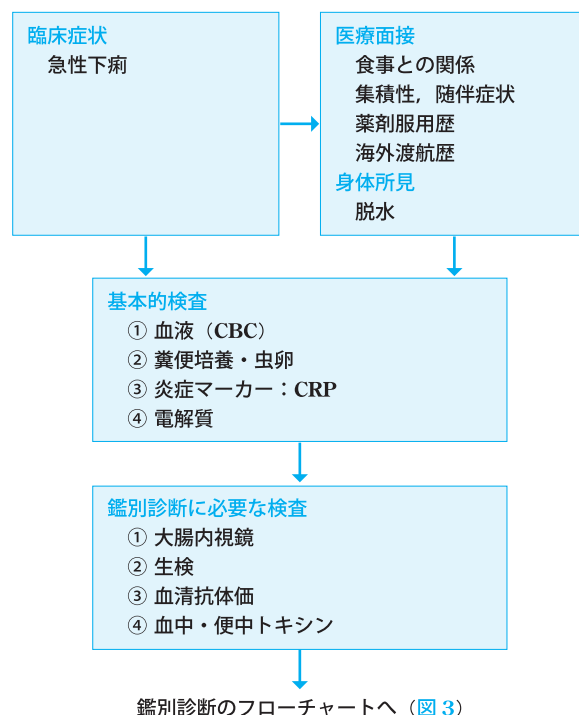


図1 急性下痢の場合の検査のフローチャート

瘍・びらん・腫瘍等の器質的病変の存在を意味し、顕性出血がなくとも便潜血反応が持続陽性であれば、機能的下痢は除外できる。

便培養検査は細菌性腸炎の確定診断に有用で、抗生剤投与歴がある場合には *clostridium difficile* 抗原を検査する。寄生虫疾患が疑われた場合には虫卵検査を行う。

#### 4. 末梢血・生化学検査

白血球増多・CRP 上昇は炎症の存在を示唆し、好酸球増多は寄生虫感染や好酸球性胃腸炎を、貧血は出血を疑わせる。頻回な下痢では電解質異常の確認も必要となる。感染性腸炎を疑う場合には血清抗体価や toxin の測定も行う。

#### 5. 大腸内視鏡検査

急性出血性下痢に対しては、前処置なしもしくは浣腸のみでの簡便な前処置で大腸内視鏡検査を行うことが多い。病変の罹患範囲や内視鏡的所見により虚血性腸炎、細菌性腸炎、抗生剤起因性出血性大腸炎などの鑑別がある程度可能で、生検や生検組織の細菌培養も有用である。

### B. 慢性下痢の診断手順

慢性下痢で最も頻度が高いのは過敏性腸症候群であり、その次に主な疾患として潰瘍性大腸炎や Crohn 病等の炎症性腸疾患、大腸癌が挙げられる。吸収不良症候群も考慮する。頻度は低いが感染性の可能性は常に考慮

する。

#### 1. 医療面接

急性下痢と同様、便の性状・回数、症状などの病歴聴取を行う。食事摂取状況や体重変動等も確認する。血便があれば、炎症性腸疾患や悪性腫瘍を疑う。食事に関係なく夜間にも下痢を伴う場合、発熱や体重減少を伴う場合は過敏性腸症候群以外の疾患が疑われる。腹部手術歴（胃切除後、脾切除後、小腸切除後、盲管症候群など）や放射線治療歴、薬剤歴、ペット飼育の有無の聴取も重要である。

#### 2. 身体所見

貧血、浮腫、るいそう等の栄養状態が重要である。皮疹、爪変形、脱毛等は吸収障害に合併しやすい。また肛門部の診察もクローン病等の鑑別診断のためには必要である。

#### 3. 検査

急性下痢と同様に血液検査、便培養等を行う。便潜血反応陽性の場合には速やかに大腸内視鏡検査を実施する。異常所見がない場合は上部消化管内視鏡検査、小腸造影を行う。異常所見が疑われれば小腸カプセル内視鏡や小腸内視鏡検査を検討する。なお、吸収障害のスクリーニングには、便 Sudan III 染色が有用で、陽性例では消化吸収試験が必要となる。

血液検査では、貧血の有無や栄養状態のチェックのため、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール等のチェックを行う。さらに吸収不良症候群では、ビタミン B12、葉酸、血清鉄、亜鉛等の低下の有無をチェックする。ホルモン産生腫瘍や内分泌系疾患が疑われる場合には、血中ガストリン、セロトニン、VIP、甲状腺ホルモン等の測定を行う。WBC 上昇、好酸球増多、CRP 上昇が続く場合には寄生虫などの感染を疑い内視鏡検査を行い検体提出し再検を繰り返す事が大切な場合がある。

CT、MRI、echo 検査は脾疾患、腸管拡張、腸管壁の肥厚、狭窄等の局在診断に有用である。他にも、腹水の有無や腸管膜脂肪濃度の変化なども確認する。

消化吸収機能を検査するには、D-xylose 試験、呼吸中  $^{13}\text{CO}_2$  分析による脂肪消化吸収試験、脂肪負荷試験、蛋白漏出を評価するには  $\alpha 1$ -アンチトリプシンクリアランス試験、蛋白漏出シンチ、脾外分泌機能検査には PFD 試験がある。

### 入院治療か外来治療かの判断

急性下痢では、経口摂取不能で脱水症状が著しい場合、 $38^\circ\text{C}$  以上の発熱を伴う場合、強い腹痛のある場合、血便を認める場合は入院適応となる。

慢性下痢では、栄養状態低下例、診断困難例、血便・貧血進行例が入院適応となる。

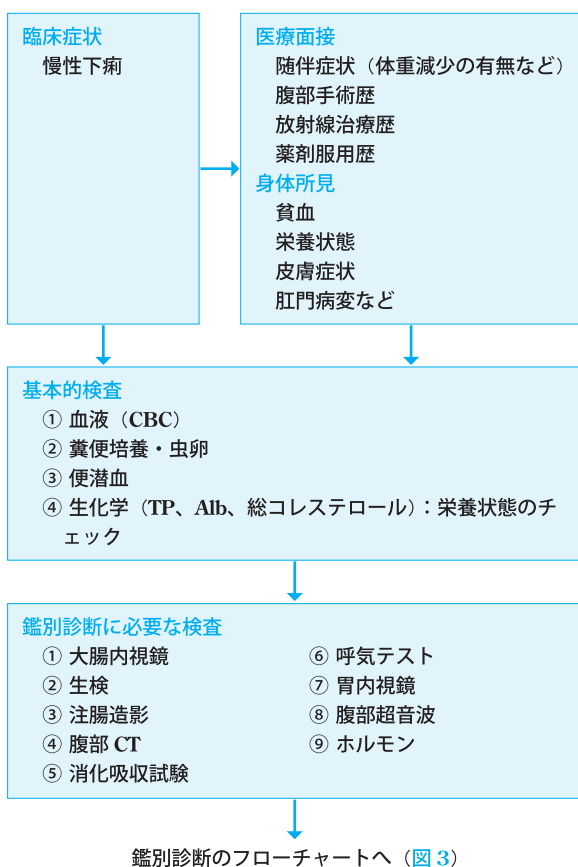


図 2 慢性下痢の場合の検査のフローチャート

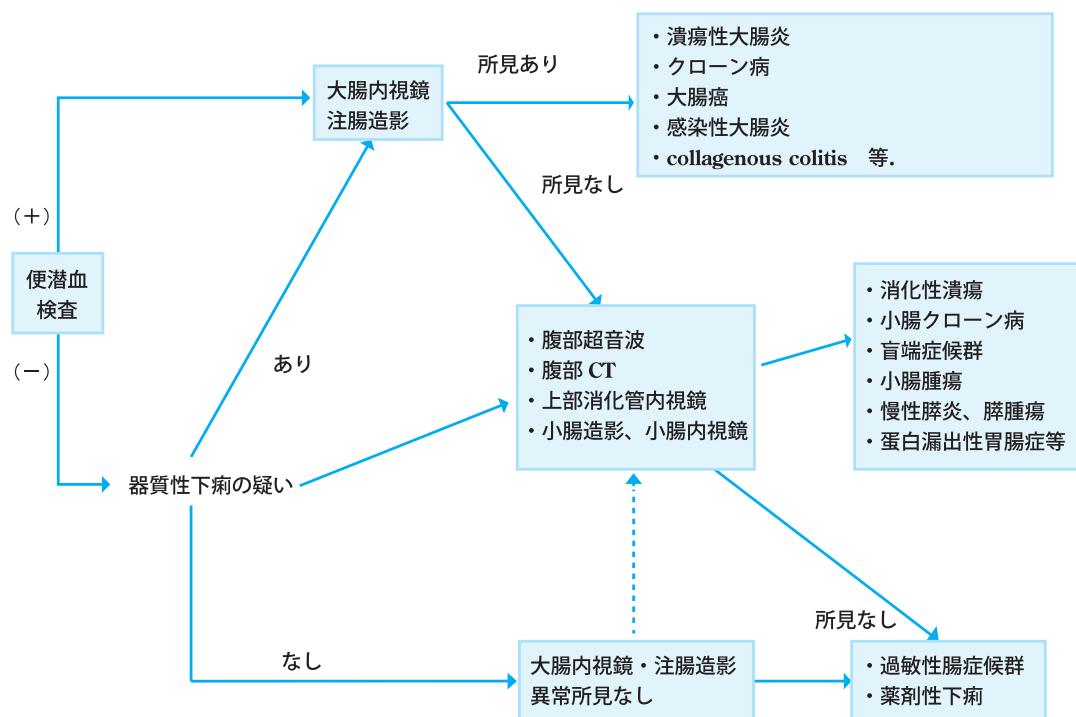


図3 下痢における鑑別診断のフローチャート

## 参考文献

- 1) Helmut V, et al. 下痢. ボッカス消化器病学. 第4版. 土屋雅春 監訳. 西村書店; 1988. p.120-35.
- 2) 松本誉之、他. 便通異常 消化器病診療 良きインフォームド・コンセントに向けて. 財団法人日本消化器病学会 監修、医学書院; 2004. p.12-5.
- 3) 河村 朗、他. 過敏性腸症候群の診断 (1) Rome and Manning diagnostic criteria. 臨床消化器内科 2000; 15: 1721-6.
- 4) 石原裕士、松井敏幸、宗 祐人. microscopic colitis 症例の病態と診断・治療のポイント. IBD research 2011; 5: 272-7.
- 5) 平塚秀雄. 下痢・便秘診療のコツと落とし穴. 中山書店; 2005.

## 治療後の経過観察に必要な検査

急性腸炎の場合には一過性であり、入院した例を除き経過観察として特別な検査を要しない例も多い。多数の疾患が下痢症を呈するため、各疾患に即した適切な経過観察方法を選択することが大切である。

## 治療による副作用の有無の確認

腸管蠕動運動抑制剤を使用すると、腸内容物の停滞により毒素産生菌の作用が増強する場合や、潰瘍性大腸炎において中毒性巨大結腸症を惹き起こす可能性があるため、腹部所見を注意深く経過観察する。一般に急性下痢では脱水に対する輸液量が必要となる。電解質バランスや過剰輸液に留意した検査が必要となる。慢性下痢では原疾患の治療に加わえ TP、Alb、総コレステロール等を経時的に経過観察し、血糖値や肝機能検査等も定期的に行う。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

血便がみられた場合、炎症性腸疾患や感染性腸炎との鑑別が困難な場合には早めに専門医へコンサルトする必要がある。慢性下痢症の場合にも、診断が困難な場合には Autoimmune Enteropathy 等の稀な疾患も含めた疾患診断の可能性を考慮し専門医へのコンサルトを検討する。



# 黄 疸

**要 旨** 黄疸とはビリルビンが何らかの原因で血液中に増加し、皮膚や粘膜に過剰に沈着した状態である。黄疸はビリルビンの種類で間接型ビリルビンが増加するものと直接型ビリルビンが増加するものがある。さらに直接型優位のものはAST、ALTの増加を伴う肝実質性黄疸、ALP、 $\gamma$ -GTなど胆道系酵素の上昇を伴う肝内胆汁うっ滞型黄疸、超音波・CT検査などで肝内胆管や総胆管拡張を伴う閉塞性黄疸に分けられる。黄疸は眼球結膜や皮膚の視診にて判断するが、皮膚掻痒感や褐色尿を訴えられる場合もある。病歴聴取や身体所見により、ある程度の鑑別は可能で血液や画像検査にてさらに診断を進め治療することが重要である。また、緊急性を要する場合は専門医にコンサルテーションし搬送が必要となる場合もある。

**キーワード** 間接型ビリルビン、直接型ビリルビン、肝実質性黄疸、胆汁うっ滞型黄疸、閉塞性黄疸

## ビリルビンとは

ビリルビンはヘム代謝物の一つであるビリベルジンがビリベルジンレダクターゼの働きにより還元されて生成された緑色の胆汁色素であり、成人の場合、1日に250～300 mgのビリルビンが生成される。以下に分類される。

直接型ビリルビン：肝臓においてグルクロン酸転移酵素によりグルクロン酸抱合を受けた水溶性の抱合型ビリルビン。

間接型ビリルビン：非抱合型で脂溶性のビリルビン。アルブミンと結合して肝臓へと送られる。

## 外来での黄疸患者への対応

黄疸を来す疾患は数多くあげられる（表1）。自覚症状がないことも多いが、これらの疾患の鑑別を迅速に、そして正しく行うことが重要である。特に緊急性のある黄疸を鑑別することはプライマリーケア医や一般内科医

にとって最も重要である。

### A. 臨床症状

黄疸はまず眼球結膜の黄染が認められ、その後に皮膚の黄染へと進展し血清ビリルビン値が2.0～3.5 mg/dL以上にて顕性黄疸となる。皮膚黄染により来院する例も少なくないが、その前段階の眼球黄染や褐色尿にて受診する例もある。ビリルビン値が基準値以上であっても視覚的に黄疸が捉えられない場合（不顕性黄疸）でも、皮膚掻痒感、あるいは全身倦怠感、食欲不振などの症状で受診することがある。

### B. 外来診察のポイント

黄疸は表1のように間接型ビリルビン優位と直接型ビリルビン優位に分類される。実際の患者の多くは直接型優位である。間接型ビリルビン優位の場合は遺伝的疾患（遺伝性球状赤血球症、サラセミアなど）や稀ではあるが蛇毒などに代表される溶血毒への暴露聴取や肝疾患既往の有無が必要である。また、直接型ビリルビン優位のうち、急性肝実質性障害を来した場合には全身倦怠感、食欲低下、嘔気・嘔吐などの症状を伴うことが多い。

表1 黄疸を来す疾患

| 間接型優位の高ビリルビン血症   |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 溶血性貧血</li> <li>2. 体質性黄疸 (Gilbert 症候群、Crigler-Najjar 症候群)</li> <li>3. シャント高ビリルビン血症</li> <li>4. 進行肝硬変、肝不全</li> </ol>   |
| 直接型優位の高ビリルビン血症   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝実質性黄疸 (ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、アルコール性肝障害、肝硬変、転移性肝腫瘍など)</li> <li>2. 肝内胆汁うっ滞型黄疸 <ol style="list-style-type: none"> <li>急性：アルコール性、薬剤性</li> <li>反復性：良性反復性、妊娠性反復性</li> <li>慢性：原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、薬剤性、アルコール性、自己免疫性肝炎 (AIP)、IgG4 関連疾患</li> </ol> </li> <li>3. 閉塞性黄疸 (悪性腫瘍、結石、炎症、自己免疫性膵炎 (AIP)、IgG4 関連疾患)</li> <li>4. 体質性黄疸 (Dubin-Johnson 症候群、Rotor 症候群)</li> <li>5. その他 (敗血症、血球貪食症候群、移植後拒絶、Graft versus host disease など)</li> </ol> |

生もの（カキ、貝、生肉など）摂取の有無、海外渡航歴、不特定多数との性交渉の有無、薬物や飲酒歴、家族歴などにつき聴取する。これらが無い場合は胆汁うっ滞を念頭に置いて、薬物服用や飲酒歴を聴取する。胆汁酸は強い搔痒を生じさせる為に胆汁うっ滞時に皮膚搔痒は多く見られる。閉塞性黄疸の場合は特に尿や便の色調の変化が重要である。直接型ビリルビンの腸管への排泄障害により尿の濃染とともに便の色が薄くなり、進行した黄疸例では灰白色便となる。また、腹痛や発熱の有無、体重減少についての確認も重要である。近年、自己免疫性膵炎（AIP：autoimmune pancreatitis）や IgG4 関連硬化性胆管炎による黄疸も少なからず存在するため鑑別疾患に挙げることも重要である。

### C. 身体所見

総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上になると、眼球結膜が黄染し尿が黄褐色になる。さらに肝臓腫大や脾腫の有無、腫瘤を触知するか否か、圧痛の有無・部位、発熱などの診察をすすめる。悪性腫瘍による胆道狭窄の閉塞性黄疸では黄疸が著明なわりに自覚症状に乏しいことが多い。また、無痛性の胆嚢を触知する Courvoisier 徴候を認めた場合は胆管の三管合流部（胆のう管付着部位）より乳頭側が閉塞している。これに対し結石・胆管炎などの黄疸は比較的軽度でも発熱、右季肋部痛などの症状を伴う。ショック状態や意識障害を伴う場合は重症の閉塞性化膿性胆管炎を来している場合が多く、緊急のドレナージ処置が必要である。深吸気時に右季肋部痛を生じ

る Murphy 徴候を認めれば胆嚢炎が疑われる。また、薬剤性肝障害の場合には皮疹が見られることがあるので注意を要する。

### 診断の進め方

黄疸の鑑別診断につき、図 1 のフローチャートを参考に述べる。

#### A. 黄疸の基本的検査

黄疸患者で、まず行うのは病歴聴取とともに血液・尿検査である。T-Bil（総ビリルビン）値を D-Bil（直接ビリルビン）、I-Bil（間接ビリルビン）も含め測定し直接型か間接型かを鑑別する。T-Bil 正常値は 0.2～1.0 mg/dL で、そのうち D-Bil は 0～0.4 mg/dL である。肝細胞障害の有無をみるためには AST、ALT を、胆汁うっ滞の有無については ALP、 $\gamma$ -GT を測定することが必須である。PT、HPT など血液凝固系、血小板、ALB、ChE、TC などは肝障害や予備能の程度を予測し、蛋白分画・ZTT は慢性肝疾患の有無を鑑別するのに用いられる。WBC を含む末梢血検査や CRP は炎症の程度を反映し、胆道系炎症の際に緊急処置が必要となるかどうかの判断に役立つ。また侵襲のない腹部超音波検査は血液検査と同時にあるいは血液検査の結果により早急に施行を検討する。胆管拡張の有無から閉塞性黄疸か否かが鑑別可能となる。さらに CT や可能であれば MRCP などは詳細な閉塞部位の客観的診断材料となる。

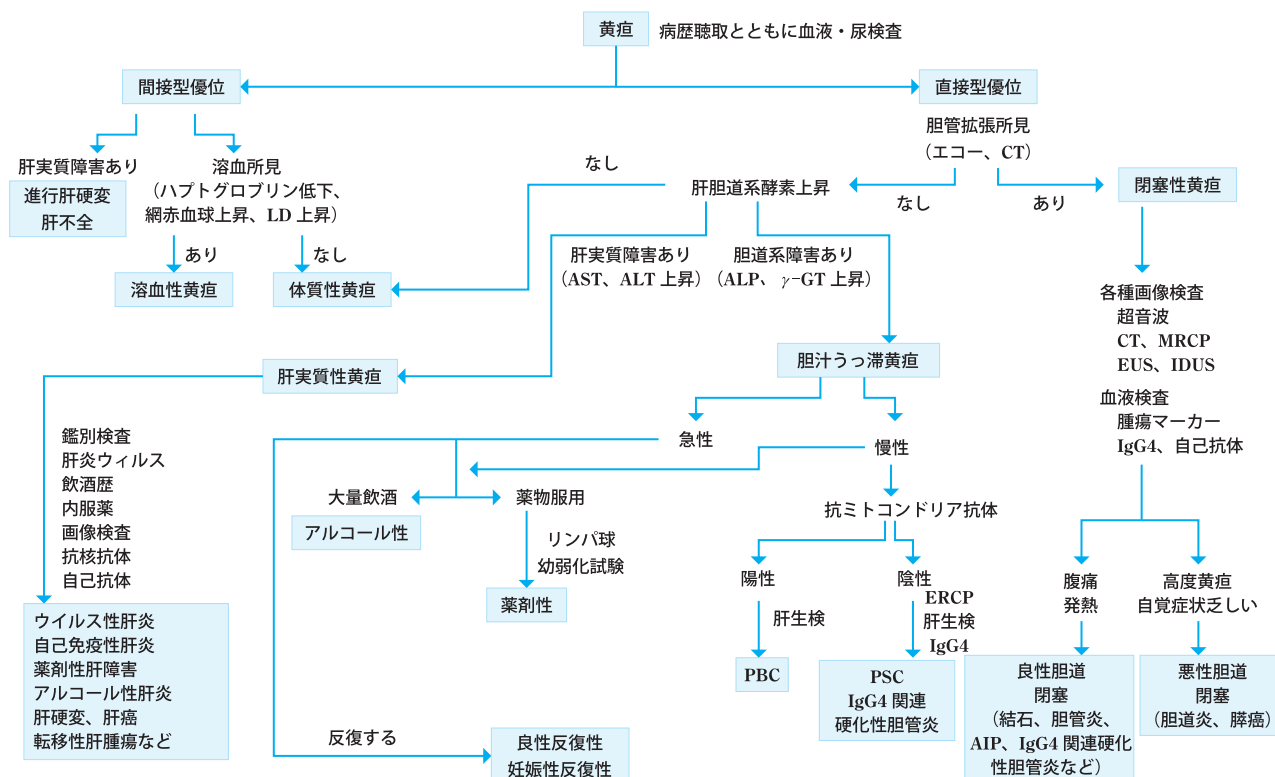


図 1 黄疸の鑑別診断のフローチャート

## B. 黄疸の鑑別診断の進め方

基本的検査により、まず直接型か間接型優位に分け、それぞれの疾患を鑑別する。

### 1. 間接型ビリルビン優位

肝実質障害がある場合は進行した肝硬変や肝不全であり、劇症肝炎などで著しく肝予備能が低下した場合にはビリルビン抱合能低下によりデータ上間接型が優位となる場合がある。また、血清ハプトグロビン低下や網状赤血球やLD値の上昇を認めた場合は溶血性黄疸を疑う。さらに赤血球の破壊亢進により肝細胞内におけるビリルビン抱合が追いつかない場合も間接ビリルビン優位の黄疸が生じ、主に各種溶血性疾患や大量輸血などの際にもみられる。肝疾患で間接ビリルビンが高値となるものとしては、後述する体質性黄疸がある。

### 2. 直接型ビリルビン優位

#### a. 肝実質性黄疸

肝細胞障害すなわち血清肝逸脱酵素（AST、ALT）の上昇に伴う黄疸である。肝炎や肝硬変による場合が一般的であるが、特に肝炎では急性肝炎あるいは慢性肝炎の急性増悪のような場合に、AST、ALTの異常高値を認めた後に直接ビリルビン優位の黄疸を来す。急性ウイルス性肝炎ではA型が多く、B型が続く。各種のウイルスマーカーをまず検査し、自己免疫性肝炎の鑑別には免疫グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体を調べる。また、これらが否定される場合は薬物性やアルコール性の可能性が高くなるので、飲酒歴や薬物服用歴を詳細に聴取する。近年、健康食品などによる肝障害も報告されており留意が必要である。

#### b. 肝内胆汁うっ滞型黄疸

肝内胆汁うっ滞は肝細胞の胆汁排泄障害により生じ、D-Bilの上昇に加え、胆道系酵素であるALP、 $\gamma$ -GTの上昇が見られる。急性の場合は薬物性が多い。アルコール性肝炎では、しばしば胆汁うっ滞型肝炎を生ずるため、飲酒歴の問診が重要である。ウイルス性肝炎でも胆汁うっ滞型黄疸を呈する場合は多いが、ほとんどが肝逸脱酵素の上昇を伴う。薬物性では皮疹、好酸球上昇を認める場合があり、リンパ球幼弱化試験なども鑑別に有用であるが、本試験が陰性であっても起因薬物として否定されたことにはならない。良性反復性肝内胆汁うっ滞はまれな疾患であり、黄疸の既往と、確定診断としては原因遺伝子であるF1C1遺伝子解析を行う。また、妊娠性反復性肝内胆汁うっ滞は出産後速やかに改善することから鑑別される。慢性に経過するものとして原発性胆汁性肝硬変（PBC）と原発性硬化性胆管炎（PSC）があり、いずれも進行すると黄疸を呈する。PBCは中年以降の女性に好発し、胆道系酵素上昇にて疑われる場合が多く、IgM高値、抗ミトコンドリア抗体陽性であれば診断される。PSCが疑われる場合は内視鏡的逆行性胆管造

影（ERC）を施行し、肝外および肝内胆管に多発性狭窄や数珠状変化を認めれば本疾患が強く疑われる。いずれの疾患も肝生検は確定診断の助けとなる。また近年ではIgG4関連硬化性胆管炎でも胆汁うっ滞型の黄疸を来とし、ERCや磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）でPSCに類似の胆管像を呈する。IgG4関連硬化性胆管炎はその概念が確立されPSCと治療法が異なるため鑑別が重要である。薬物性でも慢性に経過する場合があり、起因薬物としてはサルファ剤、クロルプロマジンなどがある。

#### c. 閉塞性黄疸

胆道系の閉塞に伴って黄疸が生じ、腹部超音波やCTにて肝内胆管拡張や総胆管拡張を確認することが診断の糸口となり、肝内胆汁うっ滞型との鑑別点となる。結石や胆道感染症に伴った閉塞性黄疸の場合、黄疸の程度は概して軽度であり、右季肋部痛、発熱などの症状を伴う。自己免疫性膵炎による胆管狭窄例もあり、膵癌やPSCとの鑑別が重要である。一方、悪性腫瘍に伴う場合は黄疸以外の自覚症状には乏しいが、身体所見上、高度の黄疸を呈してから受診するケースが少なくない。各種腫瘍マーカーは診断の助けとなるが、確定診断は腹部CT、MRCP、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）、超音波内視鏡（EUS）など画像診断に委ねられることが多い。また近年はMRCP、EUS、腔内超音波（IDUS）などの画像検査が発達し閉塞部位の同定や性状が容易となっている。

### 3. 体質性黄疸

体質性黄疸は先天的に肝におけるビリルビンの取り込み、あるいは抱合障害、さらに毛細胆管への排泄障害などによる疾患で、間接型優位のものにはCrigler-Najjar症候群、Gilbert症候群があり、直接型優位のものにはDubin-Johnson症候群、Rotor症候群がある。

## 入院適応

外来での黄疸患者は原因疾患に関わらず、顕性黄疸を認める場合は多くの場合は入院適応と考えて良い。また閉塞性黄疸においても緊急性がなくても、待機的処置は必要となるため入院適応と考えてよい。

## 専門医へのコンサルテーション

肝実質性や胆汁うっ滞型黄疸が疑われれば、消化器内科・肝臓内科医に依頼し、閉塞性黄疸が疑われれば、減黄術が必要となるため経皮経肝ドレナージや内視鏡的ドレナージなどのインターベンション施行可能な専門医に依頼する。凝固能の低下や意識障害を伴い、CTにて肝萎縮や腹水を認めるような黄疸は、劇症肝炎や肝不全が疑われ予後不良である。劇症肝炎が疑われた場合は肝臓

専門医のいる集中治療可能な高次医療機関へ搬送する必要がある。また意識障害、ショック状態、悪寒戦慄を伴うような閉塞性黄疸は急性閉塞性化膿性胆管炎を疑い、緊急ドレナージや緊急手術などが必要である。

## その他

黄疸と間違われやすい病態に柑皮症があり、 $\beta$ -クリプトキサンチンや $\beta$ -カロテンといったカロテノイド色素の過剰摂取で皮膚が黄色くなり、特に掌、足底、鼻などが黄色になりやすい。黄疸は眼球結膜が黄染するが、柑皮症では黄染しない。

## 参考文献

- 1) 「消化器病診療」編集委員会編集．消化器病診療 症候「黄疸」．東京：財団法人日本消化器病学会，2004．
- 2) 井廻道夫 編集．肝診療疾患のコツと落とし穴．東京：中山書店，2002．
- 3) 石井裕正，他編．日本医師会雑誌特別号－生涯教育シリーズ 50－肝疾患診療マニュアル．東京：日本医師会，1999．

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# 貧血

**要 旨** 貧血は循環血液量の減少であり、通常はヘモグロビン濃度低下を指す。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。貧血の鑑別診断には、平均赤血球容積（MCV）、網赤血球数、末梢血塗抹標本の観察が重要である。貧血で網赤血球数を調べないのは、胸痛で心電図検査をしないことと同じである。小球性貧血は、鉄欠乏性貧血・慢性疾患の貧血（ACD）以外に、サラセミアなどヘモグロビン異常も念頭におく。溶血性貧血は通常正球性貧血だが、網赤血球が著増すると大球性貧血になり得る。大球性貧血、特に白血球や血小板の減少を伴う場合、ビタミン B12・葉酸・銅欠乏をまずは疑う。鉄欠乏性貧血・悪性貧血の併発など、複合要因の貧血にも注意する。骨髓検査が必要と判断されれば、血液専門医に相談する。

**キーワード** MCV、網赤血球数、末梢血塗抹標本、Mentzer Index、球状赤血球症

## はじめに

貧血は循環赤血球量の減少である。指標となるヘモグロビン濃度（Hb）単位血液あたりの赤血球数（RBC）、ヘマトクリット（Ht）の中では、酸素運搬能に直結する Hb が最重視される。貧血の定義は、成人（15 歳以上 65 歳未満）女性で Hb 12 g/dL 以下、成人男性で Hb 13 g/dL 以下である（表 1）。なお、65 歳以上の基準値は未確立である。65 歳以上の 17%（3%～50%）に貧血がみられ<sup>1)</sup>、原因不明のもの（idiopathic cytopenia of undetermined significance with isolated anemia: ICUS-A）<sup>2)</sup> も多い<sup>3)</sup> との報告がある。

## 臨床症状

貧血になると、労作時息切れや倦怠感、頭重感など、組織低酸素に起因する症状がみられる（図 1）。高齢者は認知機能低下で貧血がわかることもある（特にビタミン B12 欠乏）。無症状で偶然発見されることも多い。臨床症状の有無は、貧血の程度、発症速度、基礎疾患で決まる。たとえば 1 週間で Hb が 14 g/dL から 12 g/dL へ低下（出血や溶血など）すると、症状を自覚しやすい。一方、半年間で Hb 14 g/dL から 10 g/dL へ低下（慢

性疾患の貧血〔anemia of chronic disorder: ACD と呼ばれる〕など）しても、代償機転や馴化が作用し、症状は軽い。ただし、狭心症や慢性閉塞性肺疾患など心肺疾患があると、Hb 10～11 g/dL の軽い貧血でも有症状が多い。Hb 7 g/dL 以下になるとほとんどの患者が自覚症状を認める。貧血では代償性に心拍出量が増加するが、高じると心不全や循環不全に至り、緊急対応が必要となる。その他、朝起きにくい、首や肩がこる、夏のだるさ、学力不振など、漠然とした症状を認めることもある。なお、貧血に立ちくらみが単独でみられるのは少ない。多くは起立性低血圧などの脳貧血である。

## 医療面接

電子カルテを含め利便性や情報共有化を念頭に、病歴は西暦年月日を用いた時系列で記載する。「3 日前から」、「半年前から」などの記述は、論文や学会発表等にとどめるべきである。特に留意すべき情報（図 1）は、食欲、体重変化、便変化、過多月経（無自覚も多い。「多量出血 3 日以上」または「レバーのような固まりが出る」と言えば、過多月経と判断してよい）、月経不順、妊娠、鉄剤内服歴、血尿、偏食、発熱、出血傾向、大酒家（毎日 5 合以上の飲酒を指すが、1～2 合でも大球性貧血や葉酸欠乏を来たし得る。自己申告は信用できないことに注意）、喫煙、体重増減（減少は悪性疾患や消化器疾患を、増加は甲状腺機能低下症など内分泌疾患も鑑別に考える）、神経症状、レイノー症状（膠原病や発作性寒冷ヘモグロビン尿症を考える）、日光過敏症状、関節痛、健診・検診など血液検査結果の履歴、常用薬、人種、海外渡航歴（筆者は約 1 年間潜伏感染したマラリアを経験した。発熱を伴う場合少なくとも 1～2 年の海外渡航歴を聴取すべきと考える）、先行感染や感染者・動物との接触（パルボウイルス B19 感染後の急性赤芽球癆、犬のマダニ

表 1 貧血の定義（WHO 基準）<sup>1)</sup>

| 年齢・性別                  | Hb (g/dL) |
|------------------------|-----------|
| 6ヵ月以上 5 歳未満            | 11.0 以下   |
| 5 歳以上 12 歳未満           | 11.5 以下   |
| 12 歳以上 15 歳未満          | 12.0 以下   |
| 15 歳以上 65 歳未満女性（妊婦を除く） | 12.0 以下   |
| 妊婦                     | 11.0 以下   |
| 15 歳以上 65 歳未満男性        | 13.0 以下   |

## 受診

- ・貧血、Hb の有意低下
- ・臨床症状：労作時息切れ・動悸、倦怠感・頭重感・頭痛、息切れ、耳鳴、めまい、狭心痛、発熱、顔色不良、立ちくらみ、視力障害、失神、朝の不調、肩こり、夏のだるさ、学力不振、認知機能低下

## 医療面接

- ・食欲、体重変化、便変化、過多月経、月経不順、妊娠、鉄剤内服歴、血尿、偏食、発熱、出血傾向、大酒家、喫煙、体重増減、神経症状、レイノー症状、日光過敏症状、関節痛、検診結果履歴、常用薬、人種、海外渡航歴、先行感染、感染者・動物との接触、既往歴（胃切除、胆石、人工弁、発育遅れ）、家族歴（貧血、胆石）

## 身体所見

- ・皮膚、粘膜、爪、リンパ節、肝臓、脾臓、神経系・知覚異常（末梢神経障害、深部知覚低下）、心血管系（心収縮期雑音、頸静脈コマ音）、甲状腺腫、骨叩打痛

## スクリーニング検査

- ・血算検査、血液像、網赤血球数、一般生化学（AST、ALT、LD、T-Bil、D-Bil、UN、CK、Cr、TP、Alb）、鉄関連検査（血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン）、検尿・沈渣、妊娠テスト

## 貧血原因の確定診断

- ・貧血全般：末梢血塗抹標本観察（破碎赤血球増加の有無、マラリア・バベシア症による赤血球封入体を含む）、骨髓検査（鉄染色を含む）、消化管精査、腹部造影 CT 検査、禁酒、薬物中止、慢性疾患の貧血除外（抗核抗体、培養検査、画像検査）
- ・小球性貧血（MCV 80未満）：婦人科受診、偏食は正、ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌、Mentzer Index 計算、ヘモグロビン異常の遺伝子診断
- ・正球性貧血・中等度大球性貧血（MCV 80以上110未満）：ハプトグロビン、LD アイソザイム、クームス試験、寒冷凝集素、クリオグロブリン、PNH 血球検査、エリスロポエチン、内分泌異常、亜鉛、パルボウイルスB19 IgM抗体、ヘリコバクター・ピロリIgG抗体、甲状腺機能
- ・高度大球性貧血（MCV 110以上）：ビタミン B12、葉酸、銅

図 1 貧血に対する検査フローチャート

を介したバベシア症など）、既往歴（特に胃切除後 5～6 年後ビタミン B12 欠乏が生じうるが、鉄欠乏の合併も多い、ピロリ菌感染による鉄欠乏もありうる、胆石、人工弁、発育遅れ）、家族歴（特に貧血、胆石）である。

## 身体所見

皮膚、粘膜、爪（図 1）：皮膚、眼瞼結膜、爪、口腔・頬粘膜の色調から貧血を判断する。眼瞼結膜蒼白は有名だが、貧血患者の半数は所見陰性である。特に Hb 10 g/dL 以上だとわかりにくい。また、アジア人種の貧血は皮膚蒼白化とは限らない。皮膚黄色化が進み、黄疸と間違われることも多い。なお、実際に黄疸があれば溶血性貧血を疑う。痒みを伴う黄疸なら、重症肝障害を考える。年齢不相応の白髪、舌乳頭萎縮と痛み（Hunter 舌炎）は、ビタミン B12 欠乏を疑う。鉄欠乏性貧血が続くと、抜け毛や枝毛、手指・足指の匙（さじ）状爪、Plummer-Vinson 症候群（舌炎、えん下困難、食道粘膜萎縮）が起こる。点状出血や斑状出血など出血傾向にも留意する。色素沈着があれば Addison 病を疑う。

リンパ節、肝臓、脾臓：全身性リンパ節腫脹や肝脾腫があれば、リンパ系腫瘍や膠原病、感染症を疑う。ただ

し、貧血だけでも軽い脾腫はみられる。

神経系・知覚異常：ビタミン B12 欠乏が進むと、末梢神経障害や圧痛・振動覚など深部知覚の低下・消失がみられる（亜急性連合脊髄変性症）。

心血管系：心拍出量増加に伴い、心収縮期雑音が聴取される。高度貧血では、頸静脈コマ音が聴取されうる。臥位から立位で脈拍と血圧が大きく変化するのは急性貧血を示唆する。

その他：甲状腺機能低下症（便秘、体重増加、徐脈、甲状腺腫、非圧痕浮腫など）も貧血を来す。骨叩打痛があれば、骨髓腫やがんの骨転移を疑う。

## スクリーニング検査

貧血、または過去検査履歴から Hb の有意低下（通常は 2 g/dL 以上の低下を指す）があれば、原因を明らかにする。スクリーニング検査（図 1）として、血算検査（CBC）（白血球数、RBC、Hb、Ht、平均赤血球容積 [MCV = 10 × Ht（%）/RBC（× 100 万 /μL）]、平均赤血球ヘモグロビン量 [MCH = 10 × Hb（g/dL）/RBC（× 100 万 /μL）]、平均赤血球ヘモグロビン濃度 [MCHC = 100 × Hb（g/dL）/Ht（%）]、血小板数、血液像（ス

クリーニング時は自動測定でもよい)、網赤血球数、一般生化学検査 (AST、ALT、LD、T-Bil、D-Bil、UN、CK、Cr、TP、Alb)、鉄関連検査 (血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン)、検尿 (ウロビリニン体増加は溶血を支持する)・沈渣を調べる。間接型優位のビリルビン増加、LD の著増 (通常は正常上限 2 倍以上) があれば、血管内溶血を疑い、ヘモジデリン尿・ヘモグロビン尿や、破碎赤血球の増加 (通常 0.5% 以上が有意) が無いか確認する。なお、破碎赤血球は健常人でも少数みられるため、血栓性微小血管性紫斑病 (TTP) や溶血性尿毒症症候群 (HUS) など血栓性微小血管症 (TMA) の診断根拠には、「破碎赤血球の増加がみられた」と述べるべきである。なお、TMA では、つの型やヘルメット型の破碎赤血球がよくみられる。破碎赤血球増加が目立たない TTP の存在にも留意する。特に、貧血に加え、高度の血小板減少や出血傾向があり、血小板輸血の適応が考慮される場合、ADAMTS13 活性の迅速測定が望まれる (保険適応外だが、全 2 次・3 次医療機関で、ADAMTS13 活性迅速測定の実施が望ましいと筆者は考える)。発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) が疑われれば、PNH 血球割合を測定する。自動血球分析装置では、通常 RBC、Hb、MCV、網赤血球割合が計測され、他の赤血球パラメーターは自動計算される。妊娠の可能性があれば妊娠テストを実施する (40 代、50 代の妊娠も稀ではない)。網赤血球数は絶対数 (%網赤血球×赤血球数) で評価する。可能なら、赤血球粒度分布幅 RDW (破碎赤血球症や鉄

欠乏性貧血の診断に有用) や網血小板 (血小板減少性疾患の鑑別に有用) も参考にする。なお、Hb は外部精度管理が行き届いているため、国内の測定機器による誤差はほぼない。正球性または大球性貧血でも鉄欠乏性貧血の合併は否定できないので、スクリーニング時も鉄関連検査の実施が望ましい。フェリチンは鉄欠乏以外に慢性炎症の指標にも有用である。末梢血に赤芽球がみられれば、骨髓浸潤 (固形がん、血液がん)、髄外造血、無効造血、赤血球造血亢進 (溶血性貧血、出血、脾機能亢進など)、摘脾後、脾機能低下を疑う。Howell-Jolly 小体が見られれば、脾機能低下の可能性も考慮する。脾機能低下 (摘脾後を含む) は、劇症型肺炎球菌感染症・電撃性紫斑病の危険因子となる。

### 貧血原因の確定診断

最も重要な検査は、MCV、末梢血塗抹標本の鏡検 (臨床検査技師または血液専門医)、網赤血球数である。従来、MCV 値により小球性 (80 未満)・正球性 (80 以上 100 未満)・大球性 (100 以上) 貧血に分け、鑑別診断を進めるのが一般的であった。ところが、通常正球性貧血に分類される溶血性貧血は、(成熟赤血球より大きい) 網赤血球が増えるため、MCV は 100 ~ 110 になりやすい。また、慢性経過の再生不良性貧血も、MCV が 100 ~ 110 になることが多い。さらに、代表的な大球性貧血のビタミン B12 欠乏や葉酸欠乏、銅欠乏では、MCV が

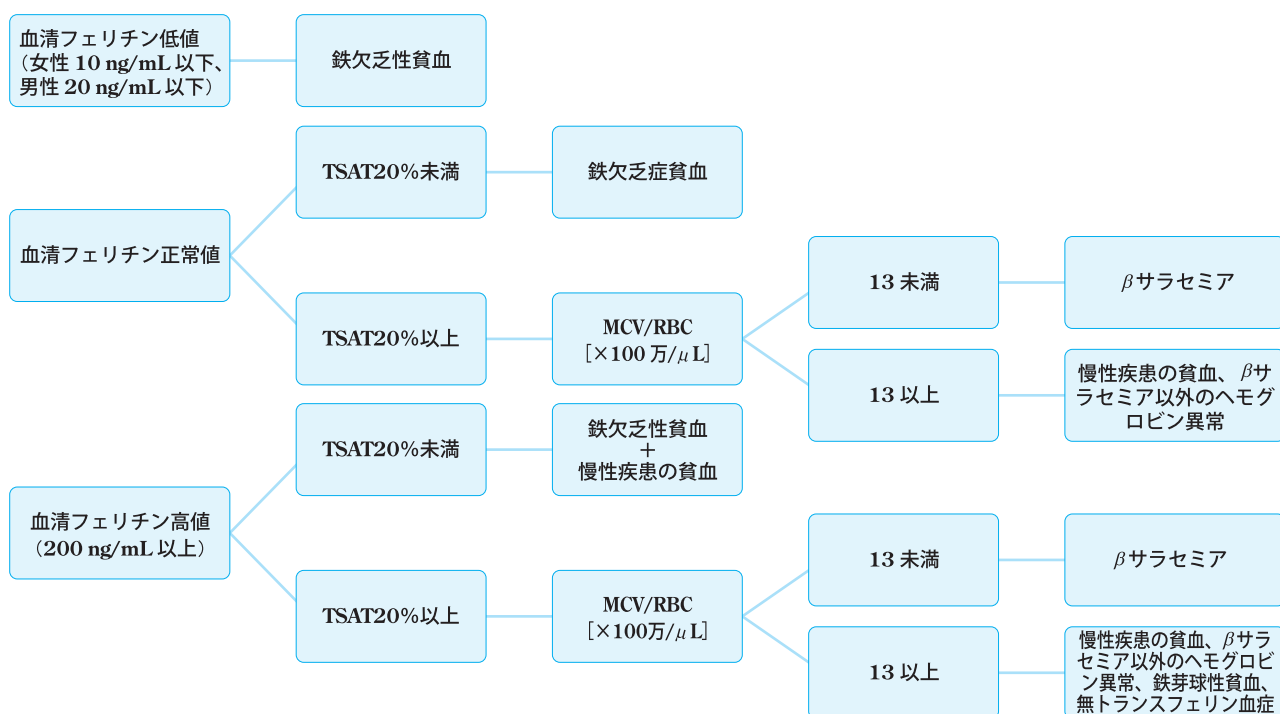


図 2 小球性貧血 (MCV 80 未満) への診断アプローチ

110を超えることが多い。そこで、小球性（MCV 80 未満）、正球性・軽度大球性（MCV 80 以上 110 未満）、高度大球性貧血（110 以上）に分けることとした（図 2 ～ 4）。通常小球性貧血は低色素性貧血（MCHC 31 未満）に、正球性・大球性貧血は正色素性貧血（MCHC 31 以上 36 未満）になる（臨床では MCH は無視してよい）。例外は球状赤血球症で、赤血球が相対的に小型球状化するため、典型例は正球性・高色素性（MCHC 36 以上）貧血となる。

末梢血塗抹標本の鏡検（図 5）も診断に大切である。小球性貧血（鉄欠乏性貧血）と大球性貧血（悪性貧血など）が併存すると、正球性貧血になり得るが、塗抹標本上 2 種類の赤血球形態がみられ、鑑別に役立つ（RDW 高値から気付くことも多い）。なお、末梢血塗抹標本の鏡検は、経験や標本の状態など一定のばらつきがある。診断に至らなければ、鏡検を繰り返し、時系列で判断する。

白血球数、血小板数も貧血の鑑別診断に役立つ。貧血に加え、白血球数か血小板数の異常を伴う場合、骨髓検査の適応を考える。ただし、高度大球性貧血を伴う汎血球減少では、ビタミン B12 欠乏、葉酸欠乏、銅欠乏をまずは除外する。国内の貧血患者は、胃癌、大腸癌など消化器悪性疾患の存在を常に念頭におく。膵癌を含め腹部悪性疾患を念頭に腹部造影 CT 検査を実施してもよい。薬物性貧血（アルコールを含む）も鑑別にあがるが、中止できない（応じない）場合も多い。2～4 週の禁酒でも血球回復は期待できるので、2 週間の禁酒か骨髓検査のいずれかを選択させるのも 1 つの方法である（実際

は両方必要になることも多い）。

## 小球性貧血（MCV80 未満）へのアプローチ（図 2）

血清フェリチン値が低下（女性 10 ng/mL 以下、男性 20 ng/mL 以下）していれば、鉄欠乏性貧血と診断してよい。血清フェリチン値が低値でなくても、鉄飽和率（TSAT = 血清鉄 / 総鉄結合能）が低値（20% 未満）なら、鉄欠乏性貧血と考えてよい。TSAT 低値で血清フェリチン高値（200 ng/mL 以上）なら、慢性疾患の貧血（感染症、膠原病を含む慢性炎症、腫瘍、アルコール性肝障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患など）と鉄欠乏性貧血の合併を考える。鉄欠乏性貧血と診断されれば、出血源など原因究明に努める。消化管精査（上部消化管内視鏡検査や便潜血検査など）や、月経のある女性なら婦人科受診を勧め、妊娠も常に疑う。極端な偏食でも鉄欠乏は起こるが、実際は少ない。ヘリコバクター・ピロリ菌感染が鉄吸収障害に関与する可能性もあり、除菌療法を考慮する。慢性疾患の貧血の鑑別は難しい。他の臨床所見と合わせ、総合的に判断する。小球性貧血で鉄欠乏性貧血と慢性疾患の貧血が否定的なら、サラセミアや異常ヘモグロビン症、無トランスフェリン血症など、先天性異常を考える。特に、輸血不要の軽症サラセミアは国内で過少評価されている可能性が高い。 $\beta$ サラセミアでは MCV が著減するので、Mentzer Index（MCV/RBC  $[\times 100 \text{ 万} / \mu\text{L}]$ ）は通常 13 未満となる。Mentzer Index は、 $\beta$ サラセミアと鉄欠乏性貧血の鑑別に関する感度 96%、特異度 95%と

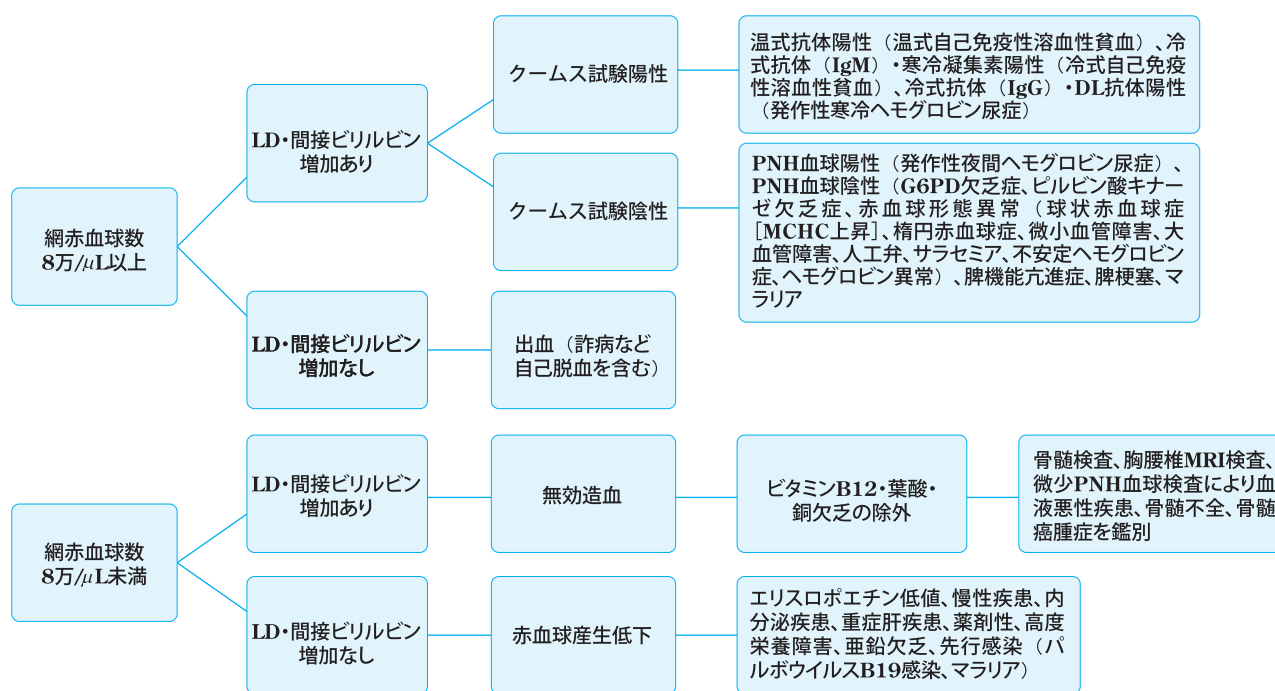


図 3 正球性・軽度大球性貧血（MCV 80 以上 110 未満）への診断アプローチ



良好との報告<sup>4)</sup>がある。ただし、例外もあり注意する。なお、サラセミアや異常ヘモグロビン症は現在外注検査で診断可能である<sup>5)</sup>。骨髓検査を実施する際は、鉄芽球性貧血を念頭に鉄染色も行う。

### 正球性・軽度大球性貧血 (MCV 80 以上 110 未満) へのアプローチ (図 3)

網赤血球が増加 (8 万 / $\mu$ L 以上) していれば、赤血球消費亢進 (溶血、出血、脾機能亢進症、など) を疑う。溶血性貧血なら、ハプトグロビン、LD アイソザイム、クームス試験、寒冷凝集素、クリオグロブリンを調べる。特に、LD と間接ビリルビン (便宜上総ビリルビンを用

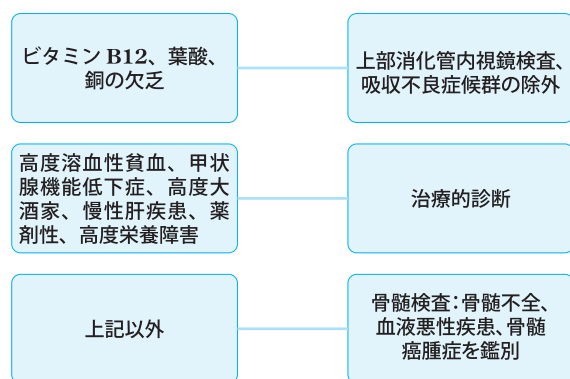


図 4 高度大球性貧血 (MCV 110 以上) への診断アプローチ

いても良い) は当日結果が得られる可能性が高く、有用である。自己免疫性溶血性貧血など血管内溶血ではハプトグロビンは通常測定感度以下となるが、脾機能亢進症による血管外溶血では、測定感度内にとどまることが多い。発作性夜間ヘモグロビン尿症が疑われれば、CD55 や CD59 など GPI アンカー蛋白欠損の PNH 血球がないか、フローサイトメトリー法で調べる (外注検査可能)。好中球アルカリフォスファターゼ活性低下も診断の参考になる。PNH 血球検査陽性なら、Ham 試験は省略してよい。なお、発作性夜間ヘモグロビン尿症の溶血予防にエクリズマブが有効である (髄膜炎菌ワクチン接種後も、侵襲性髄膜炎菌感染症の高リスクである)。溶血に加え、胆石、MCHC 上昇、発育遅れなどから、遺伝性球状赤血球症を疑い、末梢血塗抹標本の観察により診断を確定する (形態診断が難しい場合もある。食塩水脆弱性試験、遺伝子検査依頼も検討する)。家族歴 (常染色体優性遺伝、ただし非遺伝性もあり) も参考にする。赤血球酵素異常症が疑われれば、赤血球酵素測定を考慮する。その他の赤血球形態異常症やマラリアも鑑別にあがる (図 5)。

一方、貧血に呼応した網赤血球の増加 (8 万 / $\mu$ L 以上) がないと、赤血球産生低下が示唆される。腎不全があれば、エリスロポエチンを測定する。慢性疾患の貧血、内分泌疾患 (甲状腺、副腎、性腺、下垂体、副甲状腺など)、肝疾患 (主に肝硬変)、薬物、栄養障害も鑑別にあがる。味覚障害があれば亜鉛欠乏も考える。その場合鉄欠乏性貧血を合併しやすい。網赤血球が著減 (2 万 / $\mu$ L 以下)

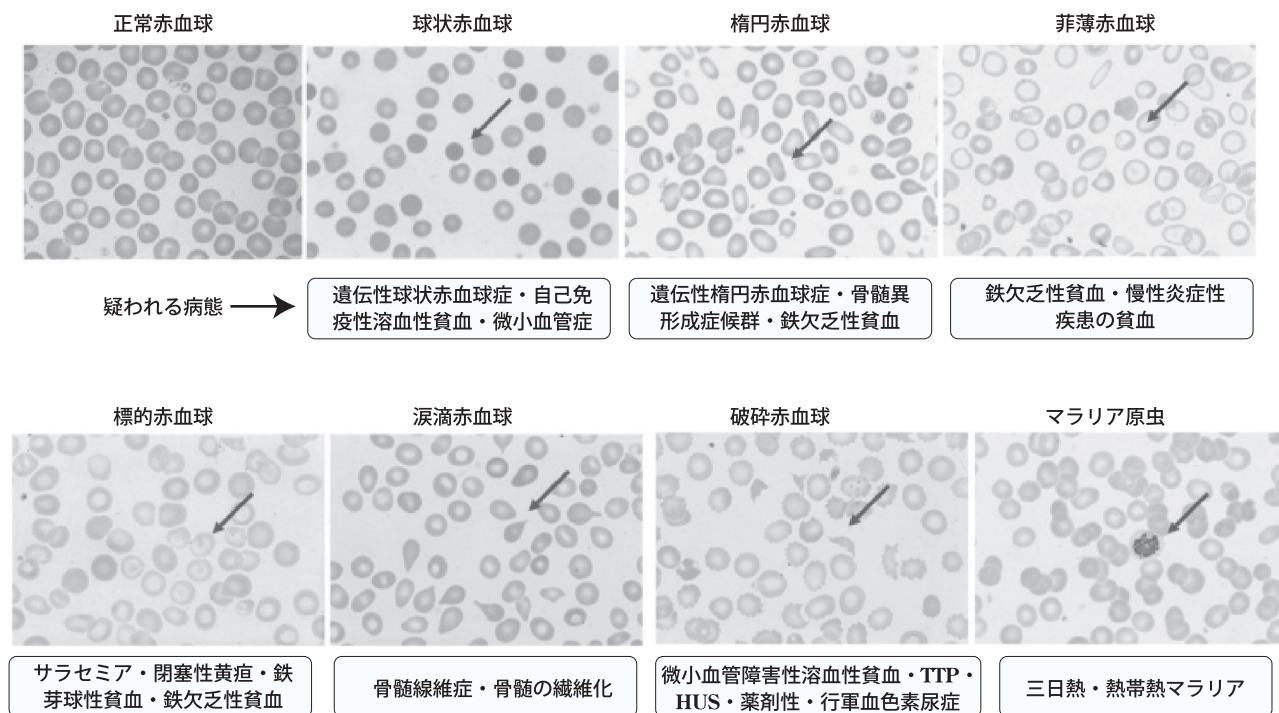


図 5 末梢血塗抹標本の鏡検による診断アプローチ

すれば、高度の造血不全が示唆される。網赤血球 1 万/ $\mu$ L 以下の急性正球性貧血なら、パルボウイルス B19 の急性感染症が疑われる（鉄欠乏性貧血や球状赤血球症があれば重症化しやすい。白血球・血小板減少を伴いやすい）。皮疹や発熱が先行していないか確認する。通常は無治療で自然軽快する。これら 2 次性貧血が否定的、または迅速な診断が必要な場合、骨髓検査を行う。血小板有意の低下など免疫性骨髓不全（再生不良性貧血の大半、骨髓異形成症候群の一部）が疑われれば、高感度 PNH 型血球検査（微量 PNH 型血球検査）を考慮する。

## 高度大球性貧血（MCV 110 以上）へのアプローチ（図 4）

ビタミン B12、葉酸、銅（胃切除後や胃瘻管理中の患者に多い。見逃されやすい）を測定し、不足があれば補充する。検査後なら結果が判明する前にビタミン B12、葉酸の補充を始めてもよい。ビタミン B12 欠乏は萎縮性胃炎だけでなく胃癌合併率も高いので、上部消化管内視鏡検査は必須である。吸収不良症候群が疑われれば下部消化管内視鏡検査も考慮する。甲状腺機能低下症では、正球性か大球性貧血がみられる。大酒家の場合、アルコールの影響で大球性貧血となる。葉酸欠乏も合併しやすい。慢性肝疾患でも大球性貧血になりうる。これら以外では、積極的に骨髓検査を考慮する。

## 入院治療か外来治療かの判断

貧血の鑑別診断は原則外来で進める。入院・外来治療の判断は、貧血原因や治療内容により異なる。心不全や循環不全、頻脈、視力障害、失神、発熱、呼吸困難など重篤な合併症・随伴症状を有する場合や、出血や急性貧血など輸血が必要な場合、入院精査を勧める。自己免疫性溶血性貧血などプレドニゾロン換算で 1 mg/kg 以上のステロイド治療が必要な場合、入院が望ましい。ただし、血液専門医や膠原病専門医など、ステロイド治療の経験が豊富なら、外来でもよい

## 経過観察に必要な検査

造血回復を反映する最もよい指標は網赤血球数である。特に、赤血球材料不足（鉄・ビタミン B12 欠乏など）による貧血に補充療法を行うと、1 週以内に網赤血球数の増加がみられる。ビタミン B12 の場合、時間単位で貧血改善が期待できる。一方、自己免疫性溶血性貧血では、ステロイド治療により溶血が改善すると、網赤血球数は減少し、クームス試験は陰性化する。クームス試験陰性化が維持できるように、ステロイドの減量を

はかる。鉄欠乏性貧血に対する鉄補充療法は、原則として、血清フェリチン値が正常化（目安は 50 ～ 100 ng/mL）するまで行う。ただし、器質的異常の無い過多月経に伴う鉄欠乏性貧血の場合、貧血が改善すれば、血清フェリチン値の正常化にこだわらず、貧血にならない程度に月 5 ～ 10 日程度の鉄補充療法を続けてもよい。乗り物酔いしやすい、歯磨き時に気持ち悪くなるなど、経口鉄剤による吐き気の閾値が低いと予想される場合は、鉄剤開始時の制吐薬併用（2 週程度）、食前や眠前の服薬などを考慮する。経口鉄剤は十分継続可能な治療であり、「嫌いにならない」工夫が大切である。改善を急ぐ場合、またはどうしても経口鉄剤が困難な場合、鉄剤（溶媒はブドウ糖液を用いる）を緩徐に静注する（過剰投与とアナフィラキシーショックに注意）。ただし、中尾式による必要鉄投与量は、 $(2.72 \times [16-Hb] + 17) \times$  体重 (kg) mg である。ただし、体重 60 kg で Hb 10 g/dL の必要鉄投与量 2,000 mg と、やや多いと感じる向きもある。鉄欠乏性貧血の治療適応の目安は Hb 10 g/dL なので、中尾式の半分を目安に、「成人女性の鉄欠乏性貧血には鉄剤 1,000 mg を静注」と記憶するのが現実的と筆者は考える。これは、鉄剤 80 mg（フェジン [商品名] 2 アンプル）を週 3 回、4 週間の投与に相当する。なお、Hb 1 g/dL の低下は、循環血液量  $5 \times$  体重 (kg) mL の喪失、100/Hb (g/dL) % 減少に相当する。たとえば、体重 60 kg 女性の月経前後 Hb が 13 g/dL、12 g/dL の場合、月経による血液喪失は  $5 \times 60 = 300$  mL、循環血液量の  $100/13 = 8\%$  である。血液 1 mL は 0.5 mg の鉄を含むので、鉄 150 mg を失ったことになる。これを 30 日で補うと 1 日 5 mg、鉄吸収率を 10% とすれば毎日 50 mg と成人女性平均鉄摂取量（6 mg）の 8 倍の鉄摂取が必要となる。過多月経による鉄欠乏性貧血が食事療法だけで改善しないのはこのためである。

ビタミン B12 欠乏に補充療法を行うと、赤血球産生亢進により鉄需要が高まるので、2 ～ 4 週程度鉄剤を補充してもよい。ビタミン B12、葉酸が同時に減少している場合、葉酸だけの補充は禁忌である（ビタミン B12 欠乏による神経障害が悪化する恐れあり）。ビタミン B12 補充により Hb が正常化すれば、ビタミン B12 濃度が低値にならないように（ビタミン B12 測定用採血前にビタミン B12 が投与されないように注意する）、ビタミン B12 の投与間隔をあける。通常は 2 ～ 4 カ月に 1 回の投与でよい。なお、ビタミン B12 は原則非経口投与であるが、経口投与でも一定の効果は期待できる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

骨髓検査が必要な貧血は、血液専門医にコンサルテーションする。鉄欠乏性貧血、ビタミン B12・葉酸欠乏は、

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

コンサルテーション不要である。輸血不要のヘモグロビン異常（サラセミアや異常ヘモグロビン症など）も、外注検査<sup>5)</sup>で診断できれば、コンサルテーションは必須でない。血液専門医へコンサルテーションする前に、慢性疾患や内分泌疾患、肝疾患（主に肝硬変）、薬剤、栄養障害による貧血を除外することが望ましい。

## 保険診療上の注意

ヘモグロビン異常の遺伝子診断<sup>5)</sup>は保険適応が認められていないが、診断には必要な検査である。悪性貧血を確定診断する内因子抗体・胃壁抗体検査（保険適応外）は、治療方針に影響しないので実施不要である。血液悪性疾患が否定できない場合、骨髓検査時にフローサイトメトリー検査を行う。フローサイトメトリー検査は鑑別診断に有益な検査であるが、血液悪性疾患の診断が確定していないと保険適応は認められない。確定後に、再度フローサイトメトリーのために骨髓検査を行うことは現実的ではない。

## 参考文献

- 1) Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr 2008; 8: 1.
- 2) Valent P, Bain BJ, Bennett JM, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. Leuk Res 2012; 36(1): 1-5.
- 3) Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. Blood 2018; 131(5): 505-14.
- 4) Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, et al. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. Pak J Biol Sci 2009; 12(5): 473-5.
- 5) 福山臨床検査センター．血色素異常症の遺伝子検査．Available from: <http://www.fmlabo.com/main/jigyo/dna.html> (Accessed on 22 February 2018) . 2018.

# 出血傾向

**要 旨** 特別の原因なしに、あるいは極めてわずかの外力によって出血しやすく、一度出血した場合に容易に止血しがたい状態を出血傾向といい、複数の部位に出血症状を呈することが多い。

止血反応は、血管壁、血小板、血液凝固、線溶の相互・協調作用により達成される。つまり、血管が損傷を受けると、流血中の血小板は速やかに、血管障害部位に露出した（コラーゲン線維を中心とする）内皮下組織に粘着・凝集して局所に血小板血栓（一次止血栓）を形成する。同時に、血液が組織因子と混ざって凝固カスケードが進行することによりフィブリン血栓（二次止血栓）が形成される。これにより血小板血栓が補強され、強固な止血栓となる。さらには、止血が完了した後は、線溶系の働きにより、止血栓は溶解除去され血液流動性が維持される。この過程のどこに異常があって出血傾向が生じているのか、つまり、1) 血管壁の異常、2) 血小板の異常、3) 血液凝固の異常、4) 線溶の異常、5) 複合異常の鑑別診断(表 1)を、医療面接(病歴聴取)、身体所見、臨床検査を総合して行うわけである(表 2)。臨床検査においては、スクリーニング検査結果の適切な評価が重要である。

**キーワード** 一次止血、二次止血、血小板数、血小板機能検査、凝固検査、FDP

## 病歴、身体所見など

出血症状を呈する患者は、最初は、血液の専門家を受診しないことが多い。例えば、紫斑では皮膚科へ、消化管出血では消化器の専門科へ、関節内出血やそれに伴う関節症では整形外科へ、鼻出血では耳鼻科へ、月経過多や不正出血では産婦人科へ、血尿では泌尿器科へ受診することが多い。逆に、どの診療科においても、出血を呈する患者に遭遇する。頻度的には、全身性の出血傾向、つまり、出血性疾患の存在による場合より、局所的な問題により出血している場合の方が多い。しかし、出血傾向がある場合には、局所の治療だけを行っても不十分であり、常に出血傾向の存在の有無を確認する必要がある。例えば、血小板減少があって消化管出血がある場合には、局所の治療とともに、血小板輸

血のような全身的な出血傾向の改善が必要になりうる。また、手術後や抜歯後の止血困難の精査で初めて出血傾向の存在が見つかることもある。日常初期診療においては、出血の背後にある全身性の出血傾向の有無の確認が重要であり、この際、臨床検査の果たす役割は極めて大きい。

### A. 病歴聴取のポイント

- ・性別、年齢の確認：例えば、伴性劣性遺伝形式をとる血友病は、患者の大部分が男性で、幼少時から出血傾向を呈することが多い。自己免疫性疾患である特発性血小板減少性紫斑病は、若年女性に多い。
  - ・過去の抜歯歴・手術歴・出産歴、家族歴の確認。
- 以上の情報から、ほとんどの場合、先天性出血性疾患かどうかを判別できる。
- ・薬剤の服用歴：血栓性疾患の治療に用いられる抗血

表 1 出血傾向を呈する疾患

|  |
|--|
| 1. 血管壁の異常  |
| 単純性紫斑、老人性紫斑、アレルギー性紫斑病 (Schönlein-Henoch 紫斑病)、遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler 病)、Ehlers-Danlos 症候群、Cushing 症候群など |
| 2. 血小板の異常  |
| 1) 血小板減少症：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、薬剤性血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、急性白血病、再生不良性貧血、SLE など                       |
| 2) 血小板機能異常症：血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群、尿毒症、多発性骨髄腫、薬剤性血小板機能異常症など                                      |
| 3. 血液凝固、VWF の異常  |
| 血友病および von Willebrand 病 (VWD)、その他の先天性凝固因子欠乏症、循環抗凝固因子、抗凝固薬投与、ビタミン K 欠乏症など                             |
| 4. 線溶の異常   |
| 先天性 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター欠乏症、前立腺手術、線溶療法施行時など  |
| 5. 複合異常  |
| 肝疾患、DIC など   |



表 2

病歴と身体所見の確認

1. 一次止血の異常か、それとも、二次止血の異常か
2. 先天性か、それとも、後天性か



(準) スクリーニング検査

1. 末梢血血球計数検査 (CBC)
2. 凝固スクリーニング検査: PT、APTT、フィブリノゲン
3. 末梢血血液像、網赤血球
4. 線溶スクリーニング検査: FDP
5. 血液生化学  
TP、Alb、T-Bil、I-Bil、UN、Cr、LD、AST、ALT、ALP など
6. その他: CRP、検尿



確定診断に必要な検査

1. 血小板機能検査: 血小板凝集能、粘着能
2. VWF検査: VWF: Ag、VWF: RCo
3. 骨髓穿刺: 巨核球の増減・形態、造血器腫瘍・血液疾患の鑑別
4. 凝固関連検査: 凝固因子定量、凝固因子インヒビター検索
5. PIVKA-II: ビタミンK欠乏
6. DIC関連検査: Dダイマー、可溶性フィブリン、TAT、PIC、PAI-1、AT
7. その他特殊検査: ADAMTS13 (VWF切断酵素) 活性、抗血小板抗体など

血小板剤、抗凝固剤は、当然ながら、出血性副作用を有する。また、抗血小板作用を有する非ステロイド系抗炎症剤は服用頻度が高く、注意が必要である。特にこの情報がないと血小板機能検査の結果の解釈は難しい。

**B. 身体所見**

- ・皮膚と粘膜: 出血斑(とその性状)、貧血、黄疸など。
- ・関節の腫脹や変形: 血友病では、関節内出血が起きやすく、これを反復すると血友病性関節症が生じる。
- ・リンパ節腫脹、肝脾腫の有無。

**C. 病歴聴取、身体所見により、一次止血の異常か二次止血の異常かを鑑別することが重要である。以下にそれぞれの特徴をまとめる。**

**1. 一次止血(主に血小板)の異常による出血**

- ・滲み出るような出血で、止血するまで時間がかかる(出血時間が延長。ただし、後述するように、出血時間の有用性は高くはない)。
- ・一度血小板血栓ができれば(凝固系が異常でない限り)止血は完了することが多い(圧迫止血が有効)。
- ・皮膚や粘膜での表在性の出血が多い。特に点状出血が特徴的。
- ・深部出血はまれ。
- ・範囲は全身。

**2. 二次止血(主に血液凝固)の異常による出血**

- ・いったん止血するものの、安定性のある二次止血

栓ができないために、圧迫をはずすと再出血しやすい。また、時間が経過してから大出血を来すこともある。

- ・皮膚や粘膜の出血はまれ。
- ・筋肉や関節などの深部出血が特徴的。
- ・範囲は限局。

**臨床検査のポイント**

出血傾向の診断のために多くの臨床検査項目が関係するが、まず、スクリーニング検査を施行し、その結果を評価し、的を絞ってから、特殊検査を行う姿勢が重要である。

**A. スクリーニング検査**

基本的スクリーニング検査として、末梢血血球計数検査(CBC)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲンが必須である。CBCでは、血小板数とともに、出血の程度を知る上で、Hbなどの赤血球関連の指標も重要である。また、関連検査として、末梢血血液像、網赤血球、線溶系評価のためのFDP検査も準スクリーニング検査として位置づけてよい。なお、一次止血能を反映するとされる出血時間は再現性に問題があり(特に本邦の主流であるDuke法)、その施行は必須ではない。

さらに、肝機能・腎機能をスクリーニングするための血液生化学検査(TP、Alb、T-Bil、I-Bil、UN、Cr、

LD、AST、ALT、ALP など)、CRP と検尿も行いたい。

## 確定診断に要する検査

病歴、臨床症状から一次止血の異常か二次止血の異常かを鑑別することの重要性を上述したが、スクリーニング検査の評価においても同様である。一次止血の異常の中心は血小板の異常であり、この場合においては、まず、血小板数を確認し、これに問題がなければ、血小板機能の異常を疑い、血小板凝集能検査を行う。一方、二次止血の異常が疑われる場合は、PT、APTT、フィブリノゲンの評価を行い、凝固カスケードのどのあたりに異常があるかを評価する。以下、大まかなポイントをまとめる。

### A. 血小板数低値を認める場合

一次止血異常の基礎病態として、血小板減少は最も重要である。ただ、臨床症状と合致しない血小板数低値を認めた場合は、偽低値の可能性を考える必要がある。CBC 用採血管で抗凝固剤として使用される EDTA による偽性血小板減少と巨大血小板が重要である。ともに、末梢血液像を確認するなど、疑うことができれば、検査部門の協力を得て容易に判別可能である。

真の血小板減少がある場合は、骨髄での血小板産生の低下によるか、末梢での消費・破壊の亢進によるかを鑑別することが重要である。その目的では、骨髄検査で巨核球の増減を確認することが重要である。近年、生体における血小板キネティクスを評価できる新しい検査が開発されており、将来は骨髄検査をある程度代替できるものと期待される。白血病・悪性リンパ腫などの

造血器腫瘍や血液疾患の鑑別が必要な場合は、別の意味で骨髄検査が必要となる。

代表的な血小板減少症である ITP の診断は、基本的には除外診断によるが、最近、有用な抗血小板抗体検査が開発されており、期待されている。一方、すでに保険収載されている PAIgG 検査は、その特異性の低さから、以前ほど重要視されていない。また、病態解明が進んだ TTP では、VWF 切断酵素である ADAMTS13 活性の著減を確認することがその診断に重要であることが確立していたが、最近、保険数歳された(2018 年 4 月)。

### B. 一次止血の異常が想定されるにもかかわらず、血小板数正常である場合

血小板機能異常症と VWD を疑い、血小板機能検査(血小板凝集能検査が中心)や VWF 検査を行う。先天性血小板機能異常症では、血小板機能検査において、特徴的な異常パターンを示すことが多く、本検査の施行は必須である(表 3)。一方、薬剤などによる後天性血小板機能異常症では、非特異的な異常パターンを示し、診断的価値は高くない。日常診療で遭遇する血小板機能異常症の大部分は後天性である。

### C. PT・APTT の異常(表 4)

これら凝固スクリーニング検査の結果の評価により、凝固カスケードの中の異常部位を想定し、凝固因子の定量評価、さらには、クロスミキシング試験により凝固因子インヒビターの有無を確認する。

APTT のみ異常延長しているときは、先天性か後天性かを病歴聴取で確認の上、内因性凝固因子を定量し、凝固第 VIII 因子(FVIII:C)が低下しているときは、血友病 A か VWD を鑑別する。凝固第 IX 因子(FIX)が低

表 3 先天性血小板機能低下症、von Willebrand 病(VWD)の血小板凝集能検査所見

| 凝集惹起物質<br>疾患名  | ADP(一次) | ADP(二次) | コラーゲン | リストセチン |
|----------------|---------|---------|-------|--------|
| 血小板無力症         | 欠如      | 欠如      | 欠如    | 正常     |
| 血小板放出障害        | 正常      | 欠如      | 欠如～低下 | 正常～低下  |
| コラーゲン不応症       | 正常      | 正常      | 欠如    | 正常     |
| BSS            | 正常      | 正常      | 正常    | 欠如     |
| VWD(タイプ 2B 以外) | 正常      | 正常      | 正常    | 欠如～低下  |
| VWD(タイプ 2B)    | 正常      | 正常      | 正常    | 亢進     |
| 血小板型 VWD       | 正常      | 正常      | 正常    | 亢進     |

BSS、Bernard-Soulier 症候群

表 4 凝固スクリーニング検査と凝固因子欠乏との関係

| PT | APTT | 凝固因子欠乏の可能性                  |
|----|------|-----------------------------|
| 正常 | 延長   | XII、XI、PK、HMW-K、VIII、IX     |
| 延長 | 正常   | VII                         |
| 延長 | 延長   | X、V、プロトロンビン、フィブリノゲン         |
| 正常 | 正常   | XIII(この異常は PT、APTT に反映されない) |

PK: プレカリクレイン、HMW-K: 高分子キニノゲン

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

表 5 出血傾向と関連する検査項目の基準範囲と緊急報告異常値（パニック値）

|   |
|---|
| <b>血小板数</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・基準範囲：15.8～34.8 万/<math>\mu</math>L</li> <li>・出血症状が出現：5 万/<math>\mu</math>L 以下</li> <li>・外力なく容易に出血：2 万/<math>\mu</math>L 以下</li> <li>・パニック値：状況にもよるが、3 万/<math>\mu</math>L 以下、初診であれば、5 万/<math>\mu</math>L 以下か</li> </ul> |
| <b>血液像</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・破碎赤血球を認めた場合、TTP、溶血性尿毒症症候群（HUS）などを鑑別する</li> </ul>  |
| <b>プロトロンビン時間（施設により異なる）</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・基準範囲：凝固時間：10～13 秒、プロトロンビン比：0.9～1.1、プロトロンビン活性：70～140%、PT-INR：0.9～1.1</li> <li>・パニック値：プロトロンビン時間 30 秒以上、PT-INR 2.0 以上（ただし、経口抗凝固療法時を除く）</li> </ul>  |
| <b>フィブリノゲン</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・基準範囲：186～355 mg/dL</li> <li>・パニック値：100 mg/dL 以下</li> </ul>  |
| <b>FDP</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・基準値：5 <math>\mu</math>g/mL 未満</li> <li>・パニック値：50 <math>\mu</math>g/mL 以上（施設により異なる）</li> </ul>   |

下しているときは血友病 B を考える。後天性では、インヒビターの有無を検索する。PT 延長、APTT 正常の場合は第 VII 因子の異常を考える。これ以外は、PT の異常は APTT の異常を伴うことが多い。

#### D. スクリーニング検査に異常を認めず、出血傾向を呈する場合

第 XIII 因子を測定し、低値の場合は、この欠乏症を考える。アレルギー性紫斑病でも低下するが、特徴的な臨床症状を確認する必要がある。

#### E. DIC の場合には FDP 検査が重要

二次線溶が亢進する DIC においては、FDP（と D-ダイマー）高値が重要な検査所見となるが、血小板数や凝固、スクリーニング検査でも異常を呈する場合が多い。また他にも、種々の凝固線溶系分子マーカーがあり、有効に活用する（参考文献 3 を参照）。

### 入院治療か外来治療かの判断

身体所見に基づく、出血症状の評価、患者の重症度によって判断する。臨床検査の結果に関しては、表 5 に記した出血傾向と関連する緊急報告異常値（パニック値）が参考になると思われる。

出血症状が軽微であっても、急性白血病をはじめとする造血器腫瘍などが見つかった場合は、当然、入院治療が必要となる。

### 治療後の経過観察に必要な検査

治療モニタリングに必要な検査項目の種類と頻度は、基礎疾患とその重症度により異なる。一般的には基本的スクリーニング検査と特殊検査の中で病勢を反映しうる

項目を選択してフォローする。

濃縮血小板血漿、新鮮凍結血漿、凝固因子製剤などの補充療法が必要な場合や、血漿交換療法が必要な場合は、治療前後に検査を施行し治療効果を確認することが重要である。活動性出血が持続している場合は、一日に数回という高頻度の検査が必要となりうる。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

出血症状が、全身的な出血傾向によることが判明した場合は、専門医にコンサルトすることが重要である。特に、先天性の出血性疾患などで特殊な臨床検査が必要になる場合は、専門医に依頼することが望ましい。

### 保険診療上の注意

上述したように、病歴、身体所見、スクリーニング検査の結果を十分に評価した上で、特殊検査を施行することが重要である。ITP においては、生体における血小板キネティクスを評価できる検査や有用な抗血小板抗体検査が開発されているが、現時点では保険収載されていない。

## 参考文献

- 1) 東原正明 企画 . 特集「出血性疾患」. 日本内科学会雑誌 2009; 97(7): 1551-704.
- 2) 矢富 裕 . 血栓・止血検査 . 日本内科学会雑誌 2011; 100: 3240-6.
- 3) DIC 診断基準作成委員会 . 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版 . 日本血栓止血学会誌 2017; 28: 369-91.

## 略語

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura  
TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura  
VWD : von Willebrand disease  
VWF : von Willebrand factor  
DIC : disseminated intravascular coagulation

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# リンパ節腫脹

**要 旨** リンパ節腫脹は、実地臨床でしばしば遭遇する症候である。原因が明確なもの、経過観察で十分なものが多いが、リンパ腫を代表とする悪性疾患を完全には否定できず、対応に苦慮する場合も少なくない。近年 IgG4 関連疾患、免疫不全関連リンパ増殖性疾患など、リンパ節腫脹を呈する新たな疾患概念も確立した。確定診断のためにはリンパ節生検が必須となる。生検の適応は、腫脹リンパ節の“サイズ”、“持続期間”、“説明のつかない検査値異常”で判断される。

悪性リンパ腫の病理診断には形態のみならず、細胞遺伝学的情報、臨床情報も必要となるため、生検実施時には臨床側と病理側の緊密な情報交換が必要である。

**キーワード** リンパ節腫脹、反応性、悪性リンパ腫、癌転移、リンパ節生検

## リンパ節腫脹への対応

リンパ節腫脹をきたす代表的な疾患を表 1 に示した。リンパ節腫大患者を診察する際、一般的な情報（基本情報、病歴、生活歴、既往歴、服薬歴など）、腫大リンパ節の情報（性状、範囲、部位、サイズ）、その他の身体所見、検査・画像所見を収集し、鑑別を進めていくことになる。以下その留意点を概説する

### 1) 年齢

高齢になるに従い悪性疾患の頻度が高くなる。生検リンパ節の検討では、40 歳以上の場合 40 歳未満と比較して、悪性疾患、肉芽腫の頻度が約 20 倍になったとの報告もある<sup>1)</sup>。40 歳以上の場合、悪性疾患を念頭に置いた検索が必要である。例外はホジキンリンパ腫で、20-30 歳の頻度が最も高い。

### 2) 病歴、生活歴

①リンパ節腫脹の持続期間：2 週間以内であれば感染症を主とした良性疾患を、4-6 週間以上であればリンパ腫などの悪性疾患を念頭に検索を進めなければならない。例外はトキソプラズマ感染で、リンパ節腫脹が 6 カ月程度持続することもある。悪性リンパ腫、特に低悪

性度リンパ腫の場合、経過観察中に一時的に自然に退縮することは稀ではない。濾胞性リンパ腫の検討では、経過観察中約 10-20%が部分寛解以上まで縮小した。経過観察する際に留意しなければならないポイントである。

②全身症状：発熱（理由不明で 38 度以上）、体重減少（6 ヶ月間で 10%以上）、盗汗（シーツを変えなければならない程度）はリンパ腫の B 症状として有名であるが、頻度は 10-30%である。耳鼻科領域の臨床症状の聴取は重要で、上気道炎などの感染症のほか、鼻症状（鼻づまり、鼻出血）、耳症状（耳閉感、難聴）、脳神経症状（複視、三叉神経痛など）、嚥下時の異物感、声がれは、頭頸部がんに認められる症状であり、頸部リンパ節腫脹が認められた場合の聴取ポイントとなる。関節痛、眼、口腔内乾燥症状、レイノ - 症状、皮疹の有無は、自己免疫疾患の鑑別に有用である。涙腺、耳下腺、顎下腺の腫脹が認められた場合、IgG4 関連疾患も考慮する。

③生活歴：ペットの飼育、海外渡航歴の聴取が必要である。

④既往歴：悪性疾患、アトピーの有無など。豊胸などの目的でシリコンを体内留置した場合もリンパ節腫大の原因となる。原発性免疫不全、HIV 感染、臓器移植、関

表 1 リンパ節腫脹をきたす原因

|  |
|--|
| ・感染症   |
| ウイルス、細菌、クラミジア、トキソプラズマ、リケッチアなど                              |
| ・自己免疫疾患  |
| 関節リウマチ、SLE、皮膚筋炎、MCTD、シェーグレン症候群など                           |
| ・過敏反応  |
| 薬剤（diphenylhydantoin、carbamazepin、メトトレキサートなど）、ワクチン、GVHD など |
| ・悪性疾患  |
| 造血器腫瘍（リンパ腫、白血病など）、固形がんの転移                                  |
| ・その他   |
| サルコイドーシス、キャスルマン病、壊死性リンパ節炎（菊池病）、アトピー性皮膚炎、IgG4 関連疾患など        |

節リウマチなどの自己免疫疾患の確認も必要である。

⑤服薬歴：抗てんかん薬は、薬剤性リンパ節腫脹の代表的なものである。ワクチン接種後のリンパ節腫大も知られている。関節リウマチで使用されるメトトレキサートなどの免疫抑制剤の使用の有無も重要で、生検した場合、病理側に確実に伝えなければならない情報である。

### 3) 腫脹リンパ節の性状

一般的に固さ、弾力性、圧痛、可動性より判断される。反応性、リンパ腫、癌の転移の場合、一般的に下記の特徴を有する。(表2)

①反応性：軟、弾性あり、圧痛あり、可動性良好。

②リンパ腫：硬、弾性あり、圧痛なし、可動性良好。

③がんの転移：硬、弾性なし、圧痛なし、可動性不良。

リンパ腫の場合でもサイズが大きくなれば被膜の進展、感染合併のため圧痛が認められることがある。

### 4) 腫脹リンパ節の範囲

一般に localized (1 リンパ節領域)、limited (2-3 リンパ節領域)、generalized (4 リンパ節領域以上) に分類される。localized、limited の場合は非特異的な原因の頻度が高く、generalized 場合は一般に特異的な原因によるとされている。範囲のみでの鑑別診断は困難であるが、localized、limited の場合、経過観察を選択する理由の一つになる。

### 5) 腫脹リンパ節の部位

①顎下部：注意深く診察すれば、健常人でもリンパ節が触知される部位である。非特異的、口腔内感染症、う歯が原因となることが多いが、リンパ腫でも認められる。

②頸部：腫脹リンパ節が認められる頻度が最も高い領域である。上気道感染症、口腔内病変、う歯、伝染性単核球症などのウイルス感染症、リンパ腫、固形がんの転移などの悪性疾患など、その原因は様々である。固形がんの転移の場合、上部では頭頸部がん、下部では肺がん、乳がん、腹部のがんの転移の可能性を念頭に置かなければならない。

③腋窩：上肢の創傷の有無の確認が必要である。非特異的なことが多いが、腋窩のみの腫脹の場合、猫引っ掻き病、リンパ腫、乳がんの転移を考慮しなければならない。

④縦隔：上縦隔では副甲状腺腺腫、甲状腺腫瘍、リン

パ腫、前縦隔ではリンパ腫、胸腺腫、胚細胞腫、中縦隔ではリンパ腫、がんの転移、後縦隔では神経原性腫瘍の頻度が高い。

⑤鼠径部：下肢外傷、性感染症、直腸、外陰部、下肢の腫瘍、リンパ腫などで腫大が認められる。様々な刺激に暴露されている部位であり、健常人でも腫脹リンパ節が触知されることがある。

### 6) 腫脹リンパ節のサイズ

正常なリンパ節のサイズは 0.5-1.0cm であり、一般的に 1.5cm 以上が病的サイズと考えられている。リンパ節生検を実施した 9 歳から 25 歳までの若年者を対象とした検討では、胸部 X-P 異常あり、耳鼻科領域の症状なしと共に、リンパ節サイズ 2 cm 以上が生検実施の有用性を示唆するファクターであった<sup>2)</sup>。また成人例の検討では、生検リンパ節断面積 < 1 cm<sup>2</sup>、1-2.25 cm<sup>2</sup>、> 2.25 cm<sup>2</sup> に分けた場合、悪性疾患の頻度は各々 0 %、8.4 %、38.3 %であった<sup>1)</sup>。以上より、リンパ節のサイズが 1.5-2.0cm 以上の場合は、悪性疾患を念頭に置いた対応が必要となる。

### 7) 他の身体所見

脾腫は全身性疾患の徴候で、造血器腫瘍、感染症、自己免疫疾患に伴うリンパ節腫脹において認められる。脾腫が認められた場合、悪性腫瘍の転移の可能性は低下する。

皮疹は自己免疫疾患の鑑別に重要である。またアトピー性皮膚炎では、病的なサイズの複数のリンパ節腫脹を伴うことがあり、生検の実施は慎重な検討が必要である。

### 8) 検査所見

リンパ腫に特異的な検査項目はない。リンパ腫の経過観察に本邦では可溶性 IL-2 レセプターが用いられるが、診断時の有用性に関しては明らかでない。3000IU/l 程度までは他疾患でも上昇することが知られている。

末梢血検査(血算、分画)は伝染性単核球症、白血病、細菌感染症の鑑別に有効である。軽度の肝酵素上昇は伝染性単核球症や他のウイルス感染、トキソプラズマ感染で認められる。

### 9) 画像所見

胸部 X-P は必須の検査と考える。前述の若年者を対象とした解析でも、その異常所見は生検の必要性を示唆する要素の一つであった。

経過観察の間、CT が撮影されることも多い。CT のみでは確定診断には至らないが、腫脹リンパ節の分布、造影態度、壊死の有無など情報量が多い。生検実施時には、周囲の重要臓器、血管との位置関係の把握が可能であるため、必須の検査である。

脾臓のびまん性・分節状巣状の腫大、腎臓腫大・多発造影不領域、後腹膜腫瘤が認められた場合、IgG4 関連

表2 腫脹リンパ節の性状

| 硬さ     | 弾力性 | 圧痛 | 可動性 | 可動性 |
|--------|-----|----|-----|-----|
| 反応性    | 軟   | あり | あり  | 良好  |
| 悪性リンパ腫 | 硬   | あり | なし  | 良好  |
| 癌の転移   | 硬   | なし | なし  | 不良  |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

疾患の検索が必要である。

## リンパ節生検の適応

一般的には“サイズ”、“期間”、“了解可能性”で判断する。“1.5-2.0cm 以上”のリンパ節腫脹が“2-3 週間以上”持続しており縮小傾向認められず、その間の検査でリンパ節腫脹の“説明がつかない”、または“説明がつかない”臨床症状、検査値異常が認められる場合、リンパ節生検を考慮することになる(表 3)。

生検するリンパ節は、可能であれば最大のもので、種々の修飾を受けている鼠径部は避けるのが望ましい。近年生検前に PET が撮影されることがあるが、その場合可能な限り SUVmax (maximum standardized uptake value) がより高値のリンパ節を選択する。

## 生検検体の扱い

リンパ腫が疑われる場合は、表 4 に示したような多角的な検査が必要となる。通常は、最大断面の部分でホルマリン固定し、残余の部分で細胞浮遊液を作成し、表面マーカー、染色体検査、遺伝子検査を実施する。具体的な処理法は施設により異なるため、生検前に病理側との打ち合わせが必要である。

## 病理報告の理解

臨床医にとって、リンパ腫の病理診断を理解する上で留意しなければならない点について検討する。

### 1) 診断確定までの所要日数

診断確定までの所要日数は施設の病理診断体制により異なる。HE 染色で診断がつく固形がんの場合、概ね数日から 1 週間程度と考えられるが、リンパ腫の場合その表現型(B 細胞か T/NK 細胞か)の情報も必要となり、最低でも 2 週間弱、染色体、遺伝子の結果も必要となると、約 1 カ月を要することもある。(表 4) 一次診断でリンパ腫が疑われた場合、ステージングなど治療の準備

表 3 リンパ節生検の適応

- ・説明のつかない全身症状(体重減少、発熱、盗汗)
- ・持続するリンパ節腫脹(2-3 週間以上)
- ・数週間にわたるリンパ節サイズの増大
- ・新たなリンパ節腫脹の出現
- ・AIDS あるいは HIV 陽性患者
- ・説明のつかない検査値異常(貧血、赤沈亢進、LDH 上昇、肝障害など)
- ・胸部 X-P 異常(縦隔リンパ節腫脹など)

(文献 3)、改変)

表 4 検体の検査と所要日数

- ・病理診断
  - HE 染色(数日)<sup>※</sup>
  - 免疫染色(約 2 週間)
- ・表面マーカー(2-3 日)
- ・染色体(約 2 週間)
- ・遺伝子(2-4 週間)
  - 免疫グロブリンの再構成
  - T 細胞レセプターの再構成

注：( ) 内は、およその所要日数で、自施設で実施、あるいは外注でも異なる

表 5 病理診断が困難な場合

- ・検体が不適切(腫瘍細胞が少ない、挫滅が激しいなど)
- ・追加の検索が必要(マントル細胞リンパ腫のサイクリン D1、リンパ芽球性リンパ腫の TdT など)
- ・追加の臨床情報が必要(抗 HTLV-1 抗体、病変部位など)
- ・その他

を開始するのが現実的な対応である。

### 2) 診断の品質

保険診療、検体量などの制約があるため、表 4 に挙げた検査項目が必ずしもすべて実施されるわけではない。実施検査項目は施設により、検体により異なる。一般に HE 染色で得られた病理診断と比べ、免疫染色、フローサイトメトリー、染色体、遺伝子の情報が追加されると診断精度は向上する。したがって、臨床医はどのような検査結果をもとに病理診断がなされたのかを確認する必要がある。

The International Lymphoma Study Group の解析では、免疫染色が診断に及ぼす影響が大きい組織型はマントル細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫で、影響が少ない組織型は濾胞性リンパ腫、マージナルゾーン B 細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫であった<sup>4)</sup>。

### 3) 診断困難、未確定時の対応

病理診断が困難、あるいは確定診断に至らない場合、表 5 のような原因が考えられる。検体量が不十分、挫滅が激しい、結合組織が多く腫瘍成分が十分に含まれていないなど、検体が不適切な場合は再生検を考慮しなければならない。成人 T 細胞白血病/リンパ腫のリンパ節病変は多彩な組織像を呈するため、表現型が T 細胞性であれば、抗 HTLV-1 抗体の測定が必要となる。この点は特に病理側との十分に密なコミュニケーションが必要な部分で、診断確定の障害となっている点に対する早期対応が重要である。

## 参考文献

- 1) Pangalis GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20: 570-582,1993
- 2) Slap GB, et al: When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph node in young patients. JAMA 252: 1321-1326, 1984
- 3) Canellos GP, et al: The Lymphoma. W.B. Sanders Company, Philadelphia, p.207-211, 1998
- 4) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 89: 3909-3918, 1997

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# 蛋白尿・血尿

**要 旨** 蛋白尿は、試験紙法で  $1 + (30 \text{ mg/dL})$  以上が持続性に認められる場合、また、定量では  $150 \text{ mg / 日}$  以上あるいはアルブミン尿で  $30 \text{ mg/ 日}$  以上の場合に病的意義がある。病的蛋白尿が腎性と診断されたら、糸球体性か尿細管性かを判別する。最も高頻度の腎性蛋白尿はアルブミン尿を主体とする糸球体障害であり、その診断は一次性の糸球体腎炎、続発性糸球体障害である糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症およびループス腎炎などを鑑別することである。診断と経過観察には 1 日蓄尿による蛋白尿の定量とクレアチニン・クリアランス (Ccr) の測定が大切であるが、蓄尿が困難な時は各々、尿蛋白 / Cr 比と推算糸球体濾過量 (eGFR) に代えることができる。血尿の診断は、糸球体性血尿か、非糸球体性血尿かの鑑別からはじまる。その際、赤血球変形の有無が決め手になる。糸球体性血尿の場合の診断の進め方は、合併する蛋白尿の程度により決まる。蛋白尿が  $2 +$  以上または  $0.5 \text{ g/gCr}$  以上の時、蛋白尿と血尿がともに陽性の時、あるいは eGFR が  $50 \text{ mL / 分}$  未満の場合は腎臓内科専門医に紹介する。非糸球体性血尿の場合には、泌尿器科に紹介して膀胱鏡等の精査を実施する。診断の確定しない非糸球体性血尿の場合でも放置せず、泌尿器科での長期観察を実施することが重要である。

**キーワード** 1 日尿蛋白、アルブミン尿、推算糸球体濾過量 (eGFR)、糸球体性血尿、非糸球体性血尿、肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP)、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL)

## 【蛋白尿】

### 外来で蛋白尿を認めたとき

蛋白尿は、血尿と同様に健康診断で指摘されるか、基本的スクリーニング検査で偶然発見されることが多い。蛋白尿を指摘されて精査のために来院した患者については、医療面接、診察に続いて尿検査を含めた全身的基本的検査を実施し蛋白尿の診断を進める (図 1)。蛋白尿は持続性に認められる場合に病的意義があるので、日を変えて複数回検尿する必要がある。初回の検査時に陽性あるいは擬陽性で以後は陰性である一過性蛋白尿は生理的蛋白尿と呼ばれ、過激な運動、発熱、ストレスなどにより惹き起こされるが、予後は良好である。一時的な蛋白尿をくり返す間歇性蛋白尿は、大部分は予後良好といわれているが、軽度の糸球体腎炎で持続性蛋白尿に移行することもあるので長期的観察が必要である (図 2-1)。外来時尿が陽性で、早朝第一尿が陰性の持続性蛋白尿では体位性蛋白尿の疑いがある。この際、X 線検査で遊走腎が認められる場合は、一般に予後良好であるが、そうでない時は、軽度の糸球体腎炎のことがあるので、年に数回の尿検査と腎機能評価および血圧測定を行う。腎機能評価には、クレアチニン・クリアランス (Ccr) が良いが、蓄尿が困難なら Ccr の代わりに性別、年齢 ( $18$  歳以上に適用) と血清 Cr 値に基づく以下の推算糸球体濾過量 (eGFR) を用いることができる。eGFR ( $\text{mL / 分} / 1.73 \text{ m}^2$ ) =  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.739$ )。

### A. 臨床症状

糸球体は、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性糸球体腎炎あるいはこれらの進行した慢性腎不全の場合には、浮腫と高血圧、貧血症状などを合併することが多い。一方、軽症の糸球体では蛋白尿単独あるいは尿潜血を伴うのみで、臨床症状がない例も多い。続発性の腎疾患を疑う際には、糖尿病、本態性高血圧、血液疾患や膠原病に留意して、皮膚、粘膜、関節等の症状に気をつける。慢性炎症を伴う場合は、体重減少、微熱が持続する場合がある。

### B. 医療面接のポイント

家族歴では、腎疾患、高血圧などの循環器疾患、糖尿病や免疫アレルギー疾患の有無について問診する。生活歴では、飲酒量、睡眠時間、喫煙歴について問診する。現病歴では学校検尿から職場健診までの尿検査のデータや他の疾患で受診した時の検尿所見および過去の妊娠時の検尿結果について問診する。また高血圧があれば、慢性腎炎による高血圧か高血圧性腎硬化症かの鑑別のために、尿蛋白と高血圧のどちらが早くからでているのかを尋ねる (図 1)。

### C. 身体診察のポイント

咽頭や扁桃腺等の上気道感染は糸球体腎炎の誘因になり得るのでよく観察する。大量の蛋白尿はネフローゼ症候群を呈するので、顔面、下腿脛骨部前部、足背等に浮腫があるかどうかを調べる。また、急な体重増加にも気をつける。蛋白尿は全身性疾患に合併することが多いため、四肢や体幹部の紫斑、顔面の紅斑、眼瞼結膜の貧血

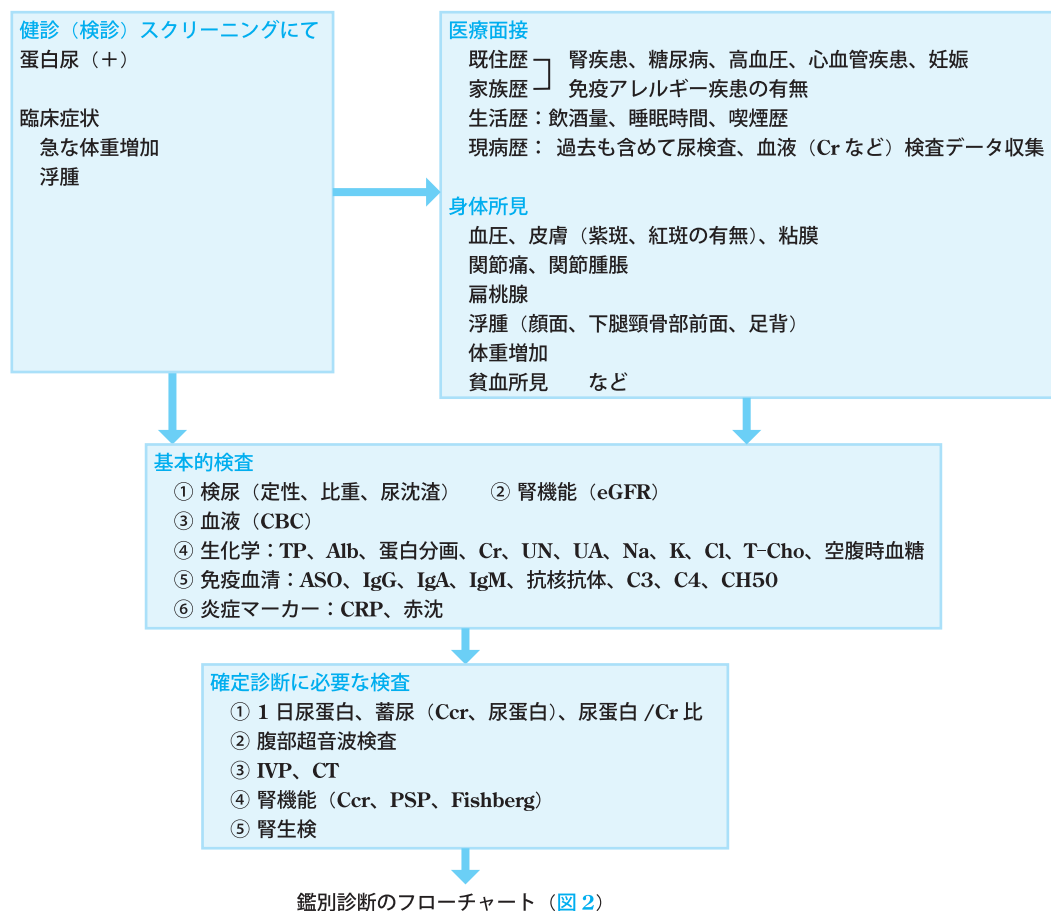


図 1 蛋白尿が認められた場合の検査のフローチャート

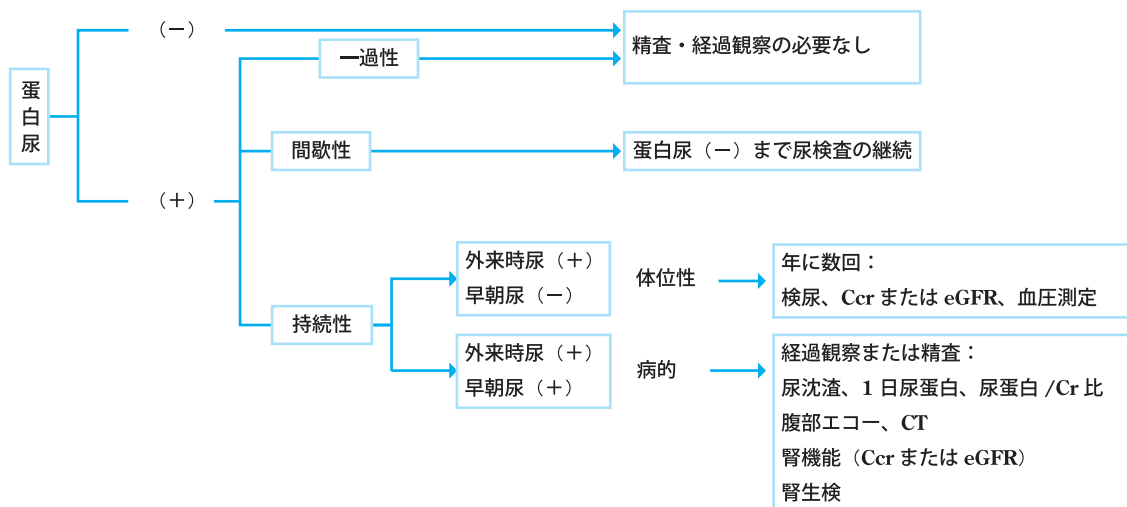


図 2-1 蛋白尿の診断の進め方

所見などについてよく観察する。高血圧は腎疾患の主要症状でありまた原因でもあるので血圧測定は必須である（図 1）。

## 尿蛋白の診断の進め方

### A. 蛋白尿の基本的検査

試験紙法で蛋白、潜血を調べる。試験紙法で蛋白（±）は概ね 15 mg/dL に、（1 +）は 30 mg/dL に、（2 +）は 100 mg/dL に相当する。（1 +）以上を陽性と判定する。

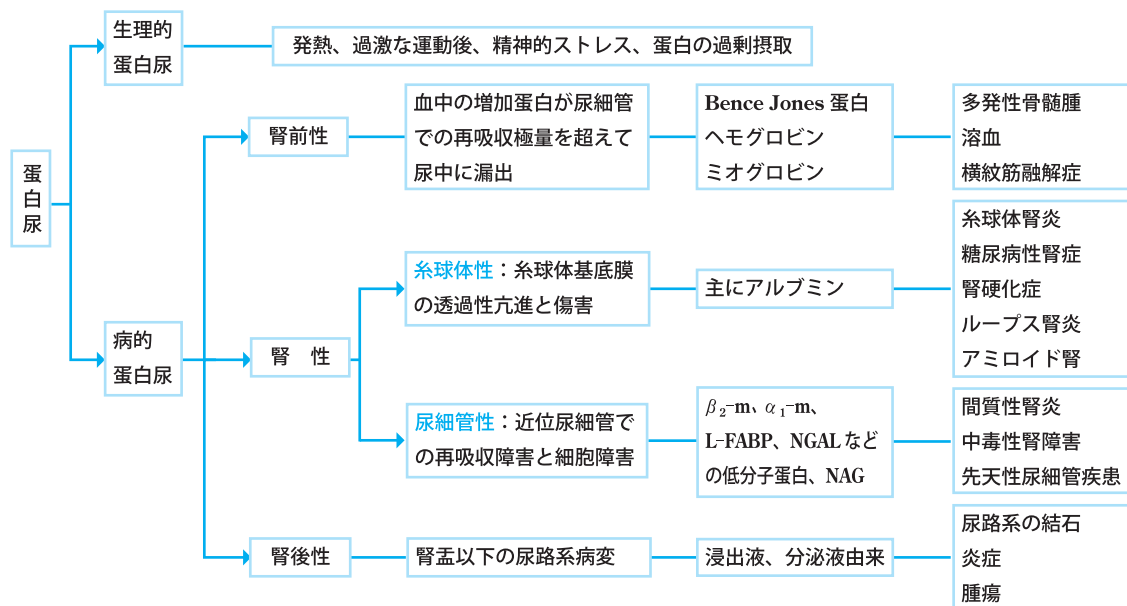


図 2-2 蛋白尿の確定診断の進め方

Bence Jones 蛋白は、試験紙法では陰性になるので、疑いがあればスルホサリチル酸法を行う。一方、アルカリ尿では偽陽性となるため注意する。尿沈渣法では、10 mL の新鮮尿を 1,500 回転、5 分間遠心分離したのち沈渣をよく攪拌して、スライドガラスにとり 400 倍で検鏡する。赤血球は数視野をみて平均 5 個以上あれば異常である。尿細管障害の指標には尿中 NAG、 $\beta_2$ -マイクログロブリン ( $\beta_2$ -m)、 $\alpha_1$ -m 濃度を測定する。変形赤血球は後に述べる糸球体性血尿の診断に重要である。硝子円柱、顆粒円柱、赤血球円柱、卵円形脂肪体、ろう様円柱などの種々の円柱を調べる。基礎疾患および腎障害の程度を検索するために、血液生化学検査では CBC、血清総蛋白とその分画、腎機能、電解質、脂質、糖を、また免疫血清検査では、ASO、免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM)、抗核抗体および補体 (C3、C4、CH50) の検査を行う。炎症マーカーとして CRP と赤沈を調べる (図 1)。

## B. 蛋白尿の鑑別診断の進め方

複数回の検尿で常に蛋白陽性なのが持続性蛋白尿で、体位性蛋白尿が除外されれば病的蛋白尿と考える。病因は、腎前性蛋白尿、腎性蛋白尿、腎後性蛋白尿の 3 つに大別される (図 2-2)。腎性蛋白尿では慢性腎臓病重症度分類に基づいて重症度を評価する。1 日尿蛋白量の測定では、プラスチック容器などに 24 時間尿を蓄尿し、0.15 g/日 (アルブミン尿 30 mg/日) 以上を陽性とする。0.15 ~ 0.49 g/日 (アルブミン尿 30 ~ 299 mg/日) は軽度で、0.5 g/日 (アルブミン尿 300 mg/日) 以上は高度であり、3.5 g/日以上はネフローゼ症候群に相当する。

1 日蓄尿が困難なときは、安静時の随時尿で尿中蛋白と Cr を定量し、蛋白/Cr 比 (g/gCr) を算出する。腎機

能が一定なら 1 日尿中 Cr 排出量は一定 (成人男性で約 1.0 g) であるので、蛋白/Cr 比は重症度判定の基準単位として 1 日尿蛋白量 (g/日) の代用となる。腎性蛋白尿の多くは漏出アルブミンを主とする糸球体性であるが、尿細管障害が単独あるいは併存している場合も多く  $\beta_2$ -マイクログロブリン ( $\beta_2$ -m)、 $\alpha_1$ -m などの尿細管性蛋白尿も検査する。尿細管障害の新しく保険収載された検査項目として、肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL) が測定できるが、前者は糖尿病性腎症の予後予測に有益とされ、後者は急性腎障害の早期診断に有用とされている。

腹部エコーでは腎の萎縮、腫大、腫瘍性病変、左右差などについて評価する。慢性腎不全では皮質の萎縮を、急性腎炎やネフローゼ症候群では腎腫大を認める。腎機能は Ccr の実測か eGFR で評価する。eGFR が 90 以上は正常、60 ~ 89 は軽度低下、30 ~ 59 は中等度低下、15 ~ 29 は高度低下、15 未満は腎不全と判定する。

鑑別診断では、全身性疾患の可能性を検討する。糖尿病性腎症では、5 年以上の長期の罹患期間と網膜症の存在が診断の参考になる。高血圧がある中高年者で治療不十分な期間が続いた後に出現した蛋白尿なら腎硬化症を疑う。全身性エリテマトーデスや関節リウマチ、シェーグレン症候群などの膠原病は腎障害を合併しやすい。

## 入院か外来かの判断

軽度の蛋白尿のみで身体所見がなく、腎機能が正常の患者は外来で経過観察としてもよいが、1 日尿蛋白量 0.5 g 以上が 1 年以上続いたら、腎生検の適応と考える。ネ

フローゼ症候群、蛋白尿・血尿に数ヵ月内の腎機能低下を伴う症例では、入院の上で腎生検を行い、速やかに治療を開始する（図 1）。なお、腎不全の場合には造影剤の注射は極力避け、水制限を伴う Fishberg 濃縮試験は行わない。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

蛋白尿が 2 + 以上または 0.5 g/日（あるいは 0.5 g/g Cr）以上の時、蛋白尿と血尿がともに陽性（1 + 以上）の時には腎臓専門医に紹介し、連携して治療する。40 歳未満では eGFR が 60 未満、40 ~ 69 歳で eGFR が 50 未満、70 歳以上で eGFR が 40 未満の時も同様に専門医に紹介すべきである。

## 蛋白尿の経過観察に必要な検査

尿蛋白量の増減や腎機能の変化に迅速に対応して検査回数を決める。毎診察時には血圧測定を行う。軽度の蛋白尿の場合には、試験紙法による尿蛋白、潜血を評価し、尿沈渣は 1 ~ 3 ヶ月に 1 回、24 時間蓄尿による 1 日尿蛋白の定量（または g/g Cr）と Ccr（または eGFR）は 3 ~ 6 ヶ月に 1 回を基準とする。高度以上の蛋白尿、eGFR が 60 未満の場合には、より短い期間で経過観察し、血液生化学検査（CBC、TP、Alb、Cr、UN、UA、Na、K、Cl、T-cho 等）と免疫血清検査（IgG、IgA、IgM、C3、C4、CH50 など）を必要に応じて合わせて実施する。

## 【血 尿】

### 外来で血尿を認めた時

健康人でも尿中にはわずかに赤血球が排泄されるため、尿沈渣法で 400 倍で検鏡し 1 視野当たり 5 個以上の赤血球を認める場合を血尿と定義する。また、フローサイトメトリ法では 20  $\mu$ L 以上で血尿とされる。肉眼的血尿は、1L の尿に約 1 mL 以上の血液が混入することで認められる。健診時の尿潜血陽性は、より少量の血液混入が試験紙法によってはじめて検出されるもので、微小血尿に相当する。しかし、赤色尿あるいは試験紙法による尿潜血陽性は必ずしも血尿を意味しないため、図 3 に示すように尿沈渣法を必ず併用し、顕微鏡的血尿として確認することが重要である。潜血反応陽性で、沈渣の赤血球が陰性の場合には、ミオグロビン尿やヘモグロビン尿、低張尿、細菌尿、アルカリ尿などを疑う。また、沈渣に赤血球を認めるが潜血反応が陰性の場合には、アスコルビン酸含有尿や試験紙の劣化を疑い、顕微鏡的血尿として診断を進める。

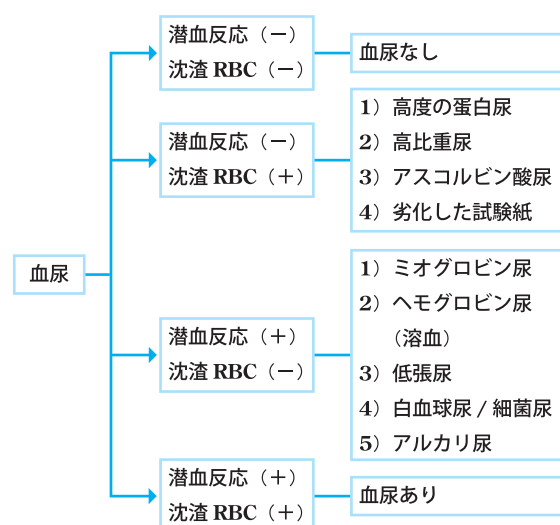


図 3 血尿の評価法

糸球体性血尿（変形赤血球）においては、腎機能により、また遺伝性の有無や蛋白尿の程度などにより入院精査の適応が判断される。非糸球体性（尿路性）血尿（均一赤血球）の原因疾患は多彩であり、しばしば同定できないことがある。左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈とにより挟まれることにより左腎静脈の内圧の上昇を惹起して、血管内から外へ赤血球が漏出するナットクラッカー現象でも、腎静脈血栓症、尿路結石や腎尿路系腫瘍でも血尿の原因となるので泌尿器科的精査を進める。特に、尿路の悪性腫瘍では、無症候性で一時的な肉眼的血尿を来すことが多い。

### A. 臨床症状

発熱、咽頭痛、出血傾向、浮腫などに注意する。内科医でも膀胱炎、尿路結石、尿路腫瘍などの泌尿器科的疾患にも配慮し、排尿時の症状、腹痛、腰痛などにも注意をはらう。特に間歇的な肉眼的血尿発作の場合には、腎癌などの尿路腫瘍を疑うことが重要である（図 4）。

### B. 医療面接のポイント

高血圧、動脈硬化、単純性腎嚢胞などをもっている高齢者の場合には、尿潜血が陽性となることがあるので、医療面接では、過去の健診時のデータや治療歴などをよく聞く。尿路上皮癌を疑うときは、職業歴や治療歴にも注意し、リスク因子（図 4\*）についても問診する。

### C. 身体診察のポイント

糸球体性血尿では、扁桃腺炎について、また血管炎を疑うときには、紫斑について注意する。泌尿器科的疾患を疑うときは、ためらわずに泌尿器科での診察を依頼する。

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



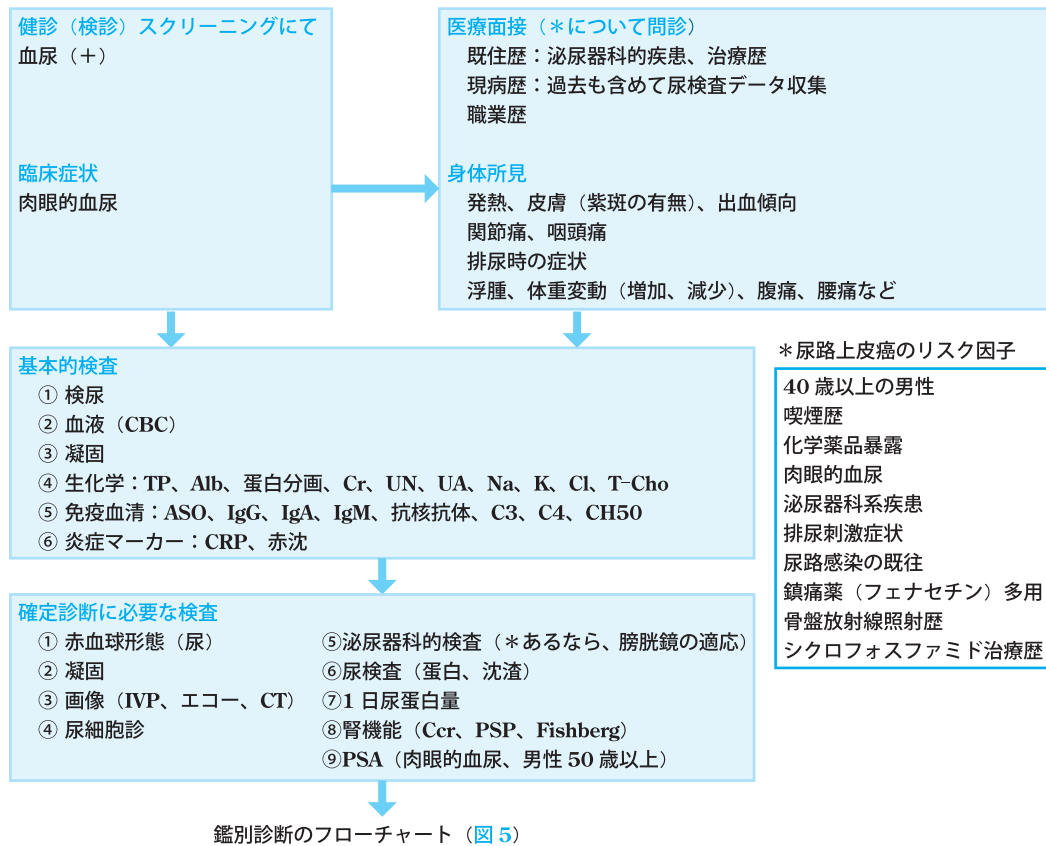


図4 血尿が認められた場合の検査のフローチャート

表1 血尿の原因疾患

|   |
|---|
| 1) 糸球体性血尿   |
| 1. 一次性糸球体疾患：IgA腎症、急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性糸球体腎炎 |
| 2. 二次性糸球体疾患：ANCA関連血管炎、Goodpasture症候群、ループス腎炎、紫斑病性腎炎        |
| 3. 遺伝性糸球体疾患：菲薄基底膜病、Alport症候群                              |
| 2) 非糸球体性（尿路性）血尿   |
| 1. 炎症（感染症）：腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、腎結核                              |
| 2. 微小結石による尿細管障害：高カルシウム尿症、高尿酸尿症                            |
| 3. 尿路結石：腎結石、尿管結石、膀胱結石                                     |
| 4. 腫瘍：腎腫瘍、尿管腫瘍、膀胱腫瘍、前立腺肥大・癌                               |
| 5. 血管病変：ナットクラッカー現象、腎梗塞、腎動静脈血栓症、腎動静脈奇形                     |
| 6. その他：嚢胞腎、腎外傷、水腎症  |
| 3) いずれの場合もあり得るもの  |
| 1. 尿細管・間質性腎炎  |
| 2. 凝固異常：過剰な抗凝固療法、凝固異常症（DIC、血友病）                           |

## 血尿診断の進め方

血尿の原因には、表1のように非常に多くの内科的、泌尿器科的疾患があり、図5に従って血尿の鑑別診断を進める。肉眼的血尿、顕微鏡的血尿の両方において、糸球体性血尿あるいは非糸球体性（尿路性）血尿かの鑑

別をする。糸球体性血尿では、尿沈渣の検鏡にてコブ・ドーナツ状、有棘状の変形赤血球と赤血球円柱の出現が認められる。自動分析装置では赤血球の小型化と多彩性で変形と判断している。糸球体性血尿なら、持続性蛋白尿の場合と同じ検査を進める。血管炎を疑う時は抗好中球細胞質抗体（ANCA）も調べる。尿蛋白量が0.5 g/日（または0.5 g/g Cr）未満で、eGFRが60以上なら経過観察

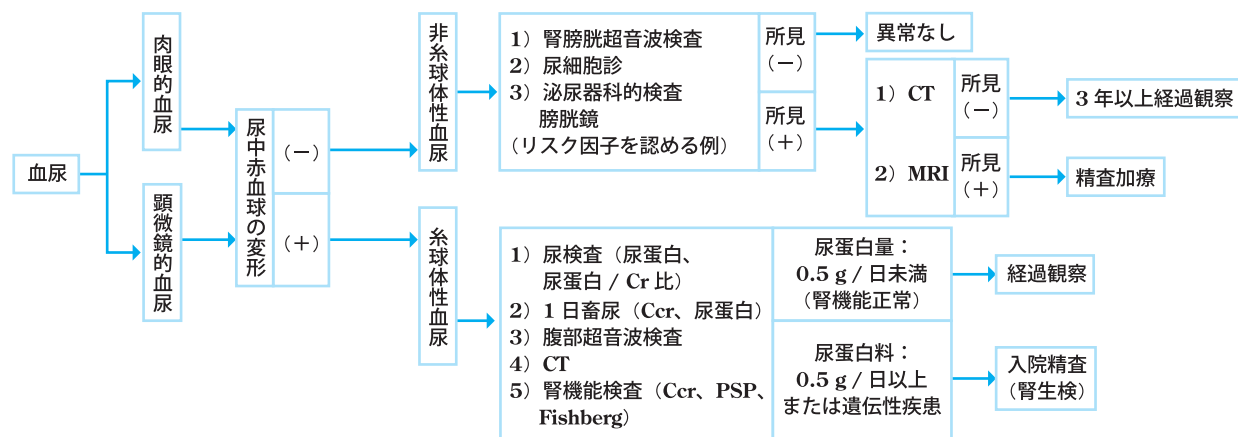


図5 血尿の鑑別診断の進め方

でよいが、それ以外なら腎生検の適応を検討する。また、非糸球体性血尿では、腎膀胱超音波検査、細胞診の検査を実施するが、リスクファクターを有する例では、膀胱鏡の適応となる。所見が有れば、CT、MRI の画像検査を追加する。

## 入院か外来かの判断

合併する蛋白尿と腎機能の程度に基づいて判断する。上気道炎に続いて発生する肉眼的血尿の場合には、糸球体腎炎の急性発症または再燃を疑い、蛋白尿が高度であれば入院の上で腎生検の適応を検討する。発熱、肉眼的血尿に血中 Cr の増加を伴っている場合は血管炎を疑い速やかな入院加療が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

非糸球体性血尿と診断されれば、出血凝固検査を行う一方、泌尿器科を受診させ画像診断、尿細胞診、膀胱鏡検査などを検討する。糸球体性血尿なら、蛋白尿と腎機能に準じて腎臓専門医に相談する。

## 血尿の経過観察に必要な検査

非糸球体性血尿で原因不明の場合、特に 40 歳以上の症例（上皮癌リスク因子の保有例）では、悪性腫瘍を疑って尿細胞診を半年毎に 1 回、泌尿器科的検査を毎年 1 回行って、3 年間経過観察することが重要である。糸球体性血尿では、蛋白尿の項に準じる。

## 保険診療上の注意

アルブミン定量は糖尿病で、L-FABP は糖尿病、慢性腎臓病として 3 カ月に 1 回保険算定ができる。NGAL は急性腎障害を疑った場合に診断時に 1 回、一連の治療時に 3 回まで保険算定が可能である。血管炎を疑う場合の血中 ANCA（MPO-ANCA と PR3-ANCA）の測定が月 2 回以上の場合には、必ず症状経過説明を添付することが大切である。

## 参考文献

- 1) 金井正光監修：2 尿検査，16 腎機能検査．臨床検査法提要（第 34 版），金原出版，2015.
- 2) 下条文武監修：専門医のための腎臓病学第 2 版．医学書院，2009.
- 3) 日本腎臓学会編．CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社，2012.
- 4) 日本腎臓学会編．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン．東京医学社，2018.
- 5) 血尿診断ガイドライン編集委員会編．血尿診断ガイドライン．ライフサイエンス出版，2013.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

# 多尿・頻尿

**要 旨** 1 日尿量が 2.5～3 L 以上を多尿と呼ぶことが多い。多尿では溶媒(水)そのものが多い水利尿、溶質が多い浸透圧利尿とその両者の混合に大別できる。水利尿の代表的疾患が尿崩症であり、浸透圧利尿の代表的疾患が糖尿病である。尿比重、尿浸透圧が低ければ水利尿、一方、尿比重、尿浸透圧が高ければ浸透圧利尿である。水利尿の場合、さらに視床下部-下垂体後葉の異常による抗利尿ホルモンの分泌不全(中枢性尿崩症など)、抗利尿ホルモンの腎臓での不応性(腎性尿崩症など)ならびに心因性多尿を鑑別する。浸透圧利尿では多尿をもたらす浸透圧活性物質およびその原因を確定する必要がある。

頻尿とは排尿回数が増加した状態である。一日排尿回数の目安は 8 回以内であり、これを超える場合には頻尿となる。頻尿は同時に多尿を伴うこともあるが、伴わないこともあるため両者を臨牀的に混同しないようにする。さらに、尿意をおぼえると我慢ができない尿意切迫という症状もあり鑑別を要する。

**キーワード** 尿量、排尿回数、尿比重、尿浸透圧、抗利尿ホルモン

## 多尿の確定診断に要する検査

1 日尿量が 2.5～3 L 以上を多尿と呼ぶことが多い<sup>1)2)</sup>。多尿では水利尿、浸透圧利尿とその両者の混合に大別できる(図 1)。表 1 に多尿を来たす病態と疾患をあげる<sup>1)</sup>。両者の特徴をもつ混合性利尿は血糖コントロール不良な糖尿病を有する腎不全例などでみられる。水利尿、浸透圧利尿の鑑別において、臨牀で簡便に行える検査は尿

比重である。さらに確定診断のために、尿浸透圧も有用である。等張尿とは血漿と浸透圧が等しい尿のことである。浸透圧 300 mOsm/kg に相当し、尿比重は 1.010 となる。尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以下、ことに 150 mOsm/kg 以下、尿比重 1.005 以下の低張尿なら水利尿、300 mOsm/kg 以上の高張尿であれば浸透圧利尿の可能性が高い。

水利尿は抗利尿ホルモンの血漿濃度低下あるいは反応

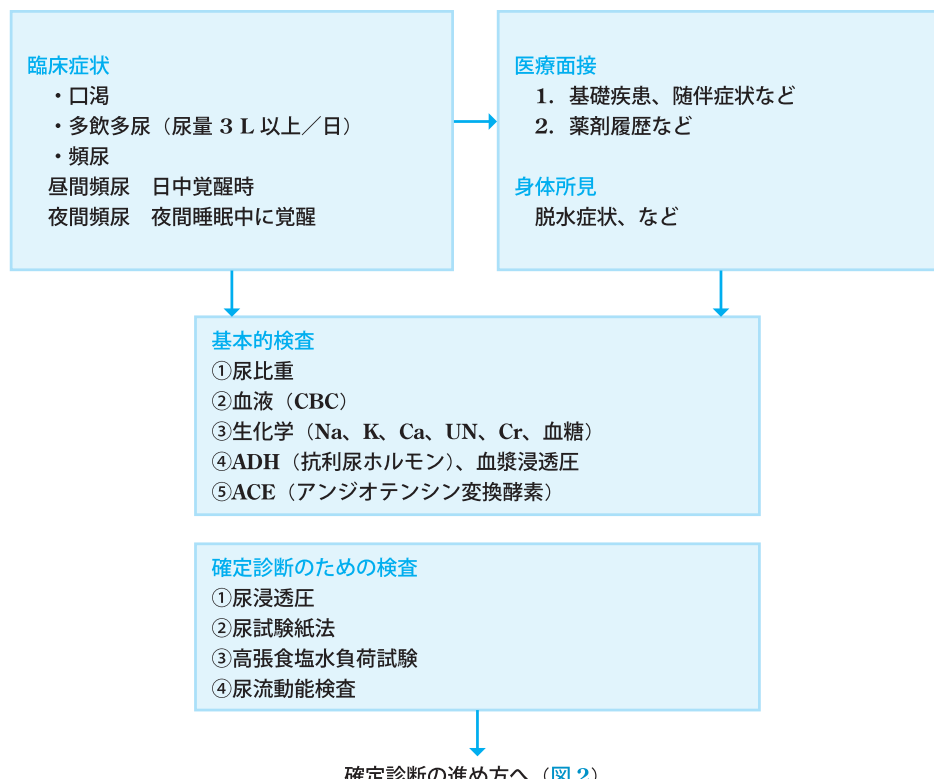


図 1 多尿・頻尿の診断のための検査のフローチャート

表 1 多尿を来たす病態と疾患

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>(1) 水利尿</b>      |   |
| 1) 抗利尿ホルモン分泌低下      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・中枢性尿崩症 <ul style="list-style-type: none"> <li>特発性</li> <li>先天性、家族性</li> <li>続発性(外傷、脳腫瘍、感染、脳血管障害、サルコイドーシス、リンパ腫、白血病など)</li> </ul> </li> <li>・抗利尿ホルモン分泌低下をもたらす薬剤(オピオイド拮抗薬、アルファ2 受容体刺激薬など)</li> <li>・寒冷利尿</li> </ul>  |
| 2) 抗利尿ホルモンの腎での反応性低下 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性尿崩症 <ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝性 <ul style="list-style-type: none"> <li>アクアポリン2 欠損症、抗利尿ホルモン受容体異常後天性</li> </ul> </li> <li>高 Ca 血症、低 K 血症</li> <li>鎌状赤血球症</li> <li>シェーグレン症候群や多発性嚢胞腎など</li> <li>薬剤(炭酸リチウム、アムホテリシン B、デメクロサイリンなど)</li> </ul> </li> </ul> |
| 3) 抗利尿ホルモン分解酵素増加    | 妊娠中に胎盤で産生が増加することがある   |
| 4) 心因性多尿            |   |
| <b>(2) 浸透圧利尿</b>    |   |
| 1) 電解質              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生理食塩水投与</li> <li>・利尿薬</li> <li>・腎不全、慢性間質性腎病変</li> <li>・低アルドステロン症</li> <li>・ナトリウム利尿ペプチド増加時</li> </ul>  |
| 2) 非電解質             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・浸透圧性物質(マンニトール、血管造影剤など)</li> <li>・糖尿病</li> <li>・腎性糖尿</li> <li>・尿素(急性腎障害回復期、腎移植後利尿、高蛋白質食、経管栄養、高カロリー輸液など)</li> </ul>   |

性低下により、腎臓の遠位尿細管や集合管における水再吸収抑制により生じると考えられている。水利尿の場合、抗利尿ホルモンの測定が重要である。この際、血漿浸透圧測定が抗利尿ホルモン値の解釈に有用である。このうち、中枢性尿崩症は抗利尿ホルモンの合成・分泌低下による血中抗利尿ホルモンの絶対的不足のため発生する水再吸収障害状態で、臨床的には低張多尿(3 L/日以上)、口渇、多飲を主徴とする疾患である。原因としては、1) 視床下部・下垂体後葉系の器質的病変により二次的に発生する続発性中枢性尿崩症、2) 画像診断等で基質的疾患を認めない特発性中枢性尿崩症、3) 遺伝性に発症する家族性尿崩症の3 群がある<sup>3)</sup>。

一方、浸透圧利尿では、浸透圧物質が Na 主体の電解質と尿素、糖などの非電解質に大別される。その鑑別には  $2x$  (尿 Na + 尿 K) で近似される尿中電解質排泄量が有用である。前者は電解質排泄量が 600mOsm/日以上、後者は 600mOsm/日以下である。浸透圧利尿の場合、糖尿病、マンニトール輸液、利尿薬などその原因の特定は比較的容易である。確定診断に向けた検査を図 2 に示す。水利尿、ことに尿崩症の場合、原因精査と治療の

ため入院を必要とする。中枢性尿崩症の診断は、1) 多尿の確認(3L/日以上)、2) 尿検査：尿糖陰性、尿浸透圧低値、3) 5%高張食塩水負荷テストによる抗利尿ホルモン分泌機能障害の確認、4) 画像診断(MRI)による視床下部・下垂体領域の病変検索、5) デスモプレシン投与による尿濃縮能の確認、による。鑑別すべき低浸透圧を示す多尿疾患として、腎性尿崩症と心因性多飲症があるが、いずれも3)の抗利尿ホルモン分泌能は保たれており、また腎性尿崩症では5)の尿濃縮は見られないことなどから除外できる。

## 頻尿の病態と検査

頻尿とは排尿回数が増加した状態である。頻尿は同時に多尿を伴うこともあるが、伴わないこともあるため両者を混同しないようにする<sup>3)</sup>。頻尿は昼間頻尿と夜間頻尿に大別される。昼間頻尿は排尿回数を8回以上とすることが多い。一方、夜間頻尿とは、夜間に排尿のために1回以上いかなければいけない訴えであり、そのことにより困っている状態をさす<sup>4)</sup>。したがって、当人が治療を希望する場合は1回でも夜間頻尿とする。しかしながら、加齢とともに夜間排尿が1回あることはまれではなく、2回以上になると生活の質が低下するため治療対象となることが多い。夜間頻尿の原因は膀胱容量の減少と夜間尿量の増加である。前立腺肥大症はじめ夜間多尿(腎不全の初徴)、睡眠障害、膀胱炎、間質性膀胱炎、過活動性膀胱や加齢など様々な原因がある。検尿・沈渣、尿培養なども鑑別に役立つ。尿意により就寝後に覚醒する場合、男性では前立腺肥大症に伴うこともある。一方、女性では、子宮筋腫、閉経後であれば萎縮性膀胱炎などに伴うこともある。頻尿は神経疾患など器質的な異常によることもあり、症例により内科、泌尿器科などの専門医の受診をすすめる。

## 入院治療か外来治療かの判断

多尿のうち、水利尿、ことに尿崩症が疑われる場合、原因精査と治療のため入院を必要とする。

## 治療後の経過観察に必要な検査

中枢性尿崩症の治療として、デスモプレシン経鼻製剤(スプレー、点鼻薬)あるいは経口製剤(口腔内崩壊錠)による補充療法を行う。経鼻製剤では2.5 $\mu$ g/回、経口製剤では60 $\mu$ g/回から少量で開始する。口渇の有無、尿量、排尿回数も確認し、定期受診時に血清 Na 濃度を測定し、低 Na 血症に注意して経過観察をする必要がある。投与初期には過剰な飲水による水中毒を回避するよう指

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



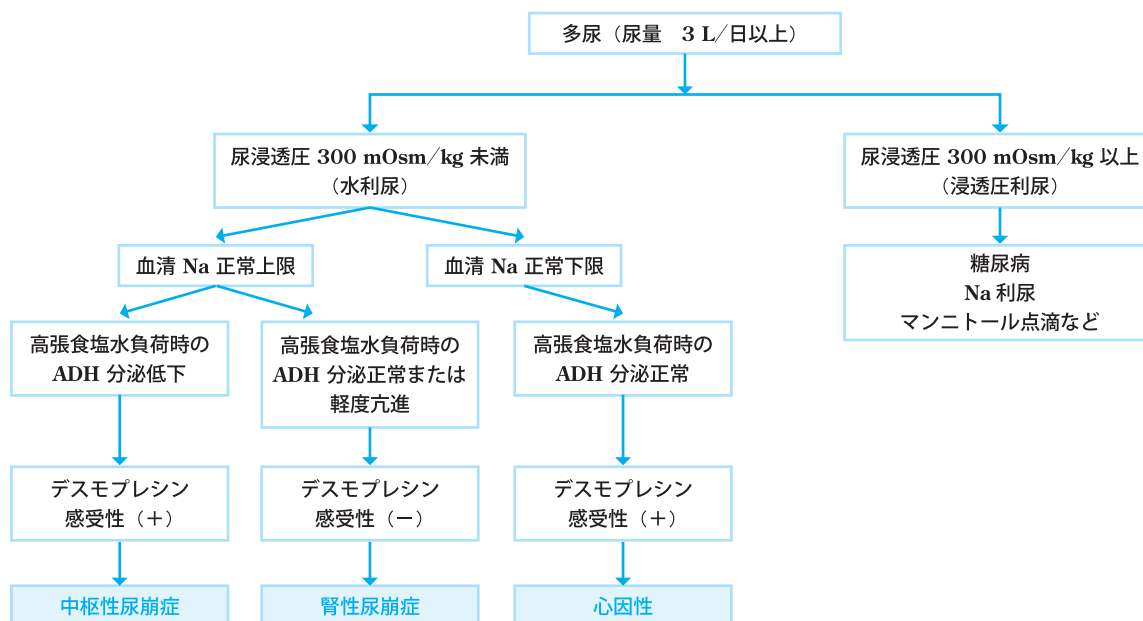


図 2 確定診断に向けた検査の進め方

導が必要となる<sup>1)</sup>。

### 専門医に受診するポイント

多尿のうち、尿崩症が疑われた場合、内分泌、腎臓、脳神経系の専門医に早い段階で相談、受診することが望ましい。

さらに、頻尿の原因として器質的あるいは機能的疾患、ことに神経－膀胱機能障害が疑われた場合は、脳神経系、泌尿器科専門医に早い段階で相談、受診することが望ましい。

### 参考文献

- 1) 内科学 第 11 版 矢崎義雄総編集・朝倉書店、2017.
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.
- 3) 難病情報センター・下垂体性 ADH 分泌異常症（指定難病 72）<http://www.nanbyou.or.jp/entry/211>
- 4) 武内重五郎・内科診断学 改訂第 17 版・南江堂、2011.
- 5) 夜間頻尿診療ガイドライン・日本排尿機能学会・ブラックウェル、2009.

# 胸痛

**要旨** 胸痛は救急外来や日常診療でよくみられる症状であるが、見落としてはならない致死的な疾患が含まれるため、その鑑別が重要である。とりわけ緊急性を要するのは、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群や急性大動脈解離、急性肺血栓塞栓症である。胸痛患者がきたら、すぐに簡単な問診とバイタルサインをとり、循環不全や呼吸不全がないかまず確認する。新たに胸痛が出現し次第に増悪してくる場合には、心臓由来の胸痛を考慮して早急に心電図をとる必要がある。バイタルサインが安定している場合には詳細な問診を行い、循環器疾患のみならず呼吸器、消化器疾患、整形外科疾患の可能性を考慮して診察する。胸部の視診で胸郭の変形や左右差の有無を確認し、聴診では肺音、心音に異常がないか調べる。多くの症例で病歴聴取と身体所見により、胸痛の鑑別診断が可能であり、引き続いて血液検査、胸部X線写真、心電図検査を施行し胸痛の原因を診断する。

**キーワード** 心筋梗塞、大動脈解離、肺塞栓、心電図、胸部X線写真

## 疑うべき疾患

胸痛は外来診察室や救急外来においてよくみられる症状の1つである。その原因は、心疾患のみならず呼吸器疾患や腹部臓器に起因することもあり(表1)、疾患の鑑別には病歴が最も重要である。特に急性心筋梗塞、不安定狭心症、急性大動脈解離、肺塞栓などは緊急処置が必要であり、迅速かつ適切な診断が要求される<sup>1)</sup>。

急性心筋梗塞は胸骨部から左前胸部にかけて激しい突発性の胸痛とともに、冷汗、嘔気、嘔吐を伴う。原因は冠動脈の閉塞であり、通常20分以上の冠動脈閉塞により心筋虚血から心筋壊死となる。急性心筋梗塞では一見して重篤感があり、顔面は苦悶様で時に呼吸困難やショック状態を呈する。胸痛というより前胸部絞扼感、

灼熱感、圧迫感などと表現され、広がり握りこぶし大から前胸部全体であり、約半数以上の症例に左肩～左腕の放散痛を伴う(表2)。臨床的に心筋壊死を伴う場合には心筋梗塞とし、心筋壊死がとらえられない場合には狭心症の重症のタイプすなわち不安定狭心症と称してきた。しかし、この2つの疾患の区別が困難な症例があり、近年ではこれらを総称して急性冠症候群と呼び、緊急心カテーテル治療の適応となる。

急性大動脈解離は大動脈内膜に亀裂を生じ中膜に解離腔を生じる病態で、今までに覚えたことのないような激烈な痛みを覚え、その痛みが解離の進展とともに胸部～背部に上から下(あるいはその逆方向)に移動、拡大する。特に上行大動脈の解離(A型解離)は、大動脈の破裂と重要臓器への血流障害により臓器虚血症状を合併するため、緊急手術の適応となる。

急性肺血栓塞栓症<sup>2)</sup>は長期臥床、手術後(特に骨盤内臓器の手術や下肢の整形外科手術など)、血栓性静脈炎、避妊薬内服例などで、突然の呼吸困難や強い胸痛、失神や血痰が出現した場合に疑う。本症は航空機で長時間旅行後に出現することがあり、旅行者血栓症(エコノミークラス症候群)とも言われている。中高年女性や肥満、長時間の飛行(4時間以上)がリスクとなり、本邦では震災後に自家用車で長期間待機していた人が肺血栓塞栓症を発症し問題となった。

## 確定診断に要する検査(図1)

胸痛の性状のいかんにかかわらず、すべての疾患を鑑別診断にあげ、検査をすすめるべきではない。バイタルサイン(血圧、脈拍、体温、呼吸、意識状態)が安定していれば、年齢や既往歴、高血圧や糖尿病などの

表1 急性の胸痛を来す主な疾患

|  |
|--|
| 1) 心疾患   |
| 急性心筋梗塞、狭心症、心膜炎   |
| 2) 脈管系疾患   |
| 胸部大動脈瘤、急性大動脈解離、肺塞栓、肺高血圧                                |
| 3) 呼吸器疾患   |
| 気管支炎、肺炎、胸膜炎、気胸、膿胸、縦隔炎                                  |
| 4) 消化器疾患   |
| 逆流性食道炎、食道痙攣、アカラシア、胃十二指腸潰瘍、Mallory-Weiss 症候群、胆石症、胆嚢炎、膵炎 |
| 5) 整形外科疾患  |
| 肋骨骨折、脊椎腫瘍、肋軟骨炎、脊椎圧迫骨折、頸椎ヘルニア、脊椎炎、肋間筋痙攣                 |
| 6) 胸壁疾患  |
| 乳腺炎、帯状疱疹、肋軟骨炎(Tietze 症候群)                              |
| 7) 心因性   |
| パニック障害(心臓神経症)、過換気症候群                                   |

表 2 循環器疾患による胸痛の鑑別点

| 疾 患     | 部 位                                | 性 質               | 期 間                      | 特 徴   | 検査所見   | 鑑別の要点  |
|---------|------------------------------------|-------------------|--------------------------|---|--|--|
| 心筋梗塞    | 前胸部の絞扼感、頸部、下顎、上腹部、左腕への関連痛          | 重圧感、圧迫感、絞扼感、灼熱感   | 突然出現し、20～30 分以上の胸痛持続     | 冷汗、悪心、嘔吐、息切れ、易疲労感などの随伴症状が見られる                         | 心電図上 ST 上昇<br>血清 CK(CKMB) およびトロポニン T 値の上昇                                | 胸痛は安静やニトログリセリン舌下では消失しない、冠動脈危険因子を有する例が多い          |
| 狭心症     | 前胸部痛(心筋梗塞に類似するが、程度は弱い)             | 圧迫感、灼熱感、絞扼感       | 通常、2～10 分、長くとも 20 分以内    | 労作、寒冷、精神的ストレスで増悪、安静で軽快、冠攣縮性狭心症では、安静時に出現、しばしば早期に発症しやすい | 胸痛出現時一過性の心電図 ST 低下または ST 上昇、心筋シンチグラフィでは、虚血部の $^{201}\text{Tl}$ 摂取低下と再分布  | ニトログリセリン舌下により症状の軽快、消失がみられる                       |
| 急性心膜炎   | 前胸部痛、頸部、左肩への放散、虚血性心疾患より軽く、より前胸部に限局 | 刺すような鋭い痛み         | 数時間～数日持続し、一時的に増悪後、しだいに軽快 | 深呼吸、体位変換、立位や臥位で胸痛が増悪、座位や軽度の前屈位で軽減                     | 心電図上全誘導での ST 上昇<br>心エコー図での心膜液貯留<br>ウイルス性心膜炎では、中和抗体の上昇(ペア血清で 4 倍以上)       | 感冒様症状の先行と聴診上の心膜摩擦音                               |
| 急性大動脈解離 | 胸部～背部の激痛                           | 激烈な耐え難い痛み         | 突然発症、胸痛の持続時間は病型により多彩     | 大動脈弁逆流性雑音、脳神経系の虚血症状により麻痺や失語などの神経症状を伴う                 | 胸部 X 線上、大動脈瘤または上縦隔の拡大<br>胸部造影 CT 上、拡大した瘤および解離腔の存在                        | 通常高血圧症を伴う。ときにマルファン症候群の合併や上行大動脈解離による心タンポナーデの合併がある |
| 急性肺血栓塞栓 | 胸骨下、左右の前胸部痛(胸痛がないこともある)            | 頻脈、呼吸困難を伴う前胸部の重圧感 | 突然発症、数分～1 時間以内           | 頻呼吸、頻脈、低血圧、急性右心不全、塞栓栓子が大い場合、肺性ラ音、胸膜摩擦音、血痰を認めることがある    | 心電図および心エコーでの急性右室負荷所見、動脈血ガスで低酸素血症、血漿 D-ダイマー値上昇、造影 CT 上の肺動脈内血栓、肺シンチグラムでの欠損 | 長期臥床、下肢静脈血栓症など危険因子がある                            |

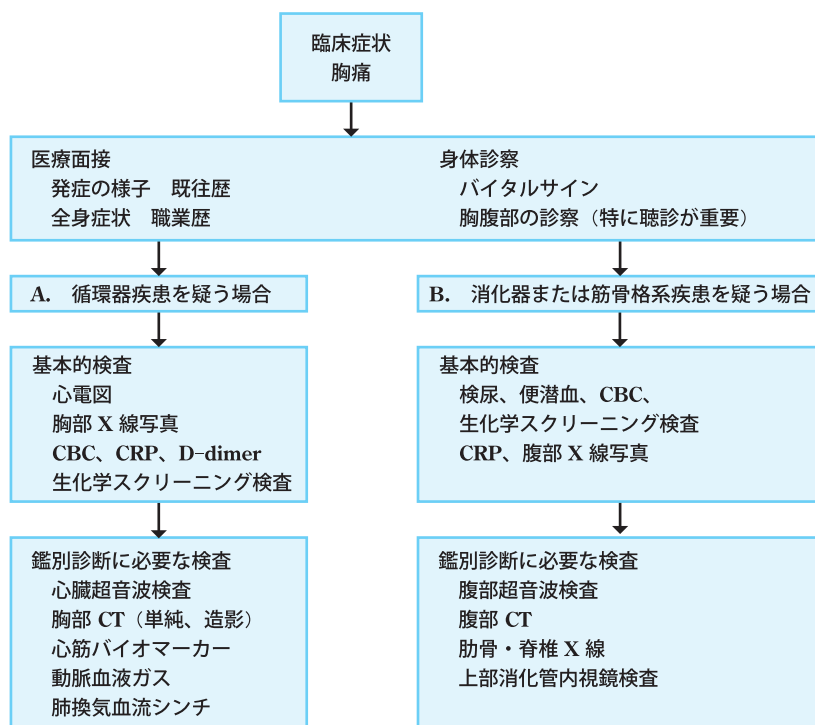


図 1 胸痛の診断のすすめかた

合併症を考慮し、疑わしい疾患に対する問診と身体所見をとる。その上で循環器疾患、呼吸器疾患の可能性がある場合は表 3 に示す基本的検査を行う<sup>2)3)</sup>。バイタルサインに異常があれば致死的な疾患を念頭において、

問診を簡潔に行い、静脈確保、酸素吸入、心電図モニター、動脈血ガス分析（できれば room air）を速やかに行う<sup>4)</sup>。この際標準 12 誘導心電図は患者到着後 10 分以内にはとるように努める<sup>5)</sup>（図 1）。

表 3 急性の胸痛に対する診断確定のための外来検査  
(整形外科、皮膚科疾患の可能性が問診から否定的な場合)

| 基本的検査項目  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ECG</li> <li>・ 胸部 X 線写真</li> <li>・ 採血 (血算、AST(GOT)、ALT(GPT)、LD、<math>\gamma</math>-GT、CK、CRP、アミラーゼ、T-Bil など)</li> </ul> |
| 確定診断に必要な検査   |
| 肺塞栓を疑う場合   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動脈血液ガス</li> <li>・ 血液線溶系マーカー (D ダイマー)</li> <li>・ 心臓超音波検査</li> <li>・ 胸部 CT (肺動脈の造影)</li> <li>・ 肺血流シンチ</li> </ul>          |
| 急性大動脈解離を疑う場合   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心臓超音波検査</li> <li>・ 胸部 CT (造影)</li> <li>・ 経食道心エコー (胸部 CT で診断が見つからない時)</li> </ul>   |
| 心筋梗塞を疑う場合  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心臓超音波検査</li> <li>・ 採血：心筋バイオマーカーの迅速測定 (トロポニン T、CKMB、心臓由来脂肪酸結合タンパク質 (H-FABP))</li> </ul>                                  |
| 消化器疾患 (胆石症、胆嚢炎、膵炎等) を疑う場合  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部単純 X 線写真 (臥位と立位)</li> <li>・ 腹部超音波検査</li> <li>・ 腹部 CT</li> </ul>   |

## A. 循環器疾患

### 1. 急性心筋梗塞<sup>3) 5)</sup>

- ①心電図：隣接 2 誘導の 0.1 mV 以上の ST 上昇と経時的変化 (異常 Q 波、冠性 T 波)。ST 上昇を認めない非 ST 上昇型心筋梗塞があり、持続性の ST 低下や T 波陰転化にも注意する。
- ②血液検査：心筋逸脱酵素 (CK、CKMB、AST (GOT)、LD) および心筋特異的トロポニン T (または I) や心筋由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の上昇<sup>4)</sup>
- ③心臓超音波検査：梗塞部の壁運動異常

### 2. 狭心症

- ①心電図：胸痛発作時の ST 変化や陰性 U 波の出現 (ニトログリセリン舌下により症状および心電図変化の消失)
- ②トレッドミル運動負荷心電図：労作性狭心症における運動負荷時の ST 低下を判定する (但し、急性冠症候群が疑われる場合や胸痛が持続している症例の運動負荷は禁忌)。
- ③ホルター心電図：安静時狭心症における胸部症状出現時の ST 変化
- ④冠動脈 CT：近年のマルチスライス CT の進歩により

冠動脈狭窄の検出能は著しく向上し冠動脈造影に匹敵する形態情報が得られるようになった。特に陰性的中率は 95~100% と高く、冠動脈 CT で有意狭窄がなければ冠動脈狭窄はほぼ否定される。

### 3. 急性大動脈解離

- ①胸部 X 線写真：左第 1 弓突出や上縦隔陰影の拡大の有無、大動脈壁外縁と内膜石灰化の距離の増加 (> 6 mm)
- ②心臓超音波検査：大動脈壁の解離や大動脈弁閉鎖不全、心嚢水貯留の有無
- ③胸部 CT (造影)：本症において感度、特異度ともに 90% を超え信頼性が高い。真腔と解離腔 (偽腔) の描出と範囲がわかる。

### 4. 急性肺血栓塞栓症<sup>2)</sup>

- ①動脈血ガス：PaO<sub>2</sub> の低下と過換気による PaCO<sub>2</sub> の低下 (PaO<sub>2</sub> 低下にもかかわらず胸部 X 線写真で異常陰影を欠く)
- ②血漿 D ダイマー：肺血栓塞栓症で上昇する。特異度は低いが、正常であれば肺塞栓はほぼ否定できる。
- ③心電図検査：右心負荷所見の有無
- ④心臓超音波検査：右心系圧負荷の程度が評価可能
- ⑤胸部造影 CT：前述のように CT 機器の性能向上により診断の有用性が高く、肺動脈内血栓の有無を評価する。
- ⑥肺血流シンチグラフィ：肺血流の部分的欠損の有無 (ただし特異度が低い)

### 5. 急性心膜炎

- ①心電図：冠動脈の解剖学的支配と一致しない、ほぼ全誘導での ST 上昇や PR 低下
- ②心臓超音波検査：心嚢液貯留

## B. その他の疾患

呼吸によって胸痛が変化する場合、心膜炎の他に呼吸器疾患を疑う。胸膜炎では呼吸により胸膜が刺激され、痛みが増強することが多い。咳嗽、喀痰など気道の炎症症状を伴えば呼吸器疾患を疑う根拠となる。呼吸器疾患のうち緊急性を要するものとして緊張性気胸や膿胸があるが、いずれも胸部 X 線写真や単純 CT で鑑別可能である。消化器疾患のうち食道疾患に由来する胸痛は、虚血性心疾患に類似するため鑑別が重要である。胃酸の分泌が多くなる食後や胃酸の逆流が起きやすい仰臥位での胸やけ、胸痛があれば、逆流性食道炎などの食道由来の胸痛を疑う。食道痙攣ではニトログリセリン舌下により症状が緩和するため狭心症と間違われやすい。胸部 X 線写真や胸部症状出現時の心電図で心疾患との鑑別が可能である。消化器疾患の中には、消化管の穿孔、急性膵炎、急性胆嚢炎など緊急を要する疾患があり、心血管系に異常がないからといって見落とさないように十分な配慮が必要である (図 1)。

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



## 入院治療か外来治療かの判断

バイタルサインが安定しており心電図で新しい虚血性変化がなく、現在胸痛の訴えない患者は、一般的にリスクが低く帰宅が可能である。ただし症状を起こした原因の同定と、重篤な合併症の可能性について検索が必要である。不安定狭心症であっても、心電図検査時には無症状であり心電図に異常を示さないことがある。問診により急性冠症候群の可能性がある場合には、たとえ外来診察時に症状がなくても、緊急入院のうえ精査加療（保存的治療や冠動脈形成術または冠動脈バイパス術等）をする必要がある。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

心電図の経時的変化は急性心筋梗塞の診断のみならず治療方針の決定に重要である。ただし急性心筋梗塞において典型的な心電図変化を示す症例は約 60%程度であり<sup>3)</sup>、残りの症例は多彩な心電図変化を示す。そのような場合には血清 CK 値や心筋トロポニン T 値、心臓超音波検査など他の検査所見を参考にしながら、心電図や症状の変化を捉えることが重要である<sup>4)</sup>。急性大動脈解離では解離腔の進展や血栓化の経過をみるために胸腹部造影 CT による経過観察が必要である。肺塞栓症では心電図や心臓超音波検査、動脈血液ガスの経過により、右室負荷の程度と抗凝固療法の効果が評価できる。

## 専門医へのコンサルテーション

胸痛を訴える患者に生命の危険が迫っているか否かを判断することがポイントである。バイタルサインが安定していても予後を考えた場合、分単位の治療が必要な疾患がある。特に急性冠症候群、急性大動脈解離、急性肺血栓塞栓症の3つは迅速な治療が必要であり、循環器専門医にコンサルトする必要がある。

## 鑑別のポイント

胸痛を来す疾患のうち、見落とすと死亡や重篤な

合併症が発生する前述の疾患の特徴的な症状の有無を必ず聴取する（表 2）。これに対して症状のわりに重症感が少ないパニック障害（心臓神経症）による心因性胸痛がある。胸痛、動悸、息苦しさなどの症状を伴い、強い不安や恐怖感が引き金となる。急性の胸痛で救急部を受診する約 10%の患者は、パニック障害か心身の障害に起因するといわれている。心因性胸痛を診断する際には、循環器、呼吸器疾患などを除外することが必要である。

## 保険診療上の注意

胸痛は症状名であり病名ではない。救急医療の現場では、急変する病状に対し特定の疾患を疑って検査を進めながら、治療を開始することも必要である。診断が確定した時点で診断名を記載し、治療行為についての症状詳記を添付することが大切である。

## 参考文献

- 1) Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation* 2016; 134: 547-64.
- 2) 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2009 年改訂版). 日本循環器学会ホームページ <http://www.j-circ.or.jp>
- 3) 日本循環器学会. 非 ST 上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2012 年改訂版). 日本循環器学会ホームページ <http://www.j-circ.or.jp>
- 4) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344-e426.
- 5) 日本循環器学会. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版). 日本循環器学会ホームページ <http://www.j-circ.or.jp>

# 腹痛

**要旨** 腹痛は、外来診療で最も遭遇する機会の多い症候の一つであり、その原因となる疾患は、消化器疾患に限らず、循環器疾患、呼吸器疾患、代謝・内分泌疾患、泌尿器疾患、婦人科疾患、機能性疾患、精神疾患、腹壁由来の疾患など多岐にわたる（表1）。このため鑑別診断が多く、その診断は容易ではない。腹痛の診療では、診断が遅れると生命の危機につながる緊急性の高い疾患を見落とさないよう注意深く医療面接及び身体診察を行い原因となる疾患領域を絞り込み、有用な検査を組み合わせる的確に診断する能力が必要である。その際、急性腹症であるかどうか、バイタルサイン、ショック、腹膜刺激症状の有無を判定し、最小限の検査を行い、緊急手術が必要な疾患か否かを判断する。緊急疾患が疑われる場合は、速やかに専門医にコンサルテーションする。特に高齢者では、身体所見や検査所見の異常が顕著にでない場合もあり注意を要する。

**キーワード** 急性腹症、バイタルサイン、腹膜刺激症状

## 腹痛の発生メカニズム

腹痛はその発生メカニズムから内臓痛、体性痛、関連痛に分類される。

内臓痛は管腔臓器の伸展、牽引、攣縮などにより生じる痛みで、差し込むような鈍痛が間欠的に起こる。疼

痛の局在は曖昧で、腎と尿管を除く腹腔内臓器が両側性の神経支配を受けているため、腹部正中に対称性に疼痛を感じる。悪心、嘔吐などの自律神経症状を伴う事がしばしばある。内臓痛は歩行や体位変換で軽快することがある。

体性痛は壁側腹膜の刺激による鋭い痛みで、腹膜炎を第一に考える。内臓痛より強く持続性である。疼痛部位は、病変のある臓器付近に局限し、非対称性である。体動や咳嗽で増強する。

関連痛は脊髄後角から入る内臓知覚神経の刺激が同一レベルの後角を経由する体性知覚神経と干渉を起こす事で、その神経が支配する皮膚領域に生じる表在性の痛みである。関連痛は、病変部位より離れた腹部以外の領域にも生じることがある。胆石発作時の右肩への放散痛や、尿管結石での外陰部痛などが代表的である。しかし実際にはこれらの痛みが重なりあって出現するため、明確に区別することは困難である場合が多い。

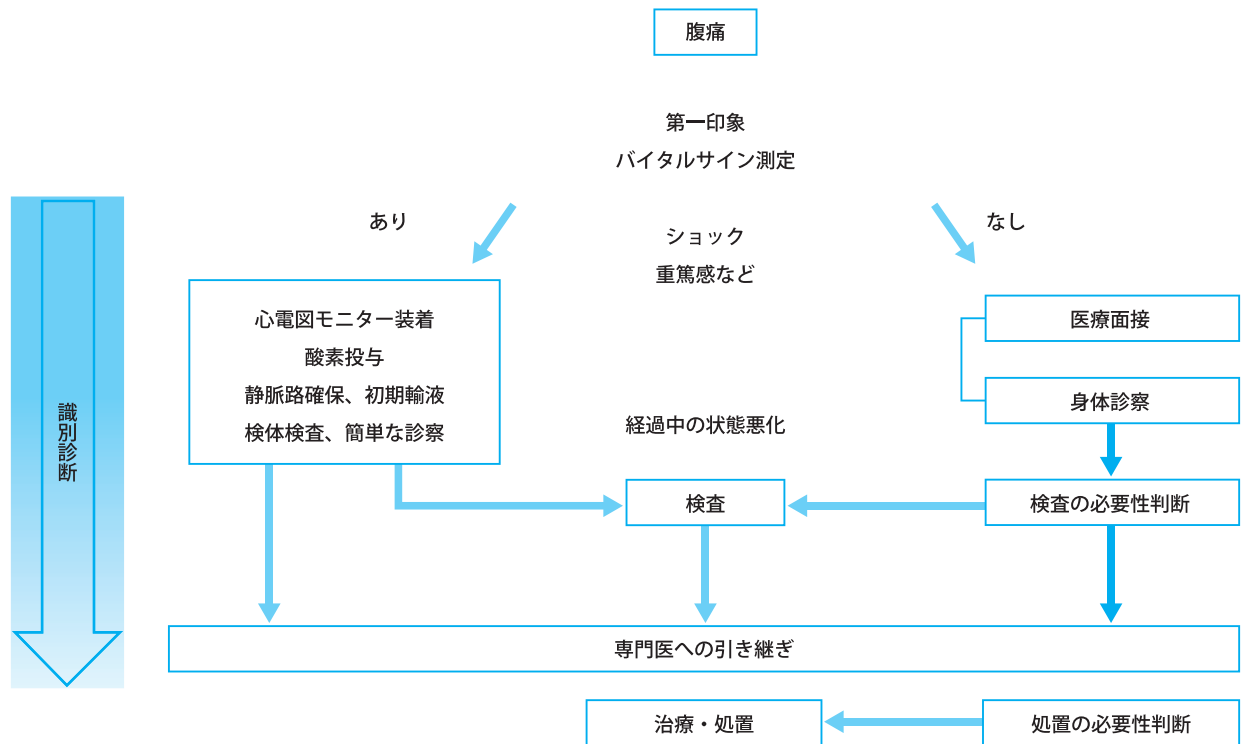
## 腹痛患者診断の進め方

腹痛診断の基本的な進め方を図1に示す。

腹痛は外来や救急診療の中で、最も遭遇することの多い症候のうちの一つであり、その原因となる疾患も急性から慢性、軽症例から緊急入院や緊急手術が必要となる急性腹症のような重症例まで多岐にわたる。急性腹症とは、「発症から1週間以内の急性発症で、手術などの迅速な対応が必要な急性腹部疾患」と定義され<sup>1)</sup>、高次医療機関への搬送の判断を誤ると時に致命的となる病態である。そのため、消化器専門医のみならず一般内科医、救急医にとっても、腹痛を呈する緊急性の高い疾患の鑑別が極めて重要である（表2）。

表1 腹腔外臓器に起因して腹痛を生ずる疾患

| 心血管系疾患         | 血液・膠原病・アレルギー疾患         |
|----------------|------------------------|
| ➢ 急性冠症候群       | ➢ 鎌状赤血球症               |
| ➢ 心筋炎          | ➢ 溶血性貧血                |
| ➢ 心内膜炎・心外膜炎    | ➢ Henoch-Schönlein 紫斑病 |
| ➢ 大動脈解離        | ➢ 急性白血病                |
| ➢ 大動脈瘤破裂       | ➢ リンパ腫                 |
| 呼吸器系疾患         | ➢ 関節リウマチ               |
| ➢ 肺炎           | ➢ 全身性エリテマトーデス          |
| ➢ 胸膜炎          | ➢ 結節性多発動脈炎             |
| ➢ 肺梗塞          | ➢ 皮膚筋炎                 |
| ➢ 気胸           | ➢ 血管性浮腫                |
| ➢ 膿胸           | 感染症                    |
| 神経疾患           | ➢ 帯状疱疹                 |
| ➢ 神経根炎         | ➢ 脊髄炎                  |
| ➢ 腹部てんかん       | ➢ 腸腰筋膿瘍                |
| ➢ 脊髄ろう         | 中毒                     |
| 代謝疾患           | ➢ 急性鉛中毒                |
| ➢ 尿毒症          | ➢ 過敏反応（虫刺症、蛇毒）         |
| ➢ 糖尿病性ケトアシドーシス | その他                    |
| ➢ 急性間欠性ポルフィリン症 | ➢ 血管炎                  |
| ➢ 急性副腎不全       | ➢ 肋骨骨折、肋軟骨炎            |
| ➢ 副甲状腺機能亢進症    | ➢ 腹壁の挫傷、血腫、腫瘍          |
|                | ➢ 麻薬の離脱症状              |
|                | ➢ 精神疾患                 |
|                | ➢ 熱中症                  |



内科救急診療指針2016を引用

図 1 腹痛へのアプローチ

表 2 緊急度からみた主な鑑別疾患

|        | 超緊急疾患                               | 緊急疾患   | 準緊急疾患  | その他疾患                      |
|--------|-------------------------------------|--|--|----------------------------|
| 胸部血管系  | 急性冠症候群<br>大動脈解離 (心タンポナーデ)<br>肺動脈塞栓症 |  |  |                            |
| 腹部消化器系 |                                     | 重症急性膵炎<br>重症急性胆管炎<br>肝癌破裂<br>消化管出血・穿孔<br>絞扼性腸閉塞<br>汎発性腹膜炎<br>S 状結腸捻転<br>中毒性巨大結腸症 | 急性虫垂炎<br>急性胆嚢炎、急性胆管炎<br>急性膵炎<br>憩室炎<br>肝炎<br>ヘルニア嵌頓<br>消化性潰瘍<br>胆石発作 | 急性胃腸炎<br>機能性胃腸症<br>過敏性腸症候群 |
| 腹部血管系  | 大動脈瘤破裂                              | 腸間膜動脈血栓症<br>内臓動脈瘤破裂  |  |                            |
| 泌尿器系   |                                     | 精巣捻転   | 腎盂腎炎<br>尿路結石<br>水腎症<br>尿閉  |                            |
| 婦人科系   |                                     | 異所性妊娠破裂<br>卵巣出血<br>卵巣茎捻転   | 骨盤内炎症疾患  | 子宮内膜症                      |
| その他    |                                     | 糖尿病性ケトアシドーシス<br>副腎クリーゼ   | 急性鉛中毒<br>ポルフィリン症<br>血管神経性浮腫<br>Henoch-Schönlein 紫斑病                  | ヒステリー<br>帯状疱疹              |

#### A. 医療面接のポイント

腹痛患者の症状の聴取では、痛みの程度、部位、性状、起こり方、持続時間、時間経過などが重要である。

- ① 程度：痛みの感じ方には個人差があるため、疼痛の程度を本人がこれまで経験した最強の痛みを 10

として、10 段階で表現してもらおうと評価しやすい<sup>2)</sup>。

- ② 部位：図 2 で示したように、腹痛の部位で、ある程度鑑別診断ができる。  
③ 性状：鈍痛か鋭い痛みか、間欠性か持続性かにより内臓痛か体性痛か（緊急性のある腹膜炎か否か）

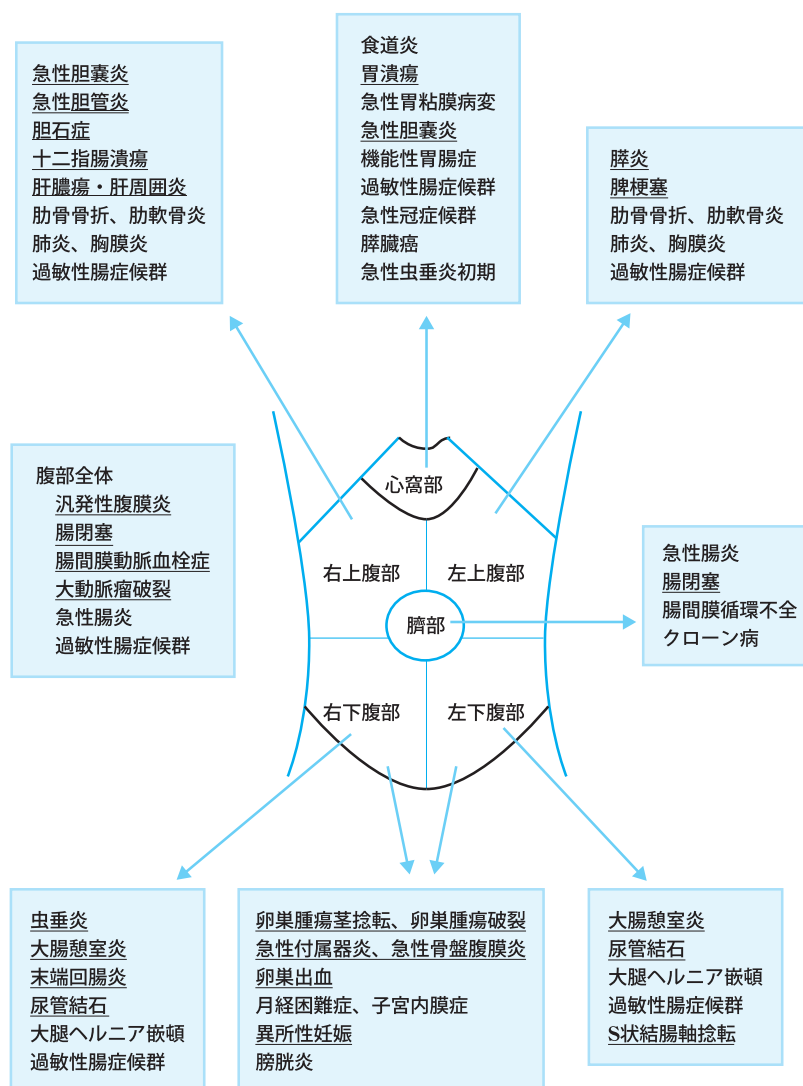


図2 腹痛の部位による鑑別診断(主として内臓痛の特徴が優位な疾患)

下線は急性腹症となりうる疾患 腹部臓器以外の疾患で起きる腹痛の部位

ある程度判断できる。

- ④ 起こり方と持続時間、時間経過：急激に発症し、持続して経時的に増強する腹痛は、外科的介入が必要な急性腹症であることが多い。

腹痛が出現してより短時間で受診した患者は、急性腹症を疑う。消化管穿孔であれば、発症後10～20分で腹痛は最強レベルに達する。急性胆嚢炎、胆管炎では、腹痛が最強になるまでに2～3時間かかり持続する。過去に同様のやや軽い痛みの発作を経験している場合も多い。膵炎の疼痛は通常数日以上持続し、典型例では座位で軽減し、臥位で悪化する。小腸または大腸の炎症あるいは閉塞に起因する痛みは、数分あるいは数十分に強い痛みが間欠的に起こる。間欠的ではあるが冷汗を伴うけいれん性の激痛を疝痛といい、典型的なものは尿管結石でみられる。尿管結石の疝痛持続時間は20～60分である。

3ヵ月以上前から続く慢性内臓痛で、軽快と増悪を繰り返す場合は、機能性ディスペプシアや過敏性腸症候群のような機能性消化管障害が疑われる。

増悪因子、緩和因子、随伴症状について聴くことも重要である。食事中あるいは食直後に腹痛が出現する場合は、摂食による腸管神経叢の刺激で消化管蠕動運動が亢進し、疼痛を惹き起こすものであり、過敏性腸症候群、腸管の狭窄などが疑われる。血管炎や動脈狭窄などによる慢性腸間膜循環不全でも食後1時間以内に臍周囲の疼痛が出現する(腹部アンギーナ)。胆嚢炎や慢性膵炎では食後1～2時間に腹痛が出現する。消化性潰瘍、特に十二指腸潰瘍では空腹時に腹痛が出現し、摂食により腹痛が軽快することも多い。消化管の閉塞では嘔吐により一時的に腹痛が軽減する。便秘による下部消化管の不完全閉塞による腹痛は排便や放屁により軽減する。大量飲酒後に心窩部～背部鈍痛が出現する場合は膵炎が疑わ



表 3 鑑別に有用な検査と検査により得られる情報

|  |  |
|--|--|
| <p>➤ ベッドサイドの検査</p> <p>血液検査：末梢血（血液像）、生化学（CRP、電解質、肝胆酵素、腎機能、心筋逸脱酵素、血糖、肝炎ウイルスマーカー）、動脈血ガス、凝固機能、血液培養</p> <p>尿検査：定性、沈渣、妊娠反応、ボルフィリン</p> <p>便検査：出血、細菌培養</p> <p>腹腔穿刺：血性腹水、滲出性腹水、漏出性腹水、乳糜腹水</p> <p>経鼻胃管：胃液貯留、出血</p> <p>心電図：心筋虚血・梗塞</p>    |  |
| <p>➤ 画像</p> <p>単純X線：腸閉塞（腹部立位・仰臥位）、消化管穿孔（胸部正面立位または左側臥位腹部）</p> <p>US：胆石症、胆嚢炎、膵炎、虫垂炎、水腎症、婦人科疾患、腹水</p> <p>CT：大動脈瘤、動脈解離、腸間膜循環不全、臓器損傷、膵炎、虫垂炎、消化管壁肥厚所見、穿孔、腸閉塞、婦人科疾患、腹膜炎（血管系、臓器虚血、急性膵炎の重症度判定には造影が必要）</p> <p>MRI(MRCP)：膵・胆道疾患、婦人科疾患</p> |  |
| <p>➤ 内視鏡検査</p> <p>内視鏡：粘膜病変（炎症、潰瘍、出血、腫瘍）、異物（誤飲、寄生虫）、狭窄</p>  |  |

れる。急性膵炎の初期は内臓痛だが、進行すると腹膜炎を呈し持続痛となる<sup>3)</sup>。骨盤腹膜炎では月経、性交を契機に下腹部痛が出現する。

発熱、体重減少、嘔気嘔吐、便秘や下痢など、腹痛以外の随伴症状についても聴取する。急な発熱では感染症を疑い、慢性の腹痛で食欲低下、体重減少を伴えば悪性疾患を疑う。女性では、不正出血の有無や妊娠の可能性、最終月経なども確認する。また、以前に同様の症状があったか否か、基礎疾患（高血圧、脂質代謝異常、糖尿病など）、既往歴（手術歴）、家族歴、内服薬、薬剤アレルギー、喫煙歴、飲酒歴の聴取は必須である。

## B. 身体所見

まずは重症度を把握するために外観とバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温、意識レベル）を確認し、ついで視診、聴診、打診、触診とすすめる。

脈拍数／収縮期血圧＞1、苦悶様顔貌、蒼白、チアノーゼ、冷汗、意識混濁などを認めれば、ショックを疑い、速やかに気道・換気確保（酸素投与）、静脈路確保をし、ショックに対する初期治療を開始すると並行して、心電図や超音波など最小限の検査で速やかに専門施設への転送を判断する。

### 1. 視診

皮下出血、発疹、膨隆、手術痕の有無などを確認する。皮下出血は動脈瘤破裂や重症急性膵炎などによる腹腔内や後腹膜の出血などを疑い、疼痛部位と一致する帯状の水疱は帯状発疹を、膨隆があれば腹水、腸管ガス、腫瘍、実質臓器の腫大、ヘルニア、尿閉などを疑う。

### 2. 聴診

腸雑音と血管雑音を聴診する。異常な腸雑音（亢進、減弱または消失）は腸閉塞を疑う（感度 63～93%、特異度 43～88%）<sup>4)</sup>。血管雑音は、腎動脈狭窄が存在する場合によく聴取される。その他、肝臓癌や肝硬変では心

窩部～右上腹部、膵体部癌では左上腹部で血管雑音が聴取されることがある<sup>4)</sup>。聴診は、その他の身体診察に比べて得られる情報が少ない。

## 3. 打診

肝、脾臓などの臓器腫大や腹水の有無、腸内ガスの分布を推定する。体位変換による濁音界の移動がみられた場合は腹水の可能性がある。

## 4. 触診

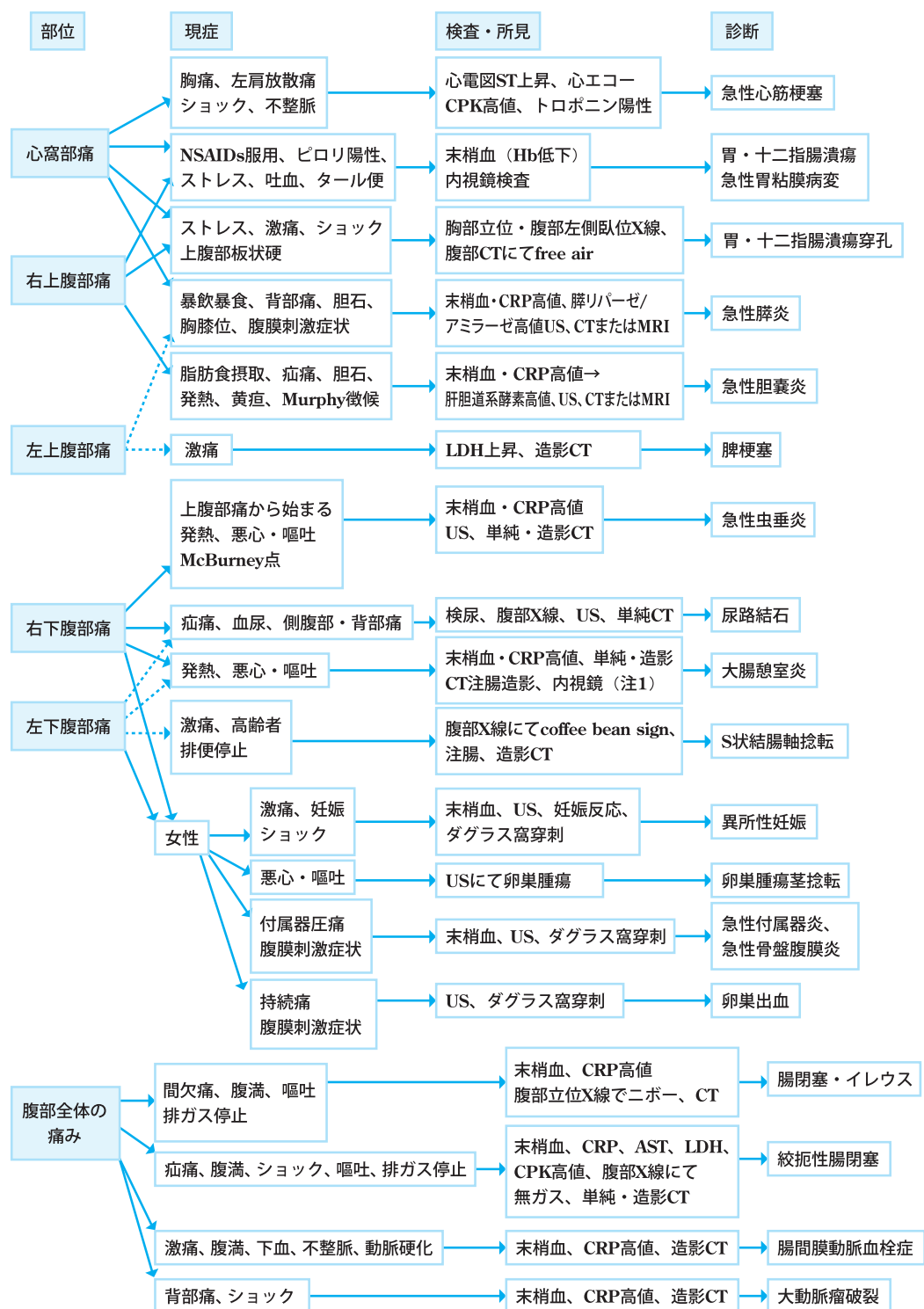
疼痛部位から離れた部位から、浅い触診、深い触診の順に行う。浅い触診では筋性防御と筋強直をみる。筋強直がみられなければ、深い触診を行い、腫瘍の有無や圧痛の部位を調べる。体性痛では疼痛部付近の臓器に原因があるので、圧痛の部位によって鑑別疾患を絞り込むことができる（図 2）。腹膜炎が存在する場合には、深い触診は患者に苦痛を与える上、腹壁の緊張を招き、その後の診察にも影響するので注意する。腹膜刺激症状がはっきりしない場合は、反跳痛の有無を調べる。反跳痛は圧迫した手を急に離した時に生じる疼痛である。下血や直腸・肛門疾患、前立腺疾患が疑われる場合は、直腸診を行う。

## C. 鑑別診断のための基本検査

医療面接、身体所見から、疾患領域を絞り込み、必要な検査を組み合わせて、できるだけ迅速に診断する。

表 2 に鑑別に有用な検査とそれにより得られる情報を挙げた。腹痛の診断では、緊急処置を要する急性腹症を見逃さないことは勿論のこと、急性心筋梗塞（下壁）などのように緊急性のある腹部臓器以外の原因も考慮しなければならない。

腰部叩打痛があり（CVA tenderness 陽性）、尿沈渣に赤血球が多数認められれば、尿管結石を疑い、腹部超音波検査（US）や CT で確認する。経鼻胃管を挿入すると、上部消化管出血の診断が可能である。鮮紅色の血



（注1：注腸や内視鏡検査は、炎症反応高値の時はかえって悪化させるため行わない。）

図3 緊急処置、入院加療が必要となる腹痛鑑別診断のフローチャート

液が吸引される場合は上部内視鏡検査を緊急で行う。

明らかな腹水があれば、試験穿刺を行うことは重要である。血性腹水であれば、緊急手術が必要である可能性が高い。中高年以上の心窩部、上腹部痛で、確定診断がつかなければ心筋梗塞にも留意することが必要であり、必ず心電図検査を行う。心臓超音波検査、生化学的

学的心筋マーカー迅速測定（トロポニン、心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP））も有用である。

単純X線検査は消化管穿孔、腸閉塞、尿路結石、異物が疑われる時に有用であるが、感度、特異度ともCTの方が優れている<sup>1)</sup>。腸閉塞では腹部立位単純X線上ニボー（鏡面形成像）が認められるのは50～60%で、消化

管内液体貯留が増加した重症例では反対にニボーは消失し、無ガスイレウスの像を呈する。腸閉塞を疑わせる症状があるにも拘わらず、X線でニボーがみられないときは、CTを行う。

USは非侵襲的であり、ベッドサイドで施行可能で、胆石胆嚢炎や虫垂炎、泌尿器・婦人科疾患の診断に有用である。CTはすべての急性腹症に適応となり得るが、USなどの先行検査で診断が明らかになった場合は省略できる<sup>1)</sup>。但し、被ばくがあるため、妊婦や乳幼児には極力避けられなければならない。CTは動脈解離、動脈瘤の診断には極めて有用であり、虫垂炎の正診率も90～98%で、USの正診率83～98%に匹敵する<sup>5)</sup>。

### 入院治療か外来治療かの判断

バイタルに異常がある場合、腹膜刺激徴候がある場合は緊急入院が必要である。急性腹症の場合、来院時に血液異常が顕著でなくバイタルサインが正常でも、経時的に増悪する事があるため、圧痛・自発痛が強い時、視診で重篤感などがあれば、入院治療を選択し、慎重に経過観察をする。嘔吐・下痢を伴い経口摂取困難で脱水が危惧される場合も入院の適応である。

高齢者、糖尿病患者、ステロイド長期服用者、免疫不全の患者では症状がマスクされる場合があり注意を要する。白血球増多や発熱や腹部症状が顕著でなくても白血球の顕著な左方移動があれば、積極的に画像検査を行う。

### 腹痛の確定診断、経過観察に必要な標準的検査

図3に腹痛部位別に検査から確定診断に至る過程のフローチャートを示した。理学的所見に加え基本検査には、血液生化学検査・検尿・検便・腹部X線検査があり、確定診断に必要な検査として、US、CT、MRI、上部下部消化管内視鏡検査、心電図検査等が挙げられる。その他、膵・胆道系疾患であればMRCP(magnetic resonance cholangio-pancreatography；磁気共鳴胆管膵管造影)や超音波内視鏡がある。急性の腹痛ですぐに確定診断に至らない場合は注意深く経過観察することになる

が、経過観察では、自覚症状と腹部診察所見(圧痛など)、バイタルサインや血液生化学検査、腹部X線検査、US、CT所見の推移から改善傾向か増悪傾向かを判断し、病状を評価することが重要である。絞扼性腸閉塞など急性腹症を疑う場合は時間単位で血液検査やCTを施行することも躊躇してはいけない。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

急性腹症すなわち腹膜刺激症状がある場合や、急性虫垂炎、腸閉塞など外科的疾患が疑われる場合は、早急に外科医にコンサルトする必要がある。最初は軽症と思われても経時的に増悪し、手術の適応となる場合もある。胆石胆嚢炎、胆管炎が疑われる場合にはインターベンションのできる専門医に依頼する。

腹部臓器以外で、心筋梗塞、大動脈解離などが疑われる場合には、速やかで適切な処置を施さなければ死に至る場合もあり、循環器医へのコンサルトが必要となる。

妊婦の場合は、腹部臓器が増大した子宮により偏位しており、診察が困難である上、診断の遅れが胎児の生命を脅かす場合も多く、必ず産婦人科医にコンサルトする。

### 参考文献

- 1) 急性腹症診療ガイドライン出版委員会 編. 急性腹症診療ガイドライン 2015. 医学書院, 2015
- 2) 特集 ERで遭遇する“痛み”の鑑別と対応法. 救急医学 2014; 38: 287-92.
- 3) 千葉俊美, 他: 消化器疾患の主要症候と鑑別診断 腹痛. 日内会誌 2012; 141(特別2): 42-45
- 4) Steven McGee, 訳者 柴田寿彦, 長田芳幸. マクギーの身体診断学 改訂第2版/原著第3版, 診断と治療社, 2014
- 5) Balthazar EJ, et al. Acute appendicitis: CT and ultrasound correlation in the on hundred patients. Radiology 1994; 190: 31.

# 腰痛・背痛

**要 旨** 腰痛・背痛患者では、まず腹腔内・胸腔内臓器の疾患を除外する必要がある。また、内臓疾患が除外され筋骨格系の疾患が原因と考えられるとき、緊急の対処や特異的治療が必要な疾患を除外する。このような疾患として、脊椎への癌転移、感染性脊椎炎、骨折、馬尾症候群などが挙げられる。緊急の対処や特異的治療が必要な筋骨格系疾患を示唆する症状・徴候が“警戒症候”として知られている。“警戒症候”は、50歳以上、発熱、体重減少、癌の既往歴、安静でも軽快しない腰痛、夜間の腰痛、1ヵ月以上続く痛み、進行性あるいは顕著な神経学的異常、膀胱直腸障害(尿閉)、サドル型感覚脱失、などである。こうした所見があった場合、一般的な血液検査、脊椎単純X線を実施する。また、確定診断にMRI検査が有用である。警戒症候がない場合、最初は検査をせず保存的治療で経過を観察することがある。

**キーワード** 腰痛、背痛、警戒症候、癌転移、MRI

## 腰痛・背痛

急性腰痛を来す疾患として腹腔内臓器に由来するものと、筋骨格系に由来するものがある(表1)。筋骨格系の疾患は、非特異的な腰痛、坐骨神経痛や脊柱管狭窄症によるもの、特異的な原因疾患によるもの、の3つに大別しうる<sup>1)</sup>。非特異的な腰痛とは、後2者以外の腰痛であり、緊急の対処や特異的治療が必要な疾患は含まれていない。速やかな対処、特異的治療が必要な腰痛を生じる疾患には、癌転移や感染性脊椎炎、巨大正中ヘルニアによる馬尾症候群、骨折がある。これらの疾患を示唆する症状・徴候が“red flag”(警戒症候)として知られており、まず病歴聴取や診察を行うことが必要である。そしてこのような症候がない急性腰痛では、90%が4週間以内に保存的治療で軽快するので、診断のための検査を控えることも勧められている<sup>2)</sup>。米国ガイドラインでも、症状・徴候に基づいて危険な疾患を除外するアプローチが提唱されている<sup>1)3)</sup>。

背痛とは、ここでは頸部よりは下で腰部より上の部分の痛みとする。腰痛とは異なり、背痛を訴えて受診した患者での原因疾患の分布や、疾患との関連を示唆する症状・徴候などについての定量的検討はされていない。ただし、腰痛でのアプローチを利用できるであろう。背痛の原因として最初に除外すべきは、胸腔内臓器(心臓・大血管、呼吸器)の疾患や腹腔内臓器(消化器)、後腹膜臓器の疾患である。このような疾患を除外した後、脊椎・肋骨、傍脊柱筋などの筋骨格系の疾患を考慮する。

## 医療面接のポイント

問診において、痛みの一般的な特徴として、発症の様子、性質、程度、誘因・悪化要因、随伴症状、全身症状を、さらに、既往歴、職業歴などを聴いておく。そして腰痛では、まず腹腔内臓器、後腹膜臓器の疾患に注意しながら病歴を聴取する。例えば、痔、腎疾患、婦人科、大動脈疾患などの可能性を検討する。骨盤腹膜

表1 腰痛・背痛を来す疾患

### 内臓疾患

消化器疾患(膵炎、膵癌、胆嚢炎、胃・十二指腸潰瘍など)  
腎疾患(腎結石、腎盂腎炎など)  
骨盤疾患(前立腺炎、骨盤腹膜炎、子宮内膜症など)  
大血管疾患(腹部大動脈瘤)  
心血管疾患(胸部大動脈瘤、急性心筋梗塞、狭心症など)  
呼吸器疾患(胸膜炎、肺癌、肋骨骨折や肋骨への癌転移など)  
带状疱疹

### 筋骨格系疾患

非特異的腰痛  
椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症  
特異的な原因によるもの(癌転移、多発性骨髄腫、感染性脊椎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症に伴う圧迫骨折、外傷後骨折、脊椎すべり症など)



表 2 腰痛患者が重篤な疾患をもつ可能性を高める“red flag”（警戒症候）<sup>5)</sup>

最近の重篤な外傷、あるいは 50 歳以上で軽度の外傷  
説明できない体重減少  
説明できない発熱  
免疫抑制  
癌の既往  
不法な薬物の静脈内使用  
副腎皮質ステロイドの長期使用、骨粗鬆症  
年齢 70 歳超  
進行性や顕著な神経学的所見  
6 週間以上の持続

炎、子宮内膜症などで子宮仙骨靱帯に病変が及ぶと仙骨部の痛みを呈することがある。腹腔内臓器由来の腰痛では、安静でも痛み、姿勢や体の動きによる増悪がない。

このような疾患が除外されれば筋骨格系が原因の腰痛と考えられる。この場合に速やかな対処や特異的治療が必要となる疾患として、癌転移や感染性脊椎炎あるいは骨折がある。このような疾患を示唆する警戒症候は、50 歳以上、発熱、体重減少、癌の既往歴、安静でも軽快しない腰痛、夜間の腰痛、1 ヶ月以上続く痛みである<sup>4)</sup>。外傷後の突然の発症があれば骨折が疑われるが、明らかな外傷の病歴があるのは 30% とされる。米国放射線学会の挙げる 10 個の“red flag”を表 2 に示す<sup>5)</sup>。

痛みが臀部から大腿・下腿の外側や背側など神経分布に沿う場合、坐骨神経痛の可能性がある。このような時の警戒症候は、膀胱直腸障害（特に尿閉）、サドル型感覚脱出、両側下肢の症状である。このような症状があれば巨大正中ヘルニアによる馬尾症候群を疑い、緊急の対処が必要となる。後遺症を防ぐために緊急の手術が必要となりうる。

背痛でも、まず胸腔内臓器の疾患を除外する。心・大血管、肺、胸膜などの疾患に注意する。また、胸腔内臓器の疾患の放散痛として背痛を来すことがあり、胆嚢疾患で右上背部に放散痛を来すことがある。腰痛での警戒症候は、ここでも有用であると考えられる。また、膵癌の初発症状として腰背部痛がある。

## 身体診察のポイント

内臓疾患を除外するための診察は必要である。このためバイタルサインをはじめとして、腰痛であっても腹部の診察が必要となる。背痛では胸部診察が必要だが、関連痛の可能性があり腹部の診察が必要な場合がある。腰部、背部の診察として、脊柱肋骨角の叩打痛、脊柱棘突起の叩打痛を確認する。筋骨格系由来の痛みでは脊柱の前屈や側屈の制限があるので、可動域を確認する。

また、下肢の症状を伴う場合、下肢の神経学的診察を行う。腰部椎間板ヘルニアの大半が L5、S1 の神経根を障害するので、この神経の徴候に注意する。特に触覚、痛覚、足関節背屈の筋力（L5）や第 1 足趾背屈の筋力（L5）、アキレス腱反射（S1）を確認する。アキレス腱反射は高齢者では高率に減弱しているので、片側性の減弱に注意する。下肢伸展挙上試験は患者の自覚症状と同様の痛みが下肢の 60 度以下の挙上で再現された場合に陽性とされる。この試験は腰部椎間板ヘルニアでの感度が高い。神経学的所見でも進行性のものや顕著なもの、例えば 2 レベル以上の運動神経障害、膀胱直腸障害などには注意が必要である。

背痛で下肢の症状がある場合には、脊髓横断症状の可能性がないか注意する。

病歴・身体診察の所見と疾患との関連は定量的に検討されており、表 3 に概要を記した。

## 診断のすすめかた

### A. 基本的検査

腰痛、背痛とも、内臓疾患が疑われればそれに応じた検査を行う。警戒症候がない場合は特に検査をせず、4～6 週の経過観察も可能である<sup>1)2)6)</sup>。警戒症候がない場合に、直ぐに単純 X 線、MRI、CT などの画像検査を実施した群と実施しなかった群でその後の予後を比較した RCT やメタ分析<sup>7)</sup>が報告されている。このような患者では、直ぐに画像検査を実施しても、痛みや機能状態、心理的尺度に違いがないことが示されている<sup>7)</sup>。

表 3 脊椎疾患と関連のある病歴・診察所見の検査特性（文献 2 より）

| 疾 患               | 病歴・診察                               | 感 度    | 特異度  |
|-------------------|-------------------------------------|--------|------|
| 癌転移               | 50 歳以上                              | 0.77   | 0.71 |
|                   | 癌の既往                                | 0.31   | 0.98 |
|                   | 体重減少                                | 0.15   | 0.94 |
|                   | 1 ヶ月の治療に無反応                         | 0.31   | 0.90 |
|                   | 安静でも改善しない                           | > 0.90 | 0.46 |
|                   | 1 ヶ月以上の症状の持続                        | 0.50   | 0.81 |
|                   | 50 歳以上、癌の既往、体重減少、保存的治療に反応、のどれか一つがある | 1.00   | 0.60 |
| 感染性脊椎炎<br>椎間板ヘルニア | 脊椎の圧痛                               | 0.86   | 0.60 |
|                   | 坐骨神経痛                               | 0.95   | 0.88 |
|                   | 下肢伸展挙上試験                            | 0.80   | 0.40 |

警戒症候がある場合や保存的治療に反応しない場合は、赤沈、CRP、末梢血、生化学スクリーニング検査、脊椎単純X線、など一般的な検査は有用である。また多発性骨髄腫や前立腺癌が疑われる時の臨床検査として、免疫電気泳動、PSAをそれぞれ考慮する。単純X線の癌転移に対する感度は0.6、特異度は0.95以上、感染性脊椎炎に対する感度は0.82、特異度は0.57と報告されており、感度はかならずしも十分ではない<sup>2)</sup>。

## B. 確定診断のすすめかた

警戒症候がある場合、進行性あるいは顕著な神経学的異常所見がある場合、血液検査や脊椎単純X線で異常がある場合などでは、脊椎のCT、MRIが撮影される。特にMRIは癌転移に対して感度0.83～0.93、特異度0.90～0.97、感染性脊椎炎に対しては感度0.96、特異度0.92と良好である<sup>2)</sup>。ただしMRIでは腰痛のない患者の約50%でも椎間板の変化が認められる<sup>8)</sup>。このためMRIによる椎間板ヘルニアの診断は臨床的な徴候と合わせて行われるべきである。末梢神経系の機能の確認には筋電図検査も有用である<sup>9)</sup>。

腰痛、背痛患者での診断の流れを図1に示した。

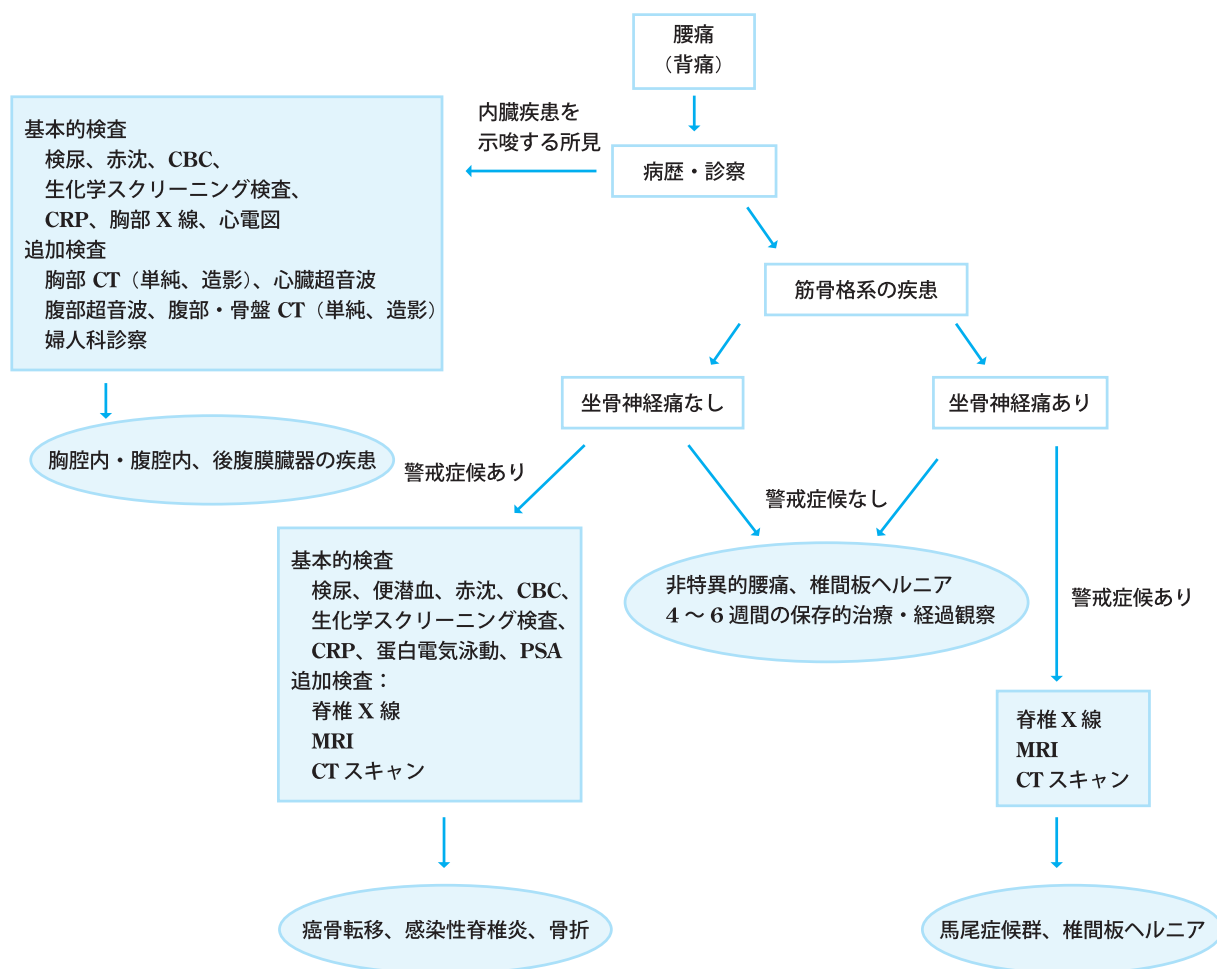


図1 腰痛・背痛の診断の流れ

## 入院か外来かの判断

症状の強さ、重要疾患の可能性、緊急に施行すべき検査の必要性などに応じて入院を考慮する。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

原因疾患の可能性に応じて専門医へのコンサルトを考慮する。胸腔内・腹腔内臓器あるいは後腹膜臓器の疾患が疑われる場合、原因疾患鑑別の必要に応じ呼吸器科、消化器科、泌尿器科、婦人科など専門医へコンサルトする。

筋骨格系の疾患が疑われる場合で、痛みの強い時、警戒症候のある場合は整形外科医、神経内科医などへのコンサルトを考慮する。

## 経過観察に必要な検査

原因疾患により異なる。

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

## 参考文献

- 1) Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
- 2) Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137: 586–97.
- 3) American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). AAOS clinical guideline on low back pain/sciatica (acute) (phases I and II) Rosemon (t. IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2002.
- 4) Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J GenIntern Med* 1988; 3: 230–8.
- 5) Davis PC, Wippold FJ 2nd, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 401–7.
- 6) Wheeler SG, Wipf JE, Staiger TO, et al. Approach to the diagnosis and evaluation of low back pain in adults. *UpToDate* 17.1.
- 7) Chou R, Fu R, Carrino JA, et al. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 463–72.
- 8) Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. Ross JS Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 33: 69–73.
- 9) Engstrom JW. Back and neck pain. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill; 2005. p94–104.

# 関 節 痛

**要 旨** 関節痛で発症する疾患は数多いが、関節リウマチ (RA) は多発性炎症性慢性関節炎で、熱感と滑膜増殖を伴う腫脹を触知する。検査では白血球数や CRP 値増加、赤沈亢進を認め、RF や抗 CCP 抗体が陽性となる。全身性エリテマトーデス (SLE) では腫脹は少ない多発関節痛とともに、皮膚や臓器症状を伴い、抗核抗体が陽性となることが多い。2010 年改訂 RA 分類基準では、圧痛・腫脹関節の部位と数や、RF、抗 CCP 抗体などがスコア化され、早期 RA にも対応している。X 線での関節評価は Stage 分類には重要であるが、早期診断には関節エコーや MRI が有用である。

RA の治療は、メトトレキサートを中心に、難治例には生物学的製剤や低分子経口薬を使用するが、活動性評価と関節予後予測を行い最適な方法を選択する。正確な活動性評価と目標を定めた綿密な治療 (Treat to Target; T2T) により「臨床的寛解」を維持し、関節破壊の進行を抑制する「構造的寛解」が重要である<sup>1)</sup>。治療の目標は機能障害を起こさせない「機能的寛解」であり、関節痛を訴える患者の中から RA を早期に拾い上げ診断することは必須である。

**キーワード** 関節痛、関節炎、関節リウマチ、自己抗体、抗 CCP 抗体、関節エコー検査

## 疑うべき臨床症状

関節痛は RA を始めほとんどのリウマチ性疾患の主症状であり、初発症状となる。関節痛は炎症性と非炎症性に分類され、前者は腫脹と熱感や発赤を伴い、自発痛があり運動で増悪する。変形性関節症など非炎症性の場合、労作開始時には痛むが、安静にて軽快し、腫脹 (関節水腫) を伴うこともあるが、熱感や発赤は少ない。RA では、滑膜増殖を伴う関節腫脹 (滑膜炎) を来し、朝のこわばりも長時間 (60 分以上) 続くが、非炎症性では数分以内に消失する。脊椎関節炎や仙腸関節炎では、頸部痛や腰痛が主症状となる。

関節痛とともに、筋痛や付着部 (腱や軟部組織) の痛みや腫れを伴うこともある。線維筋痛症では、全身の付着部に圧痛点を認め、リウマチ性多発筋痛症では上腕や大腿部などの筋痛が主訴である。全身症状、皮膚症状、臓器症状などの把握や患者の性別や年齢 (SLE は若い女性に多く、変形性関節症は高齢者に多いなど) も疾患を絞り込む上では、大切な情報である。

## 確定診断に要する検査 (フローチャート)

### A. 関節痛の部位と性状を知る

関節痛は表 1 に示すように、単発性か多発性か、炎症性か非炎症性か、に分類される。関節痛や関節炎の部位も原因疾患によって異なる。RA は手や手指 (特に近位指節間関節 (PIP) や中手指節間関節 (MCP)) などの小関節から多発性対側性に発症することが多いが、単関節で発症する例もあり、高齢発症の RA では肩や首など

の大きい関節の痛みやこわばりを訴える例も多い。

RF や抗 CCP 抗体などが陰性の関節炎 (血清反応陰性関節炎) のうち、しばしば脊椎や仙腸関節に炎症を起こす一群が脊椎関節炎 (Spondyloarthritis: SpA) としてまとめられる。強直性関節炎や反応性関節炎 (Reiter 症候群) がその代表であり、頸部痛や腰痛などを訴え、脊椎や仙腸関節などが障害され関節強直に至る。乾癬性関節炎では遠位指節間関節 (DIP) の炎症が、掌蹠膿疱性関節炎では胸鎖関節の痛みと腫れが特徴的である。変形性関節症は中年以降の女性の膝などに多いが、手指の DIP 関節 (ヘバーデン結節) や時に PIP 関節 (ブシャール結節) を多発性に障害する。RA の診断や活動性把握のためには、関節の圧痛と腫脹の部位と数を正確に把握することが必要であるが、一般診療では困難である。手指や足趾の関節炎の診断には基関節 (MCP や MTP) を側面から挟んで圧迫する squeeze 試験が有用である<sup>2)</sup>。

表 1 関節痛の分類

|      | 単発性                                   | 多発性  |
|------|---------------------------------------|--|
| 非炎症性 | 変形性関節症 (炎)<br>骨壊死<br>骨腫瘍              | 変形性関節症 (炎)<br>線維筋痛症<br>甲状腺機能低下症<br>白血病、血友病<br>アミロイドーシス       |
| 炎症性  | 痛風<br>偽痛風<br>化膿性関節炎<br>ライム病<br>関節リウマチ | 関節リウマチ<br>膠原病<br>脊椎関節炎<br>(乾癬性関節炎や<br>反応性関節炎を含む)<br>ウイルス性関節炎 |



表 2 関節症状鑑別のポイント

|                                 |
|---------------------------------|
| 炎症性か非炎症性か？                      |
| 炎症性⇒安静でも痛む、朝のこわばり (> 60 分)      |
| 非炎症性⇒ starting pain、過重で悪化、安静で軽快 |
| 滑膜炎 (腫脹と熱感) の存在と継続期間            |
| <6週間⇒ウイルス性関節炎、化膿性関節炎、痛風、偽痛風     |
| >6週間⇒RA、全身性リウマチ性疾患、脊椎関節炎        |
| 急性の痛み、誘因の有無、軟部組織腫脹              |
| ⇒化膿性関節炎、痛風、偽痛風、外傷性、骨折           |
| 関節付近の痛みや腰痛                      |
| ⇒脊椎関節炎、リウマチ性多発筋痛症、腱鞘炎           |
| 全身症状、皮膚症状、臓器障害の有無               |

## B. 発症の仕方や誘因を知る (表 2)

発症の仕方も診断に重要で、急性に発症する炎症性関節炎としては溶血性連鎖球菌感染に伴うリウマチ熱が典型であるが、細菌の感染による化膿性関節炎、ウイルス感染 (パルボウイルス B19 や風疹など) に伴う関節炎は、微生物感染が原因であり、診断上もその証明が重要である。痛風や偽痛風などの結晶誘発性関節炎も急性発症し、関節液中に尿酸結晶やピロリン酸 Ca などの結晶が析出することから、診断にはこれらの証明や血清尿酸値の測定が有用である。Crown-dense 症候群は高齢者に頸部痛 (首が痛みで動かせない) で発症する C1/C2 の偽痛風で、CT で石灰化が証明される。Reiter 症候群などの反応性関節炎や、強直性脊椎炎や乾癬性関節炎などの血清反応陰性関節炎では、クラミジアやクレブシエラなどによる尿道炎や腸炎が先行し、亜急性に発症し慢性に経過することが多い。これらの疾患はクラミジアやクレブシエラなどによる尿道炎や腸炎が先行することもあり、HLA-B27 保有者に好発する。

RA は亜急性あるいは慢性に発症する炎症性関節炎の代表である。発症には、HA-DR4 などの遺伝的要因と感染やストレス、あるいは喫煙や歯周病、肥満などの環境因子の関与が示唆されるが、真の原因は不明である。多くの膠原病の関節痛も亜急性に発症し慢性に経過する事が多く、SLE では日光暴露、感染、寒冷、ストレス、出産などが発症の誘因となる。

RA を含む膠原病は全身性系統的疾患であり、発熱や全身倦怠感などの全身症状を伴うことが多く、熱型や体重減少の有無などが、診断の手がかりとなることもある。関節痛患者の多くで発熱や体重減少、全身倦怠感などの全身症状を伴うが、血管炎や成人 Still 病などでは高熱を伴う。SLE における蝶形紅斑やジスコイド疹、皮膚筋炎におけるヘリオトロフ疹など診断に直接結びつくものや、Raynaud 現象や皮下点状出血斑などのように膠原病の存在を示唆するものなど、皮膚症状の把握は疾患の絞り込みに役立つ。さらに肺や腎臓などの臓器障害と

それに伴う臓器症状も、多くの膠原病で伴うことがあり、その把握は鑑別診断に重要である。

## C. 基本的検査で疾患を絞り込む

関節痛を訴える患者には、基本的な検査 (一般検血、検尿、生化学、赤沈、CRP 値など) に、抗核抗体 (間接蛍光抗体法: FANA) とリウマトイド因子 (RF)、蛋白分画や MMP-3 を加え、さらに関節や胸部の X 線検査 / 撮影を行う。そのポイントは、①赤沈で炎症性疾患や自己免疫疾患の存在を疑い、② CRP 値と白血球数で感染症や炎症性かどうかを判断し、③検尿・一般検血・胸部 X 線で臓器障害を把握し、④ RF や FANA で RA や膠原病の存在や大まかな鑑別を行う。⑤  $\gamma$  グロブリンの増加は慢性炎症疾患や自己免疫疾患の存在を示唆する。⑥罹患関節の X 線写真 / 検査も必ず撮り / 実施し、特に RA の初期変化には注意をする。

図 1 に、関節痛患者の臨床検査を用いた鑑別と診断確定方法を図示した。詳細は略するが、RA や血管炎、ベーチェット病など CRP 値や白血球数が増加する疾患 (炎症前面グループ) と、SLE や原発性シェーグレン症候群など CRP 値はほとんど増加せず白血球数も基準範囲内ないし減少するが FANA が陽性となる疾患 (免疫異常グループ) の二つに分けて考える<sup>3)</sup>。RF と FANA は膠原病のスクリーニングに最も重要な検査である。RF は他の膠原病、慢性肝炎や肝硬変などの肝疾患、あるいは高齢者でもしばしば陽性となる。

FANA は活動期の SLE 患者では 98% で陽性となることから、その陰性は SLE の可能性をほぼ否定出来る。混合性結合組織病、シェーグレン症候群、強皮症での陽性率も高く抗体価も高い。RA でも 30 ~ 50% で陽性となり、健常人でもかなりの率 (女性では 20% 以上) で陽性となるが抗体価は低い。FANA は膠原病などのスクリーニングには 40 倍を用い、160 倍以上のときには染色型を考慮して疾患特異的抗核抗体の存在を疑うが、現在検討中の新 SLE 分類基準では 80 倍以上陽性がエントリー条件となる見込みである<sup>4)</sup>。

## D. 特異度の高い検査で診断を確定する

臨床所見や基本的検査で疾患が絞られれば、診断確定のために特異度の高い検査を併用する (図 1)。抗 CCP 抗体は、RA における陽性率 (感度) は 70 ~ 80% 程度であるが、特異度は 95% 以上と高く、他の膠原病や慢性炎症性疾患ではほとんど陽性とならない。2010 年改訂 ACR/EULAR による RA の新分類基準では、少なくとも一つ以上の関節腫脹を有し、画像診断で典型的な骨びらんを認めれば直ちに診断されるが、認めない症例は基準表に当てはめ分類する<sup>5)</sup>。10 点満点中 6 点以上で RA 確定と分類するが、腫脹や圧痛関節の部位や数は 5 点の重みがあり、RF や抗 CCP 抗体が高力価陽性の場合には 3 点が加算されることから、これらの抗体価測定の意義が

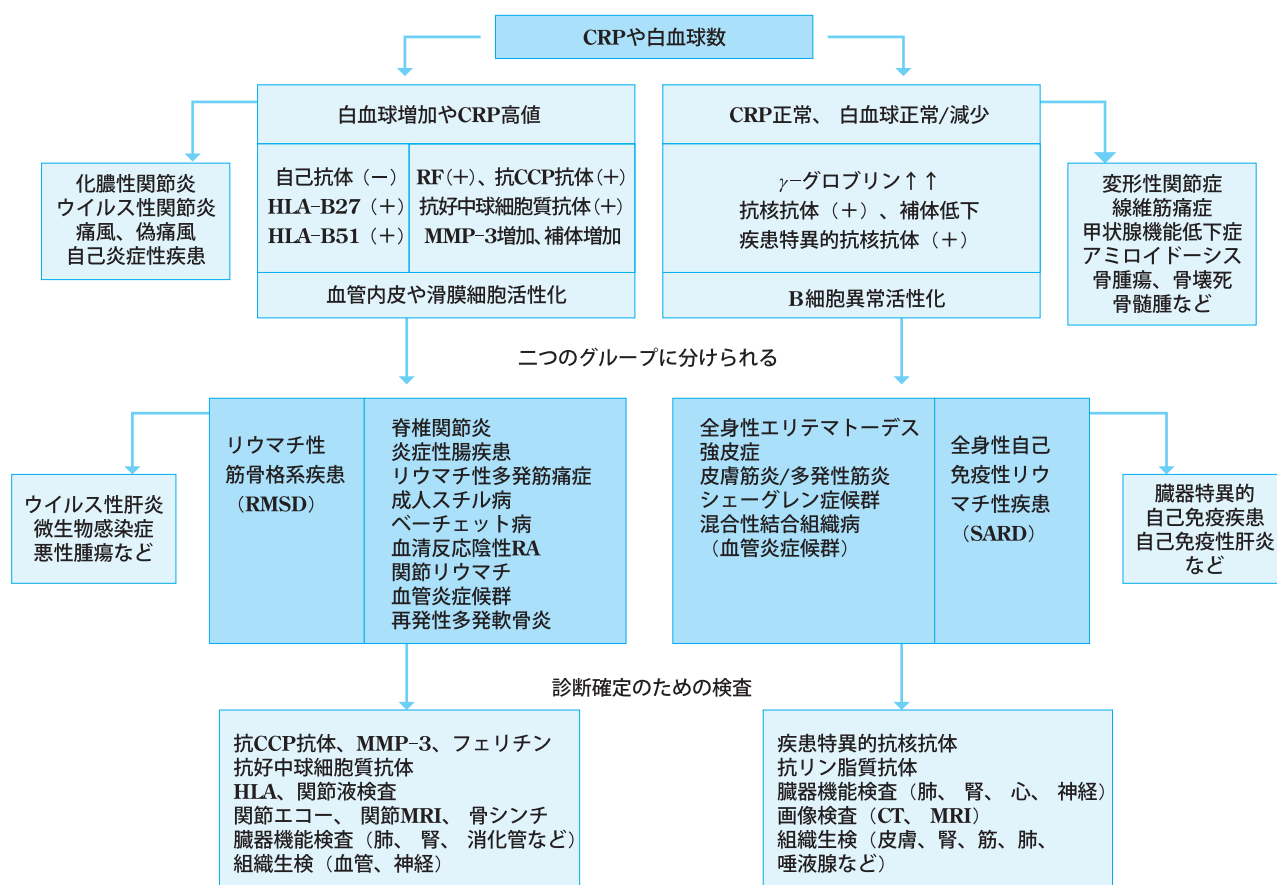


図1 関節痛患者の臨床検査を用いた鑑別と診断確定方法

表3 RAへの進行を疑わせる関節痛  
(ヨーロッパリウマチ学会による定義<sup>7)</sup>)

| 病歴聴取                |
|---------------------|
| 関節症状が最近発症 (1 年未満)   |
| 関節痛が MCP 関節にある      |
| 朝のこわばりが 60 分以上      |
| 症状は早朝に最も強い          |
| 一親等の家族に RA がいる      |
| 理学的所見               |
| 握りしめが困難             |
| MCP関節のsqueezeテストが陽性 |

上記7項目中、3項目あれば感度90.2%で特異度74.4%、4項目満たせば感度70.5%で特異度93.6%

大きい。

近年は RA の早期診断の重要性が言われ、関節液検査とともに関節エコーや MRI などの画像検査が用いられる。特に RF や抗 CCP 抗体が陰性の場合、関節エコーは活動性滑膜炎の存在の証明は診断に役立つ。さらに関節エコーは診断のみならず、活動性評価や予後予測にも有用であり、ベッドサイドの検査となりつつある<sup>6)</sup>。また臨床的に関節炎を認めない関節痛患者が RA に移行するリスク因子として、表3のように5項目の病歴と2項目の理学的所見から RA に移行するリスクが推定できる<sup>7)</sup>。これらを参考に種々の検査をうまく組み合わせ、

検査前確率を格段に高めた上で特異性の高い検査を行い診断を確定することが重要である。

## 入院治療か外来治療かの判断

急性化膿性や外傷性の関節炎など一部を除いて、関節痛のみで入院治療となることは少ない。RA でも血管炎合併例 (悪性関節リウマチ) や生物学的製剤の導入は入院で行う場合もある。血管炎や SLE などの膠原病が関節痛で発症することも多く、重症臓器病変が合併した場合、入院治療が必要となる。

## 疾患によって特徴的な検査

自己抗体のうち疾患特異性が高いものは、マーカー抗体 (疾患標識抗体) と呼ばれる。感度と特異度がともに 100% の検査が理想的なマーカー抗体であるが、そのような検査は存在しないので、各検査について感度と特異度を知っておくことが重要である。SLE に対して FANA は感度が高く、陰性のとき疾患を否定しやすい (陰性尤度比が 0.1 以下)。一方、抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体の SLE での陽性率はさほど高くないが他の疾患での陽性率が低く、陽性のときその診断を支持する (陽性尤度比

が 10 以上)<sup>3)</sup>。

抗リン脂質抗体は、梅毒血清反応偽陽性 (BFP) やループスアンチコアグラント (LA) を保有し、動脈血栓症・習慣性流産・血小板減少症を呈する SLE 患者で発見された自己抗体である。その主たる認識抗原がカルジオリピンなどのリン脂質であることが解明され「抗リン脂質抗体症候群」と呼ばれるが、認識抗原は  $\beta 2$  グリコプロテイン I ( $\beta 2$  GPI) や抗 プロトロンビン抗体などヘテロである。

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は、その染色パターンから細胞質全体を染める c-ANCA (抗 PR-3 抗体) と核の周囲のみを染める p-ANCA (抗 MPO 抗体) に分類される。各々精製抗原を用いた EIA が主流となり、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症) では抗 PR-3 抗体が検出され、抗 MPO 抗体は壊死性半月体形成性腎炎や顕微鏡的多発血管炎などの腎血管炎で陽性となることが多く、疾患活動性や治療効果の判定にも使用される。

強直性脊椎炎や Reiter 症候群などの脊椎関節症は HLA-B27 の保有者に多発し、ベーチェット病は HLA-B51 や A26 の陽性率が高い。欧米人の RA においては HLA-DR4 などの shared epitope (SE) 保有者で抗 CCP 抗体陽性率が高く、進行性であるとされているが、日本人では明らかではない。

## 経過観察

経過観察のポイントは関節痛をもたらした基礎疾患によって異なるが、①活動性を抑制し、②関節や臓器の機能障害を起こさないことである。活動性や治療効果のための検査は evaluative tests と呼ばれ、通常経過を追って測定され、その時間的変化が比較される。その変化が何らかの臨床的变化と関連し、変化を鋭敏に反映するものが望ましい<sup>3)</sup>。表 4 に RA と SLE における診断と経過観察のための検査を示す。

RA においては単に炎症や関節痛を抑えるのみではな

く、滑膜炎を抑制し「臨床的寛解」を維持し、関節破壊の進行を抑制する「構造的寛解」を目指すことが、関節機能を保持する「機能的寛解」ために重要である。活動性の評価には、赤沈や CRP 値などの検査と、臨床所見 (疼痛や腫脹関節数) や患者 VAS を組み合わせた活動性指標 (DAS28 など) が用いられる。DAS28 などの指標を定期的に計測し、それを数値目標に設定して治療を行う (Treat to Target; T2T)。長期間にわたって「臨床的寛解」を維持することが、「構造的寛解」や「機能的寛解」につながる<sup>8)</sup>。X 線や関節エコーなどの画像検査も定期的に行い、関節破壊が止まっている「構造的寛解」を確認する必要がある。

RA 患者の治療方針の決定には活動性の評価とともに、関節病変の進行性を早期に判定することが重要である<sup>3)6)</sup>。抗 CCP 抗体陽性者は陰性者に比べ関節破壊のリスクが高く、新しい関節予後予測のマーカーとしても注目されている。早期 RA 患者の関節 X 線所見の進行が、初回測定時の MMP-3 濃度と関連することが報告され、MMP-3 は活動性のみならず、関節病変の予後予測のマーカーとして期待される。

## 副作用チェック

RA や膠原病の治療には、ステロイドや免疫抑制薬、さらには生物学的製剤など多様な副作用を有する薬剤が用いられる。感染症を始め重篤な副作用が死因となることも多く、その予防と早期発見は重要であり、臨床検査の役割も大きい。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

2 カ所以上の関節の痛みや腫れが長期 (2 週間以上) 持続し、RF や抗 CCP 抗体を検査して分類基準にあてはまれば RA と診断しうるが、確定診断と治療方針の決定をかねて、専門医にコンサルトすることが望ましい。単

表 4 RA および SLE における diagnostic tests と evaluative tests

|                  |        | 関節リウマチ (RA)  | 全身性エリテマトーデス (SLE)  |
|------------------|--------|--|--|
| diagnostic tests | 血液検査   | RF、IgG-RF、CA・RF<br>抗 CCP 抗体、MMP-3<br>CRP、SAA、赤沈<br>(HLA-DR4) | 抗核抗体、免疫グロブリン<br>抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体<br>抗リン脂質抗体<br>補体 (C3, C4, CH50) |
|                  | その他の検査 | 関節 X 線、骨シンチ<br>関節エコーや MRI<br>関節液検査、関節鏡検査                     | 尿検査<br>臓器機能検査<br>腎生検、皮膚生検  |
| evaluative tests | 血液検査   | 赤沈、CRP<br>血清アミロイド A (SAA)<br>RF、IgG-RF、MMP-3                 | 抗 dsDNA 抗体<br>補体 (C3, C4, CH50)<br>IgG 量、免疫複合体量                    |
|                  | その他の検査 | 関節 X 線<br>関節エコー  | 胸部 X 線、各種画像検査<br>尿検査、臓器機能検査  |

発性であっても関節液の貯留や炎症が持続するときには関節液検査も重要であり、リウマチ専門医や整形外科医の判断を仰ぐべきである。膠原病についてはその活動性や、腎や肺などの臓器病変の有無と程度により、治療方針を決定する。尿所見異常があり腎生検による病態把握が必要なときなどにも、専門医に依頼する。

## 保険診療上の注意

RF、IgG-RF、CA・RF（抗ガラクトース欠損 IgG 抗体）、MMP-3、免疫複合体（C1q 法やモノクローナル RF 法）を 3 項目以上併せて実施した場合は、主たるもの 2 つしか算定出来ない。RF と CA・RF を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。抗 CCP 抗体は、関節リウマチを疑った時のみにしか検査出来なかったが、治療薬の選択のために行った場合も算定可能となったが、検査値や詳細を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。抗 CCP 抗体、IgG-RF、CA・RF、MMP-3、免疫複合体のうち 2 項目以上実施した場合、主たるもの 1 つに限り算定する。疾患特異的抗核抗体も、項目数制限を受ける（2 項目は 320 点、3 項目以上は 490 点となる）。その他にも自己抗体検査は、対象疾患や算定における回数や併用の制限を受けることがあるので、注意を要する。

## 参考文献

- 1) 熊谷俊一：関節リウマチの個別化医療（第 10 回特別例会 会長講演）．臨床病理 2015; 63 (10): 1175-81.
- 2) Van den Bosch, et al: The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: cross-sectional cohort study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1886-9.
- 3) 熊谷俊一：内科学会生涯教育講演会 平成 22 年度 A セッション 7. 関節リウマチの早期診断と治療．日本内科学会雑誌 2011; 100 (3): 730-5.
- 4) Tedeschi SK, et al: Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. Arthritis Care Res 2018; 70: 571-81.
- 5) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-81.
- 6) Colebatch AN, et al. EULAR recommendations for use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013; 72: 804-14.
- 7) Van Steenberg HW, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76: 491-6.
- 8) Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. Arthritis Care Res 2012; 64: 640-7.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# 脳血管障害

**要旨** 急性期の脳卒中患者は、片麻痺、意識障害などの神経症状が突然発症し、救急搬送される。初期診療においては、脳卒中かどうか、出血性か虚血性か、虚血性であれば発症 4.5 時間以内の血栓溶解療法や、現在では適切な症例選択を行えば発症後 24 時間にまで適応が拡大された血栓回収療法を適用できるかどうかを念頭におきながら、診察・検査を一刻も早く進める必要がある。緊急血液検査、心電図（12 誘導、モニタ）、胸部 X 線検査を施行しつつ、速やかに頭部 CT を撮影し、出血性疾患（脳出血、くも膜下出血、硬膜下血腫）の有無を判断する。その結果、虚血性疾患が疑われれば、early CT sign の範囲を読影し、血管病変の検索を CTA や超音波検査で迅速に行い、上記の血行再建療法の適応を即断し施行する。緊急 MRI 検査（特に拡散強調画像）は、新規梗塞巣を最も早く確認でき、MRA 検査で閉塞血管や脳動脈瘤、T2\* 画像などで出血性病変も判断できるため、MRI 検査で初期評価を行う施設もわが国では多い。脳梗塞には心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の 3 主要病型があり、各病型により治療方針が異なる。各病型診断のため頸動脈超音波検査、経食道心エコー図検査、長時間心電図、脳血管造影検査などを必要に応じて進めていく。また血液検査では、各種凝固線溶系マーカーが病態把握や治療効果の判定に必要となる。脳卒中急性期に神経症状が悪化すれば、脳浮腫増悪、脳梗塞再発や拡大、血腫拡大などが想定されるため、脳 CT 検査または脳 MRI 検査を必要に応じて再施行する必要がある。

**キーワード** 脳梗塞、脳出血、頭部 CT 検査、頭部 MRI 拡散強調画像検査

## 脳卒中を疑うべき臨床症状

神経症状が突然発症した場合、脳卒中を第一に考える必要がある。脳卒中には虚血性の脳梗塞と、出血性の脳出血、くも膜下出血があり、現在約 7 割は脳梗塞である。神経症状としては片麻痺、意識障害、構音障害、失語、視野障害、頭痛などを初発症状として突発発症することが多い。特に脳梗塞では 50 ～ 60 % が片麻痺を主訴として発症し、共同偏視を伴う場合は、急性期の血行再建療法の良い適応になる内頸動脈系の近位部閉塞による症状である可能性が高く、重要である。脳出血では、頭痛、嘔気を伴い神経症状が出現し、くも膜下出血では激しい頭痛、意識障害で発症することが多い。実際の診療では、発症時間（未発症最終確認時間）を確認した後に、バイタルサインなどの全身状態を把握しつつ、並行して神経学的診察を行う。意識状態、失見当識、言語・発語の異常、共同偏視、眼球運動異常や視野欠損、半側空間無視、顔面神経麻痺を含む片側の運動麻痺、片側の感覚障害、運動失調等について NIH stroke scale (NIHSS) などを用いて迅速に評価する。鑑別疾患としては、てんかん、慢性硬膜下血腫、多発性硬化症、視神経脊髄炎、ウイルス性脳炎、自己免疫性脳炎、膠原病に伴う中枢神経症状（いわゆる NPSLE: neuropsychiatric SLE など）、代謝性脳症、Wernicke 脳症、ミトコンドリア脳筋症、脳腫瘍、脳膿瘍、片麻痺性片頭痛、精神疾患（ヒステリー性片麻痺）、薬物中毒などが挙げられる（表 1）。

## 確定診断に要する検査

前記の鑑別疾患を念頭におきながら、速やかに必要な画像診断（頭部 CT、CT angiography (CTA)、頭部 MRI 検査（拡散強調画像：Diffusion weighted imaging: DWI、Fluid Attenuated Inversion Recovery: FLAIR、MR angiography: MRA、T2\* 強調画像）を行い、診断を進める（図 1）。現在、脳梗塞超急性期の血行再建を 1 分でも早く行うことが予後改善に繋がることが証明され、病

表 1 脳卒中と鑑別を要する疾患

- ・ 脳炎、髄膜炎、脳膿瘍
- ・ 可逆性後頭葉白質脳症、可逆性脳血管攣縮症候群、高血圧脳症
- ・ 代謝性脳症－高血糖、低血糖、肝性脳症、尿毒症、CO<sub>2</sub> ナルコーシス、低酸素血症、電解質異常、内分泌異常（甲状腺機能低下症、副腎機能不全など）、Wernicke 脳症
- ・ 膠原病、自己免疫疾患に伴う脳症－ NPSLE: neuropsychiatric SLE、神経 Behçet 病など
- ・ 脳腫瘍、血管内悪性リンパ腫
- ・ 硬膜下血腫
- ・ てんかん
- ・ 失神発作（血管迷走神経反射に伴う失神、不整脈、起立性低血圧など）
- ・ 多発性硬化症
- ・ 急性散在性脳脊髄炎
- ・ ミトコンドリア脳筋症
- ・ 片頭痛（片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛など）
- ・ 薬物中毒
- ・ 精神疾患（転換反応など）

## 脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など）疑い症例搬送

バイタルチェック（血圧、心電図モニター、SpO<sub>2</sub>）  
問診  
神経診察、一般身体診察  
緊急採血（末梢血液検査、血糖、生化学（腎機能、肝機能、CRP、電解質））  
凝固線溶系（PT-INR、APTT、D-dimer）  
胸部X線、12誘導心電図  
点滴ルートキープを同時進行

## 緊急頭部CT、CTAもしくはMRI、MRA頸動脈超音波検査

脳実質病変、異常血管（血管閉塞、動脈瘤、血管奇形など）の把握  
超急性期脳虚血であれば、即座に血行再建治療（rt-PA 静注血栓溶解療法、血管内治療）の適応評価と実施

## 脳梗塞であれば病型診断のための検査

経食道心エコー図、下肢静脈エコー、経頭蓋ドブラ検査による微小栓子検出  
心電図モニター  
MRIによるplaque診断、血管壁評価（3D-T1、3D-T2、BPAS）  
脳血流 SPECT、PET  
凝固線溶系、自己抗体検査などの特殊採血検査

## 急性期合併症や動脈硬化危険因子の評価

血液検査、尿検査、便潜血検査  
胸部X線、経胸壁心エコー  
頭部CT、MRIのフォロー（病変拡大、出血性梗塞、脳浮腫、脳ヘルニアの評価）

## 図 1 入院時、入院中に行うべき基本的検査

院ごとに急性期脳血管障害の最初の画像診断を CT または MRI 検査のいずれにするのかを決めて一方のみを施行して、即座に治療に入ることが推奨されている。

CT 検査の利点は、救急病院ではほとんど 24 時間撮影が可能であり、撮像時間が短時間で、造影剤を静注して CTA も引き続いてすぐに行えることである。急性期脳卒中の現場では、まず脳出血、くも膜下出血の鑑別を行うことが重要であるが、単純 CT 検査では出血は高吸収域として描出されるため比較的容易に行える。脳出血は、脳実質内に高吸収域を認める。くも膜下出血は、脳溝、脳槽に高吸収信号を認めるが、少量であれば見過ごされやすいので注意が必要である。臨床症状から、くも膜下出血が疑われるが CT でははっきりしない場合は、CTA での脳動脈瘤や血管奇形などの異常血管の検索や MRI 検査の併用、腰椎穿刺検査での血性髄液の確認をして診断する場合もある。発症早期の脳梗塞の描出は、CT では難しい場合もあるが、血栓溶解療法を施行するに当たっては患側脳半球で広範な early CT sign を認めないことが重要となる。患側脳半球の基底核レベル、放線冠レベルの横断面で定められた 10 カ所において、脳溝の消失、皮髄境界の消失、レンズ核不鮮明化などの early CT sign の半定量評価法である Alberta Stroke

Program Early CT Score (ASPECTS) を評価することで、その後の血栓溶解療法を含めた血行再建療法を施行するべきかどうかの重要な判断材料になる。脳梗塞であれば、閉塞血管や塞栓源を直ちに把握することが治療を行う上で重要で、造影剤アレルギーの既往がなければ、腎機能評価を待たず CTA を行うことも許容されるようになってきている。CTA を撮像する際には、心尖部から頭頂部まで細かく観察できるように範囲や撮像条件の設定を前もって行っておき、主幹動脈の狭窄・閉塞病変、胸部大動脈解離の有無、塞栓源と考えられる心腔内血栓や動脈壁に血栓などを一括して描出し診断する。

日本では MRI 検査が数多く普及しており、頭部 MRI 検査で脳卒中急性期の第一画像診断を行う施設も増加してきている。短時間で MRI 検査を行うため撮像シーケンスを DWI、FLAIR、MRA、T2\* 像に限定して、機器によれば全てを 5 分以内に取れるプログラムも存在する。MRI 検査の利点は、この 4 つの撮像法の組み合わせで、同時に主幹動脈閉塞性病変、梗塞巣やペナンプラ領域の把握、発症時間の推定ができる可能性があることである。特に、2017 年に発症 6～24 時間の内頸動脈系の急性主幹動脈閉塞による脳梗塞症例に対する血管内治療の予後改善効果が明らかにされたが、今後はその適応症例を選定するために、perfusion MRI を含めた MRI 検査による救済できる急性期病巣（ペナンプラ領域）の評価が必須となってくると考えられる。ただし、発症 4.5 時間以内の rt-PA 静注療法適応症例では、CT、MRI 検査を問わず最短時間で適応評価を行わなければならない。第一画像に MRI 検査を選択した場合、頭蓋内出血の評価に習熟が必要であり、頸動脈超音波検査などを用いて大動脈解離の有無の評価を合わせて行わなければならない。

血行再建療法の適応にならない急性期脳梗塞症例であれば、頭部 CT で出血性病変が除外されれば頭部 MRI 検査を施行する。頭部 MRI 検査では前述の DWI、FLAIR、T2\*、MRA に加えて T1、T2 を撮影する。脳梗塞の検出には DWI が最も優れており、脳幹の小病変を除いてほぼ全ての新規脳梗塞は発症後 1～2 時間で検出される。MRA では、非侵襲的に脳主幹動脈閉塞、狭窄の診断が可能であり、脳梗塞病型診断・治療選択の上で極めて有用な情報が得られる。FLAIR では、血管性浮腫病変、白質病変、数時間以上経過した梗塞巣を検出でき、DWI と合わせて発症後の経過時間を推測することも可能となる。T2\* 画像は、新旧出血性病変の描出に優れ、特に微小出血痕（microbleeds）はこの撮像法でしか検出できない。多発性の出血巣や動脈の血管支配領域に一致しない梗塞巣、脳浮腫像を認める時には、脳静脈血栓症も鑑別に加える。

表 2 入院時、入院中に行うべき基本検査

| 病態把握や鑑別診断に必要な検査 |  |
|-----------------|--|
| 1: 検尿           | 尿定性検査 (蛋白、糖、鮮血、沈渣)   |
| 2: 検便           | 便潜血  |
| 3: 末梢血          | RBC、Hb、Ht、WBC、白血球分画、血小板数   |
| 4: 生化学          | 総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、CK<br>Cr、UN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、iP、BNP もしくは NT-proBNP<br>T.Chol、LDL-C、TG、HDL-C、血糖、HbA1c、アンモニア、ビタミン B1 |
| 5: 凝固線溶系        | APTT、PT-INR、フィブリノーゲン、D-ダイマー、TAT、Protein C、Protein S、AT-III、プラスミノーゲン  |
| 6: 炎症系          | CRP  |
| 7: 内分泌系         | TSH、FT4  |
| 8: 血清学的検査       | 抗核抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、ループスアンチコアグラント<br>抗カルジオリピン抗体 (抗 CL $\beta$ 2-GPI 抗体)  |
| 9: X 線写真        | 胸部   |
| 10: 動脈血ガス       |  |
| 11: 心電図         |  |
| 12: 頸動脈超音波検査    |  |
| 13: CT および MRI  |  |
| 14: 心エコー検査      |  |
| 15: 脳波          |  |
| フォローアップに必要な検査   |  |
| 1: 検尿           | 尿定性検査 (蛋白、糖、鮮血、沈渣)   |
| 2: 検便           | 便潜血  |
| 3: 末梢血          | RBC、Hb、Ht、WBC、WBC 分画、血小板数  |
| 4: 生化学          | AST、ALT、LD、ALP、 $\gamma$ -GT、CK、Cr、UN、尿酸、Na、K、Cl、血糖  |
| 5: 凝固・炎症系       | D-ダイマー、CRP   |
| 6: MRI または CT   |  |
| 退院時までに行うべき検査    |  |
| 1: MRI          |  |
| 2: ホルター心電図      |  |
| 3: 経食道心エコー検査    |  |

## 病態把握や鑑別診断に要する検査 (表 2)

前記の脳卒中を疑う神経症状が出現する他の全身疾患を除外する必要がある。いずれの症状でも脳卒中を疑う場合は、経時的な症状の推移を観察する必要があるため、入院の適応となる。来院時に症状が回復している一過性脳虚血発作の場合も、原則緊急入院させ、24 時間以内にその発症機序を明らかにして、適切な再発予防治療を開始しなければならない。一過性脳虚血発作の場合、発症後 48 時間以内に非可逆性の脳梗塞を再発することが 10% 程度あるとされ、迅速な再発予防処置が必要となる。意識障害が急速に進行する場合は、脳卒中以外に脳炎・脳髄膜炎や肝不全、糖尿病、甲状腺疾患などで出現する代謝性脳症、膠原病に伴う脳症、呼吸器疾患やショック状態に伴う脳症、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を含む白質脳症等を速やかに鑑別する必要がある。診察と平行して末梢血液検査、血糖値を含む血液生化学検査を行う。また脳卒中

患者の多くは合併症や基礎疾患を有しており、臨床病型に応じて適切な検査を実施する。脳卒中の診断後は全身状態を整え、合併症を制御し、再発を予防することが重要となる。新しく開始した治療による副作用チェックのために、末梢血液検査、血液生化学検査を繰り返す必要がある。

### A. 末梢血液検査

ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数、白血球数、血小板数は、脳卒中の原因となる多血症や貧血、血小板増多・減少の有無、炎症所見の評価、脳梗塞急性期の血栓溶解療法施行前に禁忌・慎重投与を評価するための項目として、入院時に施行する。

### B. 尿検査・便検査

便潜血検査は合併症としての消化管出血の評価、また検尿は、脳卒中後の細菌感染症として頻度が高い尿路感染症の早期発見、早期治療に有用である。

### C. 血液生化学検査・炎症マーカー

AST、ALT、 $\gamma$ -GT などの肝機能検査、Cr、UN など



の腎機能の指標、血糖、HbA1cなどの糖尿病、耐糖能異常の評価、心筋障害の指標のCK、心不全や一過性心房細動のマーカーとしてのBNPないしNT-proBNP、肝性脳症の指標のアンモニア、Na、K、Ca、などの電解質異常の評価、甲状腺疾患の指標としてのTSH、FT4、FT3、Wernicke脳症鑑別のためのビタミンB1などを評価する。また総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪の脂質系検査も基礎疾患を把握する目的で評価が必要である。また、特殊な脳卒中様症状を来すミトコンドリア脳筋症の診断には乳酸、ピルビン酸の検査が有用であり、他に血管危険因子が見当たらない場合はホモシステインを評価しておくことが望ましい。CRPは代表的な炎症マーカーであり、基礎疾患としての炎症性疾患の存在の評価、脳卒中後合併症としての細菌感染症の評価、治療薬の副作用チェックなどに有用であり、入院時および経時的に評価することが望ましい。また血管内悪性リンパ腫症候群を疑う場合にはsIL-2Rを検査する。

#### D. 凝固系検査

出血傾向の評価や過凝固状態の評価に有用である。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）やプロトロンビン時間（PT-INR）、フィブリノゲン、凝固系評価のためトロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、線溶系評価のためにFDP、D-ダイマーが測定される。ワルファリン内服中に脳出血を生じた患者では、ただちにプロトロンビン時間（PT-INR）を測定し、延長している場合は急速中和する必要がある。また血栓溶解療法施行前のチェック項目にもPT-INRが含まれている。脳梗塞患者でAPTTのみが延長している場合は抗リン脂質抗体症候群の存在が考えられる。フィブリノゲンが高値の場合は炎症性疾患の存在、低値の場合は肝疾患、DICなどの存在を疑う。線溶系の指標であるD-ダイマーが高値の場合は、活動的な血栓性疾患、深部静脈血栓症、心房細動、悪性腫瘍に伴うTrousseau症候群等の存在を疑う。

#### E. 血清学的検査

NPSLEをはじめとした膠原病に伴う血管炎の評価に抗核抗体、MPO-ANCA（p-ANCA）、PR3-ANCA（c-ANCA）、抗リン脂質抗体症候群の評価にはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体（抗CL $\beta$ 2-GPI抗体）、Sjögren症候群の鑑別に抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の評価がスクリーニング検査として有用である。中大脳動脈などの脳主幹動脈に原因不明の狭窄、閉塞がある場合は、血管炎、Sjögren症候群、結核性髄膜炎、抗甲状腺抗体陽性などの存在も念頭において検索を進める必要がある。緊急の脳血管造影検査や経食道心エコー図検査などの侵襲的検査の術前検査としてHBs抗原、HCV抗体、（HIV抗体）、梅毒血清反応を入院時に行っておく。

#### F. X線検査・心電図

基礎疾患として虚血性心疾患、心房細動、心不全、大動脈疾患を有することが多いので、入院時検査として両者は必須である。不整脈がある場合以外にも、重症脳卒中中の管理、発作性心房細動の検出には心電図モニターが有用である。原因不明の脳梗塞の場合にはしばしば発作性心房細動が原因であることが多く、その検出のために心電図モニターを入院期間中は連続で、ホルター心電図なら繰り返し施行する必要がある。それでも原因となる不整脈が検出できない時には、潜在性心房細動を検出するために植込み型心電図モニターなどの1週間から3年間の連続モニターができるデバイスの活用も考慮する。意識障害のある患者、嚥下障害のある患者では、しばしば誤嚥性肺炎を起こすので、胸部X線写真を発熱時に適宜再検する。

#### G. 動脈血液ガス

意識障害のある患者ではCO<sub>2</sub>ナルコーシス、低酸素脳症などの代謝性疾患、てんかん発作後の乳酸値上昇を鑑別するために施行する。また誤嚥性肺炎合併時にも呼吸状態の評価、管理のために必要となる。

#### H. 脳波

意識障害や痙攣発作合併時には診断、病態評価のために有用である。また広範な脳卒中後に遷延する意識障害がある場合は、しばしば非痙攣性てんかん発作が重積していることがあり（non-convulsive status epilepticus: NCSE）、その病態評価のためにも必要な検査である。

#### I. CT、MRI検査

CT、MRI検査は前項で述べたように脳卒中の診断に必須の検査である。入院時のCT、MRI検査で脳出血と診断された場合、最初の数時間は血腫の拡大とそれに伴う神経症状の悪化、水頭症の合併が見られることが多く、初回検査1～3時間後や神経症状悪化時にはただちにCTを再検する必要がある。症状が安定していても発症数日後に脳浮腫の評価も兼ねてもう一度撮影しておくことが望ましい。また高血圧性脳出血以外の基礎疾患、アミロイドアンギオパチー、脳血管奇形、脳動脈瘤などの評価にはCTAまたはMRI検査、MRAが有用であり、施行しておくことが望ましい。脳梗塞の場合、最初の数時間はCTで低吸収域を示さず、診断にはMRI検査、特に拡散強調画像（DWI）が断然有用である。しかし発症1日以後ではCTでも明瞭な低吸収域として検出され、神経症状悪化時には脳梗塞組織に出血性変化を呈し出血性脳梗塞を生じることがあり、その評価にはCTが有用である。MRI拡散強調画像でも発症当日に明らかな病変を呈さない脳梗塞もあり、脳梗塞を疑う場合は翌日にMRI検査を再検する必要がある。また神経症状が悪化した場合には梗塞巣が拡大していることがありMRI検査での再評価も考慮する。MRI検査では、造影剤を使



用しなくても、脳主幹動脈の閉塞、急性壁在血栓の存在、動脈解離、血管炎、動脈瘤、低速血流の把握などの評価が、MRA や 3D-T1、3D-T2、BPAS 画像、T2\* での susceptibility vessel sign、FLAIR での intra-arterial signal で可能であり、脳梗塞病型診断、治療方針の決定のために有用な情報が多く得られる。

## J. SPECT、PET

脳梗塞患者で脳主幹動脈に狭窄、閉塞を認める症例では、SPECT、PET による脳循環代謝の評価が可能である。特にバイパス手術の適応を考慮する上では、脳血流低下や脳血管予備能の評価が必要である。

## K. 頸動脈エコー検査

脳梗塞の責任血管として頸動脈分岐部は重要であり、内頸動脈狭窄、閉塞の診断に頸動脈エコー検査は非侵襲的かつ精度の高い検査法である。エコー検査で責任血管としての内頸動脈狭窄病変が検出されれば、頸動脈内膜剥離術やステント留置術の適応を考慮していく必要がある。また有意な狭窄病変が見られなくても、全身性動脈硬化の指標として内中膜肥厚（intima-media complex thickness: IMT）の計測は有用である。

## L. 心エコー検査

経胸壁心エコー検査では、心機能、心肥大、心拡大、心臓弁膜症の有無、左心室内血栓などが評価可能である。脳塞栓症の原因検索としては、経食道心エコー図が左心房・左心耳内血栓、右左シャントの有無、大動脈複合粥腫病変の有無などの診断に有用な多くの情報をもたらす。経食道心エコー図はやや侵襲的ではあるが、塞栓源不明の脳塞栓症の原因検索に必要な検査である。

## M. 脳血管造影検査

超急性期の脳梗塞で局所血栓溶解療法を行う場合、動脈解離、もやもや病、頭蓋内血管炎、可逆性脳血管攣縮症候群など特殊な疾患の診断に際して、特に若年発症脳梗塞の場合には、緊急脳血管造影検査を施行する必要がある。侵襲的な検査でもあり、近年 MRA、CTA を用いて脳主幹動脈の閉塞、狭窄の評価がより非侵襲的に可能であるため、脳血管造影検査は血管内治療、血行再建術を念頭においた場合にのみ施行されることが多い。

## フォローアップに必要な検査(入院中・退院後外来)

入院後、最低週に 1 回は末梢血液検査、血液生化学検査、尿・便検査を施行する。また CT もしくは MRI 検査は神経症状増悪時に随時施行する必要がある、症状の変動がなくても退院までには最低 1 回施行しておくことが望ましい。心原性脳塞栓症でワルファリンによる抗凝固療法を開始した場合は、PT-INR が治療管理域（2.0～3.0、70 歳以上では 1.6～2.6）に到達するまで 2、3 日毎に PT-INR を測定し、ワルファリン投与量を小刻みに

に調節する。また新規経口抗凝固薬（ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）を投与する場合は、Cr を測定してクレアチニン・クリアランス（Ccr）や eGFR を算出し、それぞれ適応となる腎機能が保持されていることを確認してから開始する。脳梗塞患者に抗血小板薬であるアスピリンまたはクロピドグレルを投与する場合は、アラキドン酸、ADP、コラーゲンなどの凝集惹起物質を用いて血小板凝集能を投与前後に測定しておくことが望ましい。

## 治療による副作用チェックのための検査

脳卒中患者の入院診療に際しては、感染症、消化管出血などの全身合併症（表 3）、使用薬剤による肝機能障害、腎機能障害などの可能性があるため、最低週に 1 回は末梢血液、生化学検査を施行する。特にヘパリン投与下で血栓症が生じた場合はヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の発症を念頭におき、末梢血液（特に血小板数）を頻回に測定する。診断にはようやく保険収載されたヘパリン・血小板第 4 因子複合体に対する抗体（いわゆる HIT 抗体）の測定が有用である。アスピリンでは消化管出血検出のため便潜血、クロピドグレルでは肝機能検査を薬剤開始後数日で施行しておくことが望ましい。新規経口抗トロンビン薬ダビガトランでは開始後数日で APTT を、経口 Xa 阻害薬リバーロキサバンでは PT-INR を次回薬剤服用開始直前にチェックしておくことは、過度な抗凝固状態すなわち出血合併症を予防する上で有用と考えられる。

## おわりに

脳卒中で必要な臨床検査の概略を述べた。脳卒中発症後救急搬送された場合には、速やかな診断と治療方針決定のため脳画像診断、血液・尿検査が診察と併行して行われる必要がある。また脳梗塞では病型により再発予防

表 3 主な合併症

- ・感染症（肺炎—特に誤嚥性肺炎、尿路感染症、敗血症）
- ・消化管出血
- ・けいれん
- ・精神症状（せん妄状態、昼夜逆転など）
- ・下肢静脈血栓症
- ・心筋梗塞、不整脈、たこつぼ型心筋症
- ・糖尿病悪化
- ・電解質異常
- ・関節痛（肩関節亜脱臼、偽痛風、肩手症候群など）
- ・関節拘縮
- ・褥創
- ・排尿・排便障害（便秘、下痢）

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

JSLM 2018

のための薬剤選択が異なるため、各種画像検査を駆使してできるだけ病因を特定できるように努める必要がある。末梢血液検査、生化学検査は、血栓溶解療法実施の際のチェック項目でもあり、また脳卒中後に発症する可能性の高い全身合併症、使用薬剤の副作用チェックのために必要な検査でもあるので、全身状態、神経症状の推移を見ながら定期的実施する必要がある。

### 参考文献

- 1) 小川 彰, 出江紳一, 片山泰朗, 他. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京: 協和企画 2015.
- 2) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改訂部会. rt-PA 静注療法適正治療指針 第二版. 脳卒中 2012; 34: 443-80.
- 3) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160-236.
- 4) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018; 49 (3): e46-e110.
- 5) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014; 13: 429-38.

# 睡眠時無呼吸症候群

**要 旨** 睡眠時無呼吸症 (sleep apnea disorders) は、上気道閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸症 (OSA) と呼吸調節のアンバランスによる中枢性睡眠時無呼吸症 (CSA) に大別される。また、閉塞性と中枢性の両者の性質を持ち合わせた混合性無呼吸という病態も存在する。睡眠中の呼吸イベントは主に、完全に呼吸気流が停止する無呼吸 (apnea)、減弱する低呼吸 (hypopnea)、および、これらの定義に満たぬ呼吸障害によって脳の皮質覚醒が生じる呼吸努力関連覚醒 (RERA) に分けられる。睡眠時無呼吸症の各呼吸イベントはアメリカ睡眠学会のスコアリングマニュアルに準じて判定され、睡眠障害国際分類に基づいて診断される。診断は、終夜監視下で行われる終夜睡眠ポリグラフィー (PSG) 所見に加え、眠気、夜間窒息感、いびきなどの臨床症状を総合してなされる。成人と小児では診断基準、および重症度分類が異なるため注意を要する。また、近年、成人に対する終夜 PSG の代替として簡易睡眠モニターを用いたセンター外睡眠検査も認められた。

**キーワード** 睡眠ポリグラフィー、閉塞性睡眠時無呼吸症、中枢性睡眠時無呼吸症、低呼吸、混合性無呼吸、呼吸努力関連覚醒

## 疑うべき臨床症状

2014 年に改訂された睡眠障害国際分類第 3 版 (the international classification of sleep disorders 3rd. : ICSD-3)<sup>1)</sup>では、成人における閉塞性睡眠時無呼吸症 (obstructive sleep apnea : OSA)、成人における中枢性無呼吸症 (central sleep apnea : CSA)、小児 OSA のそれぞれにおいて、以下の臨床症状を伴うことが診断の条件となっている。成人 OSA では、1. 眠気、睡眠による休息感の欠如、疲労感、不眠感、2. 呼吸停止、喘ぎ、窒息感による覚醒、3. ベッドパートナーによる睡眠中の習慣性いびきや呼吸中断の報告、4. 高血圧、気分障害、認知障害、冠動

脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、心房細動、II 型糖尿病の診断のうち、1つ以上を満たすこととされており (表 1)、成人 CSA では、1. 眠気、2. 入眠困難、睡眠維持困難、頻回の覚醒、睡眠による休息感の欠如、3. 呼吸困難による覚醒、4. いびき、5. 無呼吸が観察されること、のうち 1つ以上を満たすこととされている (表 1)。また、小児 OSA においては、1. いびき、2. 努力性、奇異性あるいは閉塞性呼吸が睡眠中に認められること、3. 眠気、多動、行動や学習の問題があること、のうち 1つ以上を満たすことが条件とされている (表 2)。さらに、小児例では顎顔面骨格劣成長も臨床症状として問題視されている。

表 1 睡眠障害国際分類第 3 版による成人の睡眠時無呼吸症 (閉塞性、中枢性) の診断基準

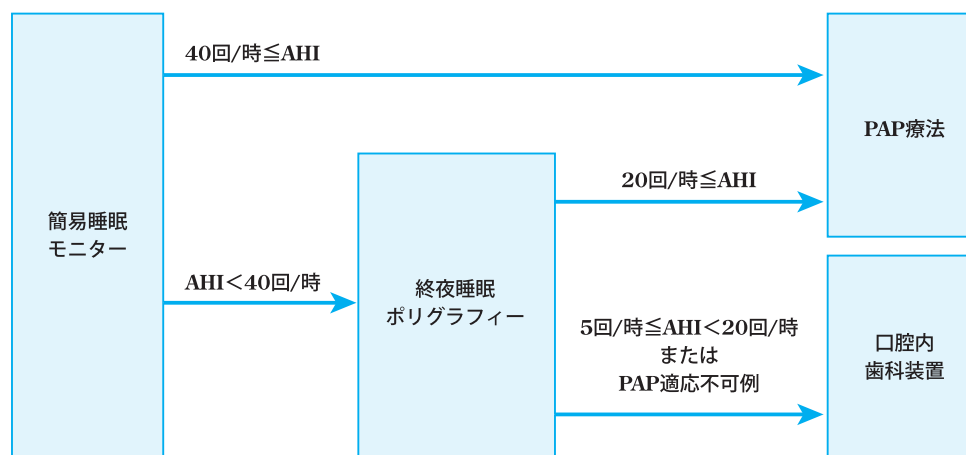
|  |  |
|--|--|
| 閉塞性睡眠時無呼吸症<br>(obstructive sleep apnea :<br>OSA) | <p>A と B 両方を満たすか、もしくは C を満たす</p> <p>A. 以下のうち 1 つ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・眠気、休まらない睡眠、疲労感、不眠の訴え</li> <li>・呼吸停止、喘ぎ、窒息感による覚醒</li> <li>・ベッドパートナーによる睡眠中の習慣性いびき、呼吸中断の報告</li> <li>・高血圧、気分障害、認知障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、心房細動、II 型糖尿病の診断</li> </ul> <p>B. PSG、あるいは OCST における AHI <math>\geq 5/h</math></p> <p>C. PSG、あるいは OCST における AHI <math>\geq 15/h</math></p>   |
| 中枢性睡眠時無呼吸症<br>(central sleep apnea :<br>CSA)     | <p>A~D を全て満たす</p> <p>A. 以下の最低 1 つ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・眠気</li> <li>・入眠困難、睡眠維持困難、頻回の覚醒、熟睡感のない睡眠、呼吸困難による覚醒</li> <li>・いびき</li> <li>・無呼吸が観察されること</li> </ul> <p>B. PSG にて下記のすべてを満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中枢性無呼吸/中枢性低呼吸が 5 回/時以上</li> <li>・中枢性無呼吸/中枢性低呼吸の総数が全無呼吸/低呼吸の総数の 50% 以上</li> <li>・チェーン・ストークス呼吸がないこと</li> </ul> <p>C. 日中もしくは夜間の低換気を認めないこと</p> <p>D. この障害が他の睡眠障害や薬物や物質の使用によらないこと</p> |

PSG : 終夜睡眠ポリグラフィー、AHI : 無呼吸低呼吸指数、OCST : センター外睡眠検査

表 2 睡眠障害国際分類第 3 版による小児閉塞性睡眠時無呼吸の診断基準

|            |   |
|------------|---|
| 閉塞性睡眠時無呼吸症 | <p>A と B の両方を満たす</p> <p>A. 以下のうち 1 つ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・いびき</li> <li>・努力性、奇異性、あるいは閉塞性呼吸が小児の睡眠中に認められる</li> <li>・眠気、多動、行動あるいは学習の問題がある</li> </ul> <p>B. PSG にて下記の 1 つ以上</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・睡眠 1 時間あたり 1 回以上の閉塞性無呼吸、混合性無呼吸あるいは低呼吸</li> <li>・表 3 の小児低換気基準を満たし、かつ、いびき、吸気時の鼻気圧波形の平坦化、もしくは奇異性胸腹部呼吸運動のうち 1 つ以上がみられる</li> </ul> |
|------------|---|

PSG：終夜睡眠ポリグラフィー



この他、鼻閉、鼻漏、著明な扁桃肥大、または顎骨劣成長がある場合は手術も考慮  
 AHI：無呼吸低呼吸指数、PAP：持続陽圧呼吸

図 1 診断・治療フローチャート(成人)

### 確定診断に要する検査

睡眠無呼吸症は睡眠専門検査室で行われる睡眠ポリグラフィー (polysomnography：PSG) により診断される。PSG とは睡眠中の脳波、眼電図、オトガイ筋電図、口鼻通気流量、胸腹部運動、動脈血酸素飽和度 (パルスオキシメータ)、心電図、前脛骨筋筋電図、体位、いびき音などを多チャンネル記録し、睡眠段階、呼吸運動、体動などを総合的に判定する検査である。また、睡眠中の呼吸運動や呼吸再開音、いびき音を確認するため、同時ビデオ記録を行うこともある。質の高い PSG を実施するためには、専用の睡眠検査室と監視室、および夜間監視する睡眠検査技師が必要となる。簡易モニターを含めた診断・治療フローチャートを図 1 に記す。

### 呼 吸

鼻と口の気流量を温熱センサーと鼻圧センサーの両方を用いて同時記録する。アメリカ睡眠学会 (American Academy of Sleep Medicine：AASM)<sup>2)</sup> の基準によると、無呼吸特定のために気流の消失を検出する際は口鼻の温度センサーもしくは PAP 機器の気流量波形 (PAP タイ

レーション時) を、低呼吸特定のために気流を検出する際のセンサーは鼻圧トランジューサーを用いることとされている。温度センサーは呼気の温度が環境温度より高いことを利用して呼吸気流検出を行うため、気流低下には鈍感という特徴を持つ。これに対し、鼻圧センサーは気流流速を圧で感知し、気流変化に敏感に反応する。胸腹部の呼吸努力検出には呼吸インダクタンスプレステモグラフィー (respiratory inductance plethysmography：RIP)、もしくは食道内圧センサーを用いることが推奨されている。この呼吸努力の有無により、中枢性と閉塞性の鑑別がなされる。血中酸素の検出センサーには、パルスオキシメトリーを用い、その信号平均時間の最大許容値は 3 秒が推奨されている。

### 睡 眠

両耳朶または乳様突起を不関電極とした単極誘導の頭皮上脳波 (頭頂部 C3、C4、後頭部 O1、O2、前頭部 F3、F4 に装着し、片側は予備誘導とする)、眼電図 (右外眼角 1 cm 上方と左外眼角から 1 cm 下方)、オトガイ筋電図 (下顎下縁から 1 cm 上方を不関電極とし、下顎



表 3 呼吸イベントルール (AASM2.4 に準拠)

| 呼吸イベントのタイプ                          | 成人  | 小児   |
|-------------------------------------|---|--|
| 無呼吸<br>*a) と b) の両方を満たす             | a) 口鼻温度センサー、PAP 機器の気流 (タイトレーション検査時)、あるいは代替無呼吸センサーにおいて、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 90% 以上低下                                     |  |
|                                     | b) 一つのイベントの持続時間は 10 秒以上   | b) 一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上   |
| 低呼吸<br>*a) ~ c) 全てを満たす              | a) 鼻圧センサー、PAP 機器の気流 (タイトレーション検査時)、あるいは代替無呼吸センサーにおいて、最大信号の振れがイベント前のベースラインから 30% 以上低下                                       |  |
|                                     | b) 一つのイベントの持続時間は 10 秒以上   | b) 一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上   |
|                                     | c) 酸素飽和度がイベント前のベースラインから 3 % 以上低下あるいは覚醒反応を伴う。  |  |
| 呼吸関連努力覚醒 (RERA)<br>*a) と b) の両方を満たす | a) 無呼吸あるいは低呼吸の基準を満たさずに、呼吸努力の増加や、鼻圧センサーまたは PAP 機器の気流 (タイトレーション検査時) の吸気部分の平坦化の後に覚醒反応を生じる                                    | a) 無呼吸あるいは低呼吸の基準を満たさずに、呼吸努力の増加や、鼻圧センサーまたは PAP 機器の気流 (タイトレーション検査時) の吸気部分の平坦化、いびき、呼気終末 PCO <sub>2</sub> の上昇の後に覚醒反応を生じる |
|                                     | b) 一つのイベントの持続時間は 10 秒以上   | b) 一つのイベントの持続時間は 2 呼吸分以上   |
| 低換気                                 | 動脈血 PCO <sub>2</sub> (あるいは代替) 値が、55 mmHg を超えて 10 分以上持続するか、もしくは、同値が覚醒時仰臥位に比較して 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続       | 動脈血 PCO <sub>2</sub> (あるいは代替) 値が、総睡眠時間の 25% 超で 50 mmHg より高い  |
| チェーン・ストークス呼吸                        | a) 3 回以上連続する中枢性無呼吸／低呼吸が呼吸振幅の漸増漸減変化により区分される。その周期は 40 秒以上。<br>b) 2 時間以上のモニター記録で、睡眠 1 時間当たり 5 回以上の中枢性無呼吸／低呼吸が呼吸振幅の漸増漸減変化を伴う。 | —  |
| 周期性呼吸                               | —   | 3 秒より長い中枢性無呼吸 (気流および呼吸努力の消失) のエピソードが 3 回以上あり、無呼吸間には 20 秒以下の正常呼吸を認める場合、周期性呼吸と判定する。                                    |

下縁から 2 cm 下方かつ 2 cm 外側左右に装着し、うち一方は予備誘導とする) を記録することにより睡眠を判定する。睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠に分かれ、ノンレム睡眠は AASM の判定マニュアルではステージ N1、N2、および N3 に分類されステージ N1、N2 は浅睡眠 (shallow sleep)、ステージ N3 深睡眠 (deep sleep = slow wave sleep) となる。レム睡眠期は非同期性脳波、急速眼球運動ならびにオトガイ筋活動の低下もしくは消失を特徴とする睡眠段階であり、皮質活動が高いため最も夢の想起がしやすい。また、同時期では最も抗重力筋が弛緩するため、睡眠時無呼吸はレム睡眠中に重症化しやすい。睡眠段階判定は、1968 年に Rechtschaffen と Kales により発表されたルール「R&K」、およびそれを基に提唱された米国睡眠学会 (American Academy of Sleep Medicine : AASM) のルールに従う<sup>2)3)</sup>。覚醒反応は、1992 年に ASDA (American Sleep Disorders Association : AASM の前身) によって提唱されたルールを基に<sup>4)</sup>、安定した睡眠が 10 秒以上継続した後に脳波の周波数が急激に変化し、アルファ、シータ、周波数 16 Hz 以上の波形 (紡錘波を除く) を含む脳波活動が 3 秒以上持続した場合にスコアされる (EEG arousal)。無呼吸によって惹き起こされるものは呼吸関連覚醒 (respiratory arousal) と呼ばれ、これが頻回であれば睡眠が分断され浅眠化が起こる。

## 心電図

体幹への電極装着による修正 ECG 第 II 誘導の単独使用が推奨される。睡眠無呼吸症患者では睡眠中に重篤な不整脈 (洞停止、房室ブロック、多発心室性期外収縮、頻拍など) を起こすことがあるため、PSG 実施前の ECG 所見の確認と、実施中の監視を要する。

## 前頸骨筋筋電図

両側の前脛骨筋上に 2 ~ 3 cm 離して 2 ヶ所ずつ装着する。睡眠中に、下腿部の不随意的屈曲が約 20 ~ 40 秒に一度の頻度で周期的に生じる周期性四肢運動障害 (periodic limb movements during sleep : PLMS) や、断片的ミオクローヌス運動、交代性下肢筋活動などの記録に用いる。PLMS は、睡眠無呼吸症に合併することも多いが、重度の無呼吸症である場合、頻回の呼吸イベントとそれに伴う浅眠化によってマスクされ過小評価されることも少なくない。この場合、PAP 装着下で本来の PLMS が出現するようになる。PLMS の臨床的意義については諸説あるが、個々の運動に伴う皮質覚醒反応や自律神経覚醒が生じることが明らかになっており、単独でも日中の眠気や不眠感、熟眠感欠如をもたらす。

## その他

加加速度計が内蔵された体位センサーにより、仰臥位、側臥位、腹臥位等の睡眠中の体位を記録する。閉塞性睡眠時無呼吸は特に仰臥位で重症化しやすく、側臥位時の無呼吸低呼吸指数よりも仰臥位での同指数が2倍以上ある場合には体位依存性 OSA といわれる。その他、いびき音の確認や、呼吸停止後の呼吸再開時の言行動と睡眠時随伴症との鑑別のため、睡眠中の呼吸運動や呼吸音のビデオ記録も有用である。

## 睡眠中呼吸イベント—分類と定義

睡眠中の呼吸イベントは気流の減少レベルにより無呼吸 (apnea)、低呼吸 (hypopnea)、および呼吸努力関連覚醒 (respiratory effort related arousal : RERA) の3つに分類される。各呼吸イベントのスコアリングは、PSG 波形を2～5分画面に設定して行うことが多い。表3に2017年に改訂された AASM version 2.4 による呼吸イベントのルール(推奨)を示す<sup>2)</sup>。成人と小児で大きく異なるのは各イベントの持続時間の定義であり、前者は10秒以上、後者は2呼吸分以上である。小児の判定ルールは18歳未満に適用されるが、13歳以上であれば、睡眠専門家の判断で成人ルールを適用してもよい。無呼吸は、呼吸努力の有無によって以下の3つのタイプ：①閉塞性無呼吸 (obstructive apnea)；無呼吸の基準を満たし、気流停止している全期間で吸気努力の持続あるいは増加を伴う、②中枢性無呼吸 (central apnea)；無呼吸の基準を満たし、気流停止している全期間で吸気努力が消失する、③混合性無呼吸 (mixed apnea)；無呼吸の基準を満たし、イベントの初期部で吸気努力が消失し、その後に吸気努力が再開する、に分類される。

小児では、成人の呼吸イベント判定ルールにいくつか付加的項目がある。AASM version 2.4 では、まず、閉塞性無呼吸の判定に“気道確保を示唆する動き”が追加された。すなわち、持続的な開口、口呼吸、仰臥位での頸部伸展による睡眠分断などである。中枢性無呼吸を判定する際は、呼吸努力の消失がみられる他に、以下のうち1つ：①20秒以上持続する、②2呼吸以上持続し、かつ覚醒反応あるいは3%以上の酸素飽和度低下を伴う、③2呼吸以上持続し、かつ心拍数低下(50回/分未満を5秒間以上、もしくは、60回/分未満を15秒間以上)伴う(1歳未満のみ)、を満たすことが必要である。また、低呼吸の基準を満たし、①イベント中のいびき、②吸気時の鼻圧センサーあるいは気道陽圧呼吸 (positive airway pressure : PAP) 機器からの気流信号が基準呼吸に比して平坦化する、③イベント前には認められなかった胸腹部奇異性運動(胸部と腹部の呼吸運

動が同調しない等) がイベント中に認められる、のいずれかを満たす場合、閉塞性低呼吸 (obstructive hypopnea) と判定し、いずれも満たさない場合は中枢性低呼吸 (central hypopnea) と判定する。

PSG 検査の報告書に記載すべき値として、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index : AHI) がある。これは、無呼吸と低呼吸の回数の総和を、実質的な睡眠時間 (中途覚醒時間などを除いた時間) の合計である総睡眠時間 (total sleep time : TST) で除して睡眠1時間あたり何回呼吸イベントが出現したか、を算出したものであり、睡眠時無呼吸症候群の診断および重症度判定のための指標である。AHI が30/時間なら平均2分に1回呼吸が止まっていることになる。脳波記録のない簡易モニターを用いる場合、中途覚醒などは不明なため、総記録時間 (total recording time : TRT) で除すことになる。この値は、RDI (respiratory disturbance index : 呼吸障害指数)、もしくは REI (respiratory effort index : 呼吸イベント指数) と呼ばれ、AHI と同様に睡眠時無呼吸症候群の診断に用いられる。簡易モニターによって得られた値は、PSG における AHI と乖離する場合も少なくない。そのため、活動量計などを同時記録し、総睡眠時間の近似値を求めて AHI を補正することが望ましい。

## 睡眠時無呼吸症候群—疾患の定義

ICSD-3 による成人における OSA ならびに CSA 診断基準を表1に示す<sup>1)</sup>。OSA 診断基準 C に示されているように、15回/時 $\leq$  AHI であれば、基準 A の臨床症状がなくても OSA と定義される。2014年の ICSD-2 から ICSD-3 への改訂により、携帯型生体信号・行動記録装置 (portable monitor) を用いて行うセンター外睡眠検査 (out of center sleep testing : OCST) が診断ツールとして認められたことも大きな特徴である。また、RERA を主体とした上気道抵抗症候群 (upper airway resistance syndrome : UARS) も病態的には混合性無呼吸や低呼吸と同様にこの OSA に含められたが、これに限っては脳波記録のない OCST による診断は不可とされている。

中枢性睡眠時無呼吸群は、その病態の相違から、チェーン・ストークス呼吸 (Cheyne-Stokes breathing : CSB) を伴うものと、伴わないもの (原発性 CSA など) に大別される。表1に示した CSA 診断基準は後者の原発性 CSA についてである。チェーン・ストークス呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸の診断にあたっては、CSA 診断基準 A の候補として心房細動、心房粗動、うっ血性心不全、神経疾患のいずれかの存在が加わり、さらに、基準 B にチェーン・ストークス呼吸の基準を満たす換気パターンがみられることが加わる。この他、薬剤による CSA や高地周期性呼吸による CSA などがある。また、ICSD-3

表 4 睡眠障害国際分類第 3 版による治療下出現中枢性睡眠時無呼吸（複合性睡眠時無呼吸）の診断基準

|  |  |
|--|--|
| A～C の全てを満たす  |  |
| A. 診断 PSG 時に閉塞性呼吸イベントが優位であり、5 回/時以上の閉塞性呼吸イベント（閉塞性または混合性無呼吸、低呼吸、RERA）を認める       |  |
| B. バックアップ呼吸なしの PAP 使用下での PSG で、閉塞性イベントの有意な改善と、中枢性無呼吸／低呼吸の出現あるいは残存を認め、以下の全てを満たす |  |
| ・ 中枢性無呼吸・低呼吸指数 (CAHI) $\geq 5$ 回/時   |  |
| ・ 中枢性無呼吸低呼吸の数が無呼吸低呼吸総数の 50%以上  |  |
| C. 中枢性無呼吸が他のチェーン・ストークス呼吸や薬物や物質による中枢性無呼吸症などで説明できない                              |  |

RERA：呼吸努力関連覚醒、PAP：気道陽圧呼吸、PSG：終夜睡眠ポリグラフィー

表 5 睡眠モニターの種類（アメリカ睡眠学会による分類）

| タイプ    |   |
|--------|---|
| Type 1 | 終夜睡眠ポリグラフィー検査   |
| Type 2 | 包括的携帯装置：専用の検査室外で行う、専門の睡眠検査技師の監視のない状態での終夜睡眠ポリグラフィー検査（脳波、眼電図、顎筋電図、心電図、口鼻呼吸気流、呼吸努力、酸素飽和度を含む最少 7 チャンネルの連続記録が可能） |
| Type 3 | 換気または口鼻呼吸（最少 2 チャンネルは換気運動または換気運動と呼吸気流が必須）、心拍数または心電図、酸素飽和度を含む最少 4 チャンネルの連続記録が可能。脳波記録はなく、睡眠ステージの評価は不可。        |
| Type 4 | 1 あるいは 2 チャンネルの生体現象を連続記録可能な装置であり、多くは酸素飽和度と呼吸フローの記録が可能。睡眠ステージの評価は不可。   |

への改訂により、CSA カテゴリーに新たに治療下出現中枢性睡眠時無呼吸（treatment-emergent central sleep apnea）もしくは複合性睡眠時無呼吸（complex sleep apnea）が加わった。これは、診断 PSG 時は OSA であったが、PAP 療法や手術による咽頭閉塞解除後に中枢性無呼吸成分と閉塞性無呼吸成分が混じり合った状態になるものを指す（表 4）。呼吸調節障害がどれだけ関与する病態かは議論の余地が残るものの、中枢性無呼吸症の 1 つの疾患表現型として分類された。診断 PSG 時に閉塞性無呼吸／低呼吸および混合性無呼吸低呼吸が合わせて 95%以上含むものが OSA に分類されるが、CSA/CSB パターン(50%未満)と閉塞性無呼吸イベント(5～50%)が混じり合った状態は混合性呼吸様式（mixed breathing pattern）と呼ばれる。成人における睡眠時無呼吸症の重症度分類は、5 回/時  $\leq$  AHI < 15 回/時を軽症、15 回/時  $\leq$  AHI < 30 回/時を中等度、30 回/時  $\leq$  AHI を重症とする。

小児 OSA 診断基準を表 2 に示す。小児 OSA では成人例と違い、簡易モニターによるセンター外睡眠検査(OCST)が認められていない。重症度分類も成人とは異なり、1 回/時  $\leq$  AHI < 5 回/時を軽症、5 回/時  $\leq$  AHI < 10 回/時を中等度、10 回/時  $\leq$  AHI を重症と分類される。2 回/時  $\leq$  AHI を小児での OSA の診断基準とする説もある。一方、1 歳未満の乳児は CSA が主体であるため、中枢性無呼吸症のカテゴリーに分類される。なお、睡眠呼吸障害(sleep-disordered breathing: SDB)とは、睡眠時無呼吸症のみならず睡眠低換気症候群なども含め、睡眠中の呼吸障害を包括した疾患概念となっている。しかし、SDB の厳密な定義は明確にされていない。

## その他の検査的特徴

睡眠時呼吸障害の必須検査項目ではないが、日中の過度の眠気を伴うことが多いため、これを客観的に評価する睡眠潜時反復検査（multiple sleep latency test：MSLT）や覚醒維持検査(maintenance of wakefulness test：MWT)を行うこともある。前者は他の過眠症（ナルコレプシーや睡眠不足症候群など）の併存や鑑別に、後者は職業ドライバーや危険作業従事者における PAP 機器や口腔内装置による治療効果判定のために実施されることがある。前者は、本邦での保険診療の適用があり、一日に 4～5 回暗い部屋で横になり眠るよう指示され、眠るまでの時間（入眠潜時）とレム睡眠の有無を睡眠脳波によって評価する。後者は、薄暗く静かな部屋で起きているよう指示され、入眠潜時を計測する。両者はいずれも客観的な眠気を評価する検査であるが、手法は異なり、それぞれ、易入眠性と覚醒維持度を評価している。重症の睡眠時無呼吸症候群患者では、入眠潜時が中枢性過眠症の診断基準を満たすことも多いが、入眠潜時からみた眠気の強度は中枢性過眠症患者に比してやや軽度であることも報告されている。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

PSG 検査において CSA/CSB が目立つ患者、鼻閉・鼻漏を訴える患者、PAP 療法で眠気が解消しない患者、小児にて治療後も注意欠如多動性障害(ADHD)、学習障害(LD)、また自閉症スペクトラム障害(ASD)が残存する例、また小児にて顎骨劣成長を随伴する例などは、

各分野の専門医にコンサルトが必要となる。

## 保険診療上の注意

表 5 に示したように、睡眠モニターは大きく 4 つのタイプに分かれる。欧米における portable monitor とは、通常脳波計測を含むタイプ 2 を指し、本邦における簡易モニターはタイプ 3 とタイプ 4 を指す。最近欧米では SDB の診断ツールとして、PSG の代わりに OCST が認められるようになってきており、今後、本邦においても保険診療点数等に影響を与えるものと思われる。また、本邦における PAP 療法の保険適用は、現行ではタイプ 1 の終夜睡眠ポリグラフ上での  $AHI \geq 20$  回/時、もしくは、タイプ 3、4 の簡易モニター上の  $AHI \geq 40$  回/時である (図 1)。こちらも、今後の保険診療点数改定において変更される可能性がある。

## 参考文献

- 1) The International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 2) Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018. Version 2.5.
- 3) Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service -NIH/NIND; 1968.
- 4) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1992; 15: 173-84.



# アレルギー性鼻炎(花粉症を含む)

**要旨** アレルギー性鼻炎は発作性、反復性にみられるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻づまりを三主徴とするI型アレルギーであり、現在、日本人の23.4%が通年性アレルギー性鼻炎、26.5%がスギ花粉症、15.4%がスギ以外の花粉症に罹患している<sup>1)</sup>。しかし、典型的なくしゃみ、水様性鼻漏、鼻づまりを示す症例がすべてアレルギー性鼻炎ではない<sup>2)</sup>。検査によって血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎を鑑別する。また鼻づまりが特に強い症例では鼻づまりの原因となる各種鼻副鼻腔疾患の合併の有無を診断する。まずI型アレルギーの関与の有無、副鼻腔病変合併の有無を知るために医療面接、鼻粘膜の観察、鼻汁好酸球検査、副鼻腔X線検査を行う。治療法の選択のためには抗原の確認、感作の程度の評価、重症度の評価が必要である。原因抗原の確認と感作の程度の評価のために皮膚テストまたは血清特異的IgE抗体定量、鼻粘膜抗原誘発試験を行い、アレルギー日記を用いて重症度を評価する。

10～30歳代に発症した重症スギ花粉症が60～70歳以前に自然緩解することは稀であるために<sup>3)</sup>、検査成績をもとに出来るだけ早期に疾患の長期経過を見据えた治療戦略を立てる必要がある。

**キーワード** アレルギー性鼻炎、花粉症、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎

## アレルギー性鼻炎の臨床症状と鑑別すべき疾患

くしゃみ、水様性鼻汁またはくしゃみ、水様性鼻汁、鼻づまり(鼻粘膜腫脹)を発作性に反復する症例を鼻過敏症として一括すると、鼻過敏症には花粉症を含むアレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎が含まれる<sup>2)</sup>。その他にもガソリン、ヘアスプレー、セメダインなどの接着剤、メッキ、などの職場での刺激性化学物質の慢性曝露が鼻過敏症状の原因となることがあるが、診断は医療面接から容易である。

水様性鼻汁だけを主訴とする疾患に、味覚性鼻汁、老人性鼻汁があり、また鼻粘膜のうっ血により、強い鼻づまりが主徴となる病態に薬物性鼻炎、妊娠性鼻炎がある。薬物性鼻炎は点鼻用血管収縮薬( $\alpha$ 受容体刺激薬)、交感神経遮断性降圧剤、避妊ピルの長期連用によって起こるものであり、最も頻度が多いものは鼻閉に対する点鼻用血管収縮薬の乱用によるものである。妊娠性鼻炎は妊娠中期以降にみられ、女性ホルモン、特にエストロゲンの鼻粘膜容積血管平滑筋および鼻粘膜自律神経受容体に対する作用を介するものと考えられる。薬物性鼻炎、妊娠性鼻炎の基礎疾患としてアレルギー性鼻炎がある症例が多く、強い鼻づまりの他にくしゃみ、水様性鼻汁がみられる。鼻過敏症症例の90%の花粉症を含むアレルギー性鼻炎が占める。

以上の他に、鼻づまりだけ、または鼻づまりに粘性、粘膿性、膿血性鼻汁を伴う症例ではそれぞれ鼻中隔湾曲症、慢性副鼻腔炎、鼻副鼻腔悪性腫瘍を鑑別する必要がある。鼻炎の分類を表1に示す<sup>1)</sup>。また鼻症状別に鑑別すべき主な鼻副鼻腔疾患を図1に示す。

## 確定診断に要する検査

図2のフローチャートに従って検査を進める。

### A. 医療面接

① 鼻過敏症状は通年性にみられるものか、または毎年、一定の季節に限ってみられるのかを問診する。通年性であればダニ、室内塵、ペットの毛、フケによる通年性アレルギー性鼻炎を考え、季節性が明瞭であれば、その時期に飛散する花粉を抗原とする花粉症を考える。ダニを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎でもダニ繁殖の季節性変動によって重症度に多少の季節性変化が見られるが、花粉症のように明確ではない。また、スギ、カモガヤ、ヨモギ、ブタクサなど、多種類の花粉に重複感作され、複数の季節に鼻過敏症状を示す症例も多い。特に小児では通年性アレルギー性鼻炎(ダニ)にスギまたはカモガヤ花粉症を合併する症例が増加している。

② 痒み、眼脂などの眼症状の有無、鼻汁は水様性か粘膿性か、さらに咽頭痛、咳などの感冒症状の有無を問診する。スギ花粉飛期開始時期はウイルス性上気道炎が多くみられる時期でもあり、感冒との鑑別が問題となる。感冒では眼症状はなく、鼻汁は初期の水様性から、間もなく粘膿性に変化する。

③ 妊娠の有無、点鼻用血管収縮薬の長期連用の有無を問診する。薬物性鼻炎、妊娠性鼻炎、鼻中隔湾曲症との鑑別は医療面談と鼻鏡検査から可能である。

④ 患者のQOL上、特に問題となる鼻過敏症状の内容(くしゃみ・鼻汁型か、鼻閉型か)と重症度を問診する。症状の内容と重症度に応じて薬剤を選択し、必要に応じて免疫療法または手術療法を併用する。

表 1 鼻炎の分類

1. 感染性
  - a. 急性鼻炎、b. 慢性鼻炎
2. 過敏性非感染性
  - a. 複合型（鼻過敏症）
    - i) アレルギー性：通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎
    - ii) 非アレルギー性：血管運動性（本態性）鼻炎、好酸球増多性鼻炎
  - b. 鼻漏型：味覚性鼻炎、冷氣吸入性鼻炎、老人性鼻炎
  - c. うっ血型：薬物性鼻炎、心因性鼻炎、妊娠性鼻炎、内分泌性鼻炎、寒冷性鼻炎
  - d. 乾燥型：乾燥性鼻炎
3. 刺激性
  - a. 物理的鼻炎、b. 化学性鼻炎、c. 放射線性鼻炎
4. その他
  - a. 萎縮性鼻炎、b. 特異性肉芽腫性鼻炎

（アレルギー診断ガイドライン 2016. より引用）

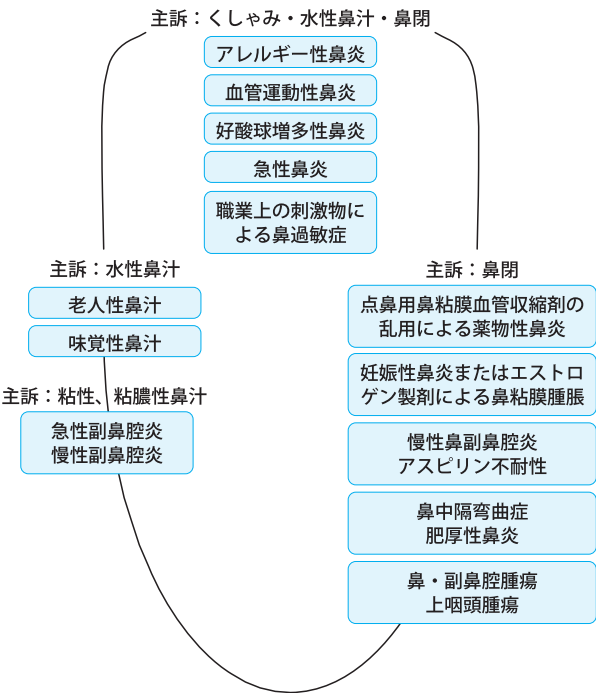


図 1 症状別にみたアレルギー性鼻炎と鑑別すべき鼻疾患

B. 鼻粘膜の観察

内視鏡、額帯光源が無ければペンライトでも良い。鼻鏡を用いて外鼻孔を捻げ、鼻腔内を観察する。正常下甲介粘膜はピンク色に見える。通年性アレルギー性鼻炎では、蒼白浮腫状腫脹、花粉症では赤色腫脹を示し、水様性分泌物で覆われている。分泌物が粘膿性の場合には急性または慢性副鼻腔炎の合併を考える。鼻づまりが強い症例では鼻中隔彎曲症、鼻茸の有無を観察する。

C. 鼻汁好酸球検査

アレルギー性鼻炎の特徴である好酸球性炎症の関与の有無のスクリーニングのために行うが、アレルギー性鼻炎では鼻汁中に好中球と比較して、圧倒的に多数の好酸球を認める。ただし最近では非アトピー性気管支喘息、またはアスピリン喘息に合併し、高度の鼻茸形成を伴う好酸球性副鼻腔炎症例が増加しており、本症では多数の好酸球を鼻汁中に認める。鼻腔所見の観察が重

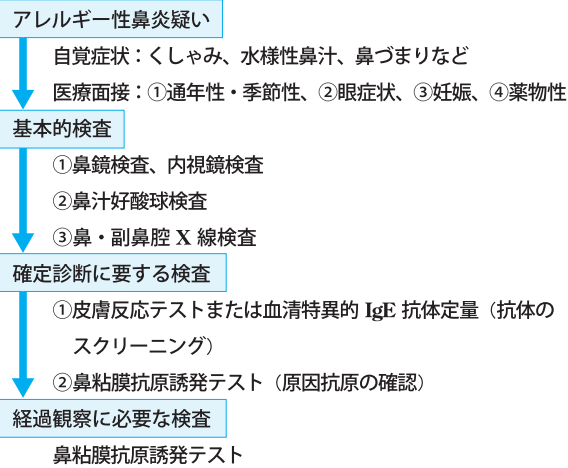


図 2 アレルギー性鼻炎が疑われた場合の検査のフローチャート

要である。好酸球性副鼻腔炎では鼻づまりは強いが、発作性のくしゃみ、水様性鼻汁はみられないか、あっても軽度である。鼻汁好酸球検査の方法は鼻汁を綿棒で採取するか、または患者さんにかんでもらった鼻汁をスライドガラスに薄く塗布、乾燥固定後、エオジノステイン®（鳥居薬品株式会社）を用いて1分間の染色、水洗、メタノール固定を行う。好酸球は赤色、好中球はピンク色に染色される。

D. 副鼻腔 X 線検査

アレルギー性鼻炎・花粉症症例の 15 ～ 20%では副鼻腔 X 線検査で異常所見が認められる。鼻汁が水様性でない場合には、鼻副鼻腔単純 2 方向 X 線撮影（コールドウェル法・ウォーターズ法）を行い、副鼻腔における陰影の有無と程度を確認する。

E. 皮膚テスト、または血清特異的 IgE 抗体定量

皮膚テストは安価で、患者が直接結果を目視でき、15 分程度で結果を知ることができる利点がある。症状の有無に拘わらず、スギ、ダニ、カモガヤ、ヨモギ、ブタクサの重複感作症例が多いために、これらを同時に検査する。鳥居薬品より各種抗原の皮内テスト用バイアル（2 mL）とスクラッチテスト用（1 mL スポイト付ガ

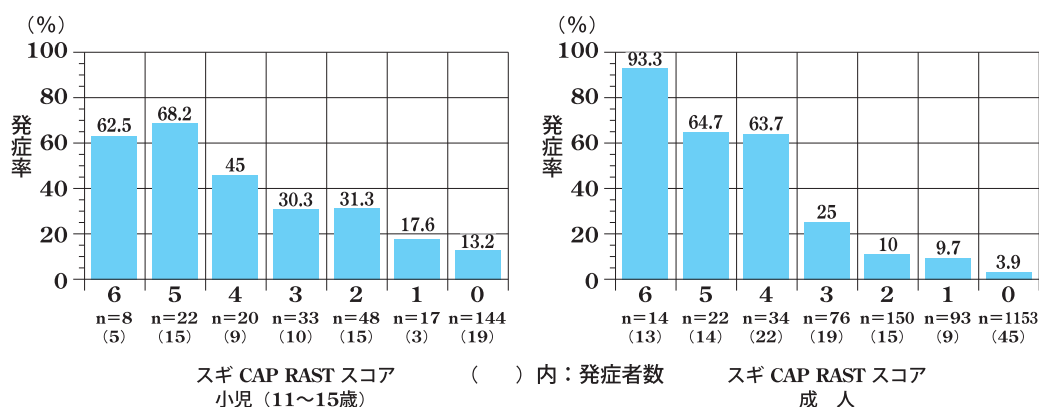


図 3 スギ血清 IgE 抗体値 (CAP RAST スコア) とスギ花粉症発症率

表 2 アレルギー検査成績の程度分類

| 陽性度<br>検査法 | +++                       | ++                     | +                    | ±      | -                  |
|------------|---------------------------|------------------------|----------------------|--------|--------------------|
| 皮内テスト      | 紅斑 41mm 以上<br>膨疹 16mm 以上  | 40mm~20mm<br>15mm~10mm | 40mm~20mm<br>9 mm 以下 |        | 19mm 以下<br>9 mm 以下 |
| 鼻誘発テスト*    | 症状 3 つ<br>特にくしゃみ<br>6 回以上 | 症状 3 つ                 | 症状 2 つ               | 症状 1 つ | 0                  |
| 鼻汁中好酸球数    | 群 在                       | (+++ ) と (+ ) の中間      | 弱拡大目につく程度            |        | 0                  |

\* 症状 3 つ：①くしゃみ発作・鼻掻痒感、②下鼻甲介粘膜の腫張蒼白、③水性分泌スクラッチ（ブリック）テストは施行後 15~30 分に膨疹または紅斑径が対照の 2 倍以上、または紅斑 10mm 以上もしくは膨疹が 5mm 以上を陽性とする。

（鼻アレルギー診療ガイドライン— 2016. より引用）

表 3 鼻過敏症の診断基準

|   |
|---|
| アレルギー性鼻炎：有症者で鼻汁好酸球検査、皮膚テスト（または抗原特異的血清 IgE 抗体値）、誘発テストのうち 2 つ以上陽性 |
| 血管運動性鼻炎：有症者にも拘わらず、上記アレルギー検査がすべて陰性                               |
| 好酸球増多性鼻炎：有症者で、鼻汁好酸球のみ陽性   |

（鼻アレルギー診療ガイドライン— 2016. より引用）

ラス容器）抗原エキスが市販されている。しかし、本法には痛みを伴い、検査前、少なくとも 1 週間は内服用抗アレルギー薬は中止しなければならないと云う欠点がある。検査による患者の苦痛を避けるために、一般的には血清特異的 IgE 抗体定量が行われることが多い。

本検査を行う際は検査抗原の選択が重要であり、医療面接で症状は通年性か季節性か、眼症状合併の有無を知り、季節性であれば患者の生活圏における花粉症の原因となる植物の植生、花粉飛散時期を予め知っておく必要がある。皮膚テストと特異的 IgE 抗体との一致率は、特異的 IgE 抗体測定法によっても異なるが、75 ~ 90% である。

#### F. 鼻粘膜抗原誘発テスト

皮膚テスト、血清 IgE 抗体定量で、陽性と判定された抗原が必ずしも原因抗原とは限らない。スギ花粉症における感作と発症の間には図 3 に示す乖離がある。皮膚テストまたは血清 IgE 抗体検査で多種類の陽性抗原がある場合には、原因抗原の確認のために本法を行う。

免疫療法を行う際の抗原の確定、薬物療法の効果判定にも有用である。抗原ディスクはハウスダスト、ブタクサしか市販されていないが、皮内テスト用抗原液を濾紙片に滴下して用いることができる。対照濾紙ディスクで非特異的反応が起これば、日を改めて検査しなければならない。鼻汁中好酸球、皮膚テスト、鼻粘膜抗原誘発テストの結果は表 2 に従って判定する。

以上の検査結果を組み合わせるとアレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎を表 3 に従って診断する。鼻過敏症状の重症度は患者にアレルギー日記（図 4）を 1 週間記録してもらい、表 4 に従って判定する<sup>1)</sup>。

#### 疾患に特異的な検査

血管運動性鼻炎の病態に関しては議論が多いが、自律神経系の異常と同時に心因の関与も考えられ、アレルギー日記による客観的な症状の程度と比較して患者本人の苦痛の訴えが非常に強い者が多い。アレルギー日記

平成 年 月

| 日付天候   |                 | 日 |   | 日 |   | 日 |   | 日 |   | 日 |   | 日 |   | 日 |   |   |
|--------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時刻     |                 | 朝 | 昼 | 夜 | 朝 | 昼 | 夜 | 朝 | 昼 | 夜 | 朝 | 昼 | 夜 | 朝 | 昼 | 夜 |
| 症<br>状 | くしゃみ            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | 鼻みず             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | 鼻づまり            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | 臭覚異常            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | 苦痛の程度           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | そのほか            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 原<br>因 | 症状のきっかけ         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | 症状のおきた場所        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | そのほか            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 治<br>療 | 内服予防薬           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | その他             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|        | そのほかに<br>気づいたこと |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

書き方は次の例を参考にしてください。  
なお、裏面は週の最後の日にその週の印象を記入してください。

| 日付             |          | 天候                               |           | 3日晴 |   |   | 晴、曇、雨など大体を書いてください。 |
|----------------|----------|----------------------------------|-----------|-----|---|---|--------------------|
| 時              |          | 刻                                |           | 朝   | 昼   | 夜 | 朝昼夜の区別は大体でよいです。    |
| 症<br>状         | くしゃみ     | 4                                | 1         | 3   | くしゃみの発作の回数です。1回に3つ続けてでも1回に数えます。   |   |                    |
|                | 鼻みず      | 3                                | 0         | 3   | 鼻をかんだ回数を書いてください。  |   |                    |
|                | 鼻づまり     | +                                | —         | 卅   | 鼻がつまって息ができない時は(卅)<br>鼻がつまって息がしにくい時は(卅)<br>息がしにくくないが少し鼻がつまる(+)<br>つまりないときは(—)です。 |   |                    |
|                | 苦痛の程度    | 卅                                | —         | 卅   | 苦痛の程度は鼻症状のため、苦しくてたまらない(卅)<br>苦しい(卅)、少し苦しい(+), 苦しくない(—)です。                       |   |                    |
|                | そのほか     | 涙                                |           | 頭痛  | 鼻以外の症状を書いてください。   |   |                    |
| 原<br>因         | 症状のきっかけ  | 掃除                               |           | 入浴  | くしゃみのおきた原因と考えられるもの。   |   |                    |
|                | 症状のおきた場所 | 自宅                               | 職場        | 自宅  | くしゃみのおきた場所  |   |                    |
|                | そのほか     | 月経中<br>かぜ                        | 疲労        |     | そのほか原因と思われるもの。  |   |                    |
| 治<br>療         | 内服予防薬    | ○                                | ○         | ○   | 1日3回(朝・昼・夜)服用したとき、左の列の<br>ように○印を記入してください。                                       |   |                    |
|                | その他      | 鼻洗浄<br>抗ヒスタミン剤<br>1錠             | 喘息<br>吸入薬 |     | 医院、または自宅で、おこなった治療   |   |                    |
| そのほか<br>気づいたこと |          | そのほか、ふだんと変わったことがあったら<br>書いてください。 |           |     |   |   |                    |

図4 鼻アレルギー日記

を用いて症状の程度を観察する。血管運動性鼻炎に限らず、患者の鼻閉の訴えと鼻鏡所見が一致しないことがあるが、このような症例で鼻づまり（鼻腔通気障害）の有無とその程度を客観的に評価するためには、鼻腔通気抵抗測定装置（鼻腔通気度計）を用いた鼻腔通気度測定が必要となる。これは重症度だけでなく、治療による改善の程度を客観的に評価し、数値として記録できる。鼻づまりだけ、または鼻づまりと同時に粘性、粘膿性、膿血性鼻漏を伴う症例、特に進行性の鼻漏を訴える症例では鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、良性腫瘍、悪性腫瘍、特異的肉芽腫性鼻炎（サルコイドーシス、ウエゲナー肉芽腫症）などを念頭において鼻鏡、内視鏡を用いて鼻腔内を慎重に観察し、鼻副鼻腔X線撮影を行う。X線検査で異常を認め、炎症性病変が考えられる場合には冠状断、水平断のCTを、腫瘍性病変が疑われる症例ではCT、

MRIで病変の進展範囲を確認した上で、経鼻的に鼻腔、副鼻腔病変部位の生検を行う。

治療後の経過観察に必要な標準的検査

薬物療法の効果の評価のためには鼻アレルギー日記の利用が最も簡便で有用である。免疫療法、手術療法の効果の客観的評価には鼻粘膜抗原誘発試験を治療前後で行い、抗原誘発後10分間のくしゃみ回数、鼻汁重量、鼻腔通気抵抗変化率〔(治療前鼻腔通気抵抗－治療後鼻腔通気抵抗)／治療前鼻腔通気抵抗×100(%)〕を比較する。

治療による副作用チェックのための検査

通年性アレルギー性鼻炎に対しては薬物療法が長期間に行われることが多い。小児は20～30%の症例で慢性副



表 4 アレルギー性鼻炎症状の重症度分類

| 程度および重症度 |      | くしゃみ発作または鼻漏* |     |     |     |     |
|----------|------|--------------|-----|-----|-----|-----|
|          |      | ++++         | +++ | ++  | +   | —   |
| 鼻閉       | ++++ | 最重症          | 最重症 | 最重症 | 最重症 | 最重症 |
|          | +++  | 最重症          | 重症  | 重症  | 重症  | 重症  |
|          | ++   | 最重症          | 重症  | 中等症 | 中等症 | 中等症 |
|          | +    | 最重症          | 重症  | 中等症 | 軽症  | 軽症  |
|          | —    | 最重症          | 重症  | 中等症 | 軽症  | 無症状 |

\*くしゃみや鼻漏の強い方をとる。

くしゃみ・鼻漏型

鼻閉型

充全型

従来分類では、重、中、軽症のみであるが、スギ花粉飛散の多いときは重症で律しきれない症状も起こるので、最重症を入れてある。

各症状の程度は以下とする

| 陽性度<br>検査法            | ++++             | +++                                | ++                             | +                  | —   |
|-----------------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----|
| くしゃみ発作<br>(1日の平均発作回数) | 21回以上            | 20～11回                             | 10～6回                          | 5～1回               | +未満 |
| 鼻汁<br>(1日の平均擤鼻回数)     | 21回以上            | 20～11回                             | 10～6回                          | 5～1回               | +未満 |
| 鼻閉                    | 1日中完全に<br>つまっている | 鼻閉が非常に強く、<br>口呼吸が1日のうち<br>かなりの時間あり | 鼻閉が強く、<br>口呼吸が1日のうち、<br>ときどきあり | 口呼吸は全くないが、<br>鼻閉あり | +未満 |
| 日常生活の支障度              | 全く仕事か<br>できない    | 仕事に手がつかない<br>ほど苦しい                 | (+++)(++)の<br>中間               | 仕事にあまり、<br>差し支えない  | +未満 |

(鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症— 2016. より引用)

鼻腔炎、さらに30%は気管支喘息を合併するために、長期経口内服を続ける症例では薬剤による副作用と相互作用に注意する必要がある。

第二世代抗ヒスタミン薬のエバステルではイトラコナゾールなどの抗真菌薬、マクロライド抗生物質(エリスロマイシン、クラリスロマイシン)との併用で心電図異常を起こす可能性があり、またプロスタグランジンD<sub>2</sub>・トロンボキサンA<sub>2</sub>拮抗薬(ラマトロバン®)を長期に用いる際は1～2カ月に1回は血清AST、ALTを測定する。またウロキナーゼ、ワーファリンなどの抗凝固剤の作用を増強し、出血傾向を起こすことがあるために、薬剤間相互作用のある薬剤の併用を避ける必要がある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

薬物療法で十分な満足が得られない症例や長期緩解を求める症例では免疫療法も治療選択肢の一つとなる。鼻中隔湾曲症、肥厚性鼻炎、鼻茸などの鼻腔形態異常を伴う症例では手術療法の適応となるために鼻づまりが強い症例は耳鼻咽喉科専門医にコンサルトする。

花粉症症例で点眼用抗ヒスタミン薬、点眼用ケミカルメジエーター遊離抑制薬で眼症状を押さえきれなければ点眼用ステロイド薬の適応となる。点眼用ステロイド薬、特に0.1%フルオロメトロンなどを1週間以上必要とする症例は副作用としての眼圧亢進、緑内障発症の危険が

大きいために定期的眼圧測定のために眼科専門医にコンサルトする。

## 保険診療上の注意

血清IgE抗体定量は13項目までが保険適応となっている。皮膚テストは検査項目数に制限はない。費用は血清IgE抗体定量1項目110点で13項目までの検査が認められている。13項目の測定で1,430点であるのに対して、皮膚テストは1項目16点で21項目まで測定が認められており、大きな違いがある。鼻腔通気度検査は保険上鼻づまり(鼻粘膜腫脹)に対する手術の前後3カ月間に行った場合、および睡眠時無呼吸症候群、神経性鼻閉症の診断がある場合に限って保険請求できる。

## 参考文献

- 馬場廣太郎, 他: 鼻アレルギーの全国学調査 2008. (1998年との比較) —耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—. Prog Med 2008; 28; 2001-12.
- 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改定第8版. ライフサイエンス・メディカ, 2016.
- 今野昭義, 他: スギ花粉症と加齢—感作・発症に与える加齢の影響—. 医学のあゆみ 2002; 200(5); 411-6.

# インフルエンザなどの感冒関連疾患

**要 旨** かぜ症候群は、上気道の急性感染症の総称で、くしゃみ・鼻汁・鼻閉・咽頭痛・咳・痰などがみられ、発熱・頭痛・全身倦怠感を伴うこともある。一般的には約1週間程度の経過で自然治癒する病態である。しかし、抗菌薬治療が必要な下気道感染症や耳鼻咽喉科領域感染症も同様の症状を呈することがあるほか、かぜ症候群の合併症・続発症としてこれらが生じることもあり、適切な除外診断が重要となる。

かぜ症候群の多くは、対症療法が中心となるが、インフルエンザウイルスやA群レンサ球菌による場合は有効な抗微生物薬が存在する。また、これらの病原体やアデノウイルス、新生児・小児におけるRSウイルスなどは感染対策上重要な病原微生物であり、適切な検査診断が必要となる。迅速診断検査は、短時間で結果が得られ、外来でも実施可能であるなど、初期対応の決定に有用である。ただし、適切な検体採取が重要となるほか、それぞれの感度・特異度など検査特性を十分に理解した上で、結果を解釈する必要がある。

**キーワード** かぜ症候群、インフルエンザ、迅速診断検査

## 臨床症状

かぜ症候群とは、鼻腔から喉頭までの上気道の急性呼吸器感染症の総称で、くしゃみ・鼻汁・鼻閉・咽頭痛・咳・痰などが症状としてみられ、発熱・頭痛・全身倦怠感を伴うこともある。一般的には、約1週間程度の経過で自然治癒する。

かぜ症候群の原因微生物としては、ライノウイルス、コロナウイルス、RSウイルスなど、ウイルスが大部分を占める<sup>1)~3)</sup>。ライノウイルスは春と秋、エンテロウイルスは夏、RSウイルスやインフルエンザウイルス、コロナウイルスは冬に多いなど、季節性が見られる(図1)<sup>1)</sup>。インフルエンザウイルスは、かぜ症候群の原因ウイルスの中では強い全身症状を伴うことが多く、合併症も惹き

起こしやすい。アデノウイルスは、年間を通じて見られるが、その1つの病型である咽頭結膜熱は夏期に多く見られる。

一般細菌では、A群レンサ球菌が主体となるが、マイコプラズマやクラミドフィラが関与することもある。

また、EBウイルスやサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、さらにはHIV感染症の急性期、ウイルス肝炎の初期なども同様の症状を呈しうることには注意が必要である。

## 確定診断に要する検査(図2)

### A. 他疾患の除外・鑑別

かぜ症候群は、その多くがウイルスを主体とし自然治

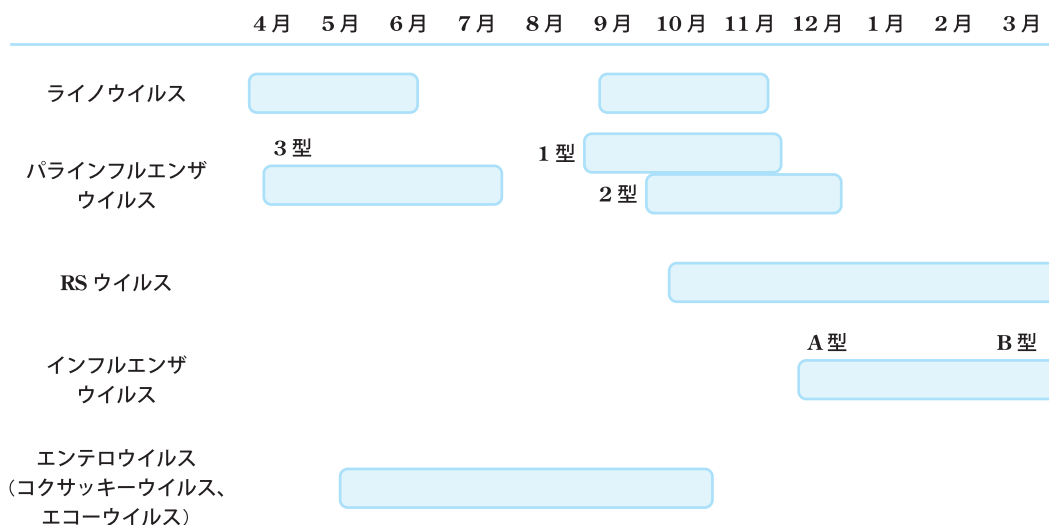


図1 かぜ症候群の原因ウイルスの流行パターン

文献1より一部改変

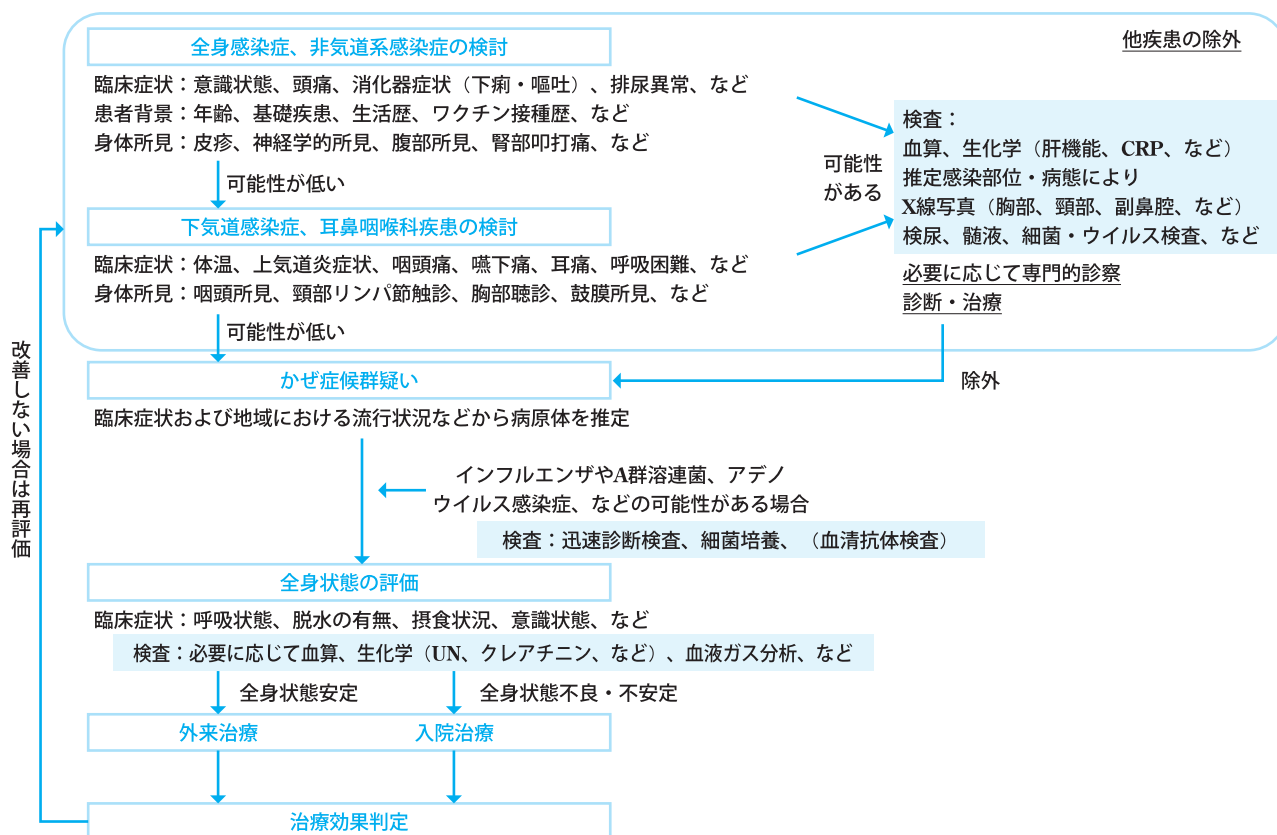


図2 かぜ症候群の診療フローチャート

表1 学校保健安全法に定める学校感染症

|        |   |
|--------|---|
| 第一種感染症 | エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘瘡、南米出血熱、ペスト、マールブルグ熱、ラッサ熱、ポリオ、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群（病原体がベータコロナウイルス属 SARS コロナウイルスであるものに限る）、中東呼吸器症候群（病原体がベータコロナウイルス属 MERS コロナウイルスであるものに限る）、特定鳥インフルエンザ（政令で定める新型インフルエンザ等感染症の病原体に変異するおそれが高い血清亜型であるものに限る）、新型インフルエンザ等感染症、指定感染症及び新感染症 |
| 第二種感染症 | インフルエンザ（特定鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く）、百日咳、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘、咽頭結膜熱、結核、髄膜炎菌性髄膜炎  |
| 第三種感染症 | コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス、流行性角結膜炎、急性出血性結膜炎その他の感染症  |

癒する病態であるが、髄膜炎や菌血症などの重篤な感染症や、抗菌薬治療が必要な下気道感染症、耳鼻咽喉科領域感染症でも同様の症状が見られることがある。また、かぜ症候群の合併症・続発症として、これらの感染症が生じることもあり、適切な除外・鑑別が重要となる。診断の基本は、詳細な医療面接による臨床症状および患者背景の把握と、丁寧な身体所見の確認となる。この中で問題となる症状・所見を認めた場合には、血液検査や病態に応じた検査および画像診断、必要に応じて専門医による診察を検討する（第2章「咳・痰・血痰」、第3章「呼吸器感染症」も参照）。

## B. 病原微生物確定のための検査

かぜ症候群の多くは、対症療法が治療の中心となる

が、インフルエンザウイルスやA群レンサ球菌などでは、それぞれに有効な抗微生物薬があるため、検査による病原診断が重要となる。また、これらの病原体やアデノウイルス、新生児・小児におけるRSウイルスなどは、周囲への感染性および及ぼす影響から感染対策を行う上での重要な病原体である<sup>4)</sup>。さらに、アデノウイルスによる咽頭結膜熱やインフルエンザは、学校保健安全法で第2種感染症に指定されており、適切な検査診断が必要となる（表1）。

### 1. 迅速診断検査（表2）

迅速診断検査は、短時間で結果が得られ、外来でも実施可能であるなど、初期治療選択および感染対策法の決定に有用である。しかし、他検査と同様に偽陽性・偽陰

表 2 かぜ症候群、下痢症の原因病原体に対する迅速抗原検査

|                     | 対象病原体        | 検体                                 | 保険診療上の注意   |
|---------------------|--------------|------------------------------------|--|
| かぜ症候群、上気道炎、咽頭炎、気管支炎 | インフルエンザウイルス  | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液<br>咽頭ぬぐい液<br>鼻かみ液 |  |
|                     | RS ウイルス      | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液                   | ①入院患者、②1歳未満の乳児、③パリーブマブ製剤の適用となる患者にのみ保険適用                                      |
|                     | ヒトメタニューモウイルス | 鼻咽頭ぬぐい液<br>鼻腔吸引液                   | 画像的に肺炎が強く疑われる6歳未満の患者にのみ保険適用  |
|                     | アデノウイルス      | 咽頭ぬぐい液                             |  |
|                     | A群β溶連菌       | 咽頭ぬぐい液                             | 細菌培養同定検査とは同時算定できない   |
|                     | マイコプラズマ      | 咽頭ぬぐい液                             | マイコプラズマ抗体検査とは同時算定できない  |
| 胃腸炎、下痢症             | アデノウイルス      | 便                                  |  |
|                     | ロタウイルス       | 便                                  |  |
|                     | ノロウイルス       | 便                                  | ①3歳未満、②65歳以上、③悪性腫瘍の診断が確定している、④臓器移植後、⑤抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤又は免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者にのみ保険適用 |

表 3 かぜ症候群の原因病原体に対する遺伝子検査（LAMP 法による核酸検出）

| 対象病原体       | 検体                      | 保険診療上の注意  |
|-------------|-------------------------|---|
| マイコプラズマ     | 咽頭ぬぐい液<br>鼻咽頭ぬぐい液<br>喀痰 |   |
| 百日咳菌        | 鼻後鼻腔ぬぐい液                | 関連学会が定めるガイドライン*の百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者に対して、LAMP 法により測定した場合に算定できる |
| インフルエンザウイルス | 鼻腔ぬぐい液<br>咽頭ぬぐい液        | インフルエンザ感染が疑われる重症患者のみが対象となり、診療報酬明細書の摘要欄に当該検査が必要な理由の記載が必要             |

\* 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」、日本小児呼吸器学会「小児咳嗽診療ガイドライン」、日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」などが該当する

性が見られる。事前にそれぞれの検査キットの感度・特異度を確認するとともに、結果を解釈する際にも注意が必要である。インフルエンザウイルス検査では、発症早期は検査感度が低く、臨床的に検査前確率の高い症例では、結果が陰性であっても完全には否定できない<sup>2) 5)</sup>。また、一般に鼻咽頭ぬぐい液より咽頭ぬぐい液の方が低感度であるなど、検体採取法によって感度が左右されるほか、適切な検体採取も重要となる（図 3）。

## 2. 細菌培養

細菌培養は、下気道感染症など他疾患を疑った場合のほか、A 群レンサ球菌による咽頭炎を疑う際などに抗菌薬開始前に実施される。しかし、結果を得るまでに時間を要するため初期治療選択には利用できないほか、保険診療上も A 群レンサ球菌の迅速抗原検査とは同時算定できない。また、咽頭にはもともと多くの細菌が存在しているため、分離菌が必ず病原微生物とは限らないことに留意する必要がある。

## 3. 抗体検査

急性期と回復期に採取した血清（ペア血清）で 4 倍以上の抗体価上昇を認めた場合、確定診断できる。しかし、

診断が確定するのが回復期となるため、疫学的な意義はあるものの、治療選択など臨床的な有用性は低い。

## 4. ウイルス分離

ウイルスを分離し直接証明することは、病原診断の基本と言える。しかし、一般的な病院検査室では実施困難であるほか、保険も適用されない。公衆衛生的な目的・意義がある場合には、保健所など行政との連携も重要となる。

## 5. 遺伝子検査

遺伝子検査は、培養困難な細菌やウイルスの検出において有用であり、公衆衛生的な役割を担う衛生研究所などでは、種々の病原体の検出や型別に用いられている。また、一般診療においても、結核菌のほか、かぜ症候群および類縁疾患の原因となりうるマイコプラズマや百日咳、インフルエンザウイルスでは LAMP 法による核酸検出が保険適用となっている。ただし、対象患者が制限されていることに留意する必要がある（表 3）。



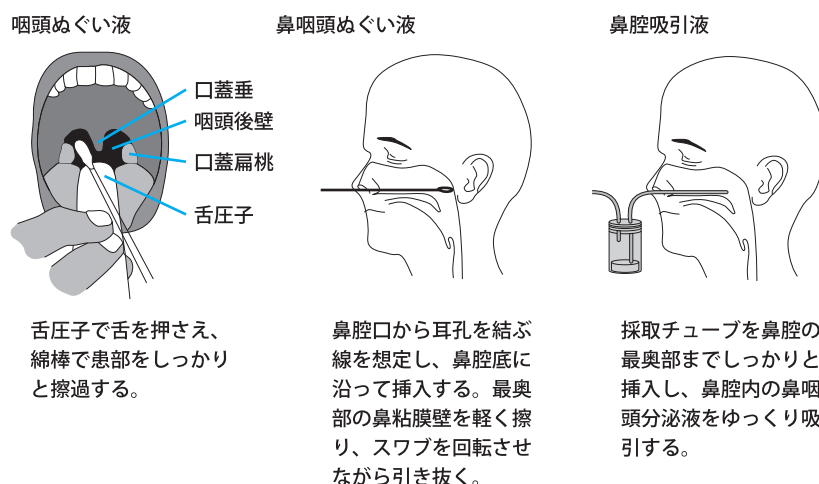


図3 検体採取法

## 入院治療か外来治療かの判断

かぜ症候群のほとんどは軽症例であり、外来治療が基本となるが、高齢者や基礎疾患を持つ症例では、時に呼吸状態や全身状態の悪化を認めることがある。よって、呼吸状態や脱水の有無、摂食状況などを医療面接および身体所見から十分に把握するとともに、必要に応じて血液検査や血液ガス分析を行い評価する（図2）。

## フォローアップに必要な検査

かぜ症候群は、基本的に数日で改善し、1～2週間で治癒する病態である。症状が進行性に悪化する場合や2週間以上遷延する場合には、合併症や2次感染、他疾患の可能性を考慮すべきである。非感染性病態を含めて、あらためて下気道感染症など他疾患の鑑別を慎重に行う必要がある（図2）。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

鑑別を進める中で、中枢神経系感染症や下気道感染症など他疾患と診断した場合、またその存在を強く疑った場合などには、必要に応じてそれぞれの専門医に相談を行う（図2）。また、咽頭炎に続発する扁桃周囲膿瘍や感染性血栓性内頸静脈炎（Lemierre 症候群）など深頸部感染症も専門医による対処が必要なほか、急性喉頭

蓋炎では緊急対応を要する。

一方、同一施設・地域での集団発生などは、保健所など行政機関との情報共有および連携を検討する必要がある。

## 参考文献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会, 協和企画, 2016.
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会, ライフサイエンス出版, 2014.
- 3) 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版. 厚生労働省健康局結核感染症課, <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>, 2017.
- 4) Siegel JD, et al. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control 2007; 35 (Suppl 2): S65-S164.
- 5) Harper SA, et al. Seasonal influenza in adults and children -diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:1003-32.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 呼吸器感染症

## 要 旨

発熱及び気道感染症状を訴えた場合には、呼吸器感染症を疑う。呼吸器感染症は、上気道感染症、下気道感染症、肺炎に大分類されるが、胸部X線で肺に陰影がある場合は基本的に肺炎と診断される。起因病原体は病態により様々であり、特に肺炎では、入院や外来あるいは患者の免疫状態などによって起因菌は大きく異なるため、患者背景に応じた検査診断が必要である。喀痰などの気道系検体のグラム染色塗抹、培養検査が基本的な検査となるが、病原菌特異的検査により起因菌診断が可能な場合がある。結核などの抗酸菌感染症は、抗酸菌検査や核酸増幅法により診断される。抗酸菌塗抹陽性肺結核は、隔離病棟での入院治療が原則必要となる。

## キーワード

上気道感染、下気道感染、肺炎、肺結核

## 病変の部位から見た呼吸器感染症

呼吸器感染症の診断および治療において重要なことは、解剖学的な感染部位を理解することである。呼吸器は、上気道（鼻腔、口腔内～喉頭まで）、下気道（喉頭～呼吸細気管支）、肺胞領域に大きく区分され、それぞれ、上気道感染症（おもに感冒症候群）、下気道感染症（急性気管・気管支炎、慢性気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎）、肺炎や肺化膿症が主

な感染症の病態となる（図1）。また、胸膜に炎症が波及した場合には、胸膜炎あるいは膿胸として発症する。

## 呼吸器感染症の臨床症状と身体所見

### A. 臨床症状

呼吸器感染症の症状は、気道系の症状とそれ以外の症状に大別される。発熱、倦怠感、食思不振などの一般的な感染症状に加えて、上気道症状としては、鼻閉、鼻汁、

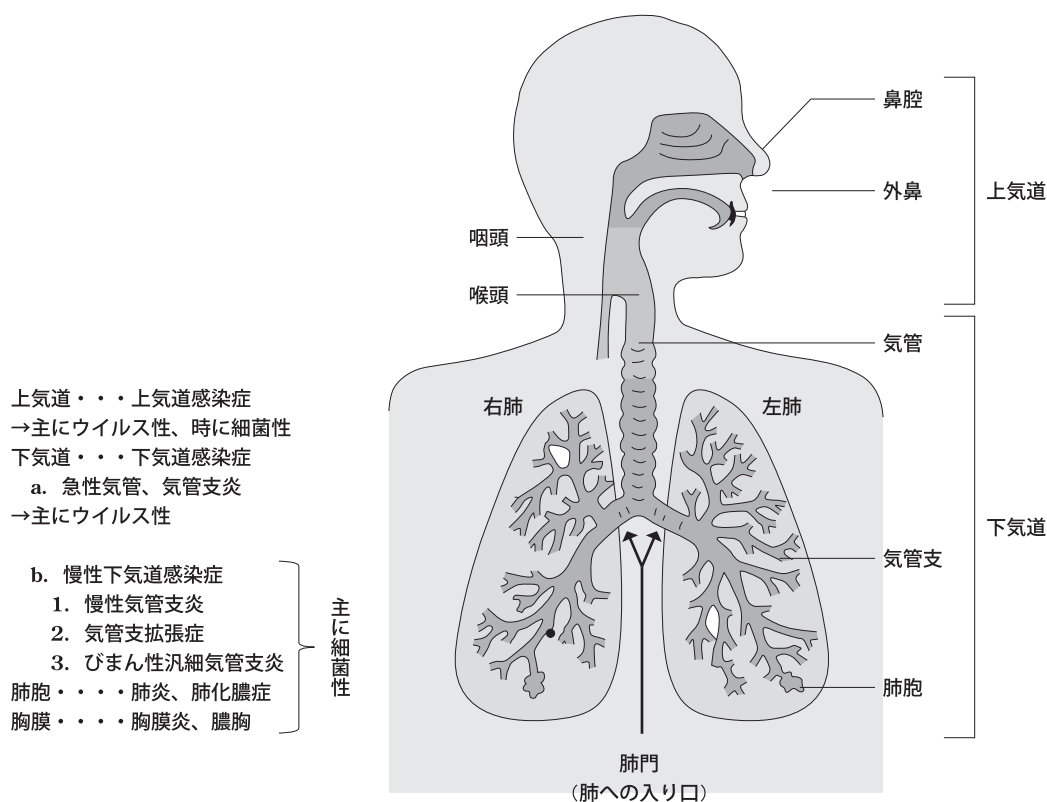


図1 呼吸器感染症の分類

くしゃみ、咽頭痛、嘔声などが挙げられ、主にウイルス感染症を示唆する。強い咽頭痛や高熱が見られる場合には、溶連菌感染症も疑われる。咽頭痛に続く呼吸困難や喘鳴は急性喉頭蓋炎が疑われ、主にインフルエンザ菌 B 型によって起こり、急速に進行し窒息に至ることもあるため注意が必要である。

下気道感染症状としては、咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難、胸痛などが挙げられる。乾性咳嗽（喀痰を伴わない咳嗽）は、マイコプラズマやクラミジアなどの非定型病原体による感染症を疑い、湿性咳嗽（喀痰を伴う咳嗽）は肺炎球菌などの一般細菌による感染を疑う。胸痛は、胸膜近傍の感染症（通常肺炎）によって起こるが、胸膜炎や膿胸を伴う場合もある。

気道系以外の症状としては、関節痛、筋肉痛（インフルエンザ、レジオネラ、等）、消化管症状（レジオネラ、インフルエンザウイルス B 型、等）、皮疹（麻疹、水痘、等）などが挙げられる。また、環境中の病原体との接触も発症要因となり、鳥類との接触歴（オウム病）、温泉施設の利用（レジオネラ）などの病歴聴取も重要である。また、結核患者との接触歴、糖尿病や HIV 感染者などの免疫低下患者では、結核の可能性も考慮する必要がある。

一方、高齢者においては、発熱や呼吸器症状が明確でなく、全身倦怠や食思不振のみを訴えることがあり、原因が不明な場合には下気道感染症の可能性について常に考慮する必要がある。

## B. 身体所見

身体所見としては、上気道感染では、咽頭部の発赤腫張あるいは扁桃への白苔付着などがみられる。下気道感染では、胸部聴診にて病変部に一致した湿性ラ音が典型的であるが、細気管支炎などでは乾性ラ音や呼吸音の減弱なども所見となる。また病変部位や病原体によっては呼吸音に全く異常がみられない場合もあり注意が必要である。慢性閉塞性肺疾患ではバチ指が、また低酸素があればチアノーゼも見られる。

## 呼吸器感染症の検査診断（図 2）

### A. 上気道感染が疑われる場合

上気道炎症状が主体で、全身症状や下気道症状が軽微な場合に疑う。主に感冒症候群として診療され、起病病原体はほとんどがウイルスであり特異的治療薬も少なく、対症療法のみで自然治癒することが多く、検査診断についてもその適応は限定される。症状が強い場合や、下気道感染との鑑別が必要となる場合のみ、スクリーニング的な検査（血算、生化学〔肝機能、腎機能、電解質〕、CRP、尿検査）や胸部 X 線検査の他、特異的病原体が疑われる場合には、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、アデノウイルス、溶連菌などの迅速診断キットを用いて病原菌診断を行う（第 3 章「インフルエンザなどの感冒関連疾患」参照）。

### B. 下気道感染、肺炎が疑われる場合

#### 1. 下気道感染の診断

全身症状が強い場合や下気道感染症状が主体の場合に疑う。下気道感染症はその病態によって起病菌が異なるため、病態の把握をはじめに行う必要がある（表 1）。臨床症状や診察所見より下気道感染や肺炎の可能性を疑う場合には、まず胸部画像診断（胸部単純 X 線、CT）を行い、陰影の有無を確認する。陰影が無い、あるいは気道系の病変を疑う所見があれば下気道感染を疑う。基本的な検査として、血算、生化学、CRP、尿検査、血液ガス（経皮酸素分圧）などとともに、病原体特異的検査を行う。感染伝播が問題となる病原体（インフルエンザウイルス、RS ウイルス、hMPV、アデノウイルス）については、迅速診断可能な簡易キットがあるため、特に入院治療する場合には実施しておくことが望ましい。下気道感染と診断あるいは疑われる場合には、咳止めなどの対症療法と必要に応じて抗菌薬、抗インフルエンザ薬の投与などを行う。

表 1 下気道感染症～肺炎の主要起病病原体

|        | 急性気管支炎   | 慢性気管支炎<br>気管支拡張症                                      | 市中肺炎  | 医療・介護関連肺炎  | 院内肺炎（人工呼吸器<br>関連肺炎）                             | 免疫不全者の肺炎<br>（細胞性免疫不全）                   |
|--------|--|---|---|--|---|---|
| 一般細菌   | 百日咳  | インフルエンザ菌<br>緑膿菌<br>肺炎球菌<br>モラキセラ<br>クレブシエラ<br>黄色ブドウ球菌 | 肺炎球菌<br>インフルエンザ菌<br>結核                        | 肺炎球菌<br>黄色ブドウ球菌<br>（MRSA）<br>緑膿菌<br>クレブシエラ<br>嫌気性菌<br>結核 | 黄色ブドウ球菌<br>（MRSA）<br>緑膿菌<br>腸内細菌科（クレブ<br>シエラ、等） | アクチノミセス<br>ノカルジア<br>結核                  |
| 非定型病原体 | インフルエンザウイルス、RS ウイルス、hMPV、アデノウイルス、マイコプラズマ、肺炎クラミジア | まれ  | マイコプラズマ、オウム病クラミジア、レジオネラ、クリプトコッカス、RS ウイルス、hMPV | レジオネラ  | まれ  | アスペルギルス<br>ニューモシスティス<br>サイトメガロウイルス（CMV） |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

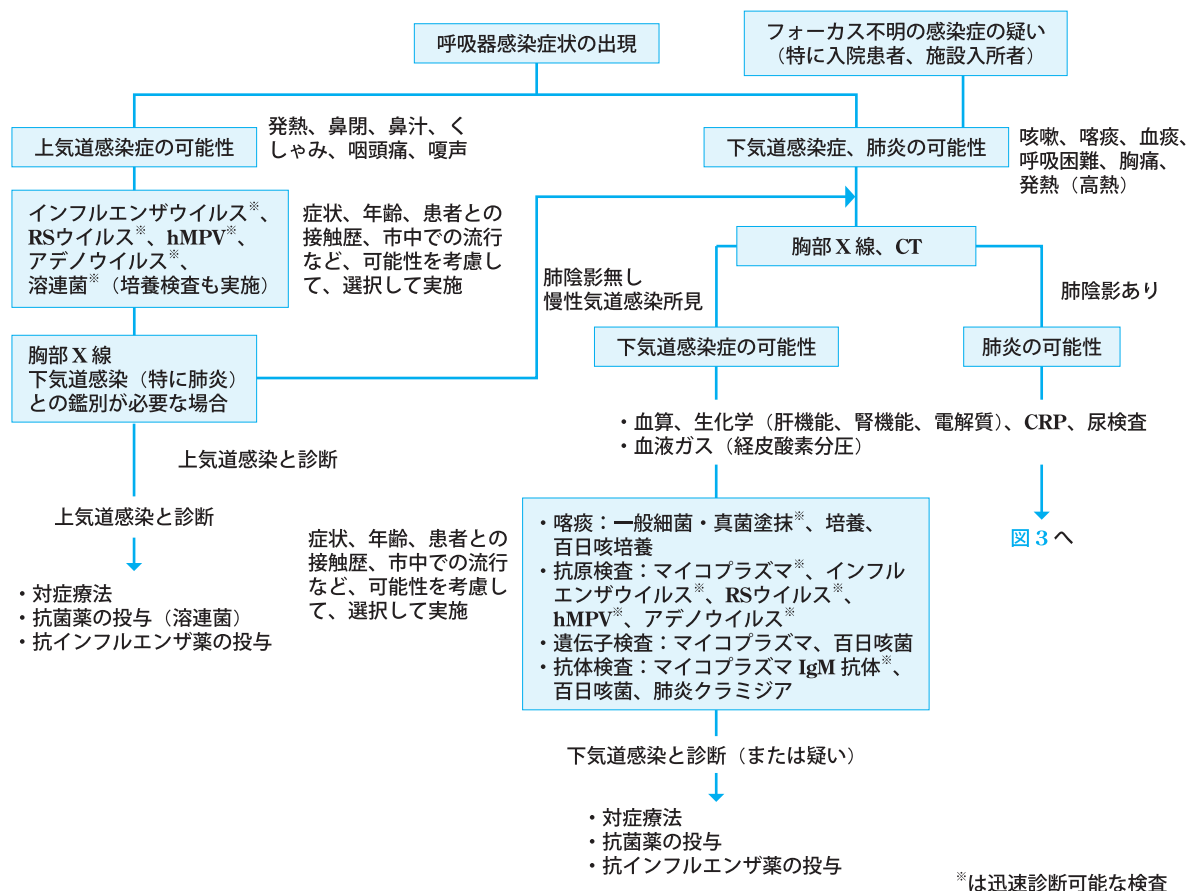


図2 呼吸器感染症の検査診断

## 2. 肺炎の診断(基本的検査)(図3)

画像診断にて、肺に浸潤影がある場合には、肺炎を疑う。肺炎では、起因菌診断と特異的治療を行う必要があり、まずは喀痰(一般細菌、真菌、抗酸菌)の塗抹培養検査を3日連続実施する。特に初回は必ず抗菌薬投与前に実施する。また血液培養検査も好気・嫌気の2セットを行う。

## 3. 結核などの抗酸菌感染症の診断

肺に陰影がある場合には、年齢や基礎疾患にかかわらず、常に肺結核の可能性を考える必要がある。このため、喀痰の抗酸菌塗抹検査は当日中に必ず確認する。抗酸菌塗抹陽性の場合には、結核などの抗酸菌感染症の可能性が高いため、直ちに核酸増幅検査を行い、菌の同定を行う。結核菌であれば、隔離あるいは転院の上、抗結核治療を直ちに開始する。*M. avium* complex 陽性であれば、隔離の必要はなく、特異的治療の必要性について専門医に相談する。陰性の場合には、塗抹検査の偽陽性か核酸増幅法で検出できない非結核性抗酸菌の可能性がある。この場合、塗抹検査の再検により、どちらの可能性が高いかの判定を行う。

抗酸菌塗抹検査が陰性の場合には、感染伝播の可能性の高い結核症は否定的であるが、高齢者や空洞形成や散布陰影など画像上肺結核が疑われる場合などでは、核酸

増幅検査の実施を考慮する。喀痰が出ない場合には、早朝胃液中の抗酸菌検査も有用である。また、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験(interferon-gamma release assay; IGRA)は主に潜在性結核感染症の診断目的で用いられるが、活動性結核の診断にも有用である<sup>1)</sup>。

## 4. 肺炎の診断(抗酸菌感染症以外)

喀痰の一般細菌・抗酸菌検査以外の起因菌診断は、症状、年齢、基礎疾患などから可能性の高い病原体について実施する。特に市中肺炎では非定型病原体の関与の可能性が高く、マイコプラズマやクラミジア、重症肺炎であればレジオネラなどの迅速検査の実施を考慮する。また免疫不全者(移植後やステロイド、免疫抑制薬投与中などの細胞性免疫不全状態)では、上記に加えて、真菌(アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスティス、 $\beta$ -D-グルカン)、サイトメガロウイルス(CMV) antigenemiaなどの検査も考慮する。またニューモシスティスは肺胞洗浄液の細胞診による検出がスタンダードであるが、喀痰からのPCR法は同等の検出感度を有する(保険適応外)。

## 5. 肺炎の初期治療(Empiric therapy)と最適治療(Definitive therapy)

喀痰のグラム染色や抗原検査キットなどにより起因菌がほぼ確定できた場合には特異的治療を行うが、通



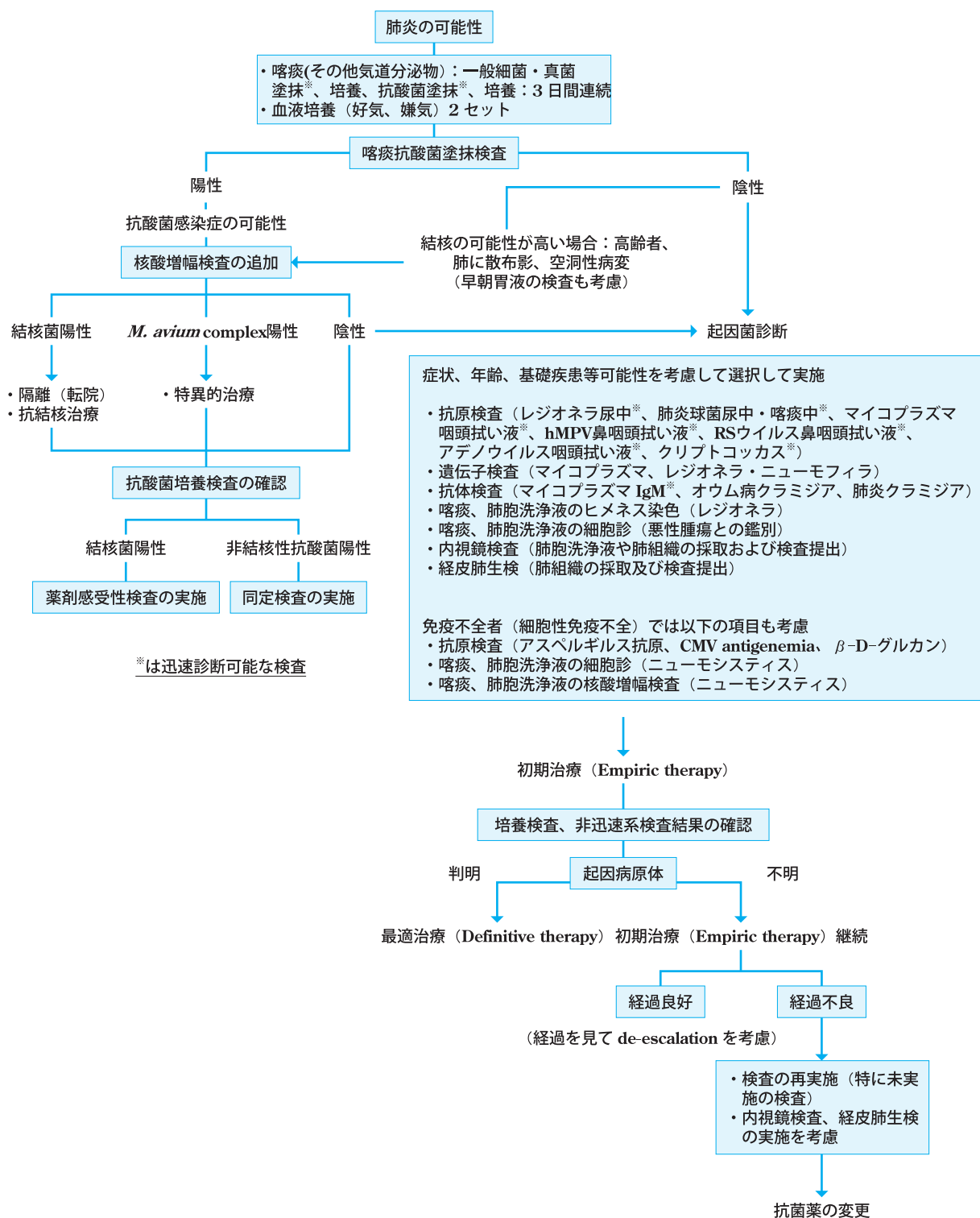


図3 肺炎の検査診断

常は推定起因菌や重症度に応じた初期治療(Empiric therapy)を開始する。成人肺炎診療ガイドライン2017が日本呼吸器学会より<sup>2)</sup>、またJAID/JSC感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症<sup>3)</sup>が日本感染症学会および日本化学療法学会より発行されている。市中肺炎において、細菌性肺炎と非定型肺炎(特にマイコプラズマ肺炎)の鑑別に用いる項目と鑑別基準が提唱されており、参考と

されたい(表2)<sup>2)</sup>。

治療開始後は、培養検査や迅速診断以外の検査項目の結果に基づき、起因菌が判明した場合には最適治療(Definitive therapy)を行う。起因菌が判明しない場合には、経過が良好であれば初期治療を継続し、可能ならばより狭いスペクトラムの抗菌薬に変更する(de-escalation)。呼吸器学会のガイドラインでは、院内肺炎

または医療・介護関連肺炎では、重症度が高くない、かつ耐性菌リスクがない場合には、escalation 治療（比較的狭域抗菌薬から開始し、効果が不十分な場合に広域抗菌薬に変更する）が推奨されている（図 4）<sup>2)</sup>。また経過が不良の場合には、現在投与している抗菌薬が有効でない病原体の可能性があり、検査項目の見直しや、より侵襲的な検査（内視鏡検査、経皮肺生検など）も考慮する。

### 外来治療か入院治療かの判断

上気道あるいは下気道感染症では通常外来治療を行うが、急性喉頭蓋炎など重篤な病態が疑われる場合や重症例（呼吸不全や他の臓器障害を伴う場合など）には入院治療とする。

市中肺炎では、日本呼吸器学会のガイドラインに

記載されている重症度分類を参考とする。これは A-DROP システムと呼ばれ、年齢（Age）、腎機能、脱

表 2 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に用いる項目と鑑別診断

|                                     |
|-------------------------------------|
| 年齢 60 歳未満                           |
| 基礎疾患がない、あるいは、軽微                     |
| 頑固な咳がある                             |
| 胸部聴診上所見が乏しい                         |
| 痰がない、あるいは、グラム染色等で原因菌が証明されない         |
| 末梢血白血球数が $10,000/\text{mm}^3$ 未満である |
| 鑑別診断                                |
| 上記 6 項目を使用した場合                      |
| 6 項目中 4 項目以上合致した場合：非定型肺炎疑い          |
| 6 項目中 3 項目以下の合致 細菌性肺炎疑い             |

文献 2) より、一部改変

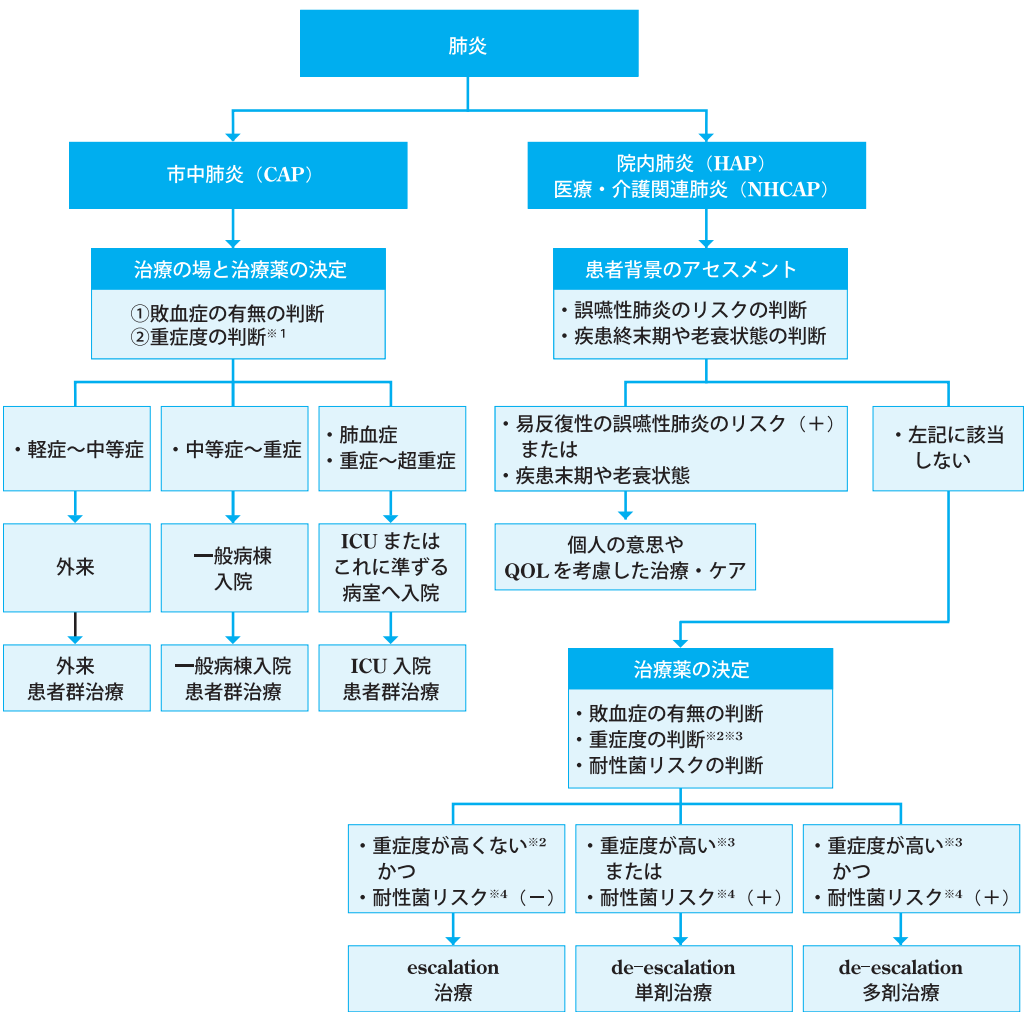


図 4 成人肺炎診療のフローチャート<sup>2)</sup>  
日本呼吸器学会：成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

※ 1：市中肺炎の重症度判定：市中肺炎では A-DROP により重症度を判定する  
※ 2：敗血症の状態ではなく、医療・介護関連肺炎では A-DROP で中等症以下、院内肺炎では I-DROP で軽症。  
※ 3：敗血症の状態、または、院内肺炎で I-DROP で中等症以上、医療・介護関連肺炎では A-DROP で重症以上。  
※ 4：耐性菌リスクあり：①過去 90 日以内の経静脈的抗菌剤の使用歴、②過去 90 日以内に 2 日以上入院歴、③免疫抑制状態、④活動性の低下、のうち 2 項目を満たす。  
なお敗血症の定義として Sepsis-3<sup>4)</sup> を用いる。

表 3 結核症の入退院基準

|  |  |
|--|--|
| <b>1. 入院基準</b>   |  |
| 肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の(1)または(2)の状態にある患者   |  |
| (1) 喀痰塗抹検査が「陽性」の場合   |  |
| (2) 喀痰塗抹検査の結果が「陰性」だが、喀痰以外の検体(胃液や気管支鏡検体)の塗抹検査で「陽性」と判明した患者、または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法(PCRなど)の検査で「陽性」と判明した患者のうち、次の①または②に該当する場合 |  |
| ① 感染のおそれがあると判断される者<br>(例: 激しい咳などの呼吸器症状がある者)  |  |
| ② 外来治療では規則的な治療が確保できず早晩大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれ大きいと判断される者<br>(例: 不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌量の増加がみられた患者)                           |  |
| <b>2. 退院基準</b>   |  |
| ①～③のすべてを満たした場合に、退院させることができる  |  |
| ① 2週間以上の標準化学療法が実施され、咳、発熱などの症状が消失   |  |
| ② 2週間以上の標準化学療法を実施したあとの異なった日の喀痰検査(塗抹または培養)の結果が連続して3回陰性  |  |
| ③ 患者が「治療の継続および感染拡大防止の重要性」を理解し、退院後の治療の継続(患者ごとの服薬支援計画に基づく地域DOTSの実施)および他者への感染防止が可能と判断   |  |

水(Dehydration)、呼吸状態(Respiration)、意識状態(Orientation)、血圧(Pressure)の頭文字をとったものである(図5)。それぞれ重症度の基準が設けられており、0項目であれば軽症であり外来治療とする。1または2項目では中等症として外来または入院治療、3項目以上では重症として入院加療を行う。さらに規定された重症

度に基づき、推奨される初期治療薬が定められている。

一方院内肺炎は、すでに入院している状態での発症となるが、同様にI-DROPシステムと呼ばれる重症度分類が用いられている。4項目が市中肺炎と同じ項目であり、免疫低下(Immunodeficiency)が血圧の代わりに加えられている(図6)。さらに、肺炎の重症度としてCRPと

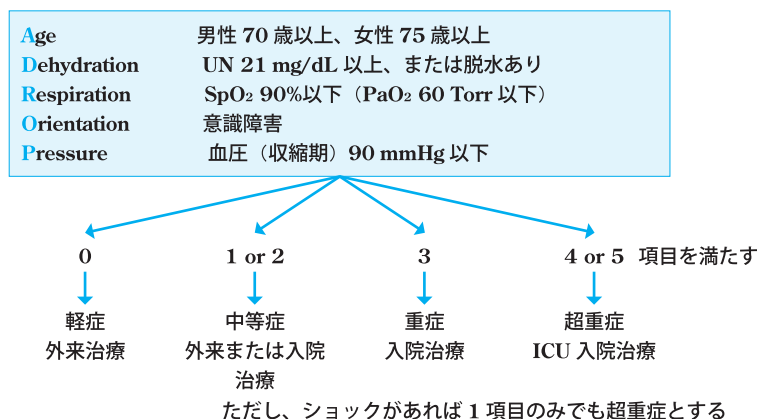


図 5 市中肺炎の重症度分類 (A-DROP システム)  
日本呼吸器学会: 成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

#### 1. 生命予後予測因子

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>Immunodeficiency</b> | ・ 悪性腫瘍または免疫不全状態                                     |
| <b>Respiration</b>      | ・ SpO <sub>2</sub> >90%維持に FiO <sub>2</sub> >35%が必要 |
| <b>Orientation</b>      | ・ 意識障害  |
| <b>Age</b>              | ・ 男性 70 歳以上、女性 75 歳以上                               |
| <b>Dehydration</b>      | ・ 乏尿または脱水あり   |

#### 2. 肺炎重症度規定因子

|   |            |           |
|---|------------|-----------|
| <b>CRP</b> ≥ 20 mg/dL<br>胸部 X 線写真の拡がりが一側肺の 2/3 以上 | 2 項目以下が該当  | 3 項目以上が該当 |
| 該当なし  | 1 項目以上が該当  |           |
| 軽症群 (A 群)   | 中等症群 (B 群) | 重症群 (C 群) |

図 6 院内肺炎の重症度分類 (I-ROAD システム)  
日本呼吸器学会: 成人市中肺炎診療ガイドライン、2017 より

JSLM 2018

肺炎の拡がりぐあいが項目として加えられ、重症度が規定され、推奨される初期治療薬が定められている。

結核では、喀痰抗酸菌塗抹陽性あるいは感染伝播のリスクが高い状況であれば、隔離病棟への入院が必要となる。結核症の入退院基準を表3に示す<sup>5)</sup>。一方呼吸器検体以外（リンパ節、骨など）の検体では、感染伝播のリスクが低く、必ずしも隔離病棟への入院は必要ない。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

上気道炎や軽微な下気道炎以外の、呼吸器感染症や結核症は呼吸器内科専門医にコンサルテーションする。また、咽頭痛に続く呼吸困難や喘鳴は急性喉頭蓋炎を疑い、耳鼻咽喉科にコンサルテーションする。

## 退院時およびフォローアップに必要な検査

起因菌診断がなされた場合には、治療経過中気道系検体の再検は基本的には必要ない。ただし、症状の増悪が見られた場合では、再検する。病原体マーカーは病原菌診断目的で使用し、原則経過フォローには用いない。白血球数や炎症反応（CRP）は、治療経過を見る上で有用であるが、これらのみを指標とせず、胸部X線所見や全身状態など総合的判断のもと治療期間を決定する。

一方、プロカルシトニンを急性呼吸器感染症の抗菌薬治療のガイドとして用いることにより抗菌薬治療期間の短縮、副作用の低減、予後の改善が期待できるとの報告がある<sup>6)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本結核病学会予防委員会：インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針、結核 2014; 89: 717-25.
- 2) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会．成人肺炎診療ガイドライン 2017.
- 3) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会．呼吸器感染症 WG：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－．日本化学療法学会雑誌 2014; 62: 1-108.
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-10.
- 5) 日本結核病学会編 .IV 結核患者の管理．結核診療ガイドライン 2015. 改訂第3版．南江堂．
- 6) Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis.. Lancet Infect Dis 2018; 18 (1): 95-107.



# 気管支喘息

**要 旨** 気管支喘息は、発作性に繰り返す咳・喘鳴・呼吸困難、可逆性気流制限・気道過敏性亢進などの生理学的異常、好酸球を主体とする気道炎症、を特徴とする慢性炎症性呼吸器疾患である。長期罹患患者では気道構造の変化（リモデリング）と不可逆性の呼吸機能障害をきたしうるため、適切な診断と吸入ステロイド薬を中心とした薬剤による長期管理が重要である。

診断は、1) 典型的な症状、2) 呼吸機能検査（気道可逆性あるいは気道過敏性試験）、3) 好酸球性気道炎症の存在（喀痰好酸球比率や呼気一酸化窒素濃度の上昇）あるいは吸入ステロイド薬治療に対する良好な反応、が揃えば、さほど困難ではない。一方で、標準治療に反応不良な難治例、慢性閉塞性肺疾患の合併例などでは診断が困難となり、専門医にコンサルテーションすべきである。

フォローアップ検査では、ピークフローメーターによる自己管理が喘息発作の予防に有効である。

**キーワード** 喘鳴、気道過敏性、気道可逆性、呼気一酸化窒素濃度、ピークフローメーター

## 喘息の臨床症状

気管支喘息（以下喘息）の臨床症状は発作性の咳嗽、喘鳴、呼吸困難であり、副交感神経系の亢進している夜間・早朝に出現しやすい。また、ハウスダスト・チリダニなどのアレルゲン、呼吸器感染症、運動、気象、薬物などで発作が誘発される。

従来、喘息は可逆性の気流制限と気道過敏性亢進といった生理学的側面が強調され、その治療も気管支拡張剤が主体であった。しかし、喘息の本態が好酸球、Tリンパ球、マスト細胞などの炎症細胞を主体とする慢性気道炎症であることが判明し、吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症薬が標準治療となったことで、喘息患者のコントロールやQOLが著しく改善するとともに喘

息死も着実に減少しつつある。すなわち、臨床症状のない非発作時でも気道炎症が残存していることを良く理解し、長期管理を行うことが重要である。

## 初期診断から確定診断に要する検査

喘息の診断の目安を表1、鑑別を要する疾患を表2に示し<sup>1)</sup>、診断と検査のフローチャートを図1に示した。

まず詳細な問診によって、咳嗽、喘鳴、呼吸困難などの症状とその出現時間帯や誘発因子（アレルゲン暴露、気道感染症、運動、薬物など）を確認する。さらに、既往歴、特に乳幼児期の喘息や他のアレルギー疾患の病歴、喘息の家族歴、喫煙歴、環境因子（公害地域への居住、ペット飼育の有無など）、薬剤服用歴（アスピリン、

表1 喘息診断の目安(文献1より引用)

1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳の反復
  2. 可逆性の気流制限
  3. 気道過敏性の亢進
  4. 気道炎症の存在
  5. アトピー素因
  6. 他疾患の除外
- 1、2、3、6は診断に重要である。4が好酸球性の場合は診断的価値が高い。5は喘息の診断を支持する。

表2 喘息と鑑別すべき他疾患(文献1より引用)

1. 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction(VCD)
2. 中枢気道疾患：気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス、再発性多発軟骨炎
3. 気管支～肺野領域の疾患：COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎
4. 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
5. 薬剤：アンジオテンシン変換酵素阻害薬などによる咳
6. その他の原因：自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽

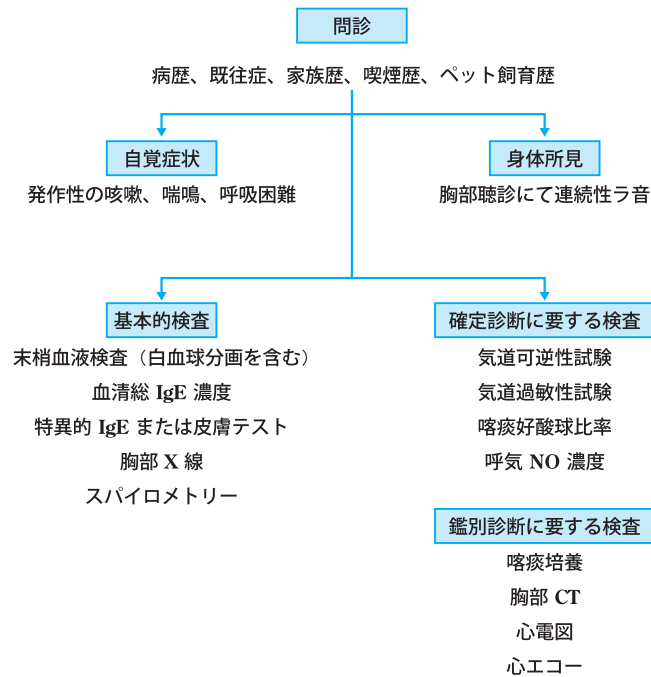


図 1 喘息診断の手順

ACE 阻害剤など）などを聴取する。身体所見では、胸部聴診にて連続性ラ音を聴取すれば典型的であるが、聴取できない場合も強制呼出や深呼吸をさせるとラ音を聴取できる場合がある。

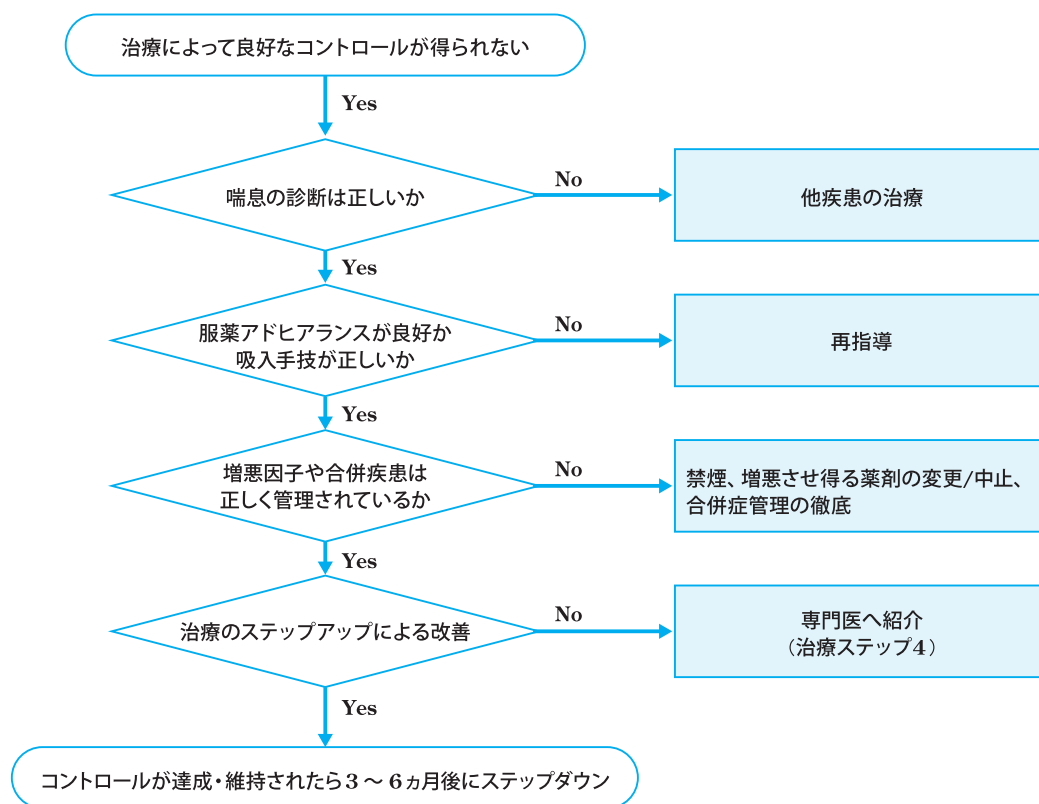
最初に行うべき検査としては、末梢血液検査（白血球分画を含む）、血清総 IgE 濃度、血清特異的 IgE あるいは皮膚テスト（プリックテスト）、胸部 X 線、呼吸機能検査がある。アトピー型喘息ではダニ、ペット類（ネコ等）、真菌、昆虫類（ゴキブリ、ガ等）などのアレルゲンに対する特異的 IgE あるいは皮膚テストが陽性であり、血中総 IgE 濃度が高値を示すことが多い。

呼吸機能検査（スパイロメトリー）は喘息の診断、重症度・コントロール状態判定、他の呼吸器疾患、特に慢性閉塞性肺疾患（COPD）との鑑別のために不可欠である。まず、1) 一秒率が 70% 以下であれば気流制限ありと判定し、2) 気流制限がある場合は 1 秒量実測値と予測値のパーセント比（80% 以上、60-79%、59% 以下）から気流制限の重症度を判定する。次に、3) 短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬の吸入 15-20 分後に一秒量を再測定し、可逆性の有無を判定する。可逆性判定基準として一般には、一秒量が 200mL 以上かつ前値の 12% 以上増加、が用いられる。 $\beta_2$  刺激薬吸入後も 1 秒率が 70% 未満である場合は気道リモデリングが起こっている慢性喘息、COPD、あるいは喘息と COPD のオーバーラップ（Asthma-COPD overlap：ACO）との鑑別が必要になる（図 2）<sup>2)</sup>。

非発作時の喘息患者では必ずしも気流制限を認めない。このような場合には、気道過敏性の亢進、つまり

健常者では気道が全く反応しない程度の刺激によっても気道収縮反応が起きることを証明できれば診断に有用である。アセチルコリン、メサコリン、あるいはヒスタミンなどの気管支収縮物質の希釈列をつくり、低濃度から段階的に吸入させる。1 秒量を 20% 低下させる濃度（PC<sub>20</sub>）あるいはその時の累積量（PD<sub>20</sub>）によって気道過敏性が定量的に評価される。日本アレルギー学会標準法では PC<sub>20</sub> が 16mg/mL 以上で正常、4-16mg/mL で境界域、4 mg/mL 未満で気道過敏性亢進ありと判定する。アストグラフ法では呼吸抵抗が上昇し始める際の累積薬剤量（Dmin）を評価の指標とする。累積薬剤量は 1 mg/mL のメサコリンを 1 分間吸入した時を 1 Unit としてあらわす。Dmin が 10 Unit 未満で気道過敏性亢進あり、と判断することが多い。この検査は気道狭窄を誘発する負荷試験であるため、検査前の 1 秒率が 70% 以上であることが望ましい。IOS（Impulse Oscilometry System）やモストグラフを用いた広域周波オシレーション法は、スパイロメトリーのような患者努力を要さない呼吸機能検査法であるが、喘息の診療における臨床的意義はまだ不明確である。

生理学的指標以外に好酸球性気道炎症を証明することも喘息の診断に有用である。非侵襲的評価方法としては喀痰好酸球検査と呼気一酸化窒素（NO）測定がある。前者は自然痰あるいは高張食塩水吸入による誘発喀痰を用い、喀痰炎症細胞中の好酸球比率が 2 あるいは 3 % 以上であれば有意に増加していると判定する。ただし COPD の急性増悪時にも喀痰好酸球数が増加することが



※：治療ステップ3以上の治療にもかかわらずコントロール不良の場合は専門医への紹介が推奨される。

図2 喘息長期管理の進め方(文献1より引用)

あるので注意が必要である。また、検査のために時間と手間がかかること、保険適応になっていないことが欠点である。呼気 NO 濃度は好酸球性気道炎症を良く反映し、かつ測定結果が迅速に得られる利点がある。日本人健常人と喘息患者でのカットオフ値は 22ppb であるが、喫煙・アレルギー性鼻炎などの影響を受ける。

喘息と鑑別すべき疾患を表2に示す。発作性の喘鳴など喘息が疑われる経過・臨床所見を示しても一度は胸部 X 線での評価を行うべきである。吸入ステロイド薬を含む標準治療で改善に乏しい場合は胸部 CT などさらに精査が必要である。

以上、喘息は病歴・臨床症状から喘息を疑い、その他の疾患を除外し、呼吸機能検査による可逆性気流閉塞あるいは気道過敏性の確認、気道炎症マーカーによる好酸球性気道炎症の評価、などにより総合的に診断される。気管支拡張薬や吸入ステロイド薬の投与により症状が改善するかなども重要な判断基準となる。

## 入院治療か外来治療かの判断

喘息発作をおこしている場合には、表3を参考に発作強度の判定を行い、さらに生命を脅かすような大発作の既往や経口ステロイド薬投与中など喘息死のリスクを評価した上で入院が必要かを判断する(表4)<sup>1)</sup>。パル

スオキシメーターによる SpO<sub>2</sub> の評価は必須であり、低酸素血症が疑われる場合は動脈血液ガス分析も併せて行い、PaCO<sub>2</sub> も評価すべきである。重篤発作では絶対的に入院が必要であり、高度・中等度以上でも外来処置で一定の改善が認められなければ入院の上慎重に経過を観察すべきである。

## 喘息に特徴的な検査

喘息に特徴的な検査として、先に挙げた気道可逆性試験、気道過敏性試験、喀痰好酸球検査、呼気 NO 濃度測定等があるが、いずれも単独で喘息と診断するには不十分である。

## 治療後の経過観察(フォローアップ)に必要な検査

日中ならびに夜間の喘息症状の頻度、発作治療薬の使用頻度、副腎皮質ステロイド薬の全身投与が必要な増悪の有無などの臨床的指標に加え、1秒量やピークフロー値(PEFR)の日内(週内)変動も併せて評価し、喘息のコントロール状態がコントロール良好、不十分、不良のいずれであるかを判定する(表5)<sup>1)</sup>。コントロール不十分あるいは不良であれば治療のステップアップを考慮する必要がある、コントロール良好な状態が3～6ヵ月間

表 3 喘息症状・発作強度の分類(成人) (文献 1 より引用)

| 発作強度 <sup>1)</sup> | 呼吸困難                  | 動 作                        | 検査値 <sup>3)</sup> |                  |                  |                   |
|--------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                    |                       |                            | % PEF             | SpO <sub>2</sub> | PaO <sub>2</sub> | PaCO <sub>2</sub> |
| 喘鳴／胸苦しい            | 急ぐと苦しい・動くと苦しい         | ほぼ普通                       | 80%以上             | 96%以上            | 正常               | 45 mmHg 未満        |
| 軽度(小発作)            | 苦しいが横になれる             | やや困難                       |                   |                  |                  |                   |
| 中等度(中発作)           | 苦しくて横になれない            | かなり困難<br>かろうじて歩ける          | 60～80%            | 91～95%           | 60 mmHg 超        | 45 mmHg 未満        |
| 高度(大発作)            | 苦しくて動けない              | 歩行不能<br>会話困難               | 60%未満             | 90%以下            | 60 mmHg 以下       | 45 mmHg 以上        |
| 重篤 <sup>2)</sup>   | 呼吸減弱<br>チアノーゼ<br>呼吸停止 | 会話不能<br>体動不能<br>錯乱、意識障害、失禁 | 測定不能              | 90%以下            | 60 mmHg 以下       | 45 mmHg 以上        |

表 4 入院治療の適応(文献 1 より引用)

- ・中等度症状では 2～4 時間の治療で反応不十分あるいは 1～2 時間の治療で反応なしの患者。
- ・高度症状では、1 時間以内に治療に反応しない患者。
- ・入院を必要としたような重症喘息発作の既往がある患者。
- ・今回の救急を受診するまで長期間(数日間～1 週間)症状が続いていた患者。
- ・肺炎、無気肺、気胸などの合併症がある患者。
- ・精神障害が認められる場合や意思の疎通が不十分な患者。
- ・帰宅後、交通などの問題で医療機関を受診することが困難である患者。

表 5 コントロール状態の評価(文献 1 より引用)

|                                 | コントロール良好<br>(すべての項目が該当) | コントロール不十分<br>(いずれかの項目が該当) | コントロール不良                 |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 喘息症状(日中および夜間)                   | なし                      | 週 1 回以上                   | コントロール不十分の項目が 3 つ以上当てはまる |
| 発作治療薬の使用                        | なし                      | 週 1 回以上                   |                          |
| 運動を含む活動制限                       | なし                      | あり                        |                          |
| 呼吸機能(FEV <sub>1</sub> および PEFR) | 正常範囲内                   | 予測値あるいは自己最高値の 80%未満       |                          |
| PEFR の日(週)内変動                   | 20%未満                   | 20%以上                     |                          |
| 増悪                              | なし                      | 年に 1 回以上                  | 月に 1 回以上*                |

\*増悪が月に 1 回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する

維持できればステップダウンを考慮してよい。気流閉塞の指標として PEFR は一秒量と比較して再現性では劣るが、簡便で携帯可能なデバイスを用いて繰り返し自己測定できることから、朝夕の PEFR を連日測定することで日内(週内)変動を評価できる。この変動幅が 20%以上であればコントロールが不十分であることを示唆し、気道過敏性の亢進とも関連する。

呼気 NO 濃度はコントロール状態の指標にはならないが、吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず高値が遷延する場合は治療に対するアドヒアランスが低下している可能性がある。

## 治療による副作用チェックのための検査

吸入薬治療で全身性副作用は稀だが、ロイコトリエン受容体拮抗薬などの内服薬を併用している場合は CBC や血液生化学検査を適宜チェックすべきである。テオフィリン徐放製剤を連用している場合は血中濃度を

測定する事も重要である。また、全身性ステロイドを連用中は血糖値や HbA1c、長期連用後に減量・中止する場合は副腎皮質機能をチェックする事も忘れてはならない。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

高用量の吸入ステロイド薬と長時間作用性 $\beta$ 刺激薬を併用しないと、あるいは併用していても、A) 症状が頻回に出現する、B) 年 2 回以上の副腎皮質ステロイド薬の全身投与が必要な増悪をきたす、C) 一秒量が予測値の 80%未満である、のいずれかを来す場合は重症喘息とされる。また、経口ステロイド薬を年間の半数以上投与している場合も同様である。このような患者では喘息の診断、コントロール不良となっている要因、特に服薬アドヒアランスと吸入手技、増悪因子や合併疾患の管理についてのチェックが必要であり、それでも改善に乏しい場合は早めに専門医にコンサルテーションすべ



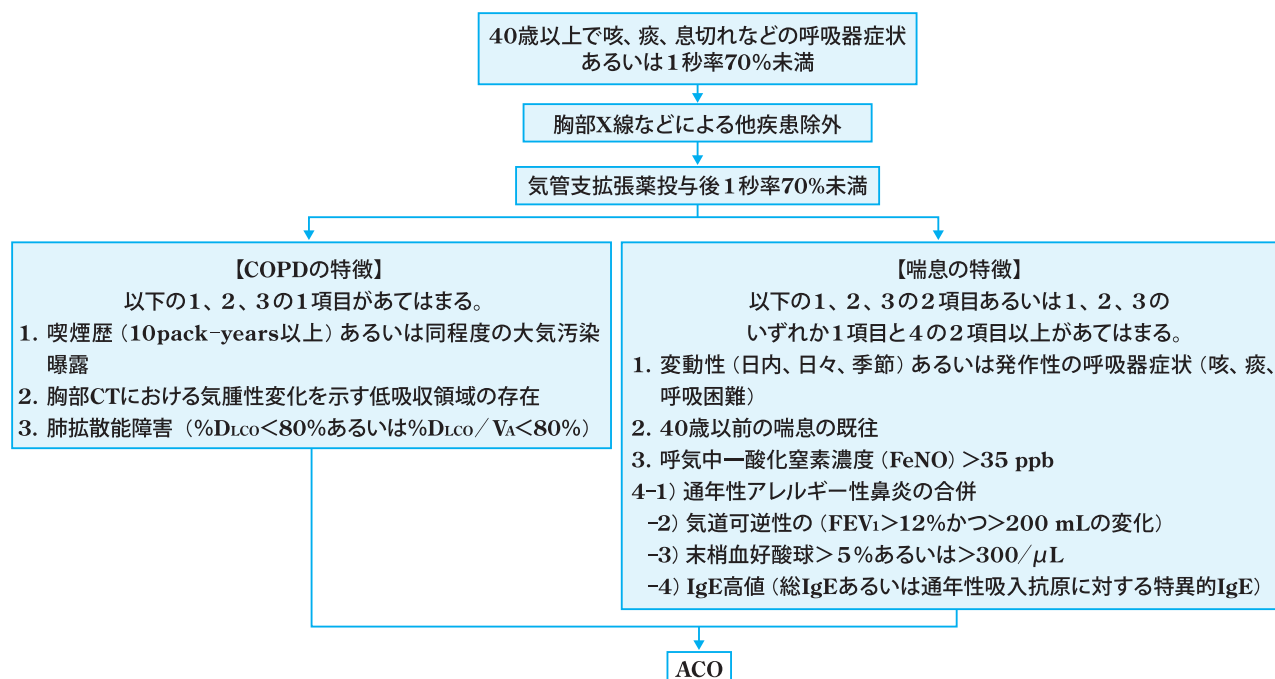


図3 ACOの診断手順(文献2より引用)

- 【第1段階】40歳以上で呼吸器症状あるいは呼吸機能検査で1秒率70%未満を指摘され受診した場合には、識別を要する疾患(びまん性汎細気管支炎、先天性副鼻腔気管支症候群、閉塞性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、うっ血性心不全、間質性肺疾患、肺癌)を否定したうえで気管支拡張薬投与後の1秒率を測定する。
- 【第2段階】COPDの特徴および喘息の特徴について問診(咳・痰・呼吸困難などの呼吸器症状は、喘息は変動性(日内、日々、季節性)あるいは発作性、COPDは慢性・持続性)および検査する。
- 【第3段階】ACOの診断は、COPDの特徴の1項目+喘息の特徴の1、2、3の2項目あるいは1、2、3のいずれか1項目と4の2項目以上。COPDの特徴のみあてはまる場合はCOPD、喘息の特徴のみあてはまる場合は喘息(リモデリングのある)と診断する。

きである(図3)<sup>1)</sup>。

## 保険診療上の注意

呼吸機能検査において、スパイログラフィー90点、フローボリューム曲線100点、広域周波オシレーション法135点、および月1回に限り呼吸機能検査判読料140点を算定できる。1ヵ月間に2回以上呼吸機能検査を行った場合は、90/100に減算される。気道可逆性、気道過敏性試験についてはフローボリューム曲線2回分の算定のみが可能である。ピークフローメーター、ピークフロー測定日記等を患者に提供し、計画的な治療管理を行った場合には月1回に限り喘息治療管理料25点が算定できる(初回は75点)。ただし、ピークフローメーターは医療機関が無償で提供する必要がある。

特異的IgE検査(1項目110点)は、特異抗原の種類ごとに所定点数を算出する。ただし、患者から1回に採取した血液を用いて検査を行った場合は、1,430点を限度として算定し、1ヵ月に採血回数に制限はない。し

かし、血中IgE抗体価は、吸入性抗原を原因とする喘息では病勢とは必ずしも並行しないので、アレルギー性鼻炎やアトピーなどの新たなアレルギー症状を併発しない限り、頻回な検査実施は患者負担にもなるので避けるべきである。

テオフィリン血中濃度測定は、特定薬剤治療管理料として月1回に限り470点を請求できる。ただし、4月目以降の測定は50/100に減算される。

## 参考文献

- 1) 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修・喘息予防・管理ガイドライン2018.東京:協和企画;2018.
- 2) 一般社団法人日本呼吸器学会 喘息とCOPDのオーバーラップ診断と治療の手引き2018作成委員会編集・喘息とCOPDのオーバーラップ診断と治療の手引き2018.東京:メディカルレビュー社;2017.

# 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

**要 旨** 慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive lung disease) は、タバコ煙などの有害物質の長期曝露により気道および肺に慢性炎症を生じ、それが呼吸器系の構築変化と呼吸機能の経時的低下をもたらす。炎症は肺局所にとどまらず全身性の炎症を惹き起こし、体重減少や筋力低下、心・血管疾患、骨粗鬆症など種々の併存症の一因となる可能性が指摘されている。また近年、肺の成長障害が COPD の発症に関与することが報告され、炎症が関与しない機序として注目されている。COPD の早期発見や治療、予後予測のため、ガイドライン<sup>1)</sup>を活用した患者スクリーニングや適切な薬物治療、また禁煙指導など原因物質曝露の遮断が重要であるとともに、臨床的に有用なバイオマーカーの研究、開発が強く望まれる。

**キーワード** 喫煙、質問票、呼吸機能検査、併存症、全身炎症

## はじめに

COPD は日本呼吸器学会のガイドラインによれば「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、通常は進行性である。臨床的には徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とするが、これらの症状に乏しいこともある。」と定義されている。また COPD の国際的研究機関である GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) によれば、それらに加えて「予防かつ治療可能な疾患であること」「増悪および併存疾患が、患者の全体的重症度に関連していること」が強調されている。

2000 年の大規模疫学調査 (NICE study) では、40 歳以上の日本人において全体の 10.9% で気流閉塞が認められ、少なく見積もっても 8.6% (約 530 万人) に COPD の可能性があることが判明した。注目すべきは、この中のわずか 10% しか診断されておらず、推定される患者のわずか 5% しか治療を受けていないと考えられる点である。潜在性の COPD 患者をいかに早期診断するかが大きな課題と考えられている。現在、日本呼吸器学会から作成されている COPD 診断と治療のためのガイドライン第 5 版での診断基準は以下の如くである。

- 長期の喫煙歴などの曝露因子があること。
- 気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで  $FEV_1/FVC$  が 70% 未満であること。
- ほかの気流閉塞を来たしうる疾患を除外すること。

ほかの気流閉塞を来たしうる疾患として、気管支喘息(以下、喘息)、びまん性汎細気管支炎、副鼻腔気管支

症候群、気管支拡張症、閉塞性細気管支炎、リンパ脈管筋腫症、じん肺症、肺結核などがあげられる。

## COPD を疑うべき臨床症状および身体所見

40 歳以上の長期間の喫煙者または受動喫煙者で、慢性の咳や痰、息切れなどを有する場合は本疾患を疑う。しかし、早期では自覚症状や身体所見はあまり出現しないことが多く、慢性の咳や痰、息切れなどの初発症状を認めても非特異的であり、見過ごされることもしばしばある。病状が進行すると、労作時に関わらず息切れを自覚するようになり、日常生活に支障を来し身体活動性の低下まで惹き起こす。また、重症患者や喘息合併例では、増悪時に喘鳴を認めることがあり、喘息や心不全との鑑別が必要である。さらに、胸痛や胸部違和感などの循環器症状を主訴に循環器内科を受診する例も多い。

## 初期診断から確定診断に要するポイント

COPD 診断のフローチャートを図 1 に示す。特に、呼吸機能検査は COPD 診断および病期分類のために最も重要な検査である。

### A. 問診および質問票

最大の危険因子はタバコ煙であるため、喫煙歴などの有害物質に長期間曝露した生活歴や職業歴を確認し、呼吸器症状を詳細に聞く必要がある。症状および日常生活や健康状態を客観的に評価するため、mMRC 質問票、COPD assessment test (CAT) 質問票や SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire) などが用いられる。

### B. 呼吸機能検査

COPD 診断には、スパイロメトリーによる気流閉塞の検出が必要である。閉塞性換気障害 (1 秒率 ( $FEV_1\%$  :

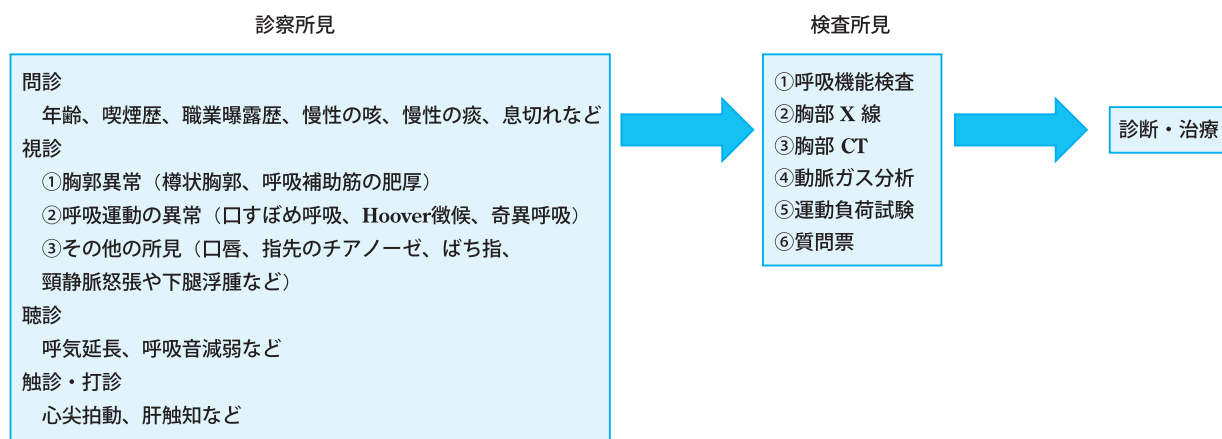


図1 COPD 診断のフローチャート

FEV<sub>1</sub>/FVC) の低下 (< 70%) を気流閉塞の判断基準とし、気管支拡張薬使用後も継続してみられることが必須条件である。病期分類は、予測 1 秒量に対する比率 (対標準 1 秒量: % FEV<sub>1</sub>) を用いて 4 段階に分類する (表 1)。病期分類は、気流閉塞の程度に基づいたものであり、必ずしも疾患の重症度を反映しない。重症度の判定や治療法の決定には、症状や運動耐容能、増悪頻度、併存症などを併わせて評価すべきである。以下、COPD に特徴的な呼吸機能検査所見を示す。

- FV 曲線 (図 2)：気流量 (flow) と肺気量 (volume) との関係を示した曲線である。呼気気流制限を反映して曲線の下降脚が「下に凸」となる。COPD が進行すると、強制呼気時に気道が虚脱して呼気流量が安静時を下回る症例もみられる。
- 肺気量分画：肺弾性収縮圧の低下および気流制限により、全肺気量 (TLC)、機能的残気量 (FRC) および残気量 (RV) が増加する。進行すると肺活量 (VC) の減少がみられ、混合性換気障害を呈する。
- 肺拡散能力 (DL<sub>CO</sub>)：気腫性変化による肺胞ガス交換面積と肺毛細血管床の減少により DL<sub>CO</sub> は低下する。ただし、VC が低い場合では測定が困難となることに留意する。

### C. 画像検査

進行した COPD 症例の特徴的な画像を図 3 (A、B) に示す。胸部 X 線写真は、他疾患を除外し、進行した COPD の診断、評価には有用であるが、早期における検出は困難である。早期の気腫病変の評価や病型を把握するためには胸部 CT による評価が必要である。気腫性病変の評価法には、Low Attenuation Area (LAA) の占める面積を視覚的に分けてスコア化する Goddard の方法や、ソフトウェアを用いて LAA の肺野に占める面積率を定量的に解析する方法がある。

### D. その他の検査

パルスオキシメトリー：簡易的かつ迅速に低酸素血症

の有無の確認が可能である。

動脈血ガス分析 (ABG)：患者の換気状態や酸塩基平衡、呼吸管理の評価に有用である。

広域周波オシレーション法：口腔から人工的な空気振動を呼吸器系に加え、呼吸器系の力学的特性を評価するのに有用である。

表 1 COPD の病期分類

|       | 病期          | 定義※                            |
|-------|-------------|--------------------------------|
| I 期   | 軽度の気流閉塞     | % FEV <sub>1</sub> ≥ 80%       |
| II 期  | 中等度の気流閉塞    | 50% ≤ % FEV <sub>1</sub> < 80% |
| III 期 | 高度の気流閉塞     | 30% ≤ % FEV <sub>1</sub> < 50% |
| IV 期  | きわめて高度の気流閉塞 | % FEV <sub>1</sub> < 30%       |

※気管支拡張薬投与後の 1 秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC) 70% 未満が必須条件

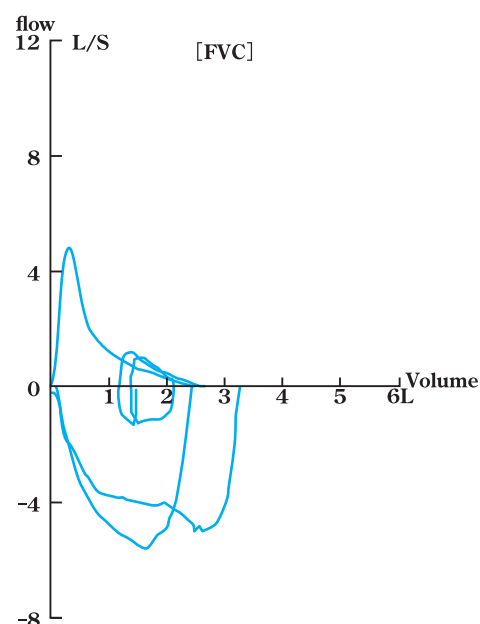
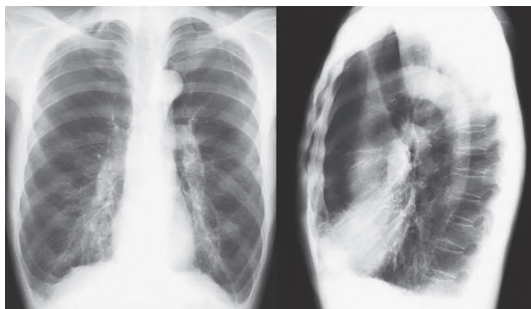


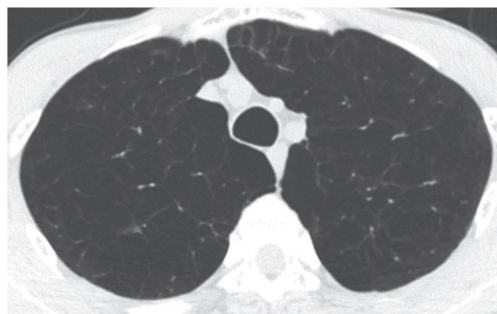
図2 FV 曲線





COPD 患者の胸部 X 線写真 (A)

- |   |  |
|---|--|
| <p>正面像</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 肺野の透過性亢進</li> <li>② 横隔膜の低位平坦化</li> <li>③ 滴状心</li> <li>④ 肋間腔の開大</li> </ul> | <p>側面像</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 横隔膜の低位平坦化</li> <li>② 胸骨後腔の拡大</li> <li>③ 心臓後腔の拡大</li> </ul> |
|---|--|



COPD 患者の胸部 CT (B)

きわめて高度の気流閉塞の症例  
気腫性病変が拡大・融合して大きな低吸収領域 (low attenuation area ; LAA) を形成。

図 3 COPD 患者の胸部 X 線写真 (A) および CT (B)

## 治療

安定期 COPD の治療の方針決定には、閉塞性障害の程度だけではなく、息切れなどの症状や増悪の頻度の評価も行った上での総合的な判断が重要である。非薬物療法として、喫煙曝露からの回避、インフルエンザ及び肺炎球菌ワクチンの接種、身体活動性の向上と維持を初期から開始する。進行に伴い呼吸リハビリテーションを行い、重症期には酸素療法や補助換気療法の導入、適応があれば外科的治療も考慮する。薬物療法として、軽症期では必要に応じて短時間作用型気管支拡張薬の使用を行い、症状の進行に伴い長時間作用型気管支拡張薬を開始する。また、テオフィリンや喀痰調整薬の使用も行われる。喘息合併例には吸入ステロイド (ICS) を併用する。

## 治療後の経過観察に必要な検査

胸部 X 線写真や胸部 CT および呼吸機能検査は、疾患進行の経時的変化の評価や肺合併症の有無の確認のために、半年から一年に一回程度定期的に行うことが望ましい。また、低酸素血症や高二酸化炭素血症の有無を確認するため、パルスオキシメータや ABG での評価も行う必要がある。また、患者の自覚する呼吸困難の程度は重要であり、質問票を利用した患者報告アウトカム (PRO) の評価が有用である。

## 増悪と入院適応

COPD の増悪とは、「息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態をいう。ただし、

表 2 COPD 増悪時に行う検査<sup>1)</sup>

| 原則としてすべての患者に推奨される検査  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・パルスオキシメトリーと動脈血ガス分析</li> <li>・胸部 X 線写真</li> <li>・心電図</li> <li>・血液検査 (血算、CRP、電解質濃度、肝腎機能など)</li> </ul>                                |
| 必要に応じて行う検査   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸部 CT</li> <li>・血液培養、喀痰グラム染色と培養、肺炎球菌尿・喀痰中抗原、プロカルシトニンなどの感染症検査</li> <li>・心臓超音波検査、血清 BNP (NT-proBNP) 濃度検査、凝固能検査 (D-ダイマーなど)</li> </ul> |

他疾患 (心不全、気胸、肺血栓塞栓症など) の先行の場合を除く。症状の出現は急激のみならず緩徐の場合もある」と定義する。増悪の原因として多いのは呼吸器感染症と大気汚染であるが、約 30% の症例では増悪の原因が特定できない。定期的な診察による症状の評価と、前述の検査によって経過観察を行い、増悪の出現に注意する。増悪時の入院の適応については、安静時呼吸困難の急な増加、頻呼吸、低酸素血症の悪化、錯乱、傾眠などの精神症状といった重症の症状、チアノーゼ、浮腫などの新規徴候の出現などの存在から総合的に判断する。また、日本呼吸器学会 COPD ガイドライン<sup>1)</sup>では増悪時に行う検査として、表 2 のような項目が挙げられている。

## 全身併存症および合併症の管理

COPD は喫煙と加齢に伴う併存症および合併症が多くみられる。COPD 自体が肺以外にも全身性の影響をもたらして併存症を誘発すると考えられることから全身性炎症症候群と呼ぶことが提唱されている。その代表的な併存症として、心・血管疾患 (虚血性心疾患、不整脈、心不全、高血圧、動脈瘤)、骨粗しょう症、骨格筋機能障害、



糖尿病などの代謝性疾患、精神系疾患、消化器疾患などが知られている。また、代表的な肺合併症として、肺がん、間質性肺炎、喘息、肺炎、気胸や肺高血圧症が存在する。とくに、喘息と COPD の特徴を持ち合わせた喘息－COPD オーバーラップや気腫合併間質性肺炎は注意が必要である。これらの症状は患者の重症度や生活の質（QOL）に影響することから、併存症および合併症を含めた包括的な管理と評価を行う必要がある。

## 保険上の注意点

2010 年の在宅呼吸ケア白書による在宅酸素療法（HOT）使用疾患では、COPD が最も多く、全体の 45% を占めている。HOT 導入後は 1 ヶ月に 1 回の診察が義務付けられている。また、画像検査や呼吸機能検査は、明らかな異常がなければ年に 1～2 回の施行で十分と考えられる。治療に関しては、COPD に対して ICS の単剤使用は日本では保険適応外であり、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）に ICS/LABA（長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬）配合薬を併用する。また、前立腺肥大症や閉塞隅角緑内障を有する患者への LAMA 投与も症状を悪化させる可能性があり禁忌であり保険適応的にも注意が必要である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

今後はプライマリケア医が総合的に幅広くかかわっていかなければならない。専門医への紹介は以下の場合に検討する。

①初期診断時にスパイロメトリーが施行できない場合

②肺がん、間質性肺炎、喘息などの呼吸器合併症の鑑別が必要な場合

③外科的手術が必要な場合

④薬物治療を施行しているにもかかわらず、改善しない場合や増悪を繰り返す場合

⑤増悪時に呼吸不全など入院が必要な場合

⑥呼吸リハビリテーション、在宅酸素療法、栄養指導などが必要な場合

上記以外にも診断・治療に苦渋した場合も挙げられる。プライマリケア医は、安定期より呼吸器専門医との病診連携の構築をしておくことが重要である。

## 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 5 版作成委員会編．COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 第 5 版．社団法人日本呼吸器学会．
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）．Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. <https://goldcopd.org> よりダウンロード可能。
- 3) Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011 ; 38 : 29-35.
- 4) Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, et al. Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. *Respir Investig* 2012; 50: 34-9.
- 5) Hurst J et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 間質性肺炎

**要 旨** 間質性肺炎は、肺間質に炎症や線維化を来す疾患の総称である。膠原病などの原因が各検査で否定された症例は特発性間質性肺炎 (IIPs) と診断される。IIPs は、特発性肺線維症 (IPF)、非特異性間質性肺炎 (NSIP) などの治療反応性、予後が異なる各病型に分類される。特に予後不良の IPF を正確に診断することが重要である。2013 年の IIPs 新分類では、どの主要病型にも属さない分類不能型 IIP (UCIP) が提唱された。IPF のみは、高分解能 CT で通常型間質性肺炎 (UIP) パターンを示すことで診断できるが、他病型の最終的な診断には、外科的肺生検 (SLB) による病理診断を要する。治療方針は、自覚症状、呼吸機能 (FVC、 $D_{LCO}$ )、6 分歩行試験、画像所見で評価される臨床的挙動 (disease behavior) により決定するべきである。合併症では、急性増悪、感染症、肺高血圧症、肺癌に注意が必要である。

**キーワード** 間質性肺炎、特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎、高分解能コンピュータ断層撮影、呼吸機能検査

## はじめに

間質性肺炎は、病変が両側肺野びまん性に分布する「びまん性肺疾患」の一つであり、肺間質に炎症や線維化を来す疾患の総称である<sup>1)~4)</sup>。原因不明の症例は特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias : IIPs) に分類される。間質性肺炎の原因は、膠原病が最多で、他に感染、薬剤、放射線、塵肺、過敏性肺炎の原因となる吸入抗原がある。2017 年改訂の「特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き」第 3 版<sup>1)</sup>では、2011 年、2015 年の特発性肺線維症の国際ガイドライン<sup>2)3)</sup>と、2013 年の特発性間質性肺炎 (IIPs) の国際集学的分類<sup>4)</sup>の内容とこれらに整合性を持たせた日本独自の知見が盛り込まれている。

IIPs の主要病型は、①特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia : IPF/UIP)、②非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP)、③特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP)、④急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia : AIP)、⑤剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia : DIP)、⑥呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease : RB-ILD)、⑦分類不能型 IIP (unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia : UCIP) などに分類される<sup>2)</sup>。2013 年の IIPs 国際新分類で提唱された UCIP は、Multidisciplinary discussion (MDD) を行った上でもどの主要分類にも属さない病型であり、潜在的に膠原病などの原因がある可能性を念頭に置くべきである。また稀な病型として idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) が提唱された。PPFE では、両側肺尖部胸膜直下優位に膠原線維沈着が認められる。頻度は IPF が 52.6% と最も多く、NSIP (17.2%)、COP (9.4%)

がそれに続く<sup>1)</sup>。IIPs を分類する意義は、各病型によって異なる臨床的挙動 (disease behavior) を予測することにある。

## 疑うべき臨床症状

### A. 発症経過

間質性肺炎の発症経過は様々である。IPF は慢性、NSIP は亜急性～慢性、COP、AIP は急性に発症する。

### B. 臨床症状

乾性咳嗽 (50 ~ 90%)、労作後呼吸困難 (80%) が高頻度で認められる。発熱は、慢性の IIP では稀であるため、あれば感染症や膠原病の合併を疑う。病状進行例では体重減少が認められる。

### C. 身体所見

胸部聴診上の fine crackles は 80 ~ 90% で認められ、間質性肺炎に特異的であるため、診断価値が高い。ばち状指 (clubbed finger) は、30 ~ 60% に認められるが、原発性肺癌、肝硬変、炎症性腸疾患、肥大型骨関節症でも認められ、特異的ではない。膠原病の否定のために、関節腫脹、変形や朝のこわばり、手指腫脹、硬化、レイノー現象、四肢近位筋の把握痛と筋力低下などを検査する。

## 間質性肺炎の診断

本邦のガイドライン<sup>1)</sup>の診断のフローチャート (図 1) は、原因のある間質性肺炎の除外と IPF の的確な診断をコンセプトとしている。

### A. 問診

問診においては、乾性咳嗽と労作時呼吸困難などの自覚症状がいつからあるか、薬剤服用歴 (薬剤性肺障

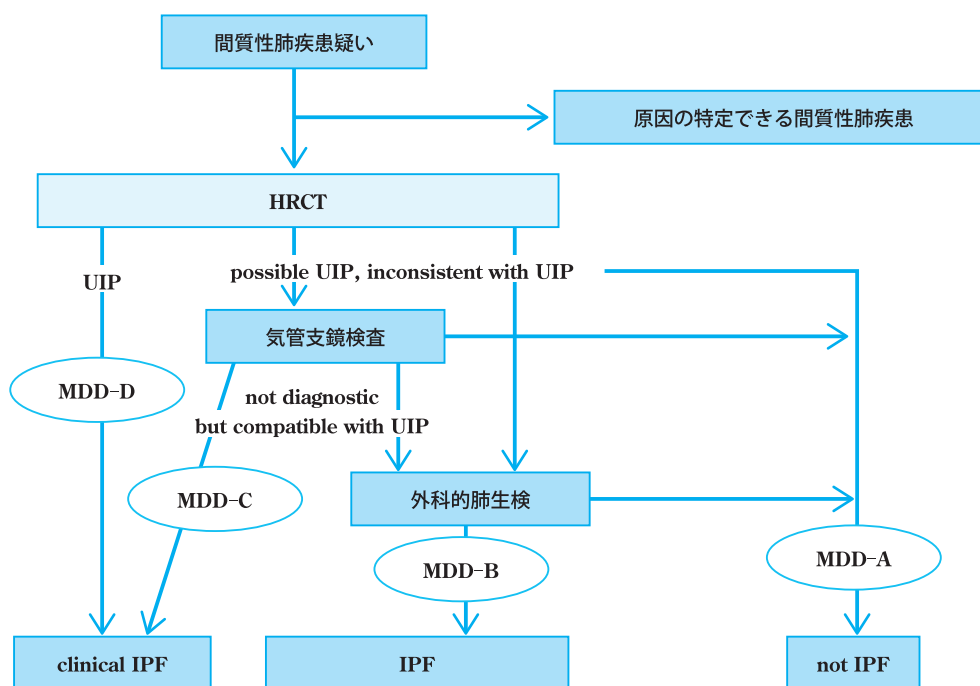


図1 特発性肺線維症診断 (IPF) のフローチャート

MDD (multidisciplinary discussion) -A: 画像所見と気管支鏡あるいは外科的肺生検所見より IPF 以外の疾患が考えられる場合

MDD-B: 外科的肺生検は積極的 UIP 診断の根拠となる場合が多いため、リスクを勘案の上で積極的に施行

MDD-C: IPF 症例で非典型的な画像を約半数で認めるため、disease behavior より臨床的に IPF と診断する

MDD-D: 病理所見がない場合の適格性を検討する

害)、職業歴、粉じん曝露歴 (塵肺)、住居の築年数、木造か鉄筋か、鳥との接触歴、羽毛布団などの鳥製品所持歴 (過敏性肺炎) などの聴取が重要である。

## B. 血液検査

### 1. KL-6、SP-A、SP-D、LDH

肺胞上皮細胞由来の糖蛋白である KL-6、Surfactant protein (SP) -D、SAP-A、LDH は、間質性肺炎の診断と活動性評価のマーカーである。これらの診断マーカーとしての感度は、IPF、NSIP では 87～93% と高いが、COP では約 50% と比較的低い。

### 2. 膠原病鑑別のための血液マーカー

抗核抗体、リウマチ因子、抗 CCP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 ARS 抗体 (皮膚筋炎、多発筋炎)、MPO-ANCA など測定する。但し、IIP の 10～20% では、抗核抗体、RF が陽性になる。

### 3. 感染症鑑別のための血液マーカー

CRP は慢性間質性肺炎では上昇しないため、高値例は感染や膠原病の合併を疑う。急性発症の間質性肺炎や急性増悪例ではしばしばニューモシスチス肺炎やサイトメガロ肺炎の鑑別が必要となる。これらの鑑別のため、胸部単純 X 線写真、高分解能 CT (HRCT)、β-D グルカン、サイトメガロウイルス抗原の測定を行うことがある。

### 4. 腫瘍マーカー

CEA、シフラ、CA19-9、SLX などの腫瘍マーカーは、

間質性肺炎でも上昇することがあるが、腫瘍マーカー高値例では、IPF で合併の多い原発性肺癌などの悪性疾患の鑑別が必要である。

## C. 画像検査

### 1. 胸部単純 X 線写真 (図 2a～b)

IPF、NSIP の単純 X 線写真では、両側下肺野優位にすりガラス状陰影、網状影が認められる。両側下肺野優位の病変分布は、細菌性肺炎などの他疾患との鑑別点となり得る。例えば、IPF や fibrotic NSIP (fNSIP) では、両肺容量の低下が認められる。

### 2. 胸部 HRCT (図 2a～b)

肺の二次小葉レベルの病変の評価ができる HRCT は、間質性肺炎の臨床診断の中核を担う。最も重要な役割は、IPF の診断である。HRCT による IPF 診断では、両側下肺野優位、小葉辺縁性の病変分布、蜂巣肺を呈することや、上肺野や気管支血管束優位の病変分布、広汎なすりガラス状陰影、区域性浸潤影、微小結節、モザイク状濃度上昇、孤発囊胞などの IPF と矛盾する画像所見がない必要がある。蜂巣肺は、両側下肺野末梢の胸膜下を主体に、径 3～10 mm 大の壁を共有する厚壁空洞を有する囊胞性病変が集簇する所見である。また、蜂巣肺と正常肺が隣り合って認められる時相の不均一性が重要である。HRCT で IPF と診断した場合、病理学的な診断 (IPF/UIP) との一致率は 95% とされている。典型的な UIP パターンを呈する症例は病理所見に拘わらず



## a. 特発性肺線維症 (IPF)

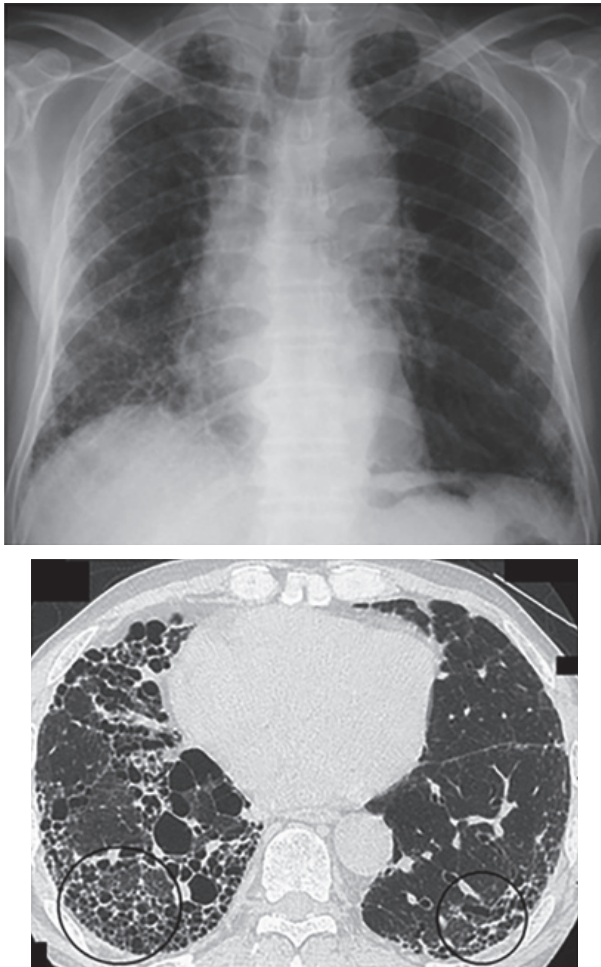


図 2a IPF の胸部画像所見

単純 X 線写真では、両側下肺野優位の網状影、両肺容量の低下が認められる。HRCT では、蜂巣肺 (○) が認められる。正常肺と蜂巣肺が隣り合う所見が時相の不一致性である。

## b. 非特異型間質性肺炎 (NSIP)

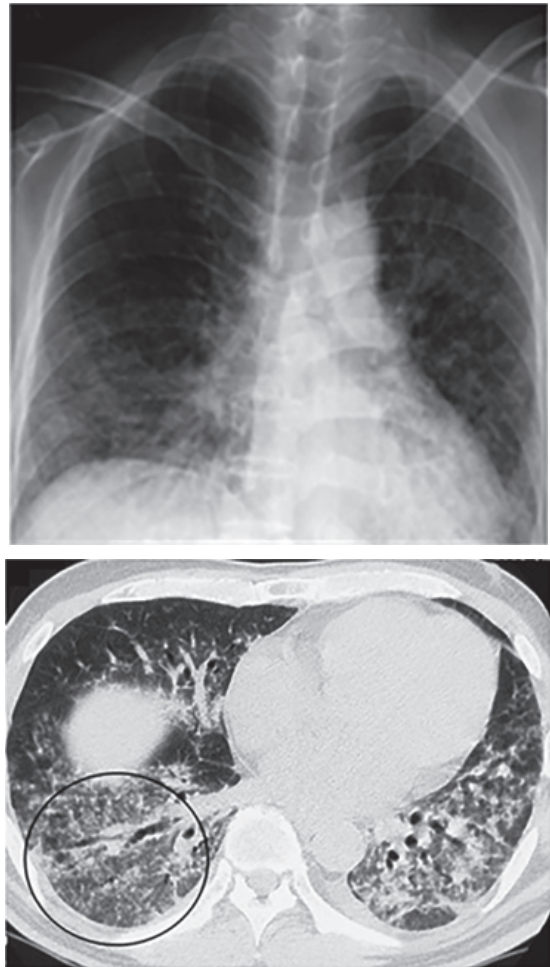


図 2b NSIP の胸部画像所見

単純 X 線写真では、両側中下肺野優位にすりガラス状陰影と網状影が認められる。HRCT では、気管支血管周囲束に沿った濃度上昇域、牽引性気管支拡張像 (○) や広範なすりガラス状陰影が認められる。

IPF と診断できるため、侵襲的検査である SLB を回避できる。

NSIP の HRCT 所見では、両側下肺野優位、気管支血管束や小葉間隔壁周囲に分布する時相均一なすりガラス状陰影や浸潤影が認められることが IPF との鑑別点である。NSIP は組織学的線維化を伴う fNSIP と線維化を伴わない cellular NSIP (cNSIP) に分けられる。発症、進展様式は fNSIP は慢性、cNSIP は急性の経過を示し、胸部 CT での牽引性気管支拡張像は fNSIP では認められ、cNSIP では欠如する。但し、2013 年の IIPs 国際分類<sup>4)</sup>では、慢性経過の fibrotic type のみが NSIP として分類されており、今後本邦の分類基準も変更される可能性がある。

## D. 呼吸機能検査

呼吸機能検査では、拘束性障害を示す努力肺活量 (forced vital capacity : FVC)、VC の低下、拡散能障害を示す diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>) の低下が認められる。但し、気腫合併例では、閉塞性障

害により拘束性障害がマスクされ、FVC が正常値を示すことがある。FVC、DL<sub>CO</sub> の経時的低下率は、IPF の予後規定因子として報告されている。

## E. 動脈血ガス測定、6 分間歩行試験

間質性肺炎では、初期から労作後の酸素化能が低下するが、安静時の酸素化能は病状進行例でなければ低下しない。安静時に行う動脈血ガス測定では、PaO<sub>2</sub> の低下が軽度であるため、6 分間歩行試験において最低 SpO<sub>2</sub> 値や歩行距離を評価する。SpO<sub>2</sub> 最低値が 88% 未満の症例は予後不良である。

## F. 気管支鏡検査

気管支鏡検査では、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を行う。

BAL は、高い回収率が見込める右中葉や左舌区より行い、生食 50mL を 3 回注入し、陰圧をかけて回収する。回収率が 30% 以下など低い場合は、信頼度が低下する。BAL の主な目的は、感染症、肺胞出血、肺胞蛋白症な



a. 特発性肺線維症 (IPF)

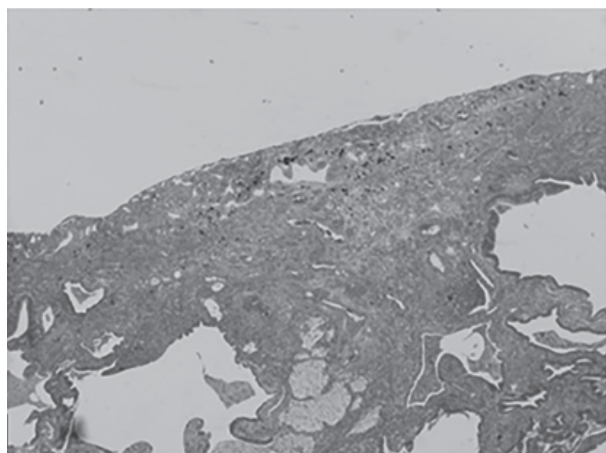


図 3a IPF の病理所見

胸膜下優位の細胞浸潤が少なく線維化病変、蜂巣肺形成、肺泡構造の改変が認められる。

どの他疾患の鑑別である。また、BAL 液 (BAL fluid : BALF) の細胞分画により、IIPs の病型を推定できる。例えば、IPF は正常人と近いマクロファージ優位の細胞分画を示すが、NSIP、COP、過敏性肺炎では、リンパ球優位である。また、好酸球優位を示す好酸球性肺炎、好中球優位を示す細菌感染症との鑑別にも有用である。BAL は、間質性肺炎急性増悪の誘因となり得る (頻度 0.2 ~ 2.4%) ため、慎重なインフォームド Consent と適応判断が必要である。

TBLB では、採取できる検体のサイズが小さいため、IIPs の病型の診断は不可能である。例外として COP における肺胞腔内器質化病変や AIP の硝子膜形成などは TBLB で診断出来ることもある。TBLB の主目的は他疾患の鑑別である。TBLB で鑑別できる疾患には、悪性疾患、肉芽腫性疾患 (過敏性肺炎、サルコイドーシス、肺抗酸菌症)、アミロイドーシスなどがある。

#### G. 外科的肺生検 (surgical lung biopsy : SLB)

SLB は、開胸肺生検と胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy : VATS 肺生検) があるが、後者が行われることが多い。SLB では、数 cm 大の検体を採取することが出来るため、病変の分布、性状、構造改変の有無などを鑑別することが出来る。例えば、IPF/UIP では胸膜直下優位、小葉辺縁性の病変分布、正常肺から線維化肺への急峻な移行、蜂巣肺、早期線維芽細胞巣が主要な所見であり (図 3a)、NSIP では胸膜側から肺内までの均一な病変分布が特徴である (図 3b)。SLB の合併症は、全身麻酔下の胸部手術後の一般的な合併症と共に間質性肺炎急性増悪 (頻度 2.1 ~ 2.9%) があるため、慎重なインフォームド Consent を行い、急速悪化傾向があるなどの高リスク症例では施行を避ける。

#### H. Multidisciplinary discussion (MDD)

IPF は、HRCT と病理所見による診断の一致率が高い

b. 非特異型間質性肺炎 (NSIP)

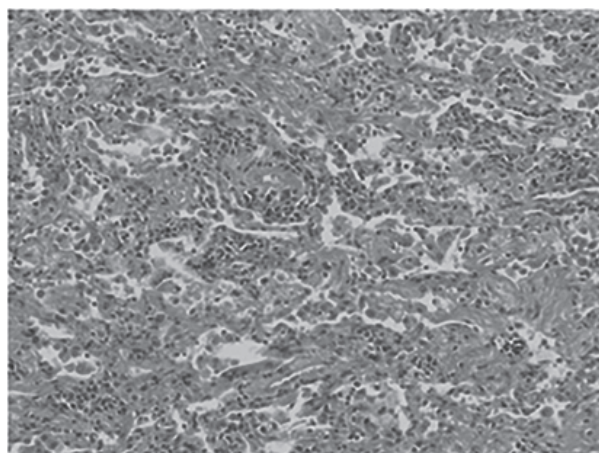


図 3b NSIP の病理所見

肺泡隔壁の肥厚、細胞浸潤、線維化病変が認められ、均一な病変分布を示す。肺泡構造の改変は乏しい。

ため、図 1 の診断フローチャートに従い、SLB を行わなくても十分な MDD が行われていれば、診断が可能である。SLB を行わずに臨床的に診断した場合は IPF、SLB を行って診断した場合は IPF/UIP と病名を区別する。臨床的に IPF ではないと判定した症例の診断には SLB が必要となる。

SLB で得られた病理所見は肺の一部の形態的所見に過ぎず、診断の全てではない。臨床、画像、病理の専門医が議論して行う IIPs の診断と治療法の決定する MDD は、2011 年の IPF 国際ガイドライン<sup>4)</sup>に示され、本邦の診断の手引きに反映されている<sup>1)</sup>。

### 経過観察に必要な検査

#### A. 臨床経過のモニタリングによる治療効果判定

IIP の治療方針は、初期は MDD で診断した病型から clinical behavior を予測して決定し、さらに実際の臨床経過を時間軸で観察することで方針を修正していくべきである。IPF の治療目標は少なくとも安定した状態を保つことであるため、悪化傾向になれば治療方針は変更せずに続行する。そのために自覚症状、画像所見、呼吸機能の経時的評価を行う。本邦のガイドライン<sup>1)</sup>の治療効果判定基準を表 1 に示す。初期効果判定は治療開始後 3 ~ 6 カ月後に行い、その後も 4 ~ 6 カ月ごとにモニタリングする。

#### B. 膠原病発症のモニタリング

IIPs では、経過観察中に膠原病の発症が認められることがあるため、上述した膠原病を疑わせる身体、血液所見のモニタリングが必要である。膠原病の診断基準を満たさないが、自己免疫疾患を疑わせる所見を呈する特発性間質性肺炎の概念として、2015 年に Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) が提唱され

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

た<sup>5)</sup>。IPAF は disease behavior によって治療法を決定する重要性が高い疾患群と言えるが、実際にどのような長期経過を示すのかということについての研究の蓄積が望まれる。

### C. 合併症のモニタリング

IIPs の経過中に肺癌が発症することがあるため、胸部単純 X 線写真や CT による観察が必要である。特に IPF での肺癌の発生率は 10～30%とされている。また、後述する急性増悪は、感冒を誘因として発症することが多い。感染症はステロイドや免疫抑制剤投与中に発症するため、発熱や炎症所見を含む感染症状の出現に注意すべきである。他に縦隔気腫、気胸、肺高血圧などの合併症が認められることがある。

### 入院治療か外来治療かの判断

IIPs で入院加療が必要となるのは、急性増悪時や感染症などの合併症の発症時が挙げられる。急性増悪の発症率は、5～25%で認められる。急性増悪の診断基準を表 2 に示す。急性増悪は、IIPs の慢性経過中に認められる急性の呼吸不全と画像の悪化を示す病態であり、病理学的にはびまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage : DAD)を示す。急性増悪の HRCT 所見では、既存の蜂巣肺などの慢性間質性肺炎の所見に加えて、両側肺野びまん性あるいは散在性のすりガラス状陰影、浸潤影の

出現が認められる(図 4)。IPF の急性増悪の死亡率は 50%以上と高く、急性増悪を疑った場合は、緊急入院を判断するべきである。また、感染症の発症時は、IIPs を有する高リスク患者であることを考慮し、健常者よりも積極的に入院の判断を行うべきである。

### 保険診療上の注意

血液検査において、KL-6、SP-D あるいは SP-A の同日測定は、保険上で認められていない。また、上述する膠原病診断の血液マーカーの測定も適応を考慮し、最小限に留めるべきである。例えば、細胞核成分中の可溶性抗原(extractable nuclear antigen : ENA)に対する抗体(抗 ENA 抗体)に属する抗 RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Sm 抗体は、抗核抗体陰性での陽性化はほとんどないため、抗核抗体陽性例にのみ測定する方法が良い。また、抗 Jo-1 抗体は、抗 ARS 抗体に含まれるため、両者の同日測定も保険上で認められていない。

表 1 治療評価判定基準(文献 1 より抜粋)

|   |
|---|
| 改善：以下の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす場合                                     |
| 1) 症状の改善：特に呼吸困難、あるいは咳嗽  |
| 2) 画像所見の改善：胸部 X 線あるいは HRCT での陰影の減少                              |
| 3) 呼吸機能の改善(以下の 2 項目以上)  |
| ・ TLC あるいは VC の 10%以上の改善(あるいは 200mL 以上の改善)                      |
| ・ DLCO の 15%以上の改善(あるいは 3 mL/分/mmHg 以上の改善)                       |
| ・ 運動負荷試験時の酸素飽和度 4 %以上、あるいは PaO <sub>2</sub> 4 mmHg 以上の改善あるいは正常化 |
| 安定：以下の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす場合(6 カ月後に評価)                           |
| 1) TLC あるいは VC の変化 10%未満、あるいは 200mL 未満                          |
| 2) DLCO の変化 15%未満、あるいは 3 mL/分/mmHg 未満                           |
| 3) 運動負荷試験時の酸素飽和度の変化 4 %未満、あるいは PaO <sub>2</sub> の変化 4 mmHg 未満   |
| 悪化：以下の 3 項目のうち 2 項目以上を満たす場合(6 カ月後に評価)                           |
| 1) 症状の悪化：特に呼吸困難、あるいは咳嗽  |
| 2) 画像所見の悪化(特に蜂巣肺への進行)、あるいは肺高血圧の徴候                               |
| 3) 呼吸機能の悪化(以下の 2 項目以上)  |
| ・ TLC あるいは VC の 10%以上の悪化(あるいは 200 mL 以上の悪化)                     |
| ・ DLCO の 15%以上の悪化(あるいは 3 mL/分/mmHg 以上の悪化)                       |
| ・ 運動負荷試験時の酸素飽和度 4 %以上、あるいは PaO <sub>2</sub> 4 mmHg 以上の悪化        |

表 2 急性増悪の診断基準(文献 1 より抜粋)

|  |
|--|
| 1) IPF の経過中、1 カ月以内の経過で、                                  |
| ①呼吸困難の増悪   |
| ② HRCT 所見で蜂巣肺出現、新たに生じたすりガラス状陰影、浸潤影                       |
| ③動脈血酸素分圧の低下(同一条件下で PaO <sub>2</sub> 10mmHg 以上)の全てが認められる。 |
| 2) 明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全が除外される。                       |
| 参考所見：(1) CRP、LDH の上昇 (2) KL-6、SP-A、SP-D 等の上昇             |

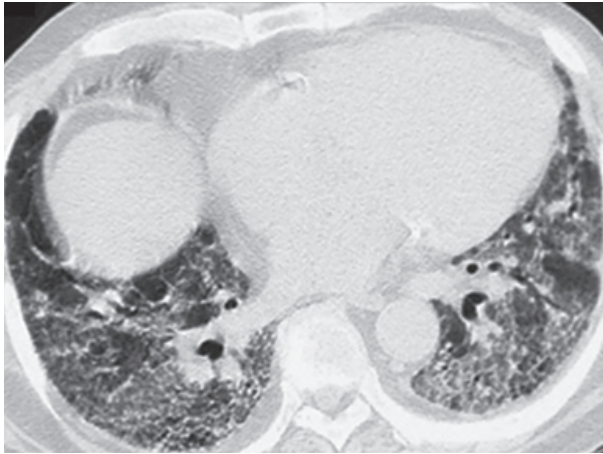


図4 IPFの急性増悪のHRCT所見

既存の蜂巣肺に加えて、両側肺野に多発性のスリガラス状陰影、牽引性気管支拡張像の出現が認められる。

### 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編：特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き．2017：南江堂．
- 2) Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med

2015; 192: e3-19.

- 3) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824.
- 4) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733-48.
- 5) Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46: 976-87.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



# 原発性肺癌

**要 旨** 肺癌は 1998 年以降わが国の癌死因の第 1 位を占め、2017 年の死亡数は 74,120 名を数え、なお増加しつつある。早期発見が困難で、発見時にはすでに進行癌のことが多い。肺癌における臨床検査は、質的診断（肺癌かどうか、組織型は何か、遺伝子異常などの診断）と、量的診断（治療方針決定のための病期診断）に大別して考えるのが妥当である。質的診断では病理学的診断を得ることが目的であり、量的診断は TNM 病期分類（2017 年改訂の第 8 版<sup>1)</sup>）を用いて行う。臨床病期に基づく治療方針は、生物学的特性の異なる小細胞癌とそれ以外の非小細胞癌（腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌）とで異なる<sup>2)</sup>。

**キーワード** 質的診断、量的診断、TNM 病期分類、小細胞癌、非小細胞癌、分子標的薬

## 肺癌の臨床症状

肺癌には、咳・痰・血痰などの症状で発見される肺門部（中心型）肺癌と、検診や他疾患の経過観察中に無症状で発見されることが多い肺野型（末梢型）肺癌がある。しかし、病期分類（表 1、2）で III 期の進行癌となると、肺野型肺癌でも胸膜・胸壁・縦隔・鎖骨上窩などに進展し、呼吸困難・胸痛・上腕神経叢への浸潤による上肢の神経痛・頸部交感神経節への浸潤による Horner 症候群・

上大静脈症候群・反回神経麻痺による嚥声などの症状を来すことがある。IV 期になると各臓器への転移による症状が強く現われることがある。脳転移では頭痛・嘔気・嘔吐・めまいなどが代表的な症状である。

## 確定診断に要する検査

（質的診断＝病理診断：図 1、2）

肺癌の確定診断は組織診または細胞診によって得られ

表 1 TNM の要約

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>T- 原発腫瘍</b>   |   |
| <b>TX</b>        | 原発腫瘍の存在が判定できない。あるいは喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない  |
| <b>T0</b>        | 原発腫瘍を認めない   |
| <b>Tis</b>       | 上皮内癌 (carcinoma in situ)：肺野部の場合は、充実成分径 0cm かつ病変全体径 ≤ 3cm  |
| <b>T1</b>        | 腫瘍の充実成分径 ≤ 3cm、肺また臓側胸膜に覆われている、葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上認められない（すなわち主気管支に及んでいない）<br>T1mi：微小浸潤性腺癌：部分充実型を示し、充実成分径 ≤ 0.5cm かつ病変全体径 ≤ 3cm<br>T1a：充実成分径 ≤ 1cm かつ Tis・T1mi には相当しない<br>T1b：充実成分径 ≤ 1cm かつ ≤ 2cm<br>T1c：充実成分径 ≤ 2cm かつ ≤ 3cm |
| <b>T2</b>        | 充実成分径 > 3cm かつ ≤ 5cm、または充実成分径 ≤ 3cm でも以下のいずれかであるもの<br>・主気管支に及ぶが気管支分岐部には及ばない<br>・臓側胸膜に浸潤<br>・肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺が閉塞性肺炎がある<br>T2a：充実成分径 > 3cm かつ ≤ 4cm<br>T2b：充実成分径 > 4cm かつ ≤ 5cm   |
| <b>T3</b>        | 充実成分径 > 5cm かつ ≤ 7cm、または充実成分径 ≤ 5cm でも以下のいずれかであるもの<br>・壁側胸膜、胸壁 (superior sulcus tumor を含む)、横隔神経、心臓のいずれかに直接浸潤<br>・同一葉内の不連続な副腫瘍結節   |
| <b>T4</b>        | 充実成分径 > 7cm、または大きさを問わず横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節  |
| <b>N- 所属リンパ節</b> |   |
| <b>NX</b>        | 所属リンパ節評価不能  |
| <b>N0</b>        | 所属リンパ節移転なし  |
| <b>N1</b>        | 同側の気管支周辺かつ／または同側肺門、肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める   |
| <b>N2</b>        | 同側縦隔かつ／または気管分岐下リンパ節への転移   |
| <b>N3</b>        | 対側縦隔、対側肺門、同側あるいは対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移  |
| <b>M- 遠隔転移</b>   |   |
| <b>M0</b>        | 遠隔転移なし  |
| <b>M1</b>        | 遠隔転移がある<br>M1a：対側肺内の副腫瘍結節、胸膜または心臓の結節、悪性胸水（同側、対側）、悪性心嚢水<br>M1b：肺以外の一臓器への単発遠隔転移がある<br>M1c：肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移がある  |

日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約第 8 版 (p6, 2017). 金原出版より引用



表 2 TNM 病期分類 (2017 年)

| N/T | T1a  | T1b  | T1c  | T2a  | T2b  | T3   | T4   |     |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| N0  | IA1  | IA2  | IA3  | IB   | IIA  | IIB  | IIIA | MO  |
| N1  | IIB  | IIB  | IIB  | IIB  | IIB  | IIIA | IIIA |     |
| N2  | IIIA | IIIA | IIIA | IIIA | IIIA | IIB  | IIB  |     |
| N3  | IIB  | IIB  | IIB  | IIB  | IIB  | IIIC | IIIC |     |
|     | IVA  |      |      |      |      |      |      | M1a |
|     | IVA  |      |      |      |      |      |      | M1b |
|     | IVB  |      |      |      |      |      |      | M1c |

る。気管支鏡などにより生検を行うことや、喀痰の細胞診、あるいはリンパ節や胸水の穿刺細胞診により診断を得ることが多い。小細胞癌とそれ以外の非小細胞癌との鑑別診断も治療方針決定に必須である。確定診断に要する検査は気管支鏡を含めて外来で行うことが可能である。肺癌を疑い検査を進める中で、侵襲的な検査や、設備がない場合は専門医にコンサルテーションするべきである。

#### A. 胸部 X 線検査

胸部 X 線写真が基本となる検査である。肺癌の多種多様な組織型を反映して陰影は多彩である。小細胞肺癌は進展が急速であり、早期から肺門や縦隔リンパ節転移によるリンパ節腫大を呈することが多い。最も頻度が高く肺野型肺癌の約 80% を占める腺癌の進行は一般に緩徐であるが、次第に周囲の血管影の収束像や胸膜の嵌入像を伴うようになる。癌性胸膜炎を合併する頻度は腺癌で最も高い。扁平上皮癌が肺門部に発生した場合には気管支を閉塞することにより閉塞性肺炎や無気肺などを伴い、腫瘍自体は明らかではないことがある。末梢発生の扁平上皮癌は辺縁明瞭な結節影として認められることが多く、結節内に空洞がみられることがある。

#### B. 細胞診・病理診断・遺伝子診断

鎖骨上窩リンパ節が触知される場合や、X 線検査で胸水が疑われる場合、穿刺細胞診を行い、確定診断を得る。また、喀痰細胞診で肺門部肺癌の確定診断が得られることもある。喀痰細胞診は 3 回行うことにより累積陽性率はほぼ頭打ちとなるが、陽性率は低い。

肺癌の中では最も頻度の高い腺癌では、腫瘍組織で特定の遺伝子異常が見られる場合、分子標的薬が著明な効果を発揮することが明らかとなり、近年、治療薬決定に関して、遺伝子異常の検査を行うことが一般化した。感度・特異度の優れた検査法が開発され、小さな病理検体や、胸水などでも正確な遺伝子検査が可能となりつつある。

また非小細胞肺癌では、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が明らかとなり、バイオマーカーとしての PD-L1 の検査が広く行われるようになった。

#### C. 気管支鏡検査

肺門部肺癌で腫瘍が直接観察できれば、直視下に生検

#### 原発性肺癌の疑い

臨床症状：咳、痰、血痰、胸痛、呼吸困難など  
身体所見：鎖骨上窩リンパ節腫大の有無、閉塞性肺炎による呼吸音減弱、発熱の有無  
医療面接：喫煙歴、病歴（体重減少と活動度 performance status を含む）、病巣による呼吸困難の程度、転移巣による疼痛、頭痛の有無、しびれ、嘔声など

#### 基本的検査

- ① 画像診断：胸部 X 線
- ② 血液：特に Hb
- ③ 生化学：LD、AST、ALT、ALP

#### 確定診断に要する検査（図 2 参照、①② の順に行い、診断がつけば病期診断に進む）

- ① 穿刺細胞診（鎖骨上窩リンパ節触知時、X 線検査で胸水疑い時）
- ② 喀痰細胞診（痰が出せれば 3 回は行う）
- ③ 気管支鏡検査（生検、擦過細胞診）
- ④ 透視下、エコー下、あるいは CT ガイド下の穿刺

#### 病期診断に要する検査（図 3 参照）

- ① 胸部造影 CT
- ② 上腹部 CT または腹部エコー（危険群に）
- ③ 頭部 CT または MRI（有症状群に造影で）
- ④ 骨シンチグラフィ（有症状群に）

図 1 原発性肺癌が疑われた場合の検査のフローチャート  
日常診療での検査を想定したものであり、特殊なものは本文あるいは、図 3 で述べている。

や擦過細胞診を行う。超音波気管支鏡下に、穿刺針を用いたリンパ節の細胞診・生検も行うことができる。肺野型肺癌では経気管支肺生検や細胞診を X 線透視下に行う。気管支鏡検査は肺癌の確定診断に頻用される検査方法である。

#### 病態把握や鑑別診断に要する検査 （量的診断＝病期診断：図 3）

##### A. 病歴・身体所見

病歴の聴取では、喫煙歴と主要な予後因子である過去 6 カ月間の体重減少の有無、身体の活動度（Performance Status; PS）が重要である。病巣による呼吸困難の程度や、転移巣による疼痛、頭痛の有無、しびれなどの訴えに注目する。

身体所見では鎖骨上窩リンパ節の腫大の有無、閉塞性肺炎による呼吸音減弱、発熱の有無、意識障害などの神経兆候、Horner 症候群、上大静脈症候群、嘔声などに注意する。

##### B. 血液検査

予後因子と推定されている Hb、LD や、AST、ALT、ALP の測定を行う。

##### C. 胸部 CT 検査

胸部造影 CT 検査は肺病変の存在診断や質的診断の推

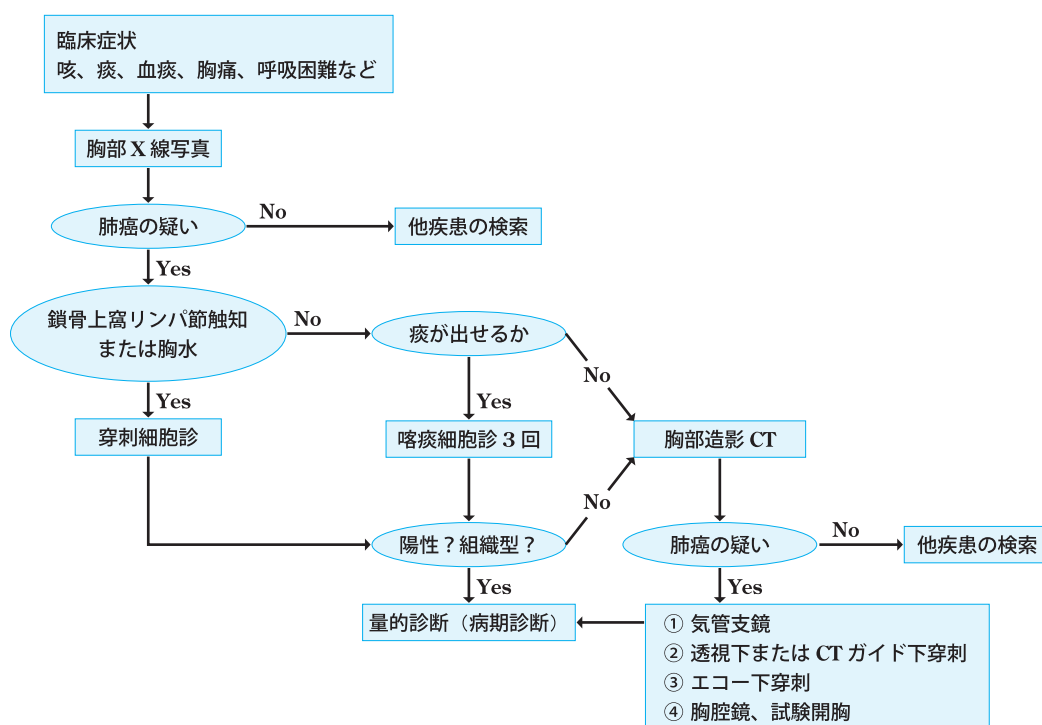


図 2 日常臨床での確定診断のためのフローチャート

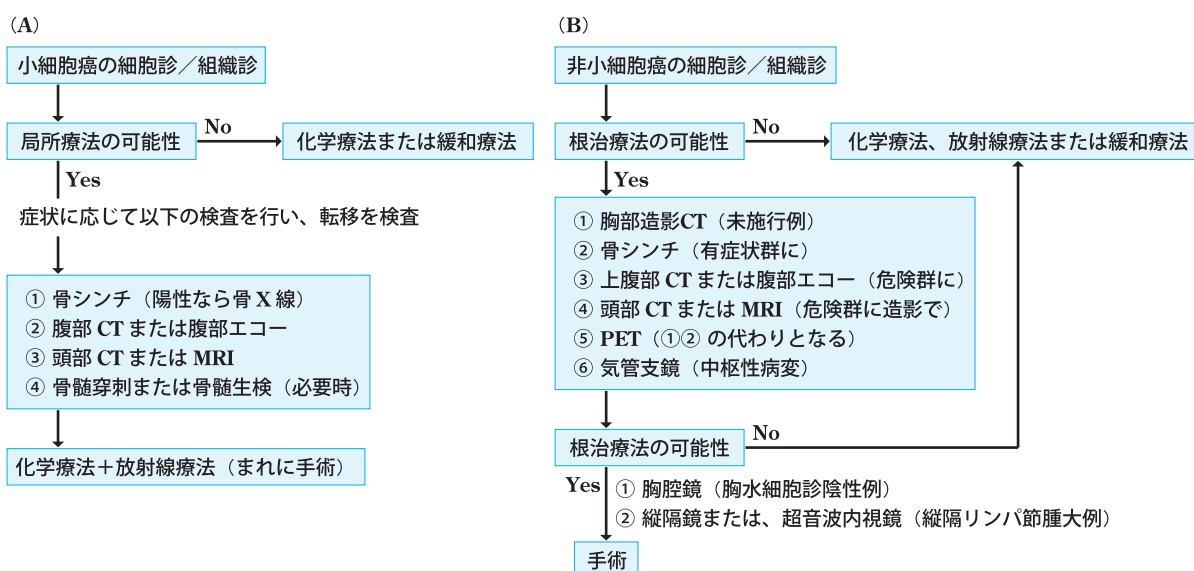


図 3 日常臨床における小細胞癌、非小細胞癌の量的診断

定、さらに肺癌の病期診断に有力な検査法である<sup>3)</sup>。肺野条件の CT では胸部 X 線写真に比べてより詳細に腫瘍の性状が把握できる。肺野型肺癌で経気管支的に病巣に到達することが困難なときに経皮肺生検を CT ガイド下に行うこともある。縦隔条件の CT は縦隔や肺門のリンパ節腫大の検索に有用である。

#### D. 上腹部 CT または腹部超音波検査

肝・副腎などの腹部臓器への転移あるいは傍大動脈リンパ節などへの転移の除外診断のために必要である。

#### E. 頭部 CT または MRI 検査

頭痛、嘔気、嘔吐など症状から中枢神経系への転移が疑われる症例では、頭部 CT（造影）または MRI 検査（造影）が病期診断のために必要である。

#### F. 胸部 MRI 検査

胸部 MRI 検査は肺門、心膜、左心房、大血管への浸潤や、パネコースト型肺癌の評価に有用である<sup>3)</sup>。

#### G. シンチグラフィ

肺癌では骨への転移がしばしばみられる。骨痛、胸痛、高カルシウム血症、高 ALP 血症など骨転移を疑う

症例では骨シンチグラフィーは病期診断に必要である。なお、ガリウム（腫瘍）シンチグラフィーは感度、特異度も低く、有用性に乏しい。

## H. 超音波検査

癌性胸水が疑われるときには超音波ガイド下に胸腔穿刺を行い胸水の細胞診を施行する。胸壁に接する腫瘍に超音波ガイド下で穿刺細胞診や生検を行うこともある。

## I. 肺機能検査など

手術を予定する症例ではFVC、FEV1.0などの基本的な肺機能検査、動脈血ガス分析、心電図、血液型、出血性素因などスクリーニング検査を行う。

## J. 胸腔鏡（検査目的）

胸腔鏡は、(1) 胸水または、胸膜病変が胸水穿刺、胸膜生検などで診断がつかず、悪性かどうかの鑑別が治療方針決定に影響する場合、(2) 気管支鏡、穿刺細胞診などで診断がつかず、肺癌かどうかの鑑別が治療方針決定に関わる場合、などに行う。通常は入院して行う。

## K. PET（Positron Emission Tomography）

PETは、最近の研究で肺癌の病期診断において、従来の方法に比べ、リンパ節転移、遠隔転移のいずれにおいても、感度、特異度とも優れていることが示された。脳以外の検査が一度で済むこと、非侵襲的であることなどからも標準的な検査法となりつつある<sup>3)</sup>。

## L. 超音波内視鏡

先端に超音波装置を内蔵した内視鏡が最近使用されるようになった。縦隔リンパ節診断で、従来の縦隔鏡検査に比肩する成績が報告され、一般的な診断法となった<sup>4)</sup>。

## M. 遺伝子検査

分子標的治療薬の適応を決めるため、EGFR、ALK、ROS1、BRAFの検査が行われる<sup>5)6)</sup>。

## N. 免疫バイオマーカー検査

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として頻用されるPD-L1の検査が行われる。

## 外来か入院かの判断

確定診断・病期診断はほとんど外来で行うことができるが、侵襲的な検査のうち、胸腔鏡は通常入院して行う。治療のうち肺癌切除術の周術期は入院となる。化学療法や放射線療法は、外来で行うことが増えてきている。有害反応（副作用）が発症し集中的な経過観察と補助療法を要する場合は入院の適応となる。

## 治療・フォローアップに最低限必要な検査

手術を行った症例では、血圧、脈拍、呼吸状態などのバイタルサインの監視に加え、術直後から経過を胸部X線写真で観察する。吸痰や縫合部位の観察のための気管

支鏡検査はベッドサイドで行う。呼吸機能の評価は動脈血ガス分析、酸素飽和度測定で行う。術後の出血、感染、肝障害などの監視のために一般的な末梢血液検査、生化学検査などを週1回程度行う。経過観察は基本的に胸部X線写真で行う。再発や転移を疑う症状、所見が現われれば、それぞれに合わせた検査を行う。

化学療法や放射線療法による進行肺癌の治療例では、基本的に胸部X線写真で経過を観察する。化学療法例では嘔気・嘔吐、発熱、呼吸困難、しびれなどの神経症状など抗腫瘍薬の副作用によって起こりうる症状の把握に努める。骨髄抑制や腎障害など副作用の監視のために化学療法施行時と、その後、骨髄の回復が確認されるまでは一般的な末梢血液検査を週1～2回、生化学検査を週1回程度行う。また、用いる抗腫瘍薬によって生じやすい副作用を未然に発見するための検査を適宜行う。放射線療法例では、放射線肺臓炎による呼吸困難や食道炎に基づく嚥下困難などの症状の把握に努め、必要に応じて動脈血ガス分析や酸素飽和度の測定を行う。再発や転移を疑う症状、所見が現れればそれぞれに応じた検査を行う。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

診断に時間を要することで、急速に進行することが多い小細胞癌の治療が遅れたり、非小細胞癌で遠隔転移を来たして根治手術の機会を逸することがあってはならない。病理診断が自施設で得られない、あるいは病期診断の機器が不十分であれば専門医にコンサルテーションすべきである。治療法についても、手術・放射線療法・化学療法・緩和療法の選択や組み合わせで不明な点があれば、早めにコンサルテーションを行うとよい。

## 保険診療上の注意

肺癌の診断・治療に関しては、比較的新しい方法も医療保険で網羅されているが、分子標的薬や、免疫チェックポイント阻害薬のコンパニオン診断としての遺伝子異常検査や免疫組織染色検査の順番や方法は、検討・改良が急速に進んでおり、保険運用が追いついていない場合もある。治療との兼ね合いで、検査にどの程度の時間がかかるかも考慮する必要がある。

## 参考文献

- 1) TNM分類：肺癌取扱い規約．第8版．日本肺癌学会編．金原出版 2017；6.
- 2) 肺癌診療ガイドライン．2017年版．日本肺癌学会．[https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3).

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

- 3) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lungcancer. Chest 2007; 132: 178-201S.
- 4) Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul R, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. JAMA 2010; 304: 2245-52.
- 5) 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き . 日本肺癌学会 . 2016. [https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=7](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=7).
- 6) 肺癌患者における PD-L1 検査の手引き . 日本肺癌学会 . 2017. [https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=29](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=29).



# 高血圧性疾患

**要 旨** 高血圧は、日本人では最も頻度の高い生活習慣病で、動脈硬化症の重要な危険因子である。脳卒中、心筋梗塞、心不全、腎不全に至り死亡する。自覚症状が乏しいので、検診で発見される例が多い。診断に欠かせないのは正確な血圧の評価である。血圧は、精神的緊張で上昇するように、元来変動するもので診察時の血圧のみでは信頼性に乏しく、むしろ家庭血圧や携帯型 24 時間自由行動下血圧測定による血圧値を優先して高血圧を診断する。そのほとんどは原因が明らかでない本態性高血圧で、遺伝と環境要因の双方が発症に関与する。診断が確定すると、生活習慣の修正および降圧療法を考慮する。治療法が最も進歩している疾患の 1 つで、EBM に基づいた治療がなされる。本態性高血圧の臨床検査では、特徴的なものはなく、高血圧の重症度、二次性高血圧の鑑別診断、合併する心血管病の総合的評価と薬剤の副作用チェックがその主な役割である。

**キーワード** 生活習慣病家庭血圧、標的臓器障害、降圧薬、JSH2014、AHA/ACC ガイドライン 2017

## 疑うべき臨床症状

高血圧は、例外を除くと成人に達して発症するものの、発症まで徐々に血圧が上昇するので、生体は慣れを生じて、自覚症状に乏しいのが特徴である。それでも、発症が急激であればあるほど自覚症状は重く、後頭部痛が特徴的である。その他には、眼の奥の痛み、頭重、頭痛、めまい、肩こり、動悸、吐き気、手足のしびれ、ほてり、などがみられる場合もある。したがって、多くの患者は市民検診、企業や学校などの検診で初めて高血圧を指摘される場合が多い。また、最近では高性能の、通称、“家庭血圧計あるいは電子血圧計”と呼ばれる自動血圧計が普及し、また、腕を差し込んでボタンを押すだけで血圧が測定できる装置が、医療機関はもとより薬局やアスレチック・クラブなどにも設置されているので、簡便に血圧を計る機会が増えていることで、高血圧が明らかになることもある。血圧は、早朝と夕方に 2 回のピーク値を呈し、睡眠中は著しく下降する日内変動がある。1 日の中で血圧の上昇時間帯に一致して心血管イベントの発症頻度が高い。

二次性高血圧では、特徴的な病歴と身体所見を呈することがあるので、表 1、表 2 に記載したような点を留意して診察する。

## 確定診断に要する検査

高血圧の診断は、血圧測定が最も重要である。血圧測定技法の詳細は割愛するが、規格に合った装置・腕帯を用いて、1～2 分以上の座位安静後に測定部位を心臓の高さに調整して行う。随時（診察室）血圧による高血圧診断基準は表 3 に示すが、複数回測定して、安定（5

表 1 聴取すべき病歴の要点

|   |
|---|
| 1. 高血圧歴と治療歴   |
| 過去の血圧レベル、高血圧の罹病期間と治療経過                                      |
| 降圧薬の有効性と副作用   |
| 2. 高血圧素因と妊娠歴  |
| 家族歴：両親の高血圧、糖尿病、心血管疾患（発症と発症年齢）                               |
| 生下時体重・幼少時期の体重増加   |
| 妊娠歴：妊娠高血圧、糖尿病、蛋白尿の指摘  |
| 3. 生活習慣   |
| 運動習慣  |
| 睡眠習慣：睡眠時間、睡眠の質  |
| 飲食習慣：食事内容・嗜好、飲酒、清涼飲料水                                       |
| 喫煙  |
| 性格・精神心理状態：抑うつ傾向、ストレス度（職場・家庭）                                |
| 4. 二次性高血圧を示唆する情報  |
| 肥満：体重増加の経過  |
| 睡眠時無呼吸症候群：夜間尿、夜間呼吸困難、頭痛、昼間の眠気、抑うつ状態、集中力の低下、いびきと無呼吸（家族からの情報） |
| 腎臓病：夜間尿、血尿、家族歴（多発性嚢胞腎）                                      |
| 薬剤：非ステロイド性消炎鎮痛薬、漢方薬、経口避妊薬など                                 |
| 褐色細胞腫：発作性の血圧上昇、動悸、発汗、頭痛                                     |
| 原発性アルドステロン症 / 腎血管性高血圧：脱力、周期性四肢麻痺、多尿                         |
| 5. 臓器障害   |
| 脳血管障害：一過性脳虚血発作、筋力低下、めまい、頭痛、視力障害                             |
| 心臓疾患：呼吸困難（労作性・夜間発作）、体重増加、下肢浮腫、動悸、胸痛                         |
| 腎臓：多尿、夜間尿、血尿、蛋白尿  |
| 末梢動脈疾患：間欠性跛行、下肢冷感   |

mmHg 未満の差）した 2 回の平均値を用いる。診断には少なくとも 2 回以上の異なる機会における測定値に基づいて行う。診察室血圧と比較した、家庭血圧、自由行動下血

表 2 診察時に留意すべき身体所見の要点

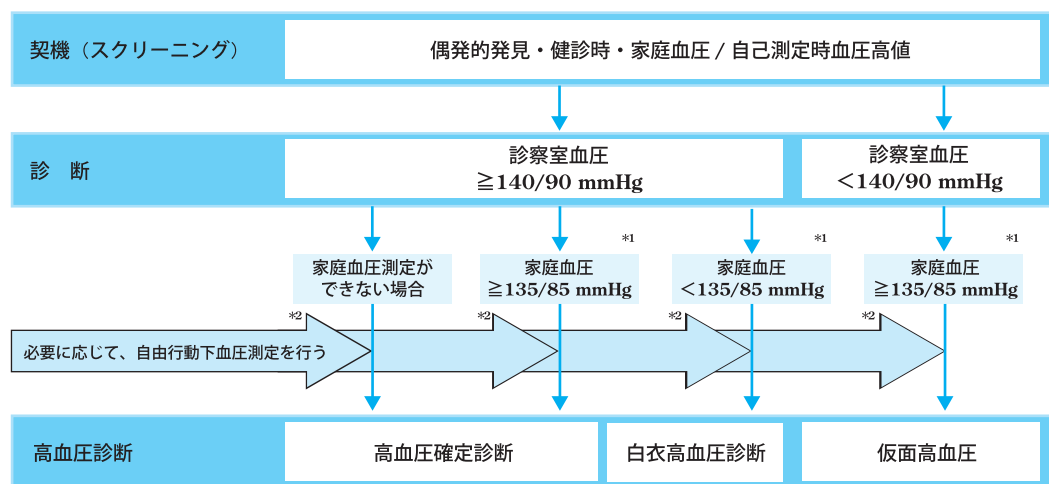
|   |
|---|
| 1. 血圧・脈拍  |
| 安静座位（初診時は血圧左右差と、血圧と脈拍の起立性変動）  |
| 2. 全身と肥満度   |
| 身長・体重   |
| BMI[body mass index：体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> ]：<br>肥満 BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> |
| 腹囲（臍周囲、立位測定）腹部肥満：<br>男性> 85 cm、女性> 90 cm  |
| 皮膚所見：腹壁皮膚線条、多毛（クッシング症候群）  |
| 3. 顔面・頸部  |
| 貧血、黄疸、眼底所見、甲状腺腫、頸動脈血管雑音、頸静脈怒張   |
| 4. 胸 部  |
| 心臓：心尖拍動とスリルの触知（最強点と触知範囲）、心雑音、III 音、IV 音、脈不整の聴診                                    |
| 肺野：ラ音   |
| 5. 腹 部  |
| 血管雑音とその放散方向、肝腫大と叩打痛、腎臓腫大（多発性嚢胞腎）  |
| 6. 四 肢  |
| 動脈拍動（橈骨動脈、足背動脈、後脛骨動脈、大腿動脈）の触知（消失、減弱、左右差）、冷感、虚血性潰瘍、浮腫                              |
| 7. 神 経  |
| 四肢の運動障害、感覚障害、腱反射亢進  |

表 3 成人における随時血圧値の分類（mmHg）

|       | 分 類             | 収縮期血圧   | 拡張期血圧            |
|-------|-----------------|---------|------------------|
| 正常域血圧 | 至適血圧            | < 120   | かつ < 80          |
|       | 正常血圧            | 120～129 | かつ / または 80～84   |
|       | 正常高値血圧          | 130～139 | かつ / または 85～89   |
| 高血圧   | I 度高血圧          | 140～159 | かつ / または 90～99   |
|       | II 度高血圧         | 160～179 | かつ / または 100～109 |
|       | III 度高血圧        | ≥ 180   | かつ / または ≥ 110   |
|       | （孤立性）<br>収縮期高血圧 | ≥ 140   | かつ < 90          |

表 4 異なる測定法における高血圧基準（mmHg）

|         | 収縮期血圧       | 拡張期血圧         |
|---------|-------------|---------------|
| 診察室血圧   | ≥ 140       | かつ / または ≥ 90 |
| 家庭血圧    | ≥ 135       | かつ / または ≥ 85 |
| 自由行動下血圧 | 24 時間 ≥ 130 | かつ / または ≥ 80 |
|         | 昼間 ≥ 135    | かつ / または ≥ 85 |
|         | 夜間 ≥ 120    | かつ / または ≥ 70 |



\*1：診察室血圧と家庭血圧の診断が異なる場合は家庭血圧の診断を優先する。自己測定血圧とは、公共の施設にある自動血圧計や職場、薬局などにある自動血圧計で、自己測定された血圧を指す

\*2：自由行動下血圧の高血圧基準は、24 時間平均 130/80 mmHg 以上、昼間平均 135/85 mmHg 以上、夜間平均 120/70 mmHg 以上である。自由行動下血圧測定が実施可能であった場合、自由行動下血圧基準のいずれかが以上を示した場合、高血圧あるいは仮面高血圧と判定される。またすべてが未満を示した場合は正常あるいは白衣高血圧と判定される。自由行動下血圧測定の適応は表 2～4 を参照

\*3：この診断手順は未治療高血圧対象にあてはまる手順であるが、仮面高血圧は治療中高血圧にも存在することに注意する必要がある

図 1 血圧測定と高血圧診断手順（JSH20141<sup>1)</sup>）

圧の基準値を表 4 に示した。家庭血圧の際には 135/85 mmHg 以上を高血圧と診断する。高血圧診断の実際として、図 1 に示すように健診のようなスクリーニングの後に診察室血圧を測定し、さらにその後に家庭血圧測定を基本とし、5 日間の平均値をもって判定する。家庭

血圧値が変動する際など、場合によっては 24 時間の自由行動下血圧測定を行って診断を確定する。診断は、血圧差が大きい場合に、診察室血圧より家庭血圧あるいは自由行動下血圧値を優先して評価する点は、従来と大きく異なるので注意が必要である。ところで、日本高血圧

学会では、現在、新たな高血圧治療ガイドライン 2019 の出版準備中であり、詳細は発表されていないが、2017 年に改訂された米国のガイドライン（AHA/ACC ガイドライン 2017）<sup>2)</sup> では、最近発表された大規模臨床試験

結果<sup>3)</sup>を鑑みて、高血圧の診断基準は 130/80 mmHg 以上に引き下げられている。他方、2018 年 6 月に開催された欧州高血圧学会（ESH2018）では、高血圧の診断基準は 140/90 mmHg に据え置かれた。それでも、降圧目

表 5 臨床検査の進め方

| 1. 一般検査（初診時、経過観察中に年に数回は実施）   |  |
|--|--|
| 血液検査   | 血球検査、ヘモグロビン、ヘマトクリット、クレアチニン（Cr）（またはシスタチン C）、尿酸、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、空腹時トリグリセライド（TG）、HDL コレステロール、総コレステロール（または LDL コレステロール）、空腹時血糖、ALT、 $\gamma$ -GT、血清 Cr あるいはシスタチン C から eGFR を算出                    |
| 尿一般尿検査   | 尿蛋白定性、尿糖定性、尿沈渣   |
| 胸部 X 線検査   | 心胸郭比   |
| 心電図  |  |
| 2. 臓器障害およびリスク評価推奨項目  |  |
| 1) 脳、眼底  | 認知機能テスト、抑うつ状態評価、頭部 MRI、MR アンジオグラフィー  |
| 2) 血 管   | 眼底検査（Scheie 分類、Keith-Wagener 分類）、頸動脈エコー（血管壁肥厚：内膜中膜複合体厚（IMT）、プラーク：プラークスコア）、足関節上腕血圧比（ankle brachial index: ABI）  |
| 3) 心 臓   | 胸部 X 線撮影（心胸郭比）、心電図（Sokolow-Lyon voltage 基準、Cornell voltage 基準、Cornell product、負荷心電図、ST-T 変化）、心エコー（左室心筋重量係数、左室相対的壁肥厚、左室流入血流波形、僧帽弁輪運動速度波形）、冠動脈 CT および multi-detector row (MD) CT（冠動脈石灰化、狭窄、プラーク） |
| 4) 腎 臓   | eGFR、尿蛋白定量、尿微量アルブミン定量（糖尿病合併例）  |
| 5) 糖代謝評価   | HbA1c、75 g 経口ブドウ糖負荷試験  |
| 6) 自律神経  | 起立試験   |
| 3. 二次性高血圧を疑う症例でのスクリーニング検査  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎 CT（造影を含む）</li> <li>・採血（レニン活性、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、カテコールアミン 3 分画）</li> <li>・採尿（メタネフリン 2 分画、カテコールアミン 3 分画）</li> <li>・腹部エコー</li> <li>・夜間経皮酸素分圧モニタリング</li> </ul> |  |
| 4. 専門医が行う特殊検査  |  |
| ・腎血流エコー、腎血流シンチ、副腎シンチ、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィー  |  |

表 6 臓器障害の検査指標

|         |  |   |
|---------|--|---|
| 1. 脳・眼底 | 頭部 MRI (T1、T2、T2*、FLAIR)                   | 無症候性脳梗塞、深部白質病変、微小脳出血  |
|         | MR アンジオグラフィー※ <sup>1</sup>                 | 主幹脳動脈・頸動脈の狭窄、脳動脈瘤   |
|         | 認知機能テスト                                    | 軽度認知症 (Mini-mental state examination: MMSE) スコア $\leq 26$ 点、長谷川式簡易認知機能検査スコア $\leq 25$ 点 |
|         | 抑うつ状態評価試験                                  | (軽度) 抑うつ状態 (GDS スコア $\geq 10$ 点; BDI $\geq 10$ 点)                                       |
|         | 眼底検査                                       | 白斑、出血、乳頭浮腫、動脈壁の形態変化   |
| 2. 心 臓  | 心電図  | 左室肥大 (Sokolow-Lyon voltage 基準、Cornell voltage 基準、Cornell Product、ストレーン型)                |
|         | 心臓エコー                                      | 左室心筋重量係数、左室相対的壁肥厚、左室駆出分画、左室拡張能、心房径  |
|         | 冠動脈 CT、MDCT※ <sup>1</sup>                  | 石灰化病変、冠動脈狭窄、プラーク評価  |
|         | 心臓 MRI※ <sup>1</sup>                       | 左室肥大  |
| 3. 腎 臓  | 推算糸球体濾過量 [eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )] | 慢性腎臓病 (CKD)   |
|         | 蛋白尿  | 尿蛋白 (スポット尿) $\geq 0.15$ g/gCr   |
|         | 尿中アルブミン排泄量※ <sup>2</sup>                   | 微量アルブミン尿 (スポット尿) $> 30$ mg/gCr  |
| 4. 血 管  | 頸動脈エコー                                     | 内膜・中膜肥厚 (IMT)、max IMT (異常: $> 1.0$ mm)、プラーク、狭窄病変  |
|         | 足関節上腕血圧比 (ABI)                             | 末梢動脈疾患 (ABI $\geq 1.4$ , ABI $\leq 0.9$ )   |
|         | 脈派伝播速度 (PWV)                               | 頸動脈・大腿動脈 (cf)-PWV、上腕・足首 (ba)-PWV、CAVI (cardio-ankle vascular index)                     |
|         | 増大係数 (AI)※ <sup>1</sup>                    | 頸動脈 AI、橈骨動脈 AI  |
|         | 内皮機能検査※ <sup>1</sup>                       | 血流依存性血管拡張反応 (FMD)   |
|         | 造影 CT、3DCT※ <sup>1</sup>                   | 胸腹部大動脈瘤、解離  |

※<sup>1</sup>: 特殊検査

※<sup>2</sup>: 尿中アルブミン測定の保険適応は早期糖尿病性腎症にかざられている

太字: リスク層別化に用いる検査項目

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

表 7 高血圧管理計画のためのリスク層別化に用いる予後影響因子

| A. 心血管病の血圧値以外の危険因子      |  | B. 臓器障害／心血管病 |  |
|-------------------------|--|--------------|--|
| 高齢（65 歳以上）              |  | 脳            | 脳出血・脳梗塞<br>無症候性脳血管障害<br>一過性脳虚血発作   |
| 喫 煙                     |  | 心 臓          | 左室肥大（心電図、心エコー）<br>狭心症、心筋梗塞、冠動脈再建術後<br>心不全  |
| 脂質異常症*1                 | 低 HDL コレステロール血症（＜ 40 mg/dL）<br>高 LDL コレステロール血症（≥ 140 mg/dL）<br>高トリグリセリド血症（≥ 150 mg/dL） | 腎 臓          | 蛋白尿、アルブミン尿<br>低い eGFR*2（＜ 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ）<br>慢性腎臓病（CKD）、確立された腎疾患（糖尿病性腎症、腎不全など） |
| 肥満（BMI ≥ 25）（特に内臓脂肪型肥満） |  | 血 管          | 動脈硬化性ブラーク<br>頸動脈内膜中膜複合体厚 ≥ 1.1mm<br>大血管疾患<br>末梢動脈疾患（足関節上腕血圧比低値：ABI ≤ 0.9）                    |
| メタボリックシンドローム            |  | 眼 底          | 高血圧性網膜症  |
| 若年（50 歳未満）発症の心血管病の家族歴   |  |              |  |
| 糖尿病                     | 空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL<br>負荷後血糖 2 時間値 ≥ 200 mg/dL<br>随時血糖 ≥ 200 mg/dL<br>HbA1c ≥ 6.5%（NGSP） |              |  |

\* 1：空腹時採血により LDL コレステロールは Friedewald の式（TC - HDL-C - TG/5）で計算する。TG 400 mg/dL 以上や食後採血の場合には nonHDL-C（TC - HDL-C）を使用し、その基準は LDL-C + 30（=170）mg/dL とする。

\* 2：eGFR（推算糸球体濾過量）は下記の血清クレアチニンを用いた推算式（eGFR<sub>creat</sub>）で算出するが、筋肉量が極端に少ない場合は、血清シスタチンを用いた推算式（eGFR<sub>cys</sub>）がより適切である。

$$\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL/分/1.73m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\text{女性は} \times 0.739)$$

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (\text{mL/分/1.73m}^2) = (104 \times \text{Cys}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} (\text{女性は} \times 0.929)) - 8$$

表 8 （診察室）血圧に基づいた脳心血管リスク層別化（JSH2009）

| 血圧分類リスク層   | I 度高血圧<br>140～159/90～99mmHg | II 度高血圧<br>160～179/100～109mmHg | III 度高血圧<br>≥ 180/ ≥ 110mmHg |
|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| リスク第一層<br>（血圧以外の予後影響要因）  |                             |                                |                              |
| リスク第一層<br>（危険因子がない）  | 低リスク                        | 中等リスク                          | 高リスク                         |
| リスク第二層<br>（糖尿病以外の 1～2 個の危険因子、3 項目を満たす<br>MetS のいずれかがある）            | 中等リスク                       | 高リスク                           | 高リスク                         |
| リスク第三層<br>（糖尿病、CKD、臓器障害／心血管病、4 項目を満<br>たす MetS、3 個以上の危険因子のいずれかがある） | 高リスク                        | 高リスク                           | 高リスク                         |

MetS = メタボリックシンドローム

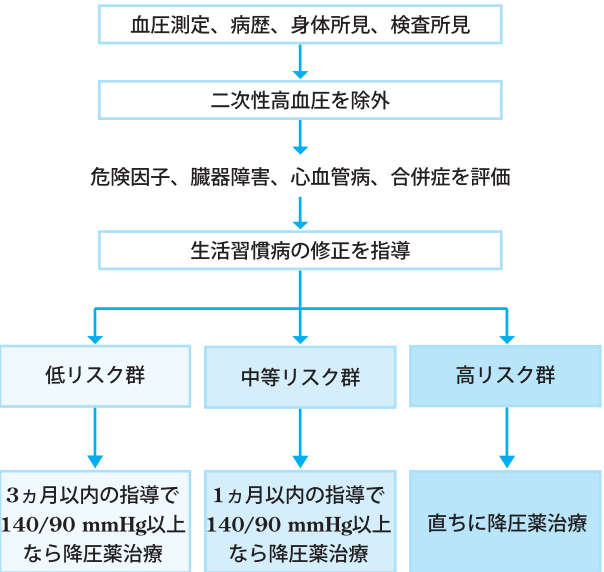


図 2 初診時の高血圧管理計画（JSH2014）

標値を 130/80 mmHg 未満として、基準値を下降させる傾向が示されている。筆者は、JSH2019 の作成に査読委員として参加しているが、高血圧の診断基準と降圧目標は据え置くものの、正常血圧を 120/80 mmHg 未満に引き下げ、その中間の正常高値を 2 群に分けて、心血管リスクを層別化してリスクの高い群では正常高値レベルから治療に介入することを推奨する予定になっている。

高血圧診療における臨床検査の役割としては、薬剤の副作用を含めた臨床経過を観察するために一般検査（表 5 の 1）、高血圧の合併症リスク評価として脳・心・腎などの臓器障害の検索（表 5 の 2）、本態性高血圧と二次性高血圧との鑑別（表 5 の 3、4）が基本的に実施される。

さらに、標的臓器障害が疑われた際には、脳・眼底、心臓、腎臓、血管系の精査（表 6）を実施する。心血管系の危険因子（表 7 の A）と臓器障害／心血管病（表



**7のB**)と血圧値の程度の違いからリスクを層別化(表8)して、治療に向けた対応を実施する(図2)。

一般検査の中で、LDL コレステロール直接(ホモジニアス)測定法の問題点が明らかになって、一時、日本動脈硬化学会はFriedewald(F)の式で算出することを勧奨した。F式では制限事項があって適応困難例が多く、その際にはnon-HDLコレステロール値を算出し、170mg/dLを基準値とする。ただし、現在は、直接法の標準化が確認されたので直接法でも問題はないとされている。ヘモグロビンA1cは、最も信頼がおける糖尿病の指標であり、高血圧と糖尿病の合併頻度が高く、高血圧がメタボリックシンドロームの要素であることを考慮すると測定すべきである。しかし、糖尿病の診断名なくして、保険診療上はヘモグロビンA1cの測定は容認されないで、空腹時(あるいは随時)血糖値や尿糖の有無を評価した後に行う検査と考えたい。なお、出血や溶血でヘモグロビンの寿命が短縮している際には適応は困難で、糖化アルブミンを代用する。さらに胸部X線写真(心胸郭比)、心電図(左室肥大ST-T変化、心房細動などの不整脈)がある。また、腎機能の指標として、血清クレアチニン値そのもの、それを用いた推算糸球体濾過量(eGFR)の方が、精度が高い。シスタチンCの測定や、その値を用いたeGFRの利用も可能であるが、保険診療上の制約があって、明らかな腎疾患がある場合に限って実施できる。

高血圧では、症候がなくても脳・心・腎の標的臓器障害と末梢動脈疾患・自律神経障害が検査(表5)の対象となる。脳にあっては、MRIにて無症候性脳梗塞(ラクナ梗塞)などを検出する。ラクナ梗塞を有する高血圧患者は脳卒中発症のリスクが明らかに高い。脳動脈瘤は、高血圧による破裂のリスクがあるので、脳血管をMRAにて描出して予防措置を講ずることも重要である。高齢者高血圧患者では認知機能テストも必要である。心臓では、高血圧による心臓への負荷を定量的に評価するために心電図や心エコーを用いる。中でも、心エコーでは心室壁厚と心室内径から、さらには計算式を用いて心筋重量を算出するなどして正確に評価できる。また、心機能の臨床検査として(N端プロ)脳性ナトリウム利尿ホルモン(BNP、NT-proBNP)が優れた指標である。高血圧の重症度とともに増加し、高血圧性心疾患の末路は心不全であることから、その評価に有用である。

糸球体機能の評価にはeGFRが有用である。腎障害の早期指標として微量アルブミン尿が有用で、心血管合併症の強力な危険因子である(表5)。また、尿蛋白定量は、糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎の良い指標であり、治療に際して患者を層別化するのに有用である。末梢動脈においては、頸動脈エコー検査での内膜中膜複合体厚(Intima-Media Thickness: IMT)の程度やプラークの存

在、流速の亢進が予後の予知因子である。また、最近、急速に普及した上下肢血圧比(Ankle-Brachial Pressure Index: ABI)、脈波伝導速度(Pulse Wave Velocity: PWV)なども末梢動脈病変の評価法として有用である。さらに、大動脈弁での反射脈波を頸動脈や橈骨動脈で計測するAugmentation Index(AI)もPWVと同様に有用である。ところで、動脈硬化が血管の炎症であるとの知見に合わせて、高感度CRPの役割が高く評価され、これにより心血管系合併症のリスクが層別化できるとされている。測定法の進歩もあって、通常のラテックス免疫比濁法でも0.006mg/dL程度まで正確に測定でき、動脈硬化の判定に用いるカットオフ値が0.1mg/dLであるので、実用的である。

二次性高血圧の診断には、それぞれ特異的な検査(表5の3、4)を適応する。具体的な診断法については紙面の制約により割愛する。

## 入院治療か外来治療かの判断

一般的に、特別な合併症を伴わない本態性高血圧の場合は重症度にかかわらず外来治療で十分である。しかし、拡張期血圧が120~130mmHg以上で腎機能障害が急速進行して、放置すると一般状態が急激に悪化し、心不全や高血圧性脳症、脳出血などを発症して予後が非常に悪い加速型高血圧・悪性高血圧のような高血圧緊急症においては入院して、持続点滴による降圧薬投与などによる迅速な治療と精密検査が必要である。

## 治療後の経過観察および副作用のチェックに必要な標準的検査

標的臓器障害および薬剤の副作用についての一般検査(表5の1)を、高血圧の重症度に応じて1ヵ月~6ヵ月の間隔で行う。

降圧薬の副作用として特異的なものには、K保持性利尿薬での高K血症、それを除く利尿薬一般による低K血症、高尿酸血症、耐糖能障害、日光過敏症、レニン・アンジオテンシン系抑制薬(ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬)では高K血症、β遮断薬による横紋筋溶解症(検査としてCK)、などが挙げられるが、利尿薬を除く薬剤での副作用発現頻度は極めて低い。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

重要な点は、診療する際に常に二次性高血圧の存在を念頭に置くことである。電解質異常、蛋白尿、異常な血圧変動、極端な高血圧(高血圧緊急症を含む)、若年期(特

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

に女性) 高血圧などは二次性高血圧を疑う重要な根拠であり、その際には専門医に任せるのがよい。利尿薬を使用すると容易に低 K 血症を来す場合は原発性アルドステロン症を疑う根拠となる。最も多い内分泌性高血圧であり、レニン活性と血中アルドステロンの測定を実施して、アルドステロン値/レニン活性比 (ARR) が 200 を超える際には、カプトリル試験を実施し、陽性であれば専門医に紹介する。いかなる理由にせよ、二次性高血圧を疑った際には専門医に紹介すべきである。その際には、主に画像診断が行われるが、画像を判読するには豊富な経験が必要であり、専門医の力が必要である。

### 保険診療上の注意点

一般検査を除いて、そのほとんどの検査は本態性高血圧のみの診断では査定の対象となる。疑いを抱けば、対象の二次性高血圧や臓器合併症の「疑い」病名にて検査を実施できるが、中には「疑い」では査定の対象になる検査もある。シスタチン C、尿中微量アルブミン、HbA1c、血漿レニン活性、血中 (尿中) アルドステロン

なども疾患特異的検査であるので、それぞれに適切な病名が必要である。

本稿は、日本高血圧学会のガイドライン、JSH2014<sup>1)</sup>の内容に準拠して記載した。

### 参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 . 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 東京 : ライフサイエンス出版, 2014.
- 2) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71: e13-e115.
- 3) The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373: 2103-16.

# 急性冠症候群・急性心筋梗塞

**要 旨** 急性心筋梗塞は冠動脈が閉塞し、心筋組織が壊死に陥る病気である。大多数の例ではアテローム性動脈硬化プラーク破綻による血栓形成が病因である。その診断は、心筋虚血による胸部症状、心電図のST変化、心筋バイオマーカーの上昇によって総合的に行われてきた。しかし一連の病態として、心電図変化を伴わない例が多数存在する事が明らかとなり、同病態を急性冠症候群としてとらえることが一般的となった。さらに、心筋梗塞の universal definition（国際定義）の数回の改訂の後、心筋トロポニンでの評価を重視する包括的な診断・治療プロセスが普及している。特に、急性期の冠動脈インターベンションにおいては、同運用は、保険診療上の評価にも反映されている。

**キーワード** 急性心筋梗塞、心電図、心筋トロポニンT、心臓超音波検査、冠動脈インターベンション

## 病歴と初期評価（Initial Evaluation）

急性心筋梗塞の古典的臨床所見は、前胸骨部から左前胸部にかけて出現する激しい胸痛、冷汗・嘔気・嘔吐を伴う、30分以上の症状の持続、一見してわかる重症感、呼吸困難やショック状態を呈する等であるが、定義の変遷とともに、急性冠症候群（ACS）における症状・病態として、より多様な状態に対応できるよう整理されてきた。緊急性の高い状況を的確に処理する目的で、膨大なEBMを基に、症状、加療、予後評価などが一連の流れで記載されたガイドラインが発行されているが（次項参照）、入院後の診療プロセスにおける検査は、本稿のスコープを超えると判断し、初期評価に限って記述する。初期評価のうち、病歴で重視されるのは、上記臨床症状と、高齢、男性、家族歴、末梢動脈疾患、糖尿病、腎機能障害、MIの既往、PCIの既往、等である<sup>1)</sup>。高齢者、女性、糖尿病例では、非定型的な症状を呈することがあ

り、注意を要する。

## 急性心筋梗塞と急性冠症候群（ACS）

Acute coronary syndrome の用語は、1970年代の文献から散見されるが、plaque rupture の概念とともにACSの用語が一般的となったのは、2007年のACC/AHAガイドライン<sup>2)</sup>からであろう。図1に、ACS診療における、心電図所見、心筋バイオマーカー所見と、心筋梗塞との関係を示す。国際定義に準拠する現在の考え方としては、ACSのうち規定された心筋バイオマーカーが陽性基準を満たす例が心筋梗塞（MI）であり、このうち心電図上ST上昇を示す例（STEMI）と、ST上昇を示さない例（NSTEMI）があると理解される。頻度は相半ばしているのが実際であるが、NSTEMIでは心電図変化がほとんど見られないこともあり、注意が必要である。

心筋梗塞に対する急性期の冠動脈インターベンション

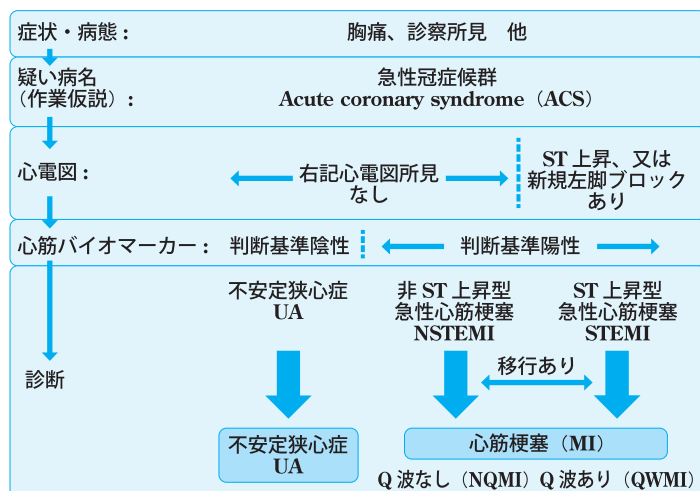


図1 急性冠症候群（ACS）の概要

(PCI) は、ST 変化の有無に拘わらず心筋梗塞の予後を改善する事が示されており、心筋梗塞と判断されれば可及的早期に侵襲的治療を開始する必要がある。ACS における STEMI/NSTEMI と UA の扱いについては、各学会からそれぞれの診療ガイドラインが出されている<sup>1)3~7)</sup>。各ガイドラインに共通することは、STEMI において典型的な心電図所見を示す例では、即時侵襲的診断加療（主として PCI）に進むことができるが、NSTEMI や UA ではより総合的な判断が要求されていることである。ここで、心電図所見以外の診断モダリティーについて様々な議論があったが、国際定義の発行後 2014 年頃より心筋バイオマーカー、とりわけ心筋トロポニンの重要性が認識されるようになり、他の診断モダリティーやバイオマーカーよりも高い推奨度が設定されるようになった。また、心筋トロポニン測定試薬の高感度化に伴い、測定系に応じた実地診療での運用プロセスが明確化されている。

本稿では、以下に急性心筋梗塞・診断目的での、心電図所見と心筋バイオマーカーの扱いについて記述する。その他の診断モダリティーについては上記各ガイドラインを参照されたい。

## 急性心筋梗塞の心電図所見

ACS 疾患概念の変遷はあるが、急性心筋梗塞の診断において標準 12 誘導心電図は非常に重要な検査の一つである。STEMI の典型例では ①まず T 波増高が起り、②次に ST 上昇（上に凸型の ST 上昇）がみられ、③梗塞の進展に伴い発症後数時間から 24 時間以内に梗塞部誘導で異常 Q 波が出現し、④ ST 上昇の軽快とともに数日後に冠性 T 波が出現する。ただし梗塞発症後早期に再灌流が得られると上記の心電図変化、すなわち異常 Q 波、冠性 T 波の出現は早くなる。各ガイドラインでは、12 誘導心電図については、反復記録（30 分から 1 時間ごと）、過去記録との経時的比較が推奨されており、新規の左脚ブロック出現は ST 上昇と同様の意義があるとされている。また、記録精度担保や診療報酬上の扱いの問題はあるが、搬入後の急性期治療を円滑に進めるために医療機関到着前心電図記録（救急車の中）も推奨されている<sup>6)</sup>。

ST 上昇は貫壁性心筋虚血を示し、梗塞の部位診断ができる。前壁中隔梗塞では V<sub>1</sub> ~ V<sub>4</sub>、前側壁梗塞では V<sub>3</sub> ~ V<sub>6</sub>、側壁梗塞では I、aV<sub>L</sub>、V<sub>6</sub>、下壁梗塞では II、III、aV<sub>F</sub> の ST 上昇がみられ、純後壁梗塞では V<sub>1</sub> ~ V<sub>2</sub> の ST 低下（鏡像変化）がみられるが、背側胸部誘導（V<sub>7</sub> ~ V<sub>9</sub>、導出誘導）の重要性が認識されている。下壁梗塞では右側胸部誘導（V<sub>3R</sub>、V<sub>4R</sub>）により右室梗塞を示す ST 上昇（0.1mV 以上）がないか検討する。また急性貫壁性梗

塞でも早期再灌流成功例（自然再疎通例も含む）の中には異常 Q 波を認めない non Q wave infarction にとどまる例があり、急性期予後が良い。これに対し同じ non Q wave infarction でも広範囲に高度 ST 低下を認める場合は、左冠動脈主幹部病変や重症 3 枝病変が多く、特にその所見が持続する例は重症である。

左脚ブロック、ペースメーカー調律、WPW 症候群、ST 上昇を伴う陳旧性心筋梗塞では心電図変化の解釈が困難となり、上述経時的変化の確認が重要となる。

## 心筋バイオマーカー

血液生化学検査所見として、白血球数、CRP、赤沈は、心筋梗塞で増加し CRP は梗塞サイズと相関するとされるが、これらの血液データは非特異的であり、急性期診断、予後指標いずれの目的でも有用性は示されていない。各心筋バイオマーカーの診療ガイドラインにおける評価に関しては、特に 2010 年代に入ってから変遷が激しく、現行本邦における標準と考えられる、日本循環器学会（JCS）より出されている 2012~3 年のそれ<sup>6)7)</sup>における心筋バイオマーカーの扱いに関しては、その後に公開されている海外主要ガイドライン<sup>1)3)~5)</sup>における扱いとは、大きく異なっている。特に診断目的では感度・特異度とも心筋トロポニンを用いることが標準となっており、最新の ESC ガイドライン<sup>4)</sup>では、診断目的では他のマーカーへの言及はない。個々のガイドライン内ではより状況特異的な運用方法が示されており、記載が一部不十分とならざるを得ないが、同評価の変遷概要を図 2 に示す。

### A. CK（クレアチニンキナーゼ）、CK-MB

CK は心筋・骨格筋に存在し、逸脱酵素として心筋梗塞診断に広く用いられてきた。心筋梗塞発症後 4 ~ 8 時間で上昇し、血中 CK ピーク値は心筋壊死量を反映する。梗塞発症から CK ピーク値までの時間 12 ~ 24 時間とされる。骨格筋と心筋由来のマーカーを区別するために、CK のアイソザイムのうち CK-MB が頻用されている。CK-MB の測定系として、酵素活性を測定するものと、蛋白量を測定するものがあり、本邦では未だに前者が多く用いられているが（CK 活性との比率で報告される）、種々の攪乱要因がありガイドライン上の推奨度は早くから Class III になっていた<sup>8)</sup>。その後のガイドラインでは、診断・予後評価いずれの目的でも心筋トロポニンと比較して、有用度が劣ることが明らかとなっている。一方、心筋トロポニンより消退速度が速いため、蛋白量の測定系は ESC ガイドラインでは初回診断後の再梗塞発症のマーカーとして有用性が評価されている<sup>4)</sup>。

### B. 心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）

H-FABP は遊離脂肪酸の細胞内輸送に関与する低分子可溶性蛋白であり、心筋傷害早期（1 ~ 2 時間）に上昇



|                     | JCS ガイドライン<br>2012 (NSTEMI) <sup>6)</sup><br>2013 (STEMI) <sup>7)</sup> | NACB<br>Guideline <sup>8)</sup><br>2007 | AHA/ACC<br>Guideline <sup>1)</sup><br>2014 | ESC<br>Guideline <sup>4)</sup><br>2015 |
|---------------------|---|---|--|--|
| CRP および<br>他の炎症マーカー | Class IIb   | Class III                               | 言及なし                                       |  |
| CK                  | Class I   | Class III                               | Class III<br>Suppl. で言及                    |  |
| ミオグロビン              | Class IIa   | Class IIb                               |  | 選択肢として<br>言及なし                         |
| CK-MB 酵素活性          | ↑<br>区別なし<br>Class I  | Class III                               | Class III                                  |  |
| CK-MB 蛋白量           | ↓   | Class I<br>(トロポニンが使用できない時)              | ↓  |  |
| H-FABP              | Class I   | n/a                                     | n/a  | n/a                                    |
| 心筋トロポニン<br>標準感度     | ↑<br>Class I<br>経過時間での<br>有用性に言及あり                                      | Class I                                 | Class I                                    | Class I                                |
| 高感度                 |   | 当時 n/a                                  | Class I                                    | Class I                                |
| 再測定<br>(経時的測定)      | 発症 6 ~ 12 時間後<br>Class I  |   | 発症または来院<br>3 ~ 6 時間後<br>Class I            | 試験により<br>来院時と 1 または 3 時間後<br>Class I   |

図 2 ACS (NSTEMI) 診断における心筋バイオマーカー 各診療ガイドラインでの評価の推移

する。迅速診断法・汎用機用試薬いずれも使用可能であるが、臨床使用されているのはほとんど本邦のみである。従って、大規模臨床データを基にする近年の海外ガイドラインでは言及がなく、その有用性に関するエビデンスは構築されていない。迅速診断法で発症 2 時間以内に陽性所見が得られる点はメリットと考えられるが、近年の高感度トロポニンでは、より早期の臨床判断を行う運用が提唱されており、今後とも保険診療で用いる場合は、有用性の比較検討が急務と考えられる。腎機能障害例や骨格筋障害でも上昇し偽陽性を示すことがある。

### C. 心筋トロポニン T (TnT)、トロポニン I (TnI)

筋原線維の収縮調節蛋白の一つであり、心筋トロポニン T と I はともに数%が細胞質蛋白の形で存在するが、健常人では血液中にはごく微量しか存在しない。心筋細胞の不可逆的な壊死を示し、梗塞サイズや慢性期の心機能と相関する。トロポニン T では発症約 4 日目に第二のピークを認め、正常化には概ね 2 週間を要する。

従来の測定系および迅速診断法では、臨床判断値を 100 pg/mL 程度に設定し、陽性所見を得るのに発症後 3 ~ 6 時間を要するとされてきた。しかし、測定系の高感度化に伴い、健常人集団の基準範囲 99% 上限値 (試薬依存で 20~10 pg/mL 程度) を正確に (CV 10% 以下) で測定できるようになり、心筋梗塞の定義そのものが心筋トロポニンの上昇で規定されるようになるとともに、急性期診断は測定値の経時的変化を見ることが強く推奨されるようになってきている。経時的変化を見る運用についても、評価方法、反復測定の間隔について多くの報告があ

るが、近年の報告では来院時と 1 ないし 3 時間後に再計測を行い、初回値との差で rule-in/rule-out を判断する。特に rule-out に関する感度・特異度は非常に高いことが示されている。近年、本邦においても類似の運用での有用性が報告されている<sup>9)10)</sup>。ただし、これらの臨床判断値は測定系・試薬特異的であり、用いられている測定系について十分に検討を行う必要がある。

### D. 心筋ミオシン軽鎖 I

心筋ミオシン軽鎖は心筋の筋原線維のうち太いフィラメントを構成する筋収縮蛋白である。心筋壊死がみられる急性心筋梗塞や心筋炎で上昇する。心筋梗塞発症後 4 ~ 8 時間で上昇し、ピーク値に達するのは 2 ~ 5 日後である。心筋ミオシン軽鎖 I は再灌流による影響 (Washout 効果) を受けにくく、ピーク値は梗塞サイズに依存する。10 ~ 20 ng/mL であれば中等度の梗塞で、30ng/mL 以上では広範囲の梗塞を示唆し予後不良とされる。心筋ミオシン軽鎖 I は測定に使用するモノクローナル抗体が骨格筋のミオシンと交差反応があり、骨格筋障害でも上昇し、また腎不全では排泄遅延により異常値を示す。

### 入院治療か外来治療かの判断および診断後の運用

急性冠症候群では、発症、来院、加療までの集約的診療プロセスを円滑に遂行し、特に心筋梗塞の場合に、来院から加療までの時間 (door-to-balloon time) を可及的に短縮する必要がある、この点は診療報酬上の評価にも関わる点である (来院後 90 分以内に、冠動脈疎通があ

ることが、高点数となる要件の一つである)。また、診断後・発症後の各ステージにおいて、どのような検査・加療が必要かについては膨大な報告がある。このため、上述のとおり各関連学会より、EBMに基づく詳細な総合的診療ガイドラインが発行されており、基本的にこれらを遵守することが妥当と考えられる。ACSと診断される場合は、診断後の診療プロセスは専門チームに任せるべきである。

ただし、前記のとおり、ガイドライン発行時期により、特に心筋バイオマーカーの扱いに差があり、どのガイドラインに準拠した運用を行うのか、各医療機関において十分なコンセンサスを形成しておく必要がある。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

ACSの予後は、可及的早期の診断・加療に依存し、集約的診療スキルを持つチームへのコンサルトが必要となる。問題は、胸痛や関連症状で受診した患者の多くはACSとは関係のない例であり、これを判断することがSTEMIを除き必ずしも容易でなかったことであった。近年の診療ガイドラインはまさにこの点にポイントを当てて発行されており、試薬測定系の整備とともに、現実的には高感度トロポニンを用いた臨床判断運用に集約されていくべきと考えられる。

### 保険診療上の注意

これまで、病態の経過観察という点から、心電図記録、CKあるいはCK-MBの経時的な測定が推奨され、保険診療上も容認されてきた。しかし、近年のガイドラインでは診断・予後評価いずれの目的でも、CK、CK-MBの有用性は示されておらず、保険診療上も判断は今後変わっていくであろう。初診時に、測定できる心筋バイオマーカーを多数測定することも、EBM上の有用性は示されておらず、保険診療上妥当とは考えられない。一方、心筋トロポニンの反復測定は、診療報酬点数表で禁止されているわけではないが、自治体によっては過剰診療として査定されている傾向がある。今後、心筋トロポニンの反復測定が標準的な診療行為であることを周知して行く必要がある。

また上述、心筋梗塞の国際定義と早期診断プロセスの明確化、海外大規模データを基に、2014年に保険診療上の冠動脈インターベンションは再区分され、高い予後改善効果が見込める心筋梗塞に対する加療の場合のみ診療報酬上高点数が付与されるが、この区分となるためには、心筋トロポニン（使用できないときはCK-MB）の上昇とその測定値の記載が必要となっている。ここで、定性心筋トロポニン測定法を用いている施設で、この目

的でCK-MBが測定されていると聞く。これは、全く無用の検査であり、定性検査の場合は、陽性の場合に測定系で担保されている測定値（概ね100 pg/mL以上）を記載すれば問題はない。

### 参考文献

- 1) Amsterdam EA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25): 2354-94.
- 2) Anderson JL, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116(7): e148-304.
- 3) O'Gara PT, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4): 529-55.
- 4) Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267-315.
- 5) Steg PG, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569-619.
- 6) 木村 一, 他. ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013年改訂版). 2013; Available from: [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf).
- 7) 木村 剛, 他. 非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2012年改訂版). 2012; Available from:

- [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf).
- 8) Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation 2007; 115 (13): e356-75.
- 9) Shiozaki M, et al. Utility of the 0-hour/1-hour high-

- sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction. Int J Cardiol 2017; 249: 32-5.
- 10) Yokoyama H, et al. “30-minute-delta” of high-sensitivity troponin I improves diagnostic performance in acute myocardial infarction. J Cardiol 2018; 71 (2): 144-8.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

**疾患  
循環器**

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 心 不 全

**要 旨** 心不全は「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。全ての心・血管病の終末像で、その生命予後は極めて悪い。急性心不全および慢性心不全と分類されてきたが、より早期からの治療介入を目的とした心不全ステージ分類が用いられるようになってきた。さらに、左室収縮能を基にした分類も重要である。従来は、心収縮機能の低下により、心拍出が保たれないことが心不全の主病態と考えられていた。しかし、左室収縮能は保たれているが心不全症状を呈する患者が心不全患者全体の 1/3 程度を占めることが明らかとなった。その原因として左室拡張能の低下が注目されている。慢性心不全の主な原因が収縮能低下か拡張能低下により治療戦略が異なるため、病態を的確に診断することが重要である。

**キーワード** 呼吸困難、頸静脈怒張、全身浮腫、体重増加、BNP、心エコー

## 疑うべき臨床症状

日本における急性心不全の原因として、虚血性心疾患が約 30% であり、心筋症、弁膜症、高血圧症によるものが、それぞれ 20% 前後と報告されている。一方で、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合がある。甲状腺機能亢進症、脚気、高度貧血、動静脈シャントなどは、高拍出性心不全を、肺塞栓症、肺動脈性肺高血圧症は右心不全を来す。

症状としては、左室拡張末期圧上昇・左房圧上昇・肺うっ血に基づく左心不全症状（労作時息切れ、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸）と、低心拍出状態に基づく左心不全症状（易疲労感、脱力感、睡眠障害、意識障害、四肢冷感、チアノーゼ）、それに右心負荷による全身浮腫と肝腫大などの右心不全症状（食欲不振、吐き気、腹部膨満感）に分けられる。慢性心不全例では両方を合併していることもあり、多様な症状を呈する。

## 確定診断に要する検査

### A. 医療面接と身体所見

フラミンガムの診断基準を表 1 に示した。心不全との確定診断に至るフローチャートを図 1 にまとめた。心不全のリスク因子である冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、化学療法歴等の既往歴を確認する。心不全以外に呼吸困難を来す疾患、例えば呼吸器疾患、貧血、過換気症候群、神経筋疾患などを除外診断する。また、心不全を誘発する要因、増悪する要因としては、呼吸器系感染症、貧血、心筋虚血、不整脈（心房細動、完全房室ブロックなど）、薬剤の中断（特に利尿薬、β 遮断薬）、妊娠、アルコール、過度の飲水、食塩摂取、ストレス、

過度の運動、合併疾患（腎疾患、甲状腺疾患など）などがあり、聞き取り時に注意を要する。

左房圧上昇に基づく身体所見では、聴診上、III 音や IV 音がしばしば聞かれ、奔馬調律（ギャロップ）となる。喘鳴と水泡音も聞かれる。重症になると水泡音は全肺野で聴取される。低心拍出量に基づく所見として、四肢の冷感、チアノーゼ、冷汗、低血圧、乏尿を認める。

右心不全所見として、内頸静脈怒張、顔面・下肢の浮腫、腫大した肝臓触知を認める。浮腫に伴い体重増加を来す。

心不全患者の重症度分類として、うっ血所見（起座呼吸、頸静脈怒張、ラ音、肝頸静脈逆流、腹水、浮腫、II 音肺動脈成分の左方向への放散、バルサルバ操作による持続性血圧上昇）と低灌流所見（脈圧の狭小化、交互脈、症状を伴う低血圧、四肢冷感、意識レベル低下）に基づいた Nohria-Stevenson 分類（図 2）が用いられている。

表 1 フラミンガムの心不全診断基準

|   |
|---|
| 大症状   |
| 夜間発作性呼吸困難または起座呼吸、頸静脈怒張、湿性ラ音、心拡大、急性肺水腫、III 音奔馬調律、静脈圧上昇（16 cmH <sub>2</sub> O 以上）、循環時間延長（≥ 25 秒）、肝頸静脈逆流 |
| 大症状あるいは小症状  |
| 治療に反応して、5 日間で 4.5 kg 以上の体重減少（心不全治療による効果ならば大症状 1 つ、それ以外の治療ならば小症状 1 つとみなす）                              |
| 小症状   |
| 下腿浮腫、夜間咳嗽、日常的な労作での呼吸困難、肝腫大、胸水貯留、肺活量減少（最高量の 1/3 以下）、頻脈（≥ 120 bpm）                                      |
| 大症状 2 つか、大症状 1 つおよび小症状 2 つ以上を心不全と診断する   |



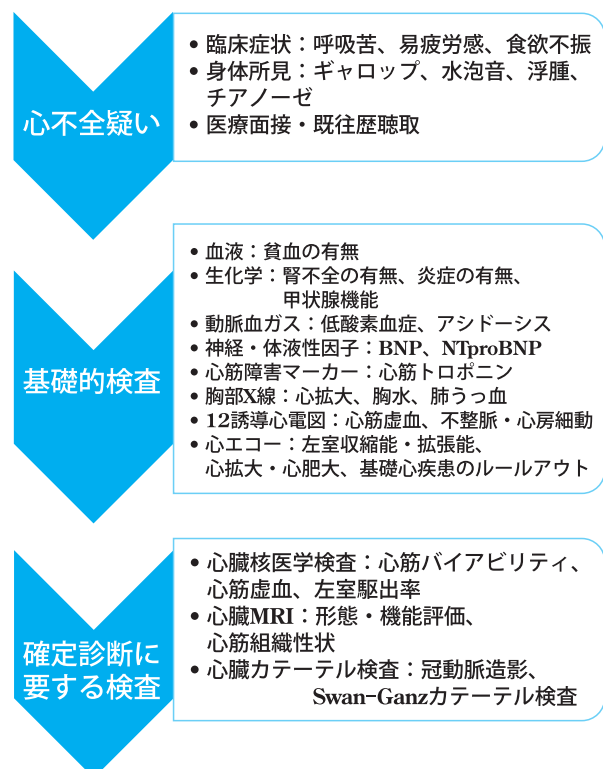


図1 心不全が疑われた場合の検査のフローチャート

|          |    | なし                                    | あり                                  |
|----------|----|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 低灌流所見の有無 | なし | dry-warm<br>A<br>(うっ血や低灌流所見なし)        | wet-warm<br>B<br>(うっ血所見はあるが低灌流所見なし) |
|          | あり | dry-cold<br>L<br>(低灌流所見を認めるがうっ血所見はない) | wet-cold<br>C<br>(うっ血および低灌流所見を認める)  |
|          |    | うっ血の所見の有無                             |                                     |

図2 Nohria-Stevenson 分類

## B. 必要な検査

## 1. 末梢血、尿検査

貧血を確認する。貧血は、心不全の独立した予後規定因子である。

## 2. 血液生化学検査

肝機能・腎機能、糖・脂質、尿酸、電解質（Na、K、Cl、P、Ca、Mg）などをチェックする。特に、貧血の有無、CRP 値による炎症の有無、血清クレアチニン値やeGFR 値による腎機能障害の有無、HbA1c による糖尿病の有無、甲状腺ホルモンやTSH（甲状腺刺激ホルモン）による甲状腺機能のチェックが大切である。

また、AST、ALT、総ビリルビン値は右心不全で上昇する。

## 3. 神経・体液性因子

ナトリウム利尿ペプチド、特に BNP（脳性ナトリウム

利尿ペプチド）、NT-proBNP（BNP 前駆体の N 端側フラグメント）が頻用される。その他病態に応じて ANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド）、および、PRA（レニン活性値）、NA（ノルアドレナリン）、Ald（アルドステロン）などを検索する。

## 4. 心筋障害マーカー

心筋特異的トロポニン T および I は、心筋特異性を有し、心筋障害を起こすと血中に逸脱して、早期に異常値を示し、それが数時間続く。急性心不全の原因疾患である急性冠症候群の診断に必須である。また、心不全において虚血がなくても上昇がみられ、持続的上昇が予後不良の指標となる可能性が報告されている。近年、高感度トロポニン測定が可能となり、今後の応用が期待される。

## 5. 血液ガス分析

低酸素血症、アシドーシス、換気不全の有無を確認する。

## 6. 血液培養

発熱、心雑音聴取例では血液培養にて感染性心内膜炎を鑑別する。

## 7. 胸部単純 X 線

立位後前像にて、心拡大・肺うっ血像・胸水を評価する

## 8. 12 誘導心電図

心拍数や不整脈、特に心房細動の有無を確認したのち、心肥大、心筋虚血、QT 延長の有無などを検索する。また、経過中に繰り返し施行することが大切である。

## 9. 心エコー図

## a. 経胸壁心エコー・ドプラー法(図3)

左房、左室、右房や右室による心拡大、弁機能（逆流・狭窄の有無）、壁厚の増加、壁運動の異常などに加えて、心筋の収縮能や拡張能を評価する。収縮能指標として、左室駆出率（LVEF）が広く用いられている。

また、スペックルトラッキング法を用いた、長軸方向の左室全体ストレイン（global longitudinal strain）はより鋭敏な収縮能評価法として期待されている。

拡張機能評価として僧帽弁口血流速波形の拡張早期（E）波高と心房収縮期（A）波高の比である E/A 比および E 波のピークからの減速時間（deceleration time：DT）を測定する。また、組織ドプラー法により僧帽弁運動速波形の拡張早期高（e'）を求め、左室充満期圧の指標として E/e' を用いる。

また、下大静脈径の測定や、三尖弁逆流から求める右室収縮期圧（＝肺動脈収縮期圧）の推定、肺動脈弁逆流より求める肺動脈拡張期圧の推定を行い、容量負荷の有無を評価する。

## b. 経食道心エコー法

経胸壁撮像が困難、あるいは不十分な患者で行う。心

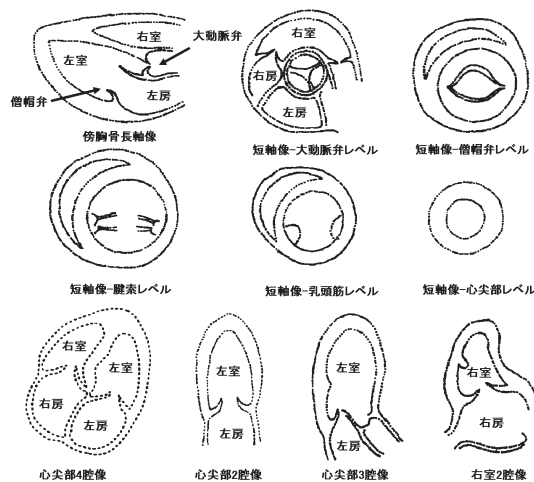


図3 心エコー図検査法

心エコー計測値(日本人の正常値)

|              | 男性         | 女性         |
|--------------|------------|------------|
| 大動脈径(mm)     | 22 ± 3     | 20 ± 2     |
| 心室中隔壁厚(mm)   | 9 ± 1      | 8 ± 1      |
| 左室後壁厚(mm)    | 9 ± 1      | 8 ± 1      |
| 左室拡張末期径(mm)  | 48 ± 4     | 44 ± 3     |
| 左室収縮末期径(mm)  | 30 ± 4     | 28 ± 3     |
| 左室駆出率(%)     | 64 ± 5     | 66 ± 5     |
| 左房径(mm)      | 32 ± 4     | 31 ± 3     |
| 右室拡張末期径(mm)  | 31 ± 5     | 28 ± 5     |
| e'(中隔, cm/s) | 10.0 ± 2.8 | 10.8 ± 3.2 |
| e'(側壁, cm/s) | 13.5 ± 3.9 | 13.7 ± 4.1 |

不全の原因となる、心臓弁膜症の評価、感染性心内膜炎の診断などに優れる。

### c. 負荷心エコー法

収縮予備能や心筋 viability の評価を行うためにドブタミン負荷エコーが有用である。

### 10. 睡眠時無呼吸の診断目的の検査

#### C. より詳しい検査

##### 1. 心臓核医学検査

心プールシンチグラフィ：LVEF を算出する

心筋血流イメージング：心筋バイアビリティ (viability) や心筋虚血の評価

心電図同期 SPECT：LVEF、左室容量、局所壁運動異常

心筋交感神経イメージング (123I-MIBG 心筋シンチ：123I-MIBG の集積欠損から心臓交感神経機能障害を検出。後期像心縦隔比 (H/M 比) による予後の推定。洗い出し率

##### 2. 心臓 MRI 検査

Cine MRI：形態および機能評価 (LVEF)

遅延造影 MRI：心筋組織性状の評価

脂肪抑制 T2 強調画像：心筋内の浮腫や炎症の評価

##### 3. 心臓カテーテル検査

Swan-Ganz カテーテルによって肺動脈楔入圧、心拍出量、混合静脈血酸素飽和度などを測定し、治療方針を決定する。急性心筋梗塞時には Forrester 分類を評価する。

ただし、心不全に対するルーチン検査としての Swan-Ganz カテーテルは推奨されていない。

Swan-Ganz カテーテル検査が、クラス I として推奨されているのは、循環不全を呈する患者で、心拍出量、左室拡張末期圧、血管内ボリュームの評価が困難な時である。

左心カテーテル検査では、左室拡張末期圧、+ max

dp/dt または -max dp/dt、左室容量 (拡張末期/収縮末期)、LVEF などを求める。また、冠動脈造影検査を行い、冠動脈疾患を評価する。

### 入院治療か外来治療かの判断

心不全患者では以下のいずれかが認められれば入院治療の適応がある。

#### A. 急性心不全

初発急性心不全患者。急性心筋梗塞や急性心筋炎では心肺危機状態に限らず入院管理を基本とする。

#### B. 慢性心不全

- 1) 治療に抵抗する慢性心不全患者で心機能分類 NYHA III/IV 度(表2)。
- 2) 最近発症した心筋虚血、あるいは心筋梗塞、急性肺水腫あるいは高度の呼吸困難、症候性低血圧あるいは失神、肺塞栓症、末梢塞栓症、症候性不整脈(高度の徐脈や頻脈性不整脈)、肺炎や腎不全の合併例など生命危機の迫った疾患を合併する場合。
- 3) 慢性心不全有症状者への薬物療法では入院管理下にβ遮断薬を導入するのが原則である。また、利尿薬のトリバブタンの導入は入院管理下に限られる。

### 心不全と密接に関連する検査

#### A. ナトリウム利尿ペプチド

ANP は主として心房で、BNP は心室で合成され、心臓から全身に分泌されるホルモンである。利尿作用、血管拡張性を持ち、血管・循環体液を調節する。また、壁応力の上昇を反映して様々な心疾患で上昇する。心不全の重症度に応じて血中濃度が増加するため、急性心不全、慢性心不全の急性増悪の心機能評価により指標である。慢性心不全にも拘わらず、高齢者で症状がはっ

表 2 心疾患を有し、安静時にも心不全症状や狭心症が起こる者

|     |  |
|-----|--|
| I   | 心疾患を有するが、身体活動に制限はなく、日常生活では、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起こらない                          |
| II  | 心疾患を有し、身体活動に少しの制限はあるが、安静にすると楽に生活できる。通常の日常生活における身体活動で、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起きる者 |
| III | 身体活動に強い制限のある患者であるが、安静にすると楽に生活できる。通常以下の身体活動で、疲労・動悸・呼吸困難・狭心症が起きる者          |
| IV  | 心疾患を有し、いかなる身体活動をするときにも苦痛を伴う。安静時にも心不全症状や狭心症が起こる者                          |

|           | ① | ②    | ③   | ④   | ⑤       |
|-----------|---|------|-----|-----|---------|
| BNP       | 0 | 18.4 | 40  | 100 | 200     |
| NT-proBNP |   |      | 125 | 400 | 900     |
|           |   |      |     |     | (pg/mL) |
|           |   |      |     |     | (pg/mL) |

図 4 BNP、NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値

- ①心不全の可能性は極めて低い
- ②心不全の可能性は低い、症状や症候を十分に考慮して判断する
- ③軽度の心不全の可能性があるので胸部 X 線、心電図、心エコー図検査を実施する
- ④治療対象となる心不全の可能性が高い。心エコー図検査を含む検査を早期に実施し原因検索を行う。  
心不全の対応がむずかしい場合は専門医での対応を考慮
- ⑤治療対象となる心不全の可能性が高いため精査・治療あるいは専門医へ紹介

表 3 左室駆出率による心不全の分類

| 分類            | LVEF(%) |                             |
|---------------|---------|-----------------------------|
| 駆出率が保持された心不全  | 50 ≤    | 拡張不全が主体                     |
| 駆出率が軽度低下した心不全 | 40~49   |                             |
| 駆出率が低下した心不全   | < 40    | 収縮不全が主体                     |
| 駆出率が改善した心不全   | 40 ≤    | LVEF が 40%未満だったが治療経過で改善した症例 |

きりしない場合や、肺疾患や肥満などの合併例では、診断や重症度の評価に悩むことがある。そのような時、BNP 値の上昇が診断の助けとなる。心不全の早期診断のための閾値が提唱されている(図 4)。さらに、BNP は慢性心不全における予後の推定にも有用である。また、NT-proBNP も、心不全の診断において BNP と遜色ない結果が報告されている。測定にあたっては、BNP は血漿を用い、NT-proBNP は血清または血漿を用いる。

NT-proBNP は BNP に比して腎機能低下の影響を強く受けやすいことや血中半減期が長いことが特徴である。両者の違いを理解して使い分ける必要がある。

## B. 経胸壁心エコー・ドプラー法

心不全の原因疾患の診断および重症度評価、ならびに治療効果判定に用いられる。特に左室収縮能の指標である LVEF を基にした心不全の病態分類が提唱されている(表 3)。LVEF の計測には、心尖部四腔像、二腔像の 2 断面から心内膜面をトレースして容積を求める、ディスク法を用いる。LVEF は心拍数、血圧、左室容積等の

表 4 経過観察で必要な検査

|  |
|--|
| 受診のたびに評価すべきこと                                |
| 体重測定、血圧・脈拍数、頸静脈怒張、浮腫、心臓の聴診、肺野の聴診、起座呼吸の有無     |
| 経時的モニタリングとして行うこと                             |
| BNP または NT-proBNP、腎機能、電解質                    |
| 臨床症状に変化または、心不全治療に変更があった時                     |
| 心電図、胸部 X 線<br>心エコー検査による、左室駆出率の測定と構造的リモデリング評価 |

影響を受ける。また、僧房弁閉鎖不全や大動脈閉鎖不全、および、左室肥大により左室内腔が狭い場合に、過大評価となるので注意が必要である。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

経過観察で必要な検査を表 4 に示した。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

心不全は致死の疾患である。疑われた時点で、基礎疾患、重症度、治療法、管理法を鑑別・決定するために専門医へ相談することが望ましい。特に、虚血が関与している患者、治療に抵抗して夜間呼吸困難や内頸静脈怒張が改善しない患者、血漿 BNP 高値(200pg/mL 以上)が持続する患者、不整脈を合併している患者では速やかな対応が必要である。

## 保険診療上の注意

BNP および NT-proBNP は、心不全の診断または病態把握のために実施した場合に月 1 回に限り算定できる。BNP、NT-proBNP、ANP のうち 2 項目以上をいずれかの検査を行った日から起算して 1 週間以内に併せて実施した場合は、主たるものの一つに限り算定する。

心筋トロポニン<sup>①</sup>は、本邦においては、心不全に関連した保険適応はない。

## 参考文献

- 1) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- 2) Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
- 3) ACC/AHA Task Force Report. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation* 2013; 128: 1810-52.
- 4) 急性・慢性心不全治療ガイドライン 2017 年改訂版：日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン。
- 5) 日本心不全学会．血中 BNP や NTproBNP 値を用いた心不全診療の留意点について．  
<http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>.



# 不 整 脈

**要 旨** 不整脈は放置して良いものから、その不整脈が生じるだけで死に至る致死的不整脈まで臨床像は多彩で、種類も多い。不整脈の鑑別診断は心電図で行われる。不整脈の診断により治療法が異なるので、心電図診断に習熟することが必要である。不整脈による症状も大切で、重症度の判定のほか、心電図記録がないときに症状から不整脈の存在を疑うことが患者さんへの貢献になる。不整脈を診断する検査は、12誘導心電図、ホルター心電図、イベントレコーダー、モニター心電図、トレッドミル運動負荷心電図、心臓電気生理検査であり、強制立位試験(head-up tilt 試験:ヘッドアップチルト試験)による失神の鑑別も必要となる。加算平均心電図による心室あるいは心房遅延電位検出(Late Potential: LP)、マイクロボルトレベルのT波交互脈検出(T Wave Alternans: TWA)は従来の方法に加えてホルター心電図でも検出できるようになっていて、これらも不整脈に関連した検査である。

**キーワード** 不整脈、失神、心電図、心臓電気生理検査、抗不整脈薬

## 不整脈を疑うべき臨床症状

不整脈には正常洞調律以外のすべての心拍が含まれるので、不整脈があっても症状がない場合も、その不整脈になるだけで死に至る致死的不整脈もある<sup>1)</sup>。不整脈の種類を表1にまとめた。異所性心房調律や脚ブロックも不整脈に含まれるので規則正しい脈の場合に症状はないし、期外収縮や心房細動のように心拍が不規則になる不整脈では動悸や胸部違和感などの症状がある場合もある。不整脈を疑う症状は多彩であり、その程度により不整脈の重症度が決定される(表2)。不整脈が生じているときに症状がない場合は最も重症度が低く、治療の必要もない。基本的に治療の必要がない不整脈を表3にあげた。胸部違和感、胸痛等の症状を訴える症例のなかには不整脈を生じている場合もあるので注意を要する。眩暈の特徴は「引きずり込まれる」とか、「目の前が暗くなる」という表現をすることである。眩暈や失神の前に「胸が締め付けられた」とか、「少しどきどきした」などの形容が付いたら、間違いなく発作性の不整脈によって眩暈や失神が生じたと考えて良い。逆に徐脈性不

整脈による失神の場合には突然に意識を消失することが多い。

## 確定診断に要する検査

基本的に不整脈の診断は心電図により行われる。心電図による不整脈診断の過程を表4に示した。突然始まってしばらく続き、突然止まるようなリエントリーによって生じる頻拍の正確な鑑別には心臓電気生理検査を要する。幅広QRS波の頻拍に関しても心臓電気生理検査を要する。正確な診断によりカテーテル・アブレーションが成功するので、治療には心臓電気生理検査<sup>2)</sup>に習熟することが要求される。

## 入院治療か外来治療かの判断

基本的に頻脈性不整脈があって、症状が強い時は入院させて治療を行う。外来で抗不整脈薬を開始するときもあるが、抗不整脈薬の副作用は1～2週間以内に出現することが多く、ときに致死的となることがあるので、

表1 不整脈の分類と種類

| 徐脈性不整脈(心拍数< 60/分)                                  | 頻脈性不整脈(心拍数> 60/分)  |   |
|--|--|---|
|  | 上室性不整脈   | 心室性不整脈  |
| 洞不全症候群<br>房室ブロック<br>房室解離<br>心室内伝導障害<br>心房停止<br>心静止 | 上室性期外収縮<br>心房性期外収縮<br>房室接合部性期外収縮<br>心房頻拍<br>心房細動<br>心房粗動<br>通常型心房粗動<br>非通常型心房粗動<br>発作性上室性頻拍<br>非発作性房室接合部頻拍 | 心室性期外収縮<br>心室頻拍<br>非持続性心室頻拍<br>持続性心室頻拍<br>単形性心室頻拍<br>多形性心室頻拍<br>torsades de pointes<br>心室細動 |

表 2 不整脈の予後と重症度判断

| 不整脈の種類              | 主要臨床症状                        | 失神・突然死などの危険性      |
|---------------------|-------------------------------|-------------------|
| 心房期外収縮              | 多くは無自覚、安静時に症状<br>多発・連発では動悸    | なし                |
| 発作性上室性頻拍            | 動悸<br>時にめまい・脱力感               | なし                |
| 発作性心房細動             | 動悸、特に初期および労作時                 | まれ<br>WPW ではまれでない |
| 慢性心房細動              | 動悸、特に労作時<br>徐脈例では、易疲労感など      | 通常はない             |
| 心房粗動                | 4：1 房室伝導では無自覚<br>2：1、1：1 では動悸 | 1：1 伝導では大         |
| 心室期外収縮              | 動悸<br>多くは無自覚、安静時に症状           | 症例によって危険          |
| 心室頻拍                | 動悸・胸痛・脱力感                     | 少なくない             |
| Torsades de pointes | 失神が主症状                        | 突然死も多い            |
| 心室細動                | 意識消失・突然死                      | 停止しなければ必ず死亡       |
| 洞不全症候群              | めまい・失神・易疲労感                   | 失神は多い 突然死はない      |
| 房室ブロック              | めまい・失神・易疲労感                   | QT 延長で心室細動となり突然死  |

表 3 治療を必要としない不整脈

| 徐脈性不整脈   | 頻脈性不整脈   |
|--|--|
| 洞徐脈<br>I° 房室ブロック<br>II° I 型房室ブロック<br>等頻度房室解離<br>(房室干涉解離)<br>心房解離<br>右脚ブロック<br>左脚ブロック<br>左脚前枝ブロック<br>左脚後枝ブロック | 異所性心房調律<br>房室接合部調律<br>非発作性房室接合部頻拍<br>促進型固有室調律<br>洞頻脈<br>呼吸性洞不整脈<br>ペースメーカー移動<br>ワンダリングペースメーカー<br>上室・心室期外収縮※<br>持続性頻脈の既往がなく、自覚症状の強くない上室期外収縮の散発、<br>あるいは非持続性心房頻拍、<br>器質的心疾患のない例に生じる<br>心室期外収縮や非持続性心室頻拍 |

抗不整脈薬服用により違和感を訴える時には入院させることが望ましい<sup>3)</sup>。外来で抗不整脈薬を投与するときには、少量から開始することと、数日後あるいは2週間以内に心電図と自覚症状を必ず確かめることが必要である。失神を訴えて来院して原因が明らかでないときは入院して精査をする。カテーテル・アブレーション、ペースメーカー植込み、植込み型除細動器装着などの観血的治療に際しては入院を要する。

## 不整脈に特徴的な検査

不整脈の診断には心電図所見が必須 (表 4) になるので、診断を正確にするために、自覚症状のある時の心電図を記録できるような工夫が必要で、場合によっては心臓電気生理検査による電気刺激、あるいはトレッドミル運動負荷心電図で不整脈を誘発して、自覚症状と合致するか確かめる必要がある。不整脈を診断する検査として、12 誘導心電図、ホルター心電図、イベントレコー

ダー、モニター心電図、トレッドミル運動負荷心電図、心臓電気生理検査があげられる。治療経過をみるのではなく、診断をつけるためのホルター心電図検査を行うときは、できるだけ目的とした症状が生じるような行動 (飲酒・睡眠不足・運動など) をしてもらうことが必要である。また、強制立位試験 (head-up tilt 試験：ヘッドアップチルト試験) による失神の鑑別も必要となる。加算平均心電図による心室あるいは心房遅延電位検出 (Late Potential：LP)、マイクロボルトレベルの T 波交互脈検出 (T Wave Alternans：TWA)、なども不整脈に関連した検査である<sup>1) 4)</sup>。最近ではホルター心電図で LP、TWA を検出できる。不整脈の生じる背景を把握するための検査として胸部 X 線、心エコー、運動負荷心筋シンチグラフィー、冠動脈造影、心臓 MRI による delayed enhancement をあげることができる。さらに、12 誘導ホルター心電図を用いてブルガダ様心電図を疑う例では右側胸部誘導の coved 型 ST 上昇が記録されるか検討する (図 1)。

表 4 心電図による不整脈診断の過程

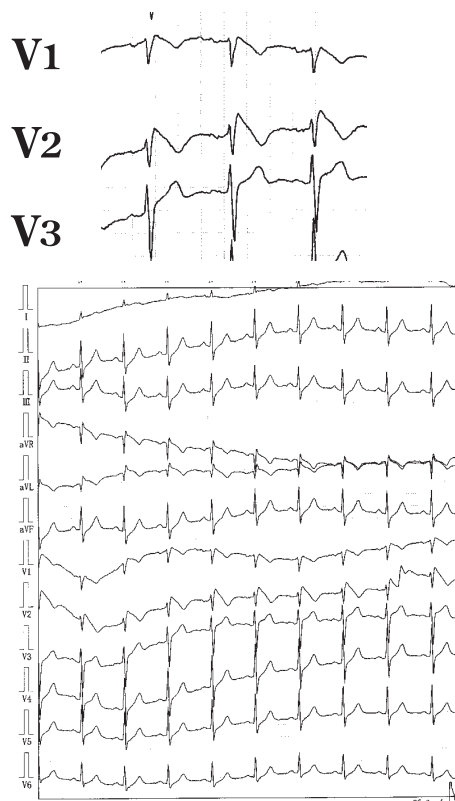
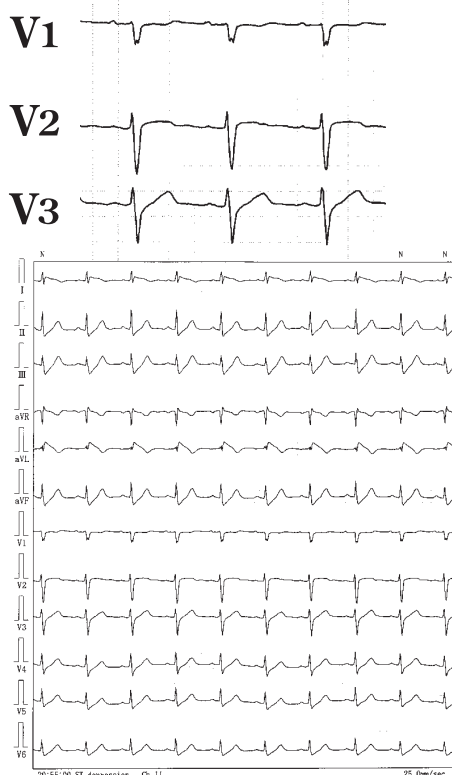
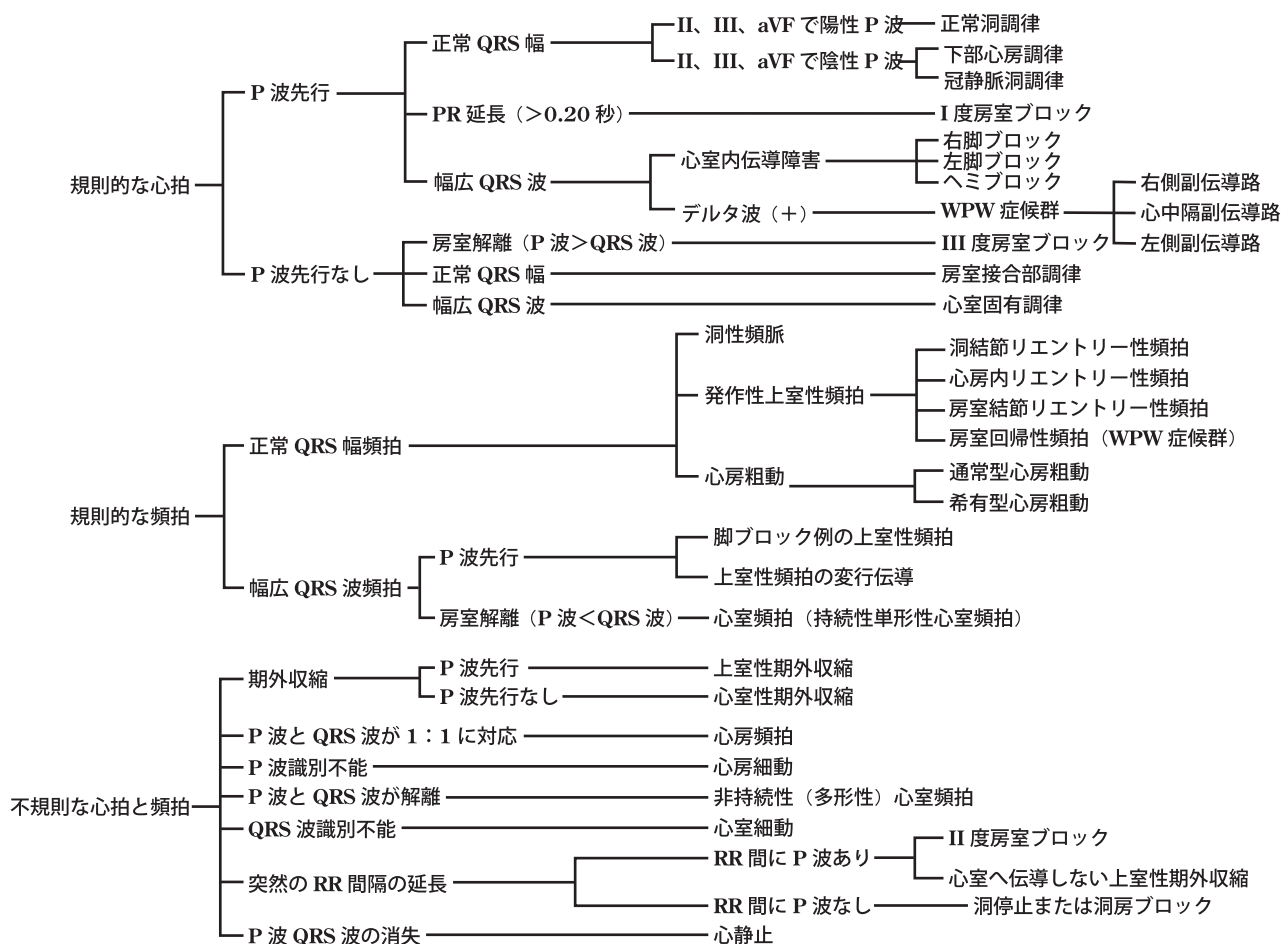


図 1 12 誘導ホルター心電図による coved 型 ST 上昇の確認。左側はほぼ正常の ST 所見を示すが、時間経過とともに右側のように V<sub>2</sub> 誘導で coved 型 ST 上昇がみられ、これにより無症候性ブルガダ症候群と診断できる。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

抗不整脈薬治療を行っているときには、受診ごとに12誘導心電図を記録する。治療効果をみるためには、ホルター心電図あるいはイベントレコーダーを施行する。

カテーテル・アブレーション後の検査としては12誘導心電図、胸部X線、ホルター心電図検査、心エコー検査などであるが、いずれも退院後の外来検査として行うことができる。

ペースメーカ植込み直後と1週間後には胸部X線で心内リードの位置を確認する。同時に12誘導心電図を記録する。植込み1週間後にペースメーカチェックをして退院となる。植込み型除細動器に関しても同様であるが、1週間後に病室で心室細動を誘発して除細動器が作動するか確認することがある。退院1ヵ月後にペースメーカ外来あるいはICD外来を受診して12誘導心電図と胸部X線を取り、ジェネレーターの点検を行っている。デバイスについてはMRI検査で影響を受ける場合があるので注意を要するが<sup>5)</sup>、通常の胸部X線撮影では照射時間も著しく短いので影響を受けない。

## 治療による副作用チェックのための検査

抗不整脈薬治療を行っているときには、こまめに心電図を記録することが大切である。採血による血中濃度

測定も必要であるが、催不整脈作用を察知するには心電図によるQT間隔の延長とQRS幅の増大に注意を要する。ナトリウムチャンネル遮断薬（I群薬）を服用中には伝導障害で生じるQRS幅の増加、カリウムチャンネル遮断薬を服用中にはQT間隔の延長に注意する（表5）。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

不整脈は機能的な疾患であり、不整脈が生じていないときに診察しても正常である例は多い。もし、発作性頻拍の患者であっても、頻拍時の心電図がなければ診断は困難である。不整脈の心電図記録がない場合に参考になるのが自覚症状である。不整脈による自覚症状が疑われたら専門医へコンサルタントしておく方がよい。動悸がある場合にはおおよそ頻脈性不整脈のことが多いが、一部に徐脈性不整脈あるいは血圧変動、貧血などが関与していることもある。脈拍が乱れる期外収縮や心房細動でも動悸を自覚するが、脈拍が規則正しくても頻拍であれば動悸を自覚する。特に、突然始まり、しばらく持続した後に突然停止する頻拍は、発作性頻拍であり、大部分はリエントリーによって生じる。このような頻拍はホルター心電図や12誘導心電図で記録できなくても、心臓電気生理検査で誘発可能であり、専門医へ紹介すべきである。

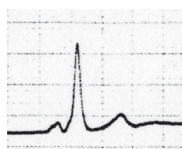
自覚症状として重症度の高いのは、眩暈や失神・意

表5 抗不整脈薬の催不整脈要因

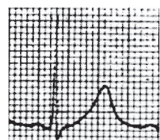
| 抗不整脈薬    | 左室への影響 | 排泄経路 (%)    | 催不整脈要因       | 心臓外の副作用                  |
|----------|--------|-------------|--------------|--------------------------|
| リドカイン    | →      | 肝           | (QRS幅拡大)     | ショック、嘔吐、痙攣、興奮            |
| メキシレチン   | →      | 肝           | (QRS幅拡大)     | 消化器症状、幻覚、紅皮症             |
| プロカインアミド | ↓      | 腎(60)、肝(40) | QT延長、QRS幅拡大  | SLE様症状、顆粒球減少、肝障害、血圧低下    |
| ジソピラミド   | ↓      | 腎(70)       | QT延長、QRS幅拡大  | 口渇、尿閉、排尿困難、低血糖           |
| キニジン     | →      | 肝(80)、腎(20) | QT延長、QRS幅拡大  | Cinchonism(眩暈など)、消化器症状   |
| プロパフェノン  | ↓      | 肝           | QRS幅拡大       | 筋肉痛、熱感、頭痛、悪心、肝障害         |
| アブリンジン   | →      | 肝           | QRS幅拡大(QT延長) | しびれ、振顫、肝障害、白血球減少         |
| シベンゾリン   | ↓      | 腎(80)       | QRS幅拡大       | 頭痛、眩暈、口渇、尿閉、低血糖          |
| ピルメノール   | ↓      | 腎(70)       | QT延長、QRS幅拡大  | 頭痛、口渇、尿閉                 |
| フレカイニド   | ↓      | 腎(85)       | QRS幅拡大       | 眩暈、耳鳴、羞明、霧視、下痢           |
| ピルシカイニド  | ↓      | 腎           | QRS幅拡大       | 消化器症状、神経症状(ともに少ない)       |
| ベプリジル    | →      | 肝           | QT延長、徐脈      | 眩暈、頭痛、便秘、肝障害、倦怠感、肺線維症    |
| ベラバミル    | ↓      | 肝(80)、腎(20) | 徐脈           | 便秘、頭痛、顔面のほてり             |
| ジルチアゼム   | ↓      | 肝(60)、腎(35) | 徐脈           | 消化器症状、ほてり                |
| ソタロール    | ↓      | 腎(75)       | QT延長、徐脈      | 気管支喘息、頭痛、倦怠感             |
| アミオダロン   | →      | 肝           | QT延長、徐脈      | 肺線維症、甲状腺機能異常、角膜色素沈着、血圧低下 |
| ニフェカレント  | →      | 腎(50)、肝(50) | QT延長         | 口渇、ほてり、頭重感               |
| β-遮断薬    | ↓      | 肝、腎         | 徐脈           | 気管支喘息、血糖値低下、脱力感、レイノー現象   |
| アトロピン    | →      | 腎           | 頻脈           | 口渇、排尿障害、緑内障悪化            |
| ATP      | →      | 腎           | 徐脈           | 頭痛、顔面紅潮、悪心、嘔吐、気管支痙攣      |
| ジゴキシン    | ↑      | 腎           | ジギタリス中毒      | 食欲不振、嘔吐                  |

( )は過量投与時にみられる。

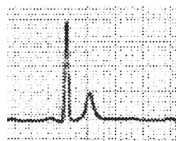




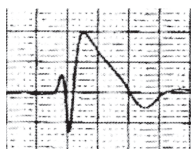
**WPW症候群**  
デルタ波がある



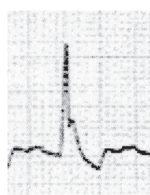
**QT延長症候群**  
QT間隔が0.50秒以上



**QT短縮症候群**  
QT間隔は0.3秒以下



**Brugada症候群**  
V1、V2のcoved型ST上昇



**J波症候群(早期再分極症候群)**  
QRS波終末のノッチ

**図2 器質的心疾患がなくても心室細動を生じる可能性のある心電図波形の特徴**

識消失発作である。徐脈性不整脈でも頻脈性不整脈でも生じうる。このような自覚症状を訴える場合にはすぐに専門医へ紹介すべきである。

不整脈患者の紹介に際して、可能ならば不整脈時の心電図があると診察は円滑に進む。不整脈の診断は心電図で行われるので、今後の必要な検査が選択できるし、治療法の選択も早い。もし、心電図記録があるならば非紹介状に添えていただくと有益である。記録の汚い心電図でもモニター心電図でも役に立つことは多い。WPW 症候群でも間欠性の場合には、病院受診時に正常QRS 波を呈していることもあり、デルタ波の記録されている心電図があれば、診断過程の無駄な時間がなくなる。

器質的異常がなくても心室細動を生じる可能性のある心電図異常を示す例(図2)は専門医へ紹介しておく<sup>4)</sup>。徐脈性不整脈であれば、隣接するRR 間に心室へ伝導しないP 波が2 つ以上ある高度房室ブロックと、洞停止あるいは洞房ブロックを示す洞不全症候群の所見があれば専門医へ紹介すべきである。頻脈性不整脈のうち、自覚症状の強い期外収縮、頻発する期外収縮、心房細動、非持続性心室頻拍については、専門医を受診するよう

に勧める。不整脈は単に表に現われている現象であって、背後に器質的心疾患が隠れている場合も多いからである。

発作性心房細動・粗動、発作性上室頻拍、持続性心室頻拍のような発作時の心電図が記録されていれば、治療目的で紹介すべきである。現在発作が生じている場合には近くの専門医へ速やかに転送する。非発作時であっても専門医へ紹介すれば、非観血的治療も含め、患者にとっては最良の治療法を選択することができる。クリニックや診療所にとって、大病院へ紹介する利点は、設備投資のかかる医療を代行してくれることと、治療時間のかかる医療を代行してくれることである。不整脈治療に関してこれに相当するのはカテーテル・アブレーション、植込み型除細動器であり、アミオダロンやベプリジルなどの特殊な抗不整脈薬治療やペースメーカー治療も含まれる。

## 保険診療上の注意

抗不整脈薬のなかには頻脈性不整脈治療の適応はとれていてもおおそは心室不整脈が対象になっているものもある。心房細動を含めた上室不整脈の適応がとれていない抗不整脈薬もあるのでこのことは念頭に置いておく。オムロンのイベントレコーダーについて、個人購入の家庭用の機種(指電極部が黄色)で記録した心電図読影料は保険で請求できないが、医療用の機種(指電極部が青色)で記録した心電図の読影は1 ヶ月150 点で請求できる。

入院患者で連日心電図モニターを装着しているときにホルター心電図検査をしても保険請求できないことに注意する。

## 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010 年改訂版).
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン(2011 年改訂版).
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009 年改訂版).
- 4) 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017 年改訂版).
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. ペースメーカー、ICD, CRT を受けた患者の社会復帰・就労・就労に関するガイドライン(2013 年改訂版).

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 胃・十二指腸潰瘍

**要 旨** 消化性潰瘍の診療は、診断、合併症の治療、潰瘍治療、再発予防の4段階からなる。診断は、上腹部症状や便性状、血液検査、検診での異常指摘を契機に上部消化管内視鏡検査で行われることが多い。出血や穿孔などの合併症の治療をまず優先する。その後の治療はNSAIDの使用の有無でわかれ、NSAID使用中で継続される場合は、PPIを中心とした治療を行い、非NSAID潰瘍では*H. pylori*陽性であれば、*H. pylori*の除菌を行う。除菌を行わない、もしくは適応でない潰瘍に対してはPPIを中心とした酸分泌抑制療法を行い、再発予防のためにも胃酸分泌抑制薬による維持療法が必要である。

**キーワード** 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori*、NSAID、合併症

## 概 念

消化性潰瘍とは酸性分泌物による自己消化によって生じる潰瘍性病変を意味し、胃潰瘍と十二指腸潰瘍が含まれる。Shay&Sunのバランスセオリー（天秤学説）によれば、消化性潰瘍は、攻撃因子（胃酸等）と防御因子（粘液分泌、粘膜血流等）の不均衡によって発症するとされてきたが、最近の考え方としては、消化性潰瘍の二要因は*H. pylori*感染による胃粘膜慢性炎症やNSAIDのような薬物による粘膜防御機構の障害や粘膜の脆弱化に胃酸が加わることによって粘膜傷害が生じるとされている。従って、消化性潰瘍の治療は、粘膜を脆弱にした*H. pylori*の除菌や原因薬物の中止が重要であり、酸分泌抑制薬や必要に応じて粘膜防御因子増強薬が用いられる。消化性潰瘍の治療指針には、胃潰瘍ガイドラインや消化性潰瘍診療ガイドラインがある。2015年に消化性潰瘍の診療ガイドラインが改訂されたが<sup>1)</sup>、基本的な部分は変わっておらず（図1）、診療はそれに準じることが望ましい。

## 診 断

症状：消化性潰瘍の症状は多彩である。一般的には、心窩部痛が胃潰瘍では主に食後、十二指腸潰瘍では空腹

時に認められると言われているが、必ずしもその通りでないこともあり、無症状の場合もある。上腹部の不定愁訴があれば、消化性潰瘍は鑑別にあげるべきである。黒色便があれば、症状がなくとも消化性潰瘍は疑わなくてはならない。NSAID潰瘍では無症状の割合が高い（ガイドラインCQ4-4）。鑑別すべきは、他の心窩部痛を来たす疾患、消化管出血を来たす疾患である。

問診としては、上腹部痛等の症状や吐下血の有無、便性状に加えて、消化性潰瘍の既往歴やNSAID/Aspirin、その他の抗血栓薬といった消化性潰瘍の原因となり得る薬物の内服状況や、基礎疾患の有無の聞き取りが重要である。

身体診察では、心窩部の圧痛の有無、結膜での貧血の有無、出血性・穿孔性潰瘍では、腹膜刺激症状、ショックの有無、等が重要項目である。

診断には上部消化管内視鏡検査が有用である。出血している場合には止血処置に移行できるメリットもある。潰瘍の内視鏡所見は、その経過に応じて活動期、治癒期、瘢痕期に分けられさらにそれぞれは二つに分類され、A1, A2, H1, H2, S1, S2期に分類される（図1）。胃潰瘍の場合には癌性潰瘍との鑑別のために病理検査が必要である。なお、抗血栓薬内服患者では生検後の出血には注意が必要である。生検後は止血確認されるまではスコープを抜去してはならない<sup>2)</sup>。また*H. pylori*の感染診断も

表1 消化性潰瘍の診療に必要な診察・検査

|      |   |   |
|------|---|---|
| 問 診  | 上腹部痛・背部放散痛等（食事との関連）、吐下血の有無、便性状、消化性潰瘍の既往歴、内服薬（NSAID/Aspirin、抗凝固薬、抗血小板薬、ビスフォスフォネート等）、基礎疾患 |   |
| 身体診察 | 血圧、脈拍、呼吸状態、心窩部の圧痛の有無、結膜での貧血、腹膜刺激症状、ショックの有無、心雑音  |   |
| 血液検査 | 血算  | RBC、Hb、Hct、WBC、Plt  |
|      | 生化学<br>血清   | CRP、TP、Alb、T-Chol、TG、AST、ALT、LDH、ALP、Cr、UN、NA、K、Cl、HBsAg、HCVAb、梅毒血清反応、抗HpIgG Ab |
| 画像検査 | 胸部・腹部X線検査（free airの有無）  |   |
|      | 腹部エコー・腹部CT検査（穿孔が疑われる場合、他の心窩部痛を来たす疾患の除外）   |   |

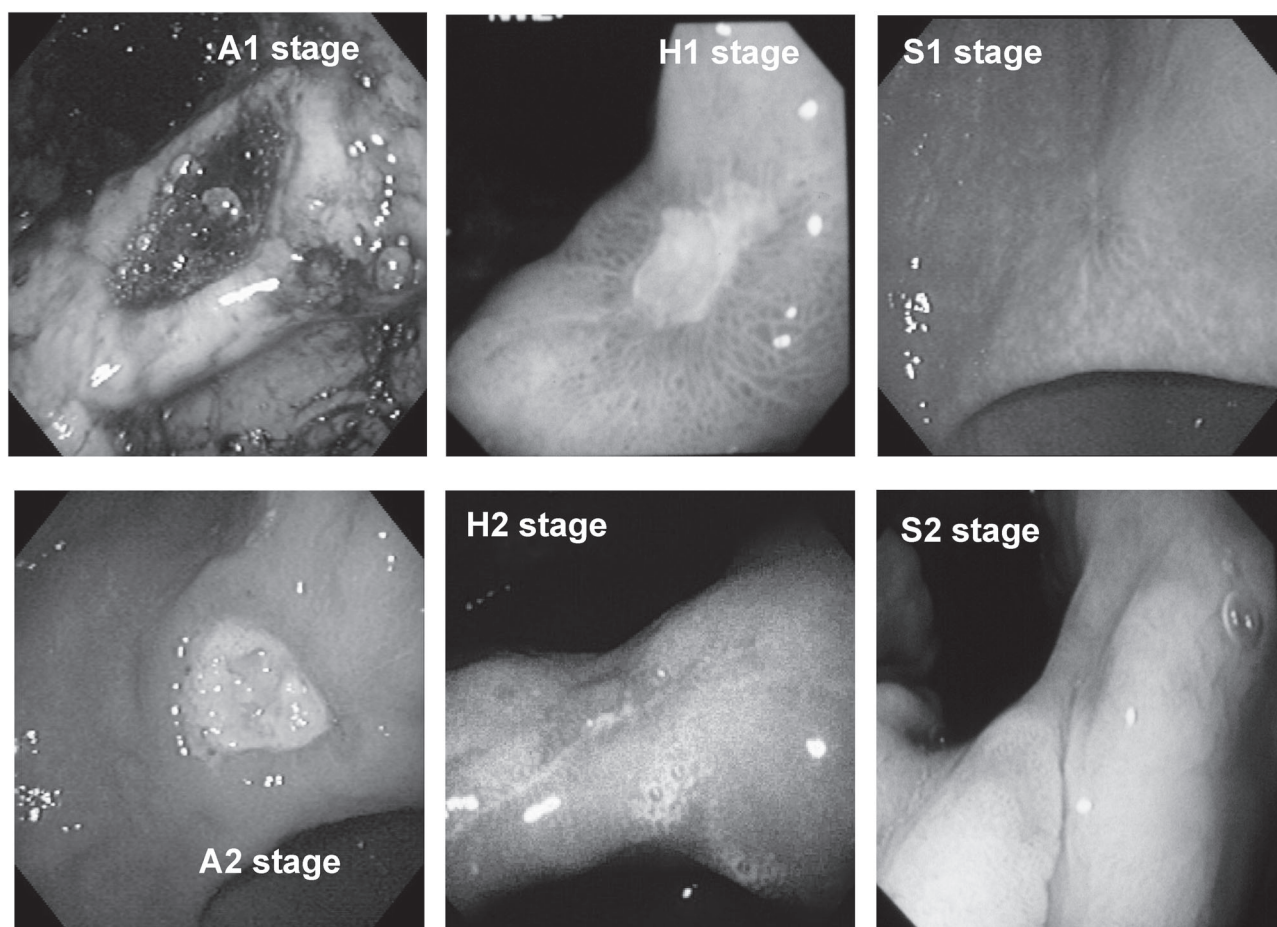


図 1 崎田三輪分類による胃潰瘍の内視鏡所見

- A1 stage：再生上皮が全く見られない発症後間もない状態。出血性潰瘍を含む。  
A2 stage：潰瘍底が白苔で覆われ、潰瘍辺縁にわずかに再生上皮が見られる状態。  
H1 stage：再生上皮が潰瘍内にせり出し白苔が薄くなり始めて治癒が始まった状態。  
H2 stage：治癒が進み潰瘍の殆どが再生上皮に覆われて、白苔がわずかに残る状態。  
S1 stage：潰瘍表面が再生上皮で覆われ白苔が消失した状態。赤色瘢痕。  
S2 stage：発赤が改善し、浮腫も軽減した状態。白色瘢痕。H. pylori の除菌後には S2 に移行しやすい。

表 2 入院適応・専門医へのコンサルテーションのポイント

|        |   |
|--------|---|
| 緊急入院   | 出血性潰瘍、穿孔、ショック、全身状態不良、貧血（Hb 8g/dL 以下）                  |
| 相対的な入院 | 狭窄、難治性潰瘍、巨大潰瘍、疼痛・悪心・嘔吐等の症状が著しい、食事摂取不可、全身性の基礎疾患を有する場合等 |

消化性潰瘍と診断された場合には必要である。

発生部位は、NSAID 関連潰瘍では胃幽門部、H. pylori 関連潰瘍では胃角部から胃体部に多い。NSAID 潰瘍では浅い胃潰瘍が多発する傾向がある（ガイドライン CQ4-4）

血液検査は貧血、活動性の出血、慢性潰瘍による低栄養状態などの評価に用いる。潰瘍による貧血では Hb 低下、MCV 低下がみられるが、急性出血では MCV は低下せず、出血 1～2 時間以内の超急性期では Hb も下がっていない場合が多く注意が必要である。また、網状赤血球が出現すると MCV を押し上げることとなる。出血の急性期では Cr に対し UN が高度に上昇するため、UN/Cr 比が上昇する。慢性潰瘍による低栄養状態ではアル

ブミン、総コレステロール、コリンエステラーゼ血清鉄などの低下がみられる。

他の上腹部の症状の原因となる疾患を鑑別する目的で、腹部エコーや腹部 CT 検査を行うこともある。特に CT 検査は穿孔が疑われる場合には少量の腹腔内の遊離ガスの検出に優れている。

出血性潰瘍や、重篤な合併症を有する場合、全身状態が不良な場合には、入院管理が必要であり、専門医へのコンサルテーションが必要である（表 2）。

## 治 療

消化性潰瘍診療ガイドライン<sup>1)</sup> に準じた治療の流れ

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



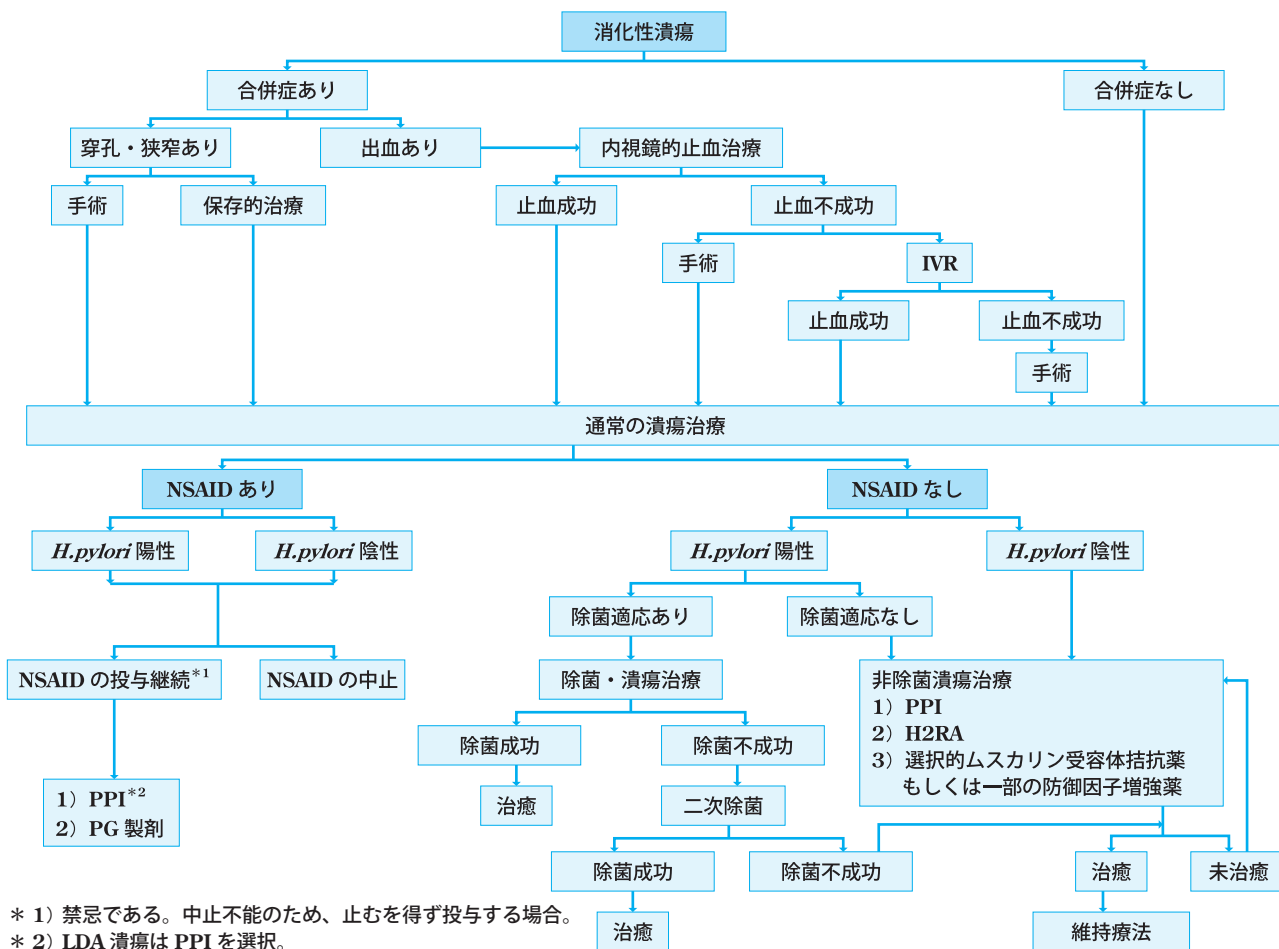


図 2 消化性潰瘍診療ガイドラインのフローチャート

表 3 内視鏡的止血法

|          |   |
|----------|---|
| 機械的止血法   | クリップ法   |
| 薬剤局注法    | エピネフリン  |
| 血管収縮剤局注法 | 高張 Na エピネフリン (HSE)  |
| 硬化剤局注法   | 純エタノール<br>ポリドカノール   |
| 凝固法      | 高周波凝固 (モノポーラ、バイポーラー)<br>Nd-YAG レーザー<br>ヒータープローブ<br>アルゴンプラズマ (APC)<br>マイクロ波凝固<br>ソフト凝固 |

文献1)より。

は、出血等の合併症の有無から始まり、合併症があれば最優先でその対処をまず行う。引き続いて、通常潰瘍治療となるが NSAID の有無で分かれる。そして潰瘍が治癒した場合には、維持療法を続ける場合と不要の場合がある (図 2)。また、穿孔、保存的に止血できない出血性潰瘍、狭窄等手術は手術の適応になることがある。

#### A. 合併症の治療

潰瘍病変が保存的に治療できるか、緊急手術をすべきかの判断が重要である。急な激しい腹痛や腹膜刺激症状

で穿孔が疑われるとき、吐血、下血があるとき、Hb 8 g/dL 以下の高度な貧血があるときは、穿孔性潰瘍や出血性潰瘍の可能性が高く、専門施設への転送を行う。

穿孔性の潰瘍でも、空腹時の発症で、重篤な合併症がなく全身状態が安定しており、腹膜刺激症状が上腹部限局、腹水貯留が少量の場合などでは保存的に診ることができるが (ガイドライン CQ7-1)、外科医のバックアップ体制が必要である。70 歳を超える高齢者では外科手術が優先される。



表 4 *H. pylori* の感染診断方法

|          | 検査名                     | 長所                 | 短所   |
|----------|-------------------------|--------------------|--|
| 内視鏡検査が必要 | 迅速ウレアーゼ試験               | 簡便、感度も良好、低コスト。迅速。  | 一部の内服薬で影響される。                                |
|          | 培養法                     | 簡便、特異度が高い。菌株の保存可能。 | 感度がやや低い。迅速性に欠ける。                             |
|          | 組織鏡検法                   | 簡便。                | 特殊染色（ギムザ、免疫染色）が必要。迅速性に欠ける。病理医によって感度、特異度が異なる。 |
| 内視鏡検査が不要 | 血清抗体                    | 簡便、大量の検体処理可能。      | 偽陰性の存在。除菌判定には除菌後 6 ヶ月以上                      |
|          | 尿中抗体                    | 簡便。                | 偽陰性の存在。除菌判定には使用しない。                          |
|          | 便中抗原                    | 簡便、小児に適している。       | 検体の取り扱い。                                     |
|          | <sup>13</sup> C- 尿素呼吸試験 | 簡便、感度、特異度良好。       | 薬物（PPI、一部の防御因子増強薬）の影響で偽陰性。検査に時間とスペースが必要。     |

出血性潰瘍の場合では、まず、内視鏡的な止血治療を行う。それは、内視鏡治療は薬物単独療法に比べて、初回止血・再出血の予防が良好で、緊急手術への移行、死亡率を減少させるからである（ガイドライン CQ1-1）<sup>1)</sup>。特に活動性出血例と非出血性露出血管例が内視鏡的止血治療のよい適応である（ガイドライン CQ1-2）。内視鏡的止血方法を表 3 に示す。単独法よりも局注法と凝固法やクリップ法を併用した方が再出血の予防効果に優れているとする見解が多い（ガイドライン CQ1-3）。また、セカンドルックは、再出血の危険性の高い臨床所見を有する患者に行うことが推奨されている（ガイドライン CQ1-4）。

出血性潰瘍の急性期は入院（ガイドライン CQ1-9）、絶食輸液管理とし（ガイドライン CQ1-8）、胃酸分泌抑制薬を併用する（ガイドライン CQ1-5）。輸血は出血性ショックや Hb 7.0 g/dL 未満の場合に考慮される（ガイドライン CQ1-7）。抗血小板薬内服中の症例で休薬による血栓性イベントの発生リスクが高い場合にはなるべく休薬しないことが推奨されている（ガイドライン CQ1-10）。抗血小板薬、抗凝固薬が中止された症例では、内視鏡的な止血が確認されれば、速やかに再開すべきである（ガイドライン CQ1-10、11）。内視鏡的止血処置での止血困難な場合は経動脈的塞栓術や手術を行う（ガイドライン CQ1-12）<sup>1)</sup>。

## B. 通常の潰瘍の治療のフローチャート

潰瘍治療は、NSAID の使用の有無で分かれる。NSAID の関与しない潰瘍（非 NSAID 潰瘍）では、*H. pylori* 陽性か陰性かの検査が必要であり、*H. pylori* 陽性であれば *H. pylori* の除菌を行う。*H. pylori* の検査法には表 4 に示すようなものがある。一つの検査が陰性の場合にもう一つの検査を算定できる。*H. pylori* 陰性であれば、PPI を第一選択薬とする胃酸分泌抑制療法を行う。PPI が使用できない場合は H2RA を使う。NSAIDs 服用中に発生した潰瘍では、NSAIDs の中止を行い、中止できれば非 NSAID 潰瘍に準じた治療を行う。NSAID の中止が困難な場合には PPI かプロスタグランジン（PG）製剤か、高用量の H2RA が有効だが、PG 製剤は下痢や腹痛を起

こしやすく、また妊婦には使用不可である。

## C. *H. pylori* 陽性潰瘍の治療

*H. pylori* の除菌は消化性潰瘍の潰瘍治癒率を高め、再発率を有意に低下させるため、*H. pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍では、*H. pylori* の除菌を行う（ガイドライン CQ1-13、2-1、2-4、2-10）。特に *H. pylori* の除菌が成功し、潰瘍が癒痕になった場合には、多くの場合で維持療法も不要となるため（ガイドライン CQ2-11）、現在では消化性潰瘍治療の中心である。

*H. pylori* の除菌には本邦ではプロトンポンプ阻害薬（PPI）もしくは、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザン（Vonoprazan: VPZ）に抗菌薬を併用した除菌が行われる。保険診療上では PPI もしくは VPZ と、アモキシシリン（AMPC）とクラリスロマイシン（CAM）を併用した 3 剤療法が標準的な一次除菌療法である。一次除菌に失敗した場合には、CAM に代えてメトロニダゾール（MNZ）を用いた 3 剤 PPI/AMPC/MNZ 療法が二次除菌法として行われる。

しかし、2016 年の日本ヘリコバクター学会から出された *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版<sup>3)</sup> では、*H. pylori* の除菌療法に用いる薬物は感受性試験を行い最も高い除菌率が期待される組み合わせにすることを推奨するとされており、一次除菌療法のレジメンを固定しない考え方が示された<sup>3)</sup>。クラリスロマイシン耐性をはじめとした耐性菌の頻度が高くなってきていることから、一次除菌率の向上のために、感受性試験に応じた抗菌薬の選択が求められるようになってきていると考えられる。

一次除菌率で比較した場合、VPZ を用いた *H. pylori* の除菌率は PPI の除菌率を有意に上回っており、一次除菌療法での胃酸分泌抑制薬の中心は PPI から VPZ に移りつつある。

3 次除菌療法として高用量の PPI/AMPC 療法や、キノロンを用いた除菌療法も推奨されている<sup>3)</sup>。

PPI や VPZ を *H. pylori* の除菌に用いるのは、

- 1) 胃内の pH を中性域にすることによって抗生物質の胃内での崩壊を防ぐ。

- 2) 胃からの抗生物質の排出を遅らせる。
  - 3) 胃液中の抗生物質の濃度を高める。
  - 4) 胃液が中性域となり *H. pylori* は増殖期となり、アモキシシリンのような抗生物質により感受性となる。
  - 5) PPI 自体に抗 *H. pylori* 作用がある。
- 等が考えられる<sup>4)</sup>。

PPI の前投与に関して、かつては、*H. pylori* にココロイドフォームを誘導し除菌率を下げるという報告があったが、その後の検討では、除菌率を低下させないとされている（ガイドライン CQ2-2）<sup>1)</sup>。除菌判定は、除菌薬服用終了後 1 ヶ月以上経ってから、できれば尿素呼吸試験で行う。その際 *H. pylori* のウレアーゼ活性を低下させる薬物の内服中であると偽陰性を来しやすい。

消化性潰瘍の治療判定は、PPI 内服後胃潰瘍では 8 週間後、十二指腸潰瘍では 6 週間後に内視鏡検査を施行することが望ましいが、除菌判定を同時に行う場合には、PPI が除菌判定に影響するため、さらに PPI を H2RA に置き換えて 4 週間後に検査を行ったり、潰瘍治療の後半の 4 週間を H2RA に置き換えることが行われている。

*H. pylori* 除菌が成功し、治療した *H. pylori* 潰瘍例では維持療法は不要である。なお、十二指腸潰瘍やサイズの小さい胃潰瘍は除菌のみでも治療する。除菌判定が正確であれば、除菌後の再陽性化率（再感染率）は 1% 以下である（ガイドライン CQ2-12）。

なお、*H. pylori* の除菌成功後に、一時的に逆流性食道炎や GERD 症状が増悪する事があるが、それらを危惧して除菌療法をためらう必要はないと考えられている（ガイドライン CQ2-13）。また、除菌療法後も胃癌等のリスクは残るため胃内視鏡検査を行うことが望ましい（ガイドライン CQ2-14）。

何らかの事情（抗菌薬へのアレルギー等）で除菌治療ができない場合は PPI 治療を行う。PPI も使用できない場合は H2RA を用いる。PPI の場合では、防御因子増強薬の併用の上乗せ効果のエビデンスはないが、H2RA の場合には防御因子増強薬の併用の効果が期待でき、併用することが推奨される（ガイドライン CQ3-1、3-2、3-3、3-4）。

また、*H. pylori* の除菌が成功しない場合も維持療法が必要で、半量の H2RA が用いられる（ガイドライン CQ3-5、3-6、3-10、3-11）<sup>1)</sup>。H2RA を用いた場合には、防御因子増強薬の併用が有効である（ガイドライン CQ3-7、3-12）。維持療法の期間として胃潰瘍は 1 年程度、十二指腸潰瘍は 2 年程度は有効である（ガイドライン CQ3-8、3-13）。維持療法中でも上部消化管内視鏡検査は、再発や胃癌の早期発見のために定期的に行うことが推奨されている（ガイドライン CQ3-14）。

## D. NSAID 潰瘍の治療

NSAID 潰瘍の治療は、*H. pylori* の陽性・陰性に拘わらず、NSAID を中止する事が肝心である。中止できた場合には、通常の潰瘍の治療に準じる。NSAID の中止ができない場合には PPI やプロスタグランジン製剤にて治療をする（ガイドライン CQ4-12）（図 2）。NSAID 潰瘍の予防において、潰瘍ガイドラインでその効果が認められているのは、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、高用量の H2 受容体拮抗薬、およびプロスタグランジン製剤と一部の防御因子増強薬のみである。

*H. pylori* 陽性の場合、NSAID 潰瘍のリスクを高めるが、*H. pylori* の除菌のみでは NSAID 潰瘍を予防することは不可能であり、上記の内服薬の併用が勧められる。なお、*H. pylori* の除菌の時期であるが、治療前の *H. pylori* 除菌は、除菌後の酸分泌の回復等の理由により必ずしも治療を促進するわけではなく、潰瘍の治療前の除菌は推奨されない（ガイドライン CQ4-13）。

NSAID の粘膜障害は PG 産生低下に伴う粘膜防御の低下であるため、その治療は PG 製剤や内因性 PG 増加薬の投与薬が適当と考えられるが、実際は PPI による治療効果が予防効果、副作用の観点からはもっともすぐれている。防御因子増強薬のうち、NSAID 潰瘍に対しての効果が確実なものはプロスタグランジン製剤であり、他の防御因子増強薬で有効性が確認されているものは一部である。

NSAID 潰瘍の再発予防に用いる PPI は低用量でも有効である。H2RA である famotidine との比較試験において、aspirin 惹起の胃粘膜傷害は lansoprazole 15 mg や rabeprazole 5-10 mg で十分抑制できることが報告されている<sup>5)</sup>。

ミソプロストールはプロスタグランジンそのものであり、NSAID によって低下したプロスタグランジンを補うものである。ミソプロストールは胃粘膜の粘液及び十二指腸粘膜の重炭酸イオン分泌を促進し、粘膜血管に作用して血流量を維持し、粘膜層のもつ酸中和能を高める。さらに胃粘膜壁細胞において特異的プロスタグランジン E 型受容体との結合を介して、アデニレートシクラーゼの活性を抑制し、cAMP の増加を抑えることにより、胃酸分泌を抑制する作用も有している。

NSAID 潰瘍の再発予防においてミソプロストールとランソプラゾールはほぼ同等に再発を抑制する<sup>6)</sup>。しかし、下痢等の副作用頻度はミソプロストールの方が高く、しかも服用回数が 1 日 4 回と多いため、PPI の方がはるかに使いやすい。なお、本邦では、潰瘍既往の無い患者に対する予防的な PPI の投与、いわゆる一次予防に保険適用はない。従って、NSAID の乱用を慎むよう指導することが肝要である。

NSAID を選択的 COX-2 阻害薬に変更すると NSAID

潰瘍の再発を減らすことができるが、この薬物は心血管イベントのリスクを増やす可能性があり、投与には慎重を要する<sup>1)</sup>。

NSAID は一般市販薬にも含まれている。それらの添付文書には、消化性潰瘍や既往のある場合には、医師に相談するようにとはあるものの、内服してはいけない、とは記されていない。そもそも一般の方々が添付文書をきちんと読んでいるとは考えづらい。医師のあずかり知らないところで知らずと NSAID を内服してしまう場合があるので、患者への説明はきわめて重要である。

#### E. 低用量アスピリン (LDA) 潰瘍の治療

低用量アスピリン (LDA) 潰瘍の治療は、可能な限り休業せずに LDA 潰瘍を PPI で治療することが推奨されている (ガイドライン CQ4-21)。また、再発予防は除菌単独に比べて、除菌に加えて PPI を併用した方が有効であるので、除菌プラス PPI 投与が推奨される (ガイドライン CQ4-26)。LDA に NSAID の併用は潰瘍発生のリスクを高める (ガイドライン CQ4-29)、その予防のためにも PPI の併用は必要である (ガイドライン CQ4-30) ため注意が必要である。

#### F. *H. pylori* 陰性、非 NSAID 潰瘍の治療

*H. pylori* 陰性で薬剤性でもない消化性潰瘍としては、クローン病の胃、十二指腸病変であったり、Zollinger

Ellison 症候群であったり、非 *H. pylori* のヘリコバクター属の感染であったり、ヘルペスやサイトメガロウイルス感染や重篤な全身合併症や心理的ストレス、動脈硬化に伴う血流障害に起因する場合などが考えられるが (ガイドライン CQ5-2)、悪性疾患の鑑別は確実に行わなくてはならない。*H. pylori* 陰性、非 NSAID 潰瘍に関しては、PPI を第一選択とする胃酸分泌抑制薬の治療を行う。特発性の潰瘍は再発率が高く、防御因子増強薬での予防効果は期待できないため、酸分泌抑制薬によるマネジメントが必要である。

#### G. *H. pylori* 除菌後、非除菌治療の維持療法中の内視鏡検査について

胃癌の早期発見や、非除菌療法中の潰瘍の再発の発見のために、内視鏡検査による定期的な検査は必要である。除菌成功後も胃癌のリスクは残り、また、非除菌療法で維持療法中の場合では、再発の早期発見のためにも定期的な内視鏡検査は必要である<sup>1)</sup>。

#### H. 消化性潰瘍診療に対する P-CAB の登場

2015 年より、potassium competitive- acid blocker (P-CAB) に分類される vonoprazan (VPZ) が本邦で使用されるようになった。VPZ は、胃の壁細胞の分泌細管中に高濃度で集積しプロトンポンプに K<sup>+</sup> と競合的に可逆的に結合する<sup>7)</sup>。VPZ のプロトンポンプに対する阻害効果は、pH 6.5

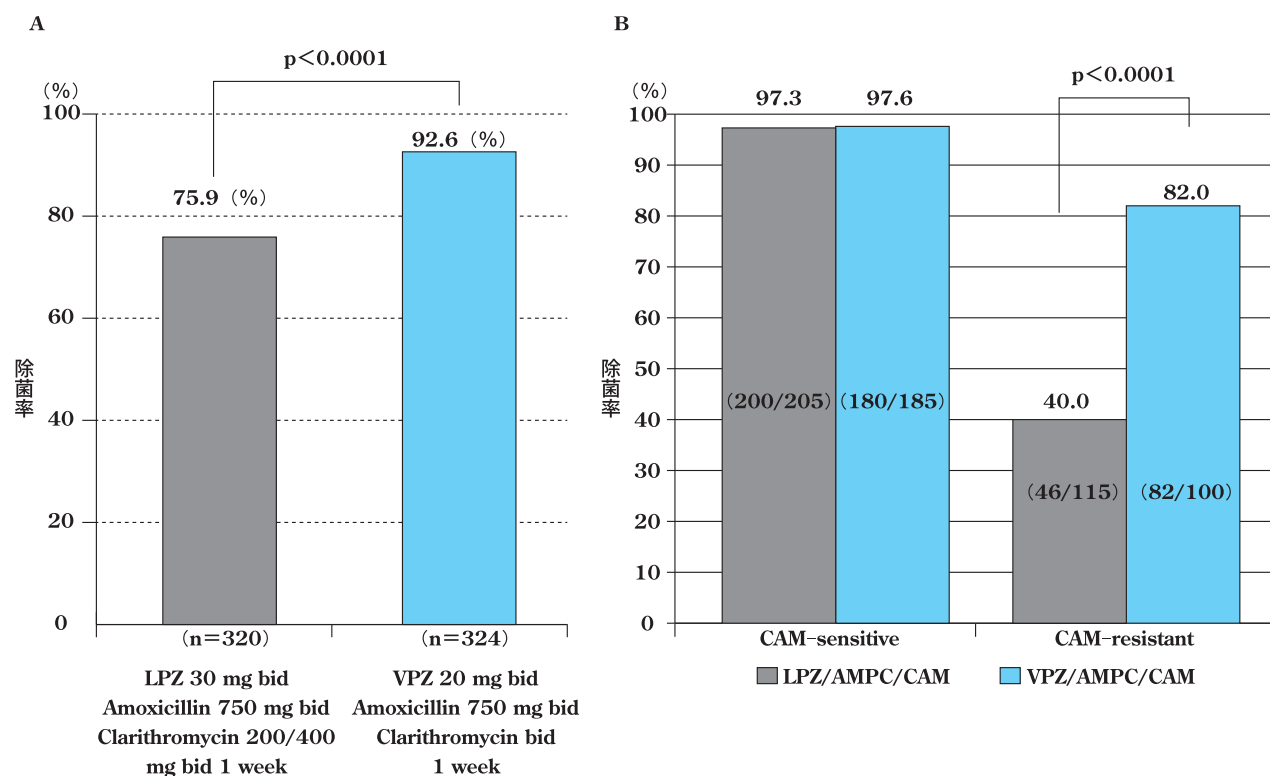


図3 三剤 LPZ/AMPC/CAM 療法と三剤 VPZ/AMPC/CAM 療法での除菌率の比較

A: 三剤 VPZ/AMPC/CAM 療法での除菌率は三剤 LPZ/AMPC/CAM 療法と比較して有意に高い。

B: CAM 耐性の有無別の検討。CAM 感受性菌においては、LPZ と VPZ で除菌率が同等であったが、CAM 耐性菌において、認めなかったが VPZ を用いたレジメンの除菌率が有意に高かった。

文献 9 より作図



での IC50 が 0.019 nM であり、Lansoprazole (LPZ) が 7.6 nM であることより、LPZ の 400 倍程度と考えられ、強力に壁細胞のプロトンポンプを阻害することが示されている。さらにプロトンポンプからの解離もゆっくりであり、長時間にわたってプロトンポンプを阻害することが可能な薬物である。そのため、LPZ をしのぐ胃酸分泌抑制を長時間にわたって達成する。実際、VPZ を除菌用量の 40 mg を内服すると、投与初日から除菌に必要と言われている pH 5 holding time が 78.3% 達成され、投与初日から *H. pylori* の除菌に用いる抗菌薬の効果が十分に発揮される胃内環境が整うと考えられる<sup>8)</sup>。

*H. pylori* の除菌に関して、一次除菌では、VPZ 20 mg bid + AMPC 750 mg bid + CAM 200 mg /400 mg bid の 1 週間療法の除菌率は 92.6% で、LPZ 30 mg bid + AMPC 750 mg bid + CAM 200 mg /400 mg bid の 1 週間療法の 75.9% に対する非劣性が証明されたが<sup>9)</sup>、統計学的には VPZ ベースの除菌率は有意に高く、実施的には優越性が示されたと考えられる (図 3A)。二次除菌率は 98% と非常に良好な成績を示した<sup>9)</sup>。

一次除菌率のサブ解析にて、CAM 感受性菌の場合では、LPZ ベースで 97.3% (200/205) と VPZ ベースで 97.6% (180/185) と差を認めなかったが、CAM 耐性菌では、VPZ ベースが 82.0% (82/100) の除菌率を達成しており、LPZ ベースの 40% (46/115) に比して有意に高かった (図 3B)<sup>9)</sup>。これは、VPZ の強力な胃酸分泌抑制効果の結果、AMPC が非常に効きやすい環境が整えられ、CAM 耐性でも AMPC との二剤で除菌ができたと考えられる。VPZ ベースの除菌率に CYP2C19 遺伝子多型の影響は認めなかったとされている。

## まとめ

消化性潰瘍治療のポイントを以下にまとめる。

1. 出血、穿孔などの合併症をコントロールされれば生命予後は良好。
2. 診断には上部消化管内視鏡検査が最適である。
3. 胃潰瘍は癌の除外のための生検が必要なことも多い。
4. *H. pylori* と低用量アスピリンを含む NSAIDs が 2 大原因である。
5. *H. pylori* 潰瘍では除菌が根治療法で、除菌成功後は再発は数パーセントであり、維持療法を必要としない。
6. 除菌失敗例や除菌成功後の再発潰瘍例では従来どおりの維持療法が必要。
7. NSAIDs 潰瘍では NSAIDs 中止が最良の治療である。
8. NSAIDs 潰瘍予防の投薬については健康保険の適

用がない。

9. 日常生活では喫煙や NSAIDs 乱用を慎むよう指導する。
10. VPZ は PPI を凌ぐ胃酸分泌抑制効果が得られ、消化性潰瘍治療においても今後の有用性が期待される。

消化性潰瘍は薬物療法が発達しているが、なおも死亡例が存在している。決して侮ることなく、治療が必要である。

## 参考文献

- 1) 日本消化器病学会 (編). 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015. 2015 (改訂第 2 版).
- 2) 藤本一眞、藤代光弘、加藤元嗣、他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2013 ; 54 (7) : 2075-102.
- 3) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版. 先端医学社 2016.
- 4) Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Gastroenterology clinics of North America 2010; 39 (3) : 465-80.
- 5) Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Preventive effects of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers. Journal of clinical pharmacology 2011; 51 (7) : 1079-86.
- 6) Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clinical therapeutics 2004; 26 (10) : 1637-43.
- 7) Shin JM, Inatomi N, Munson K, et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1- [5- (2-fluorophenyl) -1- (pyridin-3-ylsulfonyl) -1H-pyrrol-3-yl] -N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438) . The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2011; 339 (2) : 412-20.
- 8) Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan) , a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41 (7) : 636-48.
- 9) Limited TPC. The Interview Form for vonoprazan fumarate (Takecab® tablets 10mg & 20 mg) ver.3, (in Japanese). 2015.



# 胃の悪性腫瘍

## 要旨

胃の悪性腫瘍のほとんどは胃癌であるが、胃癌以外の悪性腫瘍（約5%）として比較的頻度が高いのは、悪性リンパ腫、平滑筋肉腫およびカルチノイドに限られ他はきわめて稀である（表1）。日本の胃癌死亡率は検診の普及に伴い、1960年代から男女とも大幅に減少傾向にあるが、死亡数では近年も年間約4万5千人が胃癌で死亡し、2016年の部位別癌死亡数においても男性では2位、女性では4位といまだ多い状況にある。一方、年間約13万人が胃癌に罹患しているが、罹患率減少は死亡率減少に比してその程度は緩やかである。内視鏡検査および消化管X線検査の進歩と普及により、発見胃癌の70%ほどを早期胃癌が占める様になり、2009年日本ヘリコバクター学会が発表した「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版」以降、ピロリ感染者全てに除菌が推奨され、2010年には早期胃癌に対する内視鏡治療後症例について、2014年からは内視鏡で確認された慢性胃炎症例に対しても感染診断や除菌療法が保険適応となった。さらに内視鏡分野においては近年その診断、治療技術の発達は目をみはるものがある。一方根治手術が困難な進行胃癌に対しても分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤を含む抗がん剤の進歩により生命予後は改善している。

## キーワード

早期胃癌、進行胃癌、上部消化管内視鏡検査、*H. pylori* 感染症

## 胃癌の集団検診および確定診断に要する検査（図1）

### A. 検診としての検査

有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版によれば50歳以上においてX線造影検査と内視鏡検査は対策型及び任意型がん検診方法として「推奨する」と判定されているが、それ以外は「推奨しない」である。

#### 1. 間接X線検査

主として進行胃癌の拾い上げを行う。大小彎陰影欠損、胃壁の著しい進展不良、前後壁の明らかな不整形の陥凹、襞集中像や隆起を示す異常所見などを的確に拾い上げる。

#### 2. 内視鏡検査

近年では一次検診より内視鏡検査を取り入れている自治体が増加している。特に経鼻内視鏡の普及により一次検診に用いられる頻度は増加している。

#### 3. ペプシノゲン法

ペプシノゲンI値及びペプシノゲンI/II比は分化型腺癌の発生母地となり得る慢性萎縮性胃炎の進展を反映した指標である。血液検査のみで受診者の負担も少ない事より胃癌検診に導入している自治体もあり間接X線検査に匹敵する胃癌発見率が報告される一方、未分化癌やX線検査で容易に発見できる進行癌が見逃されるデメリットがある。

#### 4. *H. pylori* 感染の診断

診断法としては内視鏡による生検を必要とする、①迅速ウレアーゼ試験、②鏡検法、③培養法があり、その他に内視鏡下生検を要しない、④尿素呼吸試験、⑤抗

*H. pylori* 抗体、⑥便中*H. pylori* 抗原、の計6種類があり、それぞれの特徴を理解して検査する必要がある。近年はペプシノゲン値と抗*H. pylori* 抗体を同時に測定して、4段階で胃癌リスクを判断するABC検診も注目されている。

### B. 臨床症状と確定診断としての検査

胃癌に特有な自覚症状はなく、上腹部不快感、上腹部痛、食欲不振などがあるが、無症状な場合も多い。進行癌では、嘔気、体重減少、出血によるタール便などが認められ、身体所見としては心窩部腫瘤、肝腫大、腹水あるいは悪液質を呈する。転移性病変の徴候には鎖骨上リンパ節腫大（Virchow結節）、骨盤診察における腫大した卵巣（Krukenberg腫瘍）、直腸指診にて触知するダグラス窩の硬結（Schnitzler転移）がある。

#### 1. 上部内視鏡検査および直視下生検

確定診断としての検査は内視鏡検査および直視下生検である。内視鏡検査では胃内をくまなく見落としが無い様に観察する事が重要であり、癌が疑われる病変に対しては生検を確実に行う必要がある。存在診断と鑑別診断にはインジゴカルミン色素散布やNBI（狭帯域光法）拡大観察などの画像強調観察の併用が有効である。

#### 2. 上部消化管造影検査

現在、二重造影法と圧迫法が主流である。基本は粘膜微細構造の描出であり、近年は病変深達度の診断や切除範囲の決定など術前精査として行われる場合も多い。

### C. 専門医にコンサルテーションするポイント

進行胃癌の診断については問題ないが、早期胃癌、特に内視鏡下手術の適応となる粘膜内癌（m癌）を診断

表 1 胃悪性腫瘍の組織型分類

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>1) 一般型 Common Type</b>  |   |
| (1) 乳頭腺癌                   | Papillary adenocarcinoma (pap)                    |
| (2) 管状腺癌                   | Tubular adenocarcinoma (tub)                      |
| a. 高分化                     | well differentiated (tub1)                        |
| b. 中分化                     | moderately differentiated (tub2)                  |
| (3) 低分化腺癌                  | Poorly differentiated adenocarcinoma (por)        |
| a. 充実型                     | solid type (por1)                                 |
| b. 非充実型                    | non-solid type (por2)                             |
| (4) 印環細胞癌                  | Signet-ring cell carcinoma (sig)                  |
| (5) 粘液癌                    | Mucinous adenocarcinoma (muc)                     |
| <b>2) 特殊型 Special Type</b> |   |
| (1) カルチノイド腫瘍               | Carcinoid tumor/Neuroendocrine tumor              |
| (2) 内分泌細胞癌                 | Endocrine cell carcinoma/Neuroendocrine carcinoma |
| (3) リンパ球浸潤癌                | Carcinoma with lymphoid stroma                    |
| (4) 胎児消化管類似癌               | Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation |
| (5) 肝様腺癌                   | Hepatoid adenocarcinoma                           |
| (6) 胃底腺型腺癌                 | Adenocarcinoma of fundic gland type               |
| (7) 腺扁平上皮癌                 | Adenosquamous carcinoma                           |
| (8) 扁平上皮癌                  | Squamous cell carcinoma                           |
| (9) 未分化癌                   | Undifferentiated carcinoma                        |
| (10) その他の癌                 | Miscellaneous carcinoma                           |
| <b>3) 悪性非上皮性腫瘍</b>         |   |
| (1) 軟部腫瘍                   |   |
| a. 消化管間質腫瘍                 | Gastrointestinal stromal tumor (GIST)             |
| b. 平滑筋性腫瘍                  | Smooth muscle tumor                               |
| c. 神経性腫瘍                   | Neurogenic tumor                                  |
| d. その他の非上皮性腫瘍              |   |
| (2) リンパ腫                   |   |
| a. B 細胞性リンパ腫               | B-cell lymphoma                                   |
| ① MALT リンパ腫                | MALT lymphoma                                     |
| ② 濾胞型リンパ腫                  | Follicular lymphoma                               |
| ③ マントル細胞リンパ腫               | Mantle cell lymphoma                              |
| ④ びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫       | Diffuse large B-cell lymphoma                     |
| ⑤ その他の B 細胞性リンパ腫           |   |
| b. T 細胞性リンパ腫               | T-cell lymphoma                                   |
| c. その他のリンパ腫                |   |

し治療方針を決定するには、専門医による検査が必要となる。また病期に応じた個別の治療法の決定には専門医の関与が必須である。生検診断にて Group 3 以上の診断が行われれば、あるいは癌または癌が強く疑われる内視鏡所見のある場合は生検診断結果に関わりなく専門医にコンサルトすべきと考える。

#### D. 壁深達度 (表 2)

胃癌は浸潤の程度により、リンパ節転移の有無に拘わらず早期胃癌と進行胃癌に二分され、癌の深達度は予後と密接に相関する。深達度は、癌浸潤の及んだ最も深い

層をもって表わす。早期胃癌のうち、粘膜内癌ではリンパ節転移の頻度は数%以下で、5 年生存率は 100%であるが、粘膜下層に浸潤が及ぶと約 20%にリンパ節転移を認め、5 年生存率も 90%に低下する。進行胃癌についても、深達度が深くなるに従い転移の頻度が高くなり 5 年生存率は低下する。

#### E. 胃癌形態の肉眼的分類

##### 1. 基本分類 (表 3)

胃癌を粘膜面からみてその形態を 0～5 型に分類する。0 型は早期胃癌の肉眼分類を準用し亜分類する。1～4 型は Borrmann 分類に準ずる。

##### 2. 早期胃癌の肉眼的分類 (表 4)

I 型は粘膜の厚さの約 2 倍 (5mm) 以上の丈の高い隆起で、IIa 型は粘膜の厚さの 2 倍までの丈の低い病変である。I 型、IIa 型など隆起型早期胃癌は高齢者の腸上皮化生を伴う萎縮性の胃粘膜に発生し、組織学的に分化型腺癌が多い。隆起型の中では IIa 型が I 型に比し頻度が多い。

III 型は粘膜筋板を超える深い陥凹を示す潰瘍の辺縁に病巣を認めるもので、IIc 型は粘膜筋板に達しない浅い陥凹を示す病変である。早期胃癌各型の中では、IIc 型や IIc + III 型など、IIc を伴う陥凹性病変の頻度が高い。

#### F. 胃生検組織診断分類 (Group 分類) (表 5)

この分類はあくまでも生検診断に利用されるもので、切除標本の病理組織診断に用いられるものではない。生検で Group 2 と診断された病変の中には、切除標本の組織学的検索で高分化型癌と診断されるものも含まれていることに留意すべきである。Group 2 と診断されたときには、再度生検するのか、診断的内視鏡切除を行うかなどを専門医と検討すべきである。

#### G. 鑑別診断 (表 6)

##### 1. 良性胃潰瘍

悪性潰瘍も悪性サイクルにより縮小するので鑑別不可能のものもあるが、多くは IIc が併存するので見落とさないようにすることと、良性潰瘍と思われるでも必ず生検を施行するのが大切である。

##### 2. 胃腺腫

肉眼的に隆起性 IIa 様外観を呈する異型上皮で、内視鏡では周囲粘膜よりやや蒼白～退色した色調である。生検で Group 3 と診断されれば確定診断となるが、大きさ、色調、形状の変化を有するものには癌の併存に注意する。

##### 3. 過形成性ポリープ

I 型早期胃癌との鑑別が必要で、2 cm 以内の有茎性ポリープは良性が多く表面に特有のイチゴ状微細構造を有する。癌化はまれだが、2 cm 以上で癌を併存する事がある。

##### 4. 悪性リンパ腫

消化管悪性リンパ腫は全リンパ腫の約 10%を占め、

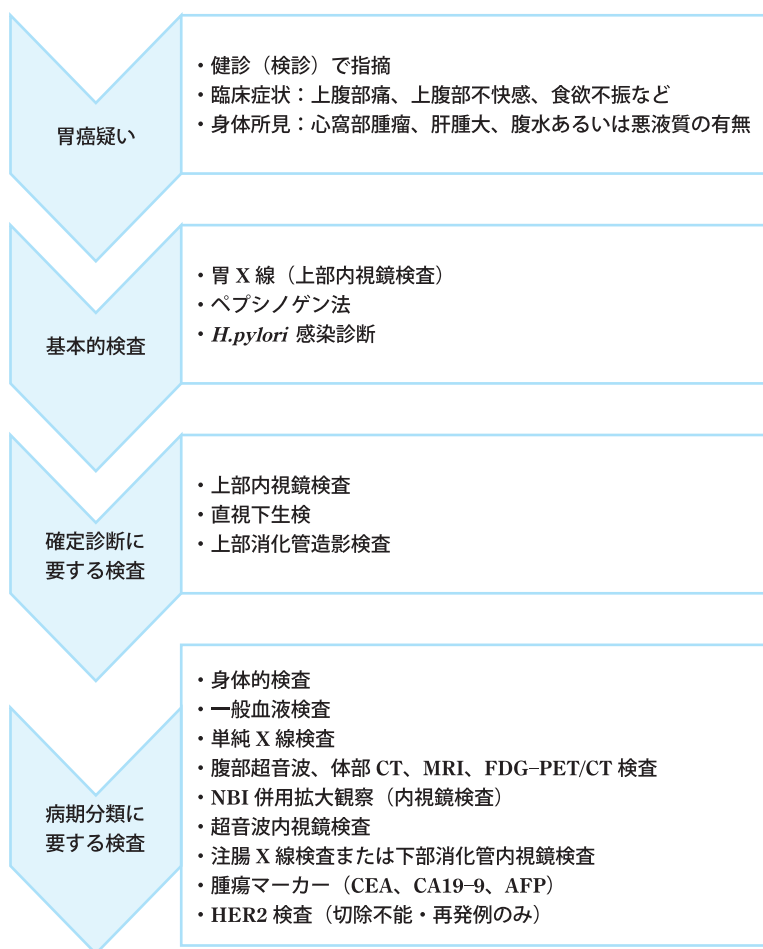


図 1 胃癌が疑われた場合の検査のフローチャート

表 2 壁深達度

|           |         |                                       |
|-----------|---------|---------------------------------------|
| 早期癌<br>T1 | T1a(M)  | 癌が粘膜にとどまるもの                           |
|           | T1b(SM) | 癌の浸潤が粘膜下組織にとどまるもの                     |
| 進行癌       | T2(MP)  | 癌の浸潤が粘膜下組織を越えているが、固有筋層にとどまるもの         |
|           | T3(SS)  | 癌の浸潤が固有筋層を越えているが、漿膜下組織にとどまるもの         |
|           | T4a(SE) | 癌の浸潤が漿膜表面に接しているか、またはこれを破って腹腔に露出しているもの |
|           | T4b(SI) | 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの                      |

表 3 肉眼型分類：基本分類

|     |        |  |
|-----|--------|--|
| 0 型 | 表在型    | 癌が粘膜下層までとどまる場合に多くみられる肉眼形態                      |
| 1 型 | 腫瘤型    | 明らかに隆起した形態を示し、周囲粘膜との境界が明瞭なもの                   |
| 2 型 | 潰瘍限局型  | 潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が比較的明瞭な周堤を形成する     |
| 3 型 | 潰瘍浸潤型  | 潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が不明瞭な周堤を形成する       |
| 4 型 | びまん浸潤型 | 著明な潰瘍形成も周堤もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの |
| 5 型 | 分類不能   | 上記 0～4 型のいずれにも分類し難いもの                          |

表 4 0 型（表在型）の亜分類

|       |       |       |                                  |
|-------|-------|-------|----------------------------------|
| I 型   |       | 隆起型   | 明らかな腫瘤状の隆起が認められるもの               |
| II 型  |       | 表面型   | 隆起や陥凹が軽微なもの、あるいは殆ど認められないもの       |
|       | IIa 型 | 表面隆起型 | 表面型であるが低い隆起が認められるもの              |
|       | IIb 型 | 表面平坦型 | 正常粘膜にみられる凹凸を超えるほどの隆起・陥凹が認められないもの |
|       | IIc 型 | 表面陥凹型 | わずかなびらん、または粘膜の浅い陥凹が認められるもの       |
| III 型 |       | 陥凹型   | 明らかに深い陥凹が認められるもの                 |

表 5 胃生検組織診断分類

|         |                           |
|---------|---------------------------|
| Group 1 | 正常組織および非腫瘍性病変             |
| Group 2 | 腫瘍性（腺腫または癌）か非腫瘍性か判断の困難な病変 |
| Group 3 | 良性腫瘍性病変（腺腫）               |
| Group 4 | 腫瘍性病変と考えられるが腺腫か癌か鑑別できない病変 |
| Group 5 | 悪性腫瘍（癌）                   |

表 6 鑑別診断

|                   |
|-------------------|
| 良性胃潰瘍             |
| 胃ポリープ             |
| 胃腺腫               |
| 過形成性ポリープ          |
| 悪性リンパ腫            |
| カルチノイド            |
| 転移性胃癌             |
| 粘膜下腫瘍             |
| GIST、嚢胞、迷入腺、壁外性圧排 |
| 肥厚性胃炎             |

胃原発のものが約 60～80%と最も多く（胃原発悪性腫瘍の約 1%）、その大半は B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫である。近年、胃 MALT リンパ腫という概念が登場し、*H.pylori* 陽性の low-grade MALT リンパ腫の除菌療法が推奨されている。病期分類には表 8 の他に Ga シンチや骨髄穿刺が必要となる。胃癌との鑑別点は、繊維化が少ないため病変の大きさのわりに壁の伸展が良い。潰瘍辺縁が平滑で蚕食像がなく、周堤の幅が狭く、耳介様である。多発病変が多く粘膜下の成分を有する事である。

### 5. 消化管間葉系腫瘍

平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫、GIST (gastrointestinal stromal tumor) の総称である。鑑別診断や治療方針の決定には超音波内視鏡下穿刺吸引生検 (EUS FNAB) や FDG-PET が必要となる場合がある。

### 6. カルチノイド

粘膜下腫瘍の所見が基本である。結節状の粘膜下腫瘍で中心に小陥凹を伴う場合が多い。

### 7. 転移性胃癌

粘膜下腫瘍様の隆起を呈し、腫瘍が粘膜面に露出すると、びらんや潰瘍を形成する。Bull's eye 所見は有名である。

## 胃癌確定後の術前病期分類に必要な検査（表 7）

胃癌確定後は治療法の決定のために以下の検査が必要となる。

表 7 胃癌確定後の検査（病期分類）

|   |
|---|
| (1) 身体的検査                                 |
| (2) 一般血液検査                                |
| (3) 単純 X 線検査                              |
| (4) 腹部超音波検査、体部 CT 検査、MRI 検査、FDG-PET/CT 検査 |
| (5) NBI 併用拡大観察：内視鏡下切除を検討する場合              |
| (6) 超音波内視鏡                                |
| (7) 注腸 X 線検査または下部消化管内視鏡検査                 |
| (8) 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、AFP など）             |
| (9) HER2 検査：（治癒切除不能・再発胃癌のみ）               |

### 1) 身体的検査

### 2) 一般血液検査

特有の検査はないが、貧血、低栄養の有無の確認は必須である。

### 3) 単純 X 線検査

胸・腹部 X 線検査は転移の有無の確認のみならず、一般状態のスクリーニングとしても必須である。

### 4) 腹部超音波検査、体部 CT 検査、MRI 検査、FDG-PET/CT 検査

周辺臓器への直接浸潤、リンパ節転移、腹水、他の臓器への転移を明らかにできる。

### 5) NBI 併用拡大観察

内視鏡下切除を検討する場合は術前の切除範囲決定に極めて有用である。

### 6) 超音波内視鏡

壁深達度と所属リンパ節の転移の描出においては、CT 検査に勝っている。周辺臓器への原発巣からの浸潤が描出可能で、肝左葉への転移も確認できる場合がある。早期胃癌の内視鏡下切除の適応決定や粘膜下腫瘍の質的診断・良悪性の鑑別にも有用である。

### 7) 注腸 X 線検査または下部消化管内視鏡検査

横行結腸への直接浸潤や重複癌の除外にも必要である。注腸検査での大腸壁のひきつれはかなりの確率で腹膜播種を示唆する。

### 8) 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、AFP など）

胃癌に特有な腫瘍マーカーはない。早期胃癌では陽性率は極めて低く、診断に役立つことはない。予後や再発そして化学療法などの治療効果の判定には有用である。CEA、CA19-9、AFP などが上昇している症例は、潜在転移率が高く予後不良の徴候である。

### 9) HER2 検査

2011 年には HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して分子標的製剤であるトラスツズマブ（商品名：ハーセプチン）の効能効果追加も承認されており、化学療法の適応があれば症例によっては HER2 発現を検索する必要がある。



表 8 TNM 分類のまとめ

|            |     |  |
|------------|-----|--|
| 壁深達度 (T)   | T1  | T1a : M または T1b : SM   |
|            | T2  | MP   |
|            | T3  | SS   |
|            | T4  | T4a : SE または T4b : SI  |
| リンパ節転移 (N) | N0  | 領域リンパ節に転移を認めない   |
|            | N1  | 領域リンパ節に 1~2 個の転移を認める   |
|            | N2  | 領域リンパ節に 3~6 個の転移を認める   |
|            | N3  | 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める<br>N3a : 7~15 個の転移を認める<br>N3b : 16 個以上の転移を認める |
|            | M1  | 領域リンパ節以外の転移を認める<br>(上記、P、CY、H も含む)                                 |
| その他の転移 (M) | P1  | 腹膜転移を認める (TNM 表記では M1 PER)   |
|            | H1  | 肝転移を認める (TNM 表記では M1 HEP)  |
|            | CY1 | 腹腔細胞診で癌細胞を認める<br>(TNM 表記では pM1)                                    |
|            | M1  | 領域リンパ節以外の転移を認める<br>(上記、P、CY、H も含む)                                 |
|            | M1  | 領域リンパ節以外の転移を認める<br>(上記、P、CY、H も含む)                                 |

表 9 進行度分類

|                    | N0   | N1   | N2   | N3   | IIIC | T/N にか<br>かわらず<br>M1 |
|--------------------|------|------|------|------|------|----------------------|
| T1a(M)、<br>T1b(SM) | IA   | IB   | IIA  | IIIB | IIIB | IV                   |
| T2(MP)             | IB   | IIA  | IIIB | IIIA | IIIB |                      |
| T3(SS)             | IIA  | IIIB | IIIA | IIIB | IIIC |                      |
| T4a(SE)            | IIIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |                      |
| T4b(SI)            | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC | IIIC |                      |
| T/N にかかわ<br>らず M1  |      |      |      |      |      |                      |

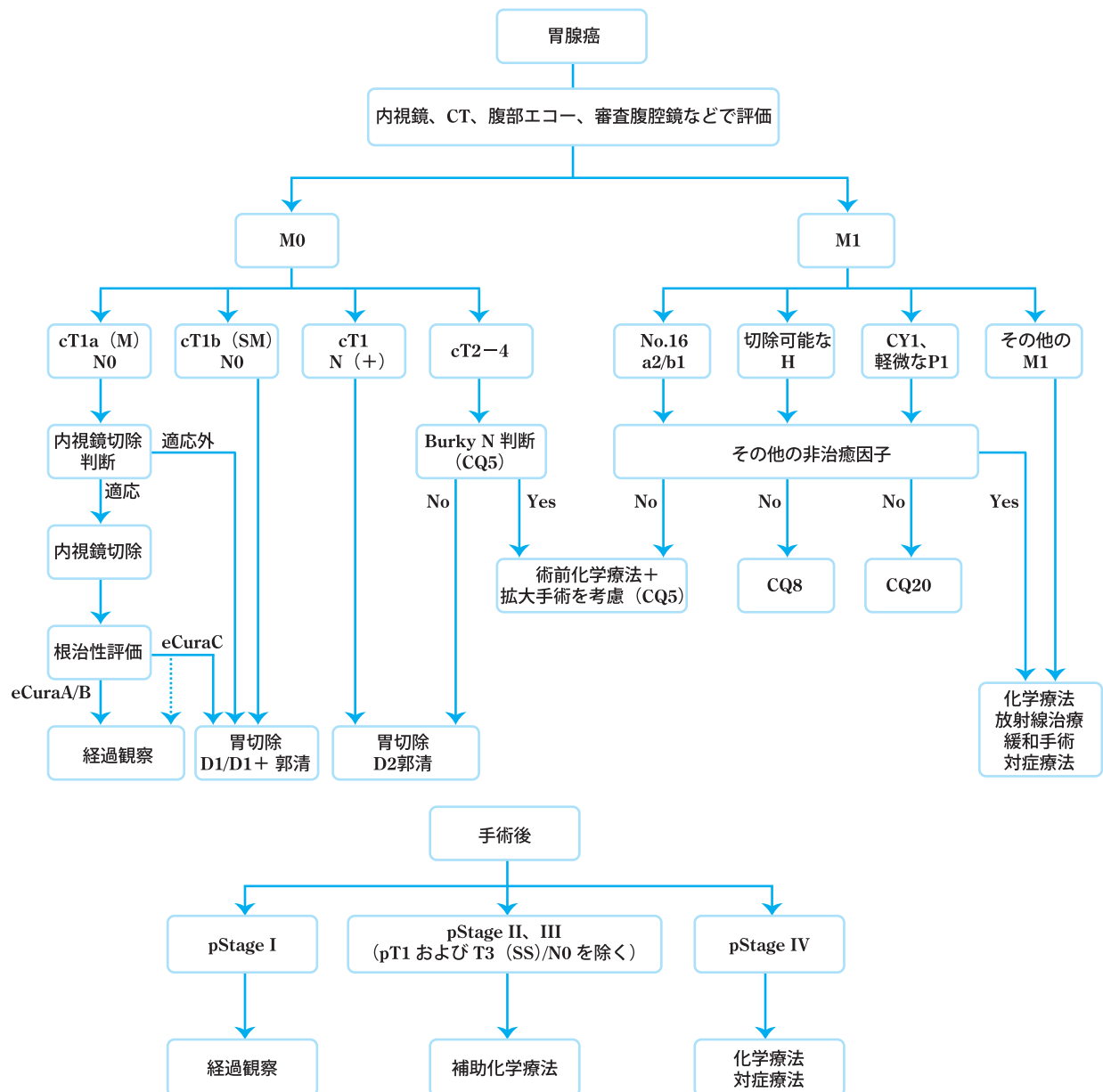


図 2 日常診療で推奨される胃癌治療法選択のアルゴリズム

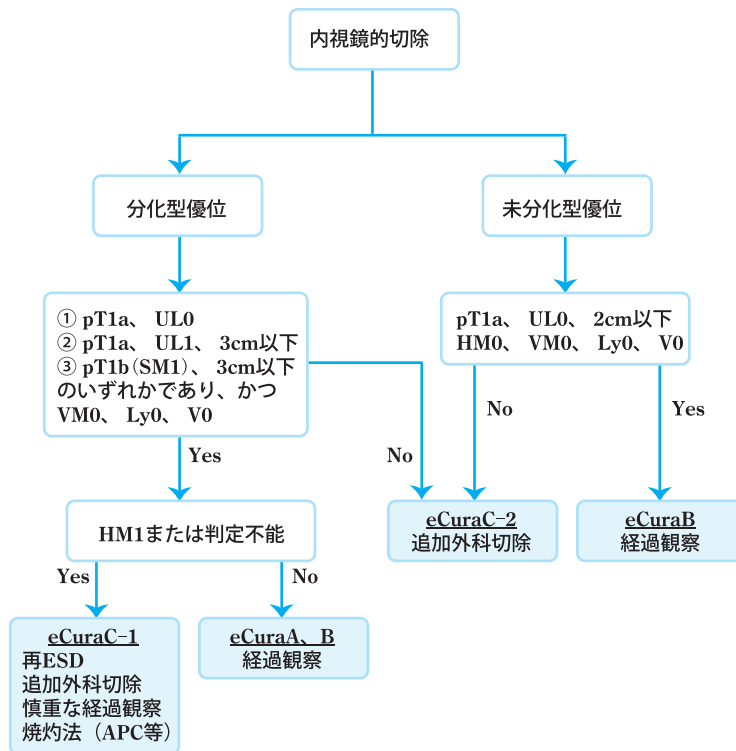


図 3 内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズム

### 胃癌の進行度分類と治療法の選択(表 8、表 9、図 2、図 3)

胃癌取扱い規約改訂第 14 版では、TNM 分類に整合性をもたせて進行度分類が改訂された。またそれに伴い、2018 年 1 月改訂の胃癌治療ガイドライン〔第 5 版〕では、日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム及び内視鏡的切除後の治療方針アルゴリズムが示されている。よって選択される治療法によっては、例えば全身麻酔下の胃切除となれば、心機能・呼吸機能検査なども必要となり、化学療法においては骨髄、肝、腎機能検査が必須である。2010 年には内視鏡治療後早期胃癌については、ピロリ感染診断や除菌療法が保険適応になっており、術前に検査していない場合には必ず検査を施行し陽性例については除菌療法を行うべきである。また分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤も臨床導入され、今後の進行癌における生命予後の改善に期待が大きい。

### 参考文献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約第 15 版．金原出版、2016.
- 2) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン医師用 2018 年 1 月改訂【第 5 版】．金原出版、2018.
- 3) 「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」作成委員会編：有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年版、2014.
- 4) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編：H.pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版．日本ヘリコバクター学会誌 2009; 10(suppl): 1-16.

# 潰瘍性大腸炎

**要 旨** 潰瘍性大腸炎は粘血・血便などを主訴とする原因不明の炎症性大腸疾患で30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上にもみられる。我が国では近年患者数の増加が著しく2008年度には11万人に達し、年間8,000人ずつ増加している。診断は感染などの他の炎症性腸疾患や痔出血などを除外し、大腸内視鏡検査および生検により確定する。病期、病変範囲、重症度により5-ASA製剤、副腎皮質ステロイドを主体とする薬物療法が選択されるが、劇症型は予後不良であるので早期に手術適応を決定する必要がある。またステロイド依存例には、アザチオプリン・6-MPといった免疫抑制剤が使用され、重症例にはシクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、白血球除去療法が考慮される。緩解導入後も再発予防のために慎重な維持療法を要する。さらに10年以上経過した左側および全大腸炎型においては発癌のリスクが高くなるので定期的な全結腸内視鏡検査と生検が必要となる。患者の長期的QOLを配慮した手術を含めての治療法の選択が肝要である。

**キーワード** 炎症性腸疾患、大腸内視鏡検査、colitic cancer

## 疾患概念と病態による分類(表1、2、3)

「潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。その経過中に再燃と緩解を繰り返すことが多く、腸管外合併症を伴うことがある。長期かつ広範囲に大腸を侵す場合には癌化の傾向がある」と潰瘍性大腸炎の疾患概念は診断基準・治療指針(H26年度版)において以上の如く定義されている。さらに病期(表1)、病変範囲(表2)、重症度(表3)により病態を分類することにより治療選択をする必要がある。

## 臨床所見と診断および検査法(図1)

持続性・反復性の血性下痢・粘血便あるいはその既往、下腹部を中心とした腹痛などを訴える場合に本症が疑われる。腸管外合併症の症状として口腔内アフタ、関節痛、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)を伴う場合もある。最も重要なのは医療面接で、発症状況、腹痛の性状、便の性状・回数、血便の性状・粘液の有無、発熱の有無、基礎疾患の有無、抗菌剤をはじめとする薬物服用歴、海外渡航歴、集団発生の有無、家族歴などを聴取する。感染性腸炎を確実に除外するため、便培養や便虫卵検査、血清抗体価(赤痢アメーバ、エルシニア)の測定、クロストリジウム・ディフィシルの検索に加え、身体所見で貧血、体重減少徴候、腹部圧痛のチェック、肛門視診・直腸診による肛門病変・痔出血の除外が必要となる。

潰瘍性大腸炎の診断は通常特徴的な臨床所見と典型的な内視鏡所見、生検組織所見により確立されるので大腸

内視鏡検査および生検が最も重要である。しかし重症例では症状が安定するまで待機することも考慮する必要がある。

表1 病期の分類

|     |   |
|-----|---|
| 活動期 | 血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらんまたは潰瘍などを認める |
| 緩解期 | 血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現する      |

表2 病変範囲による病型分類

|               |                                  |
|---------------|----------------------------------|
| 全大腸炎型         | 病変が脾彎曲部を越えて口側に広がっているもの           |
| 左側大腸炎型        | 病変が脾彎曲部より肛門側に局限しているもの            |
| 直腸炎型          | 内視鏡検査により直腸S状結腸(Rs)の口側に正常粘膜を認めるもの |
| 右側あるいは区域性大腸炎型 | 病変の分布が右側結腸あるいは上記以外のもの            |

表3 重症度による分類

| 重 症*    |             | 中等症       | 軽 症**   |
|---------|-------------|-----------|---------|
| 1) 排便回数 | 6回以上        | 重症と軽症との中間 | 4回以下    |
| 2) 顕血便  | (+++)       |           | (+)~(-) |
| 3) 発熱   | 37.5℃以上     |           | (-)     |
| 4) 頻脈   | 90/分以上      |           | (-)     |
| 5) 貧血   | Hb 10g/dL以下 |           | (-)     |
| 6) 赤沈   | 30mm/h以上    |           | 正 常     |

\*重症とは1)および2)の他に全身症状である3)、4)いずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすもの。

\*\*軽症とは6項目すべてを満たすものとする。

以下すべてを満たすものは激症とする

1)重症基準を満たす。2)15回/日以上血性下痢が続いている。3)38℃以上の持続する高熱がある。4)10,000/mm<sup>3</sup>以上の白血球増多がある。5)強い腹痛がある。

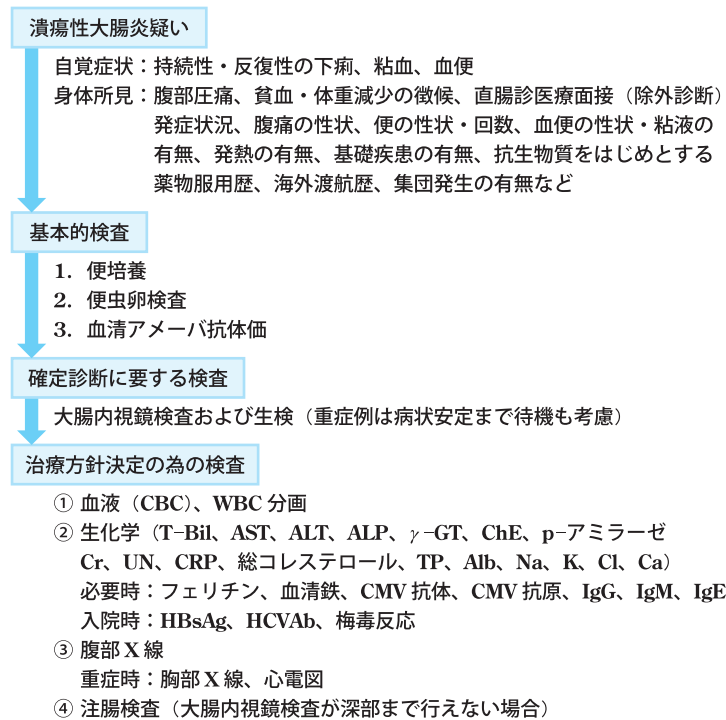


図 1 潰瘍性大腸炎 (UC) が疑われた患者の検査フローチャート

ある。前処置は、急性発症例、血便例では症状を悪化させる可能性があるため、ステロイドを混入した微温湯洗腸のみか無処置で行うことがある。前投薬は、腸管の炎症を伴いスパズムを起こしやすい活動期には鎮痙剤を投与した方が観察・挿入が容易となるが、重症例では巨大結腸症を誘発する可能性があり慎重な投与が必要である。また、疼痛を過大に訴えたり、精神的不安が極度に強い場合を除き、腸管壁が損傷を受けやすい活動期には、鎮痛剤や鎮静剤の投与は原則として避けるべきである。内視鏡の挿入は細径の内視鏡を用い、できるだけ速やかに送気を最小限にし無理な操作は行わない。他の炎症性腸疾患との鑑別のため、罹患範囲や腸病変の程度を判定し治療方針を決定するには、深部結腸まで挿入し、回盲部も観察することが基本的に望ましい。しかし、活動期には症状の悪化や中毒性巨大結腸症を誘発する恐れのあることに十分に留意して、決して無理な深部挿入を試みてはならない。実際に多くの場合 S 状結腸まで観察すれば罹患範囲や腸病変の程度を判定することが可能である。典型的には血管パターン消失、顆粒状粘膜、易出血性、潰瘍などの所見を連続性に認める。生検は炎症部、口側健常粘膜部より施行する。症例によっては直腸に炎症のない場合や、区域性、散在性に病変を認める場合もあるので、生検は炎症部のみではなく、必ず病変間の観察上健常部位からも採取する必要がある。さらにインジゴカルミンや必要時は拡大観察も併用し、微細病変の有無を確認すべきである。

除外すべき疾患は細菌性赤痢、アメーバ赤痢、サルモネラ腸炎、キャンピロバクテラ腸炎、大腸結核などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管ベーチェット病などがある。

## 病態把握および治療方針決定のために必要な検査 (図 1)

本症の病態把握および治療方針決定には大腸内視鏡以外で必要となるものは以下の検査である。

### A. 末梢血検査

白血球数は、劇症型や重症型の感染合併例において高値を示す。ヘモグロビンは、大腸よりの慢性出血により低下し、平均赤血球容積 (MCV) も低値を示す場合が多い。

### B. 赤 沈

重症例において、貧血・炎症の進行により亢進する。

### C. 臨床化学検査

TB、AST、ALT、 $\gamma$ -GT、p-アミラーゼなどの肝・膵機能検査や UN、Cr などの腎機能検査は、治療にあたっての投薬量の選択や腸管外合併症の有無の確認のために必要である。また、血清総蛋白濃度やアルブミン値、総コレステロール値は、栄養状態を把握するのに必要である。フェリチンや血清鉄の低下は慢性の鉄欠乏性貧血が診断でき、鉄剤の投与が考慮される。慢性の下痢による電解質異常の有無の確認も必要である。



## D. 血清検査

HBs 抗原検査、HCV 抗体検査、梅毒反応などの感染症検査は、内視鏡施行時に考慮すべきである。

## E. 免疫学的検査

血清 CRP 値は、感染合併例や重症例において有用である。中等症以上では治療において副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤を使用する場合があるので IgG、IgM を測定するほか、気管支喘息発作のような急性発症や急性増悪を示す場合には IgE の測定も必要である。また、すでにステロイド投与を受けている症例が重症化した場合などには、サイトメガロウイルス (CMV) 感染の合併があることが報告されており、肝機能障害や異型リンパ球の出現がある場合には、抗 CMV 抗体、CMV 抗原

などの測定や生検組織における封入体や CMV-DNA のチェックも必要になる。

## F. X線検査

重症例では、循環動態の変化を伴うので、胸部 X 線写真や心電図検査は必須である。また、腹部単純 X 線は重症例、特に劇症例では中毒性巨大結腸症や穿孔を来たしやすいので必須である。また、大腸内視鏡検査直後の腹部 X 線写真でハウストラや偽ポリボースの有無により罹患範囲の判定がある程度可能である。ちなみに仰臥位 X 線写真で横行結腸中央部径が 6 cm 以上の場合は中毒性巨大結腸症が考えられる。

平成 28 年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科）

| 寛解導入療法 |  |     |  |  |
|--------|--|-----|--|--|
|        | 軽 症  | 中等症 | 重 症  | 劇 症  |
| 左側大腸炎型 | 経口剤：5-ASA 製剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤<br><br>※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与<br>※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う<br>※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用 |     | ・プレドニゾン点滴静注<br><br>※状態に応じ以下の薬剤を併用<br>経口剤：5-ASA 製剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う<br>※状態により手術適応の検討  | ・緊急手術の適応を検討<br><br>※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。<br>・ステロイド大量静注療法<br>・タクロリムス経口<br>・シクロスポリン持続静注療法*<br>※上記で改善しなければ手術 |
| 直腸炎型   | 経口剤：5-ASA 製剤<br>坐 剤：5-ASA 坐剤、ステロイド坐剤<br>注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤   |     | ※安易なステロイド全身投与は避ける  |  |
| 難治例    | ステロイド依存例   |     | ステロイド抵抗例   |  |
|        | 免疫調節薬：アザチオプリン・6-MP*<br><br>※（上記で改善しない場合）：<br>血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射を考慮してもよい   |     | 中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注<br>・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射<br>重 症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注<br>・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法*<br>※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する<br>※改善がなければ手術を考慮 |  |
| 寛解維持療法 |  |     |  |  |
|        | 非難治例   |     | 難治例  |  |
|        | 5-ASA 製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）   |     | 5-ASA 製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）<br>免疫調節薬（アザチオプリン、6-MP*）、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**・ゴリムマブ皮下注射   |  |

\*：現在保険適応には含まれていない、\*\*：インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

5-ASA経口剤（ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠、リアルダ®錠）、5-ASA注腸剤（ペンタサ®注腸）、5-ASA坐薬（ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤）

ステロイド注腸剤（プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸）、ブデソニド注腸フォーム剤（レクタブル®注腸フォーム）、ステロイド坐剤（リンデロン®坐剤）

※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

図 2 潰瘍性大腸炎における緩解導入および維持療法

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

## 病期・病型・重症度別の治療指針(図 2、3、4)

本症ガイドラインの治療法にそって個々の症例に適切な治療法を選択する。

### 外来治療か入院治療かの判断

入院治療のタイミングには十分留意する必要がある。重症度で重症、劇症にあたる可能性のある症例においては、確定診断がついていなくとも入院治療に移行し専門医にコンサルテーションを行い、早急に診断・治療を行う必要がある。とくに劇症型は極めて予後不良であるので、内科・外科の協力のもと強力に治療し、短期間に手術の必要性を判断する必要がある。さらに初期治療に反応不良の場合、炎症反応の高い場合などは中等症も入院適応になる。

### フォローアップおよび退院後に必要な検査

肉眼的に血便が陰性化した場合には便ヒトヘモグロビン検査は、出血の有無を把握するために有用である。また年2回程度は末梢血、赤沈、TB、AST、ALT、 $\gamma$ -GT、p-アミラーゼ、UN、Cr、血清総蛋白濃度、アルブミン、総コレステロール、電解質、CRP のチェックは必要である。大腸内視鏡検査や生検は、治療効果の判定に極めて有用であるが施行間隔は症例による。しかし10年程度経過した左側および全結腸炎型においては発癌すなわち colitic cancer のリスクが上昇するので、年1回のサーベイランスコロノスコーピーが必要となる。

### 治療による副作用チェックのための検査

SASP は溶血、無顆粒球症、肝障害などが起こりうる

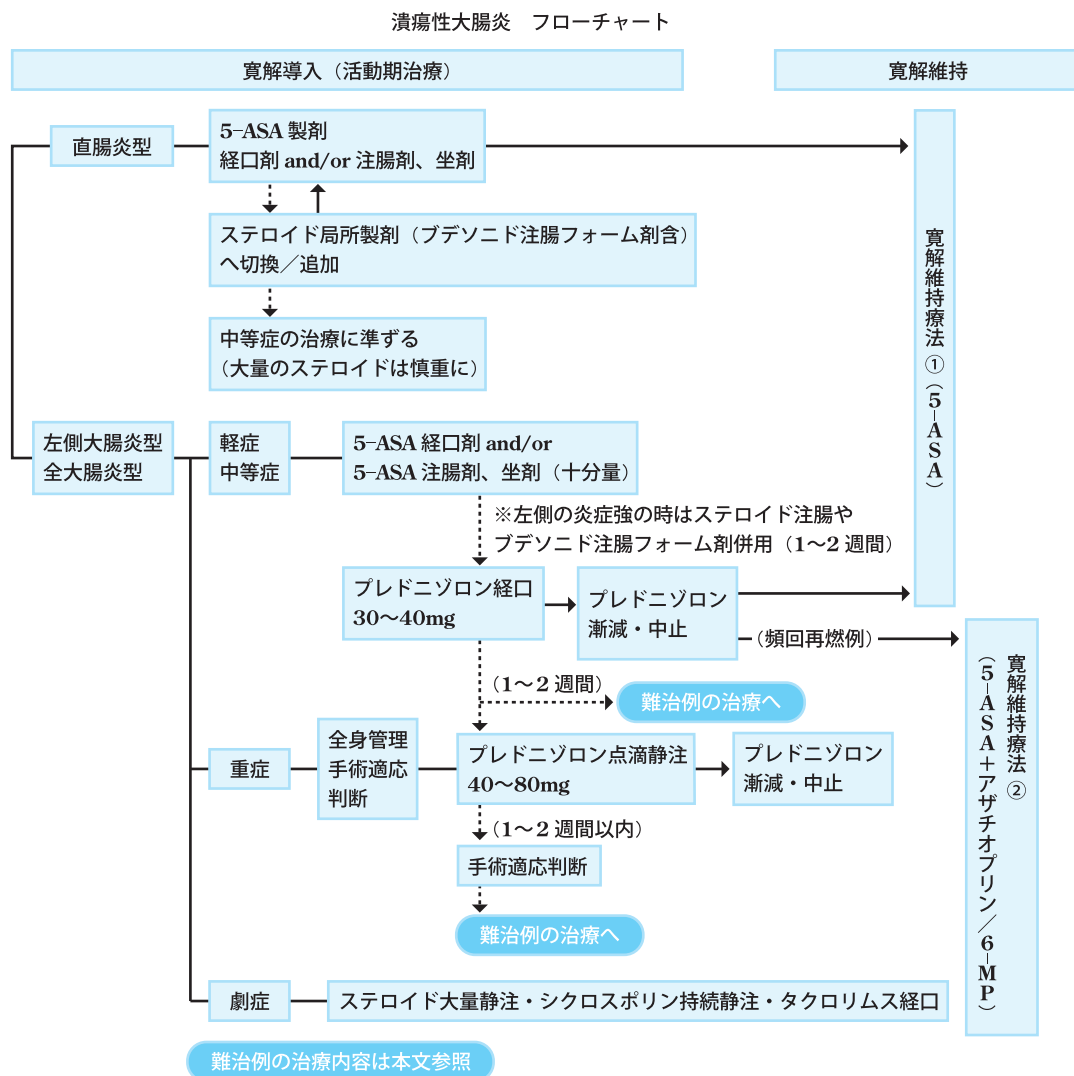


図3 軽症～中等症の活動期の全大腸炎・左側大腸炎における緩解導入療法

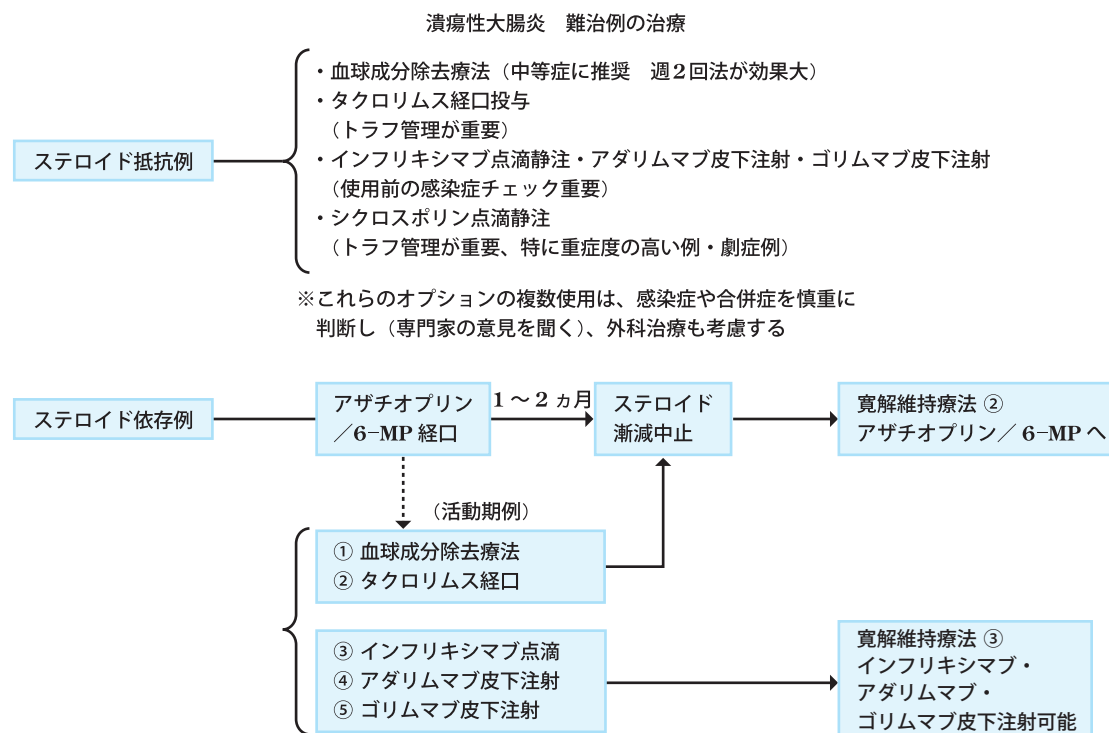


図4 重症の潰瘍性大腸炎に対する治療

ので上記の血液検査を定期的に行う必要がある。さらに男性においては無精子症も報告されている。

アザチオプリン、6-MP では、白血球減少、胃腸症状、脾炎、肝障害などが起こりうるので頻回な血液検査が必要である。

ステロイドによる副作用は様々あり、長期投与例においては骨粗鬆症チェックのための骨代謝マーカーの測定や骨密度測定も必要である。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

炎症性腸疾患に対しての大腸内視鏡検査の経験のない場合は、その時点で専門医にコンサルテーションすることが勧められる。また、重症・劇症が疑われる症例は診断確定せずとも早急に専門医にコンサルテーションする必要がある。

### 参考文献

- 1) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 平成30年度改訂版.
- 2) Parentera C, et al. The plain abdominal film accurately estimates extent of active ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1993; 17: 14.
- 3) Dubinsky MC, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000; 118: 705.
- 4) Lichtiger S, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994; 330: 1841.
- 5) Kiesslich R, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 880.

# クローン病

**要 旨** クローン病は下痢、腹痛などを主訴とする原因不明の炎症性腸疾患で、主に口腔から肛門までの全消化管に肉芽腫性炎症を生じる疾患である。10～20 歳時の若年で発症することが多く、我が国では 2013 年に約 4 万人となり増加が見られている。診断は感染などの他の炎症性腸疾患や痔出血などを除外し、臨床像、消化管内視鏡像、消化管造影像および病理組織結果により確定する。病期、病変範囲、重症度により 5-ASA 製剤、副腎皮質ステロイドを主体とする薬物療法と食事療法が選択されるが、寛解維持療法にアザチオプリン・6-MP といった免疫抑制剤が使用される。また、難治例ではインフリキシマブ、アダリムマブ投与が考慮される。穿孔、大量出血、腸管狭窄、瘻孔、内科的治療無効例等に対しては外科的治療が考慮される。

**キーワード** 炎症性腸疾患、全消化管、肉芽腫性炎症

## 疾患概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚症状などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

## 臨床所見と診断および検査法

腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。時に腸閉塞、腸瘻孔（内瘻、外瘻）、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。

## 病型分類

本症の病型は、縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位にのみ存在する場合は特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂陥局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。疾患パターンとして合併症のない炎症型、瘻孔形成を有する瘻孔形成型と狭窄性病変を有する狭窄型に分類する。

## 診断

臨床症状や、貧血や CRP 上昇などの血液検査から疑い、X 線造影検査や内視鏡検査（上部消化管内視鏡、小腸・大腸内視鏡）の所見で診断される。腹部 CT 検査や MRI 検査（MR エンテログラフィを含む）も有用である。特徴的な肛門病変や、内視鏡検査や腸管切除の際に得られた検体の病理所見（非乾酪性類上皮細胞肉芽腫など）も診断に有用である。画像所見としては、縦走潰瘍、敷石像、縦走する不正形潰瘍またはアフタ、時に、上部消化管の不正形潰瘍またはアフタなども診断に有用となる。鑑別すべき疾患として、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）潰瘍、感染性腸炎などがあげられる。

## 治療

現在、完治させる根本的な治療法は確立されていない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態をできるだけ維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科的治療を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。重症度（表 1、2）により適切な治療（図 1）を選択していくことが重要である。

### A. 内科的治療

#### 1. 寛解導入療法

栄養療法（経腸栄養療法または完全静脈栄養）または薬物療法を行う。栄養療法には経腸栄養と完全中心静脈栄養がある。栄養状態の改善だけでなく、腸管の安静と食事抗原による刺激を取り除くことで症状、消化管病変の沈静化が認められる。経腸栄養療法は、成分栄養剤や消化体栄養剤が用いられる。完全中心静脈栄養は高度な



表 1 重症度分類

|     | CDAI#   | 合併症         | 炎症<br>(CRP 値) | 治療反応       |
|-----|---------|-------------|---------------|------------|
| 軽 症 | 150～220 | なし          | わずかな上昇        |            |
| 中等症 | 220～450 | 明らかな腸閉塞などなし | 明らかな上昇        | 軽症治療に反応しない |
| 重 症 | 450 <   | 腸閉塞、膿瘍など    | 高度上昇          | 治療反応不良     |

治療に際し、重症度分類を上記の項目を参考に行う。

# : CDAI (Crohn's disease activity index)

表 2 CDAI

|   |   |          |
|---|---|----------|
| 1 | 過去 1 週間の水様または泥状便の回数   | ( ) × 2  |
| 2 | 過去 1 週間の腹痛 (下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し 7 日間を合計)<br>0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度  | ( ) × 5  |
| 3 | 過去 1 週間の主観的な一般状態 (下記スコアで一般状態を毎日評価し 7 日間を合計)<br>0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度   | ( ) × 7  |
| 4 | 患者が現在持っている下記項目の数<br>1) 関節炎 / 関節痛<br>2) 虹彩炎 / ブドウ膜炎<br>3) 結節性紅斑 / 壊疽性膿皮症 / アфта性口内炎<br>4) 裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍<br>5) その他の瘻孔<br>6) 過去 1 週間の 37.8 °C 以上の発熱 | ( ) × 20 |
| 5 | 下痢に対してロペミンまたはオピオートの服薬<br>0 = なし、1 = あり  | ( ) × 30 |
| 6 | 腹部腫痛<br>0 = なし、2 = 疑い、5 = 確実にあり   | ( ) × 10 |
| 7 | ヘマトクリット (Ht)<br>男 (47-Ht) 女 (42-Ht)   | ( ) × 6  |
| 8 | 体重 : 標準体重<br>100 × (1 - 体重 / 標準体重)  | ( ) × 1  |
|   | Total   |          |

狭窄がある場合や広範囲な小腸病変が存在する場合などに用いる。薬物療法としては軽症例では 5-ASA 製剤、また、中等症以上ではステロイド薬が用いられる。肛門病変に対して抗菌剤が用いられることもある。難治例では抗 TNF $\alpha$  受容体拮抗薬 (インフリキシマブ、アダリムマブ) が使用される。血球成分除去療法が行われることもある。

## 2. 寛解維持療法

在宅経腸栄養療法や 5-ASA 製剤、また、ステロイド依存例では免疫調節薬がよく使用される。寛解導入に抗 TNF $\alpha$  受容体拮抗薬 (インフリキシマブ、アダリムマブ) が使用された例では、計画的維持投与が行われる。

## 3. 痔瘻に対する治療

腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シートンドレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。

## B. 外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的

処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応：症状を伴う狭窄 (内視鏡的拡張術が有効な場合もある)、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

## 外来治療か入院治療かの判断

入院治療のタイミングには十分留意する必要がある。中等症以上にあたる可能性のある症例においては、確定診断がついていなくとも入院治療に移行し専門医にコンサルテーションを行う。穿孔、大量下血等で診断される症例もあり、外科医へのコンサルテーションが必要な場合もある。

| 活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| 軽症～中等症   | 中等症～重症  | 重症（病勢が重篤、高度な合併症を有する場合）   |  |
| <b>薬物療法</b><br>・ブデソニド<br>・5-ASA 製剤<br>ペンタサ <sup>®</sup> 顆粒／錠<br>サラゾピリン <sup>®</sup> 錠（大腸病変）<br><br><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b><br>許容性があれば栄養療法<br>経腸栄養剤としては<br>・成分栄養剤（エレンタール <sup>®</sup> ）<br>・消化態栄養剤（ツインライン <sup>®</sup> など）<br>を第一選択として用いる<br><br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤でもよい<br>※効果不十分の場合は<br>中等症～重症に準じる   | <b>薬物療法</b><br>・経口ステロイド（プレドエゾン）<br>・抗菌薬（メトロニダゾール*、<br>シプロフロキサシン*など）<br>※ステロイド減量・離脱が困難な場合：<br>アザチオプリン、6-MP*<br>※ステロイド・栄養療法の通常治療が無効／<br>不耐な場合：インフリキシマブ・アダリ<br>ムマブ・ウステキヌマブ<br><br><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b><br>・成分栄養剤（エレンタール <sup>®</sup> ）<br>・消化態栄養剤（ツインライン <sup>®</sup> など）<br>を第一選択として用いる<br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤でもよい<br><br><b>血球成分除去療法の併用</b><br>・顆粒球吸着療法（アダカラム <sup>®</sup> ）<br>※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に<br>起因する症状が残る症例に適応 | <b>外科治療の適応を検討した上で<br/>           以下の内科治療を行う</b><br><br><b>薬物療法</b><br>・ステロイド経口または静注<br>・インフリキシマブ・アダリムマ<br>ブ・ウステキヌマブ<br>（通常治療抵抗例）<br><br><b>栄養療法</b><br>・経腸栄養療法<br>・絶食の上、完全静脈栄養療法<br>（合併症や重症度が特に高い場合）<br>※合併症が改善すれば<br>経腸栄養療法へ<br>※通過障害や膿瘍がない場合は<br>インフリキシマブ・アダリムマ<br>ブ・ウステキヌマブを併用して<br>もよい |  |
| 寛解維持療法   | 肛門病変の治療   | 狭窄 / 瘻孔の治療   | 術後の再発予防  |
| <b>薬物療法</b><br>・5-ASA 製剤<br>ペンタサ <sup>®</sup> 顆粒／錠<br>サラゾピリン <sup>®</sup> 錠<br>（大腸病変）<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br>・インフリキシマブ・アダリ<br>ムマブ・ウステキヌマブ<br>（インフリキシマブ・アダリム<br>マブ・ウステキヌマブによ<br>り寛解導入例では選択可）<br><br><b>在宅経腸栄養療法</b><br>・エレンタール <sup>®</sup> 、ツインライ<br>ン <sup>®</sup> 等を第一選択として用いる<br>※受容性が低い場合には<br>半消化態栄養剤でもよい<br>※短腸症候群など、栄養管理<br>困難例では在宅中心静脈栄<br>養法を考慮する | <b>まず外科治療の適応を検討する</b><br>ドレナージやシートン法など<br><br><b>内科的治療を行う場合</b><br>・痔瘻・肛門周囲潰瘍<br>メトロニダゾール*、抗菌剤<br>・抗生物質<br>インフリキシマブ・アダリ<br>ムマブ<br>・裂肛、肛門潰瘍：<br>腸管病変に準じた内科的治療<br>・肛門狭窄：経肛門的拡張術   | <b>【狭窄】</b><br>・まず外科治療の適応を検討する<br><br>・内科的治療により炎症を沈静<br>化し、膿瘍が消失・縮小した<br>時点で、内視鏡的バルーン拡<br>張術<br><br><b>【瘻孔】</b><br>・まず外科治療の適応を検討する<br><br>・内科的治療（外瘻）としては<br>インフリキシマブ<br>アダリムマブ<br>アザチオプリン  | <b>寛解維持療法に準ずる薬物治療</b><br>・5-ASA 製剤<br>ペンタサ <sup>®</sup> 顆粒／錠<br>サラゾピリン <sup>®</sup> 錠（大腸病変）<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br><br><b>栄養療法</b><br>・経腸栄養療法<br>※薬物療法との併用も可 |

\*：現在保険適応には含まれていない

※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

図 1 平成 29 年度クローン病治療指針（内科）

## 参考文献

## 専門医にコンサルテーションするポイント

炎症性腸疾患に対しての内視鏡検査の経験のない場合は、その時点で専門医にコンサルテーションすることが勧められる。また、中等症以上が疑われる症例は診断確定せずとも早急に専門医にコンサルテーションする必要がある。

- 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針、厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）、平成 30 年度 改訂版。

# 大腸癌

**要旨** 本邦での大腸癌は、高齢化に伴い増加しており、2016年の死亡数は50,099人で、30年間で約2.5倍になっている。がん部位別死亡率で大腸は、女性で1位、男性で肺癌、胃癌に続いて3位である。予後は、進行度により左右され、相対5年生存率は、結腸、直腸でそれぞれStage 0-IIで97.4%、95.1%、Stage IIIで73.8%、69.4%であるが、Stage IVでは15.1%、17.2%と大きな差がある。

無症状者に対するスクリーニングは免疫学的便潜血検査2日法が行われており、便潜血検査が大腸癌の死亡率減少効果を示すエビデンスが多く存在する。1日でも陽性の場合は、全大腸内視鏡検査を行う。有症状者や高リスク群の患者は、初めから全大腸内視鏡検査を行うが、腫瘍性病変があれば、生検や摘除標本の病理学的検査で確定診断となる。治療後のサーベイランスでは、CEAやCA19-9などの腫瘍マーカー、大腸内視鏡検査、超音波検査やCT検査が定期的に行われる。また、進行再発大腸癌で化学療法が行われる場合、RAS遺伝子変異の状態やUGT1A1遺伝子多型が検査され、結果に基づいて治療法が選択される。リンチ症候群が疑われる大腸癌では、MSI (Microsatellite instability) を検査することにより、スクリーニングが行われる。

**キーワード** 便潜血検査、大腸内視鏡検査、腫瘍マーカー、サーベイランス、RAS遺伝子変異

## 大腸癌を疑うべき臨床症状

検診（健診）を契機に診断された大腸癌は、無症状期に診断されることになるが、早期癌ではもちろん、たとえ進行癌であっても初期の段階では無症状の場合がほとんどである。症状のないうちに診断・治療することが、大腸癌の予後を向上させるためには重要である。

医療機関へ受診する患者で大腸癌を疑うべき臨床症状で最も重要なものが血便であり、便の中に部分的に血液が混じる場合は左側結腸癌や直腸癌が考えられる。右側結腸癌では、暗赤色や黒色便となることもある。鮮血が便器に出る場合は、痔疾患のことが多いが直腸癌を鑑別する必要がある。少量の出血に気づかない場合は、鉄欠乏性貧血となり、易疲労感、動悸や息切れなど貧血症状

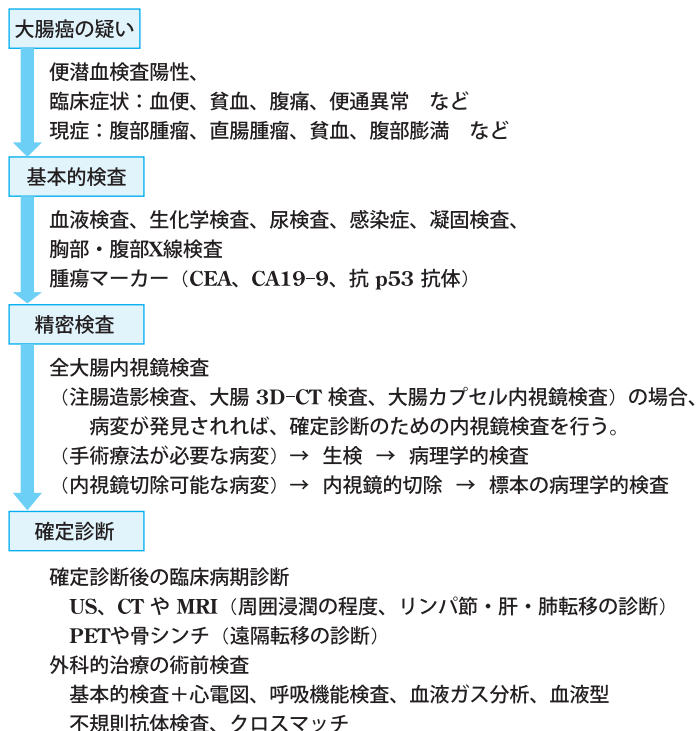


図 1 大腸癌が疑われた患者の検査フローチャート





の受診が推奨される。

一方、通常リスクの40歳以上の癌年齢かつ無症状者に対するスクリーニングは、免疫学的便潜血検査2日法を毎年施行し、1日でも陽性であれば、全大腸内視鏡検査が勧められる（図2）。便潜血検査を用いたスクリーニングは、大腸癌による死亡を減少させる効果がさまざまな前向き研究で確認されており、大腸癌による死亡の相対危険度は70%近く減少すると報告されている。これらのことから、本邦では便潜血検査は推奨 Grade A「死亡率減少効果を示す十分な証左があることから、対策型および任意型検診として強く推奨する」とされている。

便中ヒトヘモグロビン定性検査では、キット毎に病態識別値が検出感度として決まっており、採便容器の基準採便量と緩衝液量も異なるので、キットの正確な検出感度を確認する必要がある。これに対し自動分析装置では便中ヒトヘモグロビンは定量化され数値として結果が出されるため、病態識別値の設定は検査室毎に可能である。ROC 曲線からの解析では、病態識別値 100 ng/mL (20 µg/g 便) 前後で大腸癌に対する感度・特異度が高くなるとの結果が多い。しかし感度を高くすると要精検者が増加し精検率が低下、健常者が精密検査を受ける数が増加することなどあり、集団検診のためには、150 ng/mL と特異度を高くした病態識別値を設定するのがよいとされている。本邦における大腸癌に対する免疫学的便潜血検査2日法の感度は83.3%～96.5%、特異度は96.0%～97.1%と報告されているが、早期がんでの感度は約60%と低いため、逐年検診が奨められている。

全大腸内視鏡検査を施行して腫瘍性病変が発見されれば、組織生検を行い、病理学的に大腸癌を確定する。ただし、早期癌で内視鏡治療が可能と考えられる場合は、生検による瘢痕が内視鏡的治療を困難にする場合があるので、あえて生検を行わず内視鏡的治療を先行させ、標本の病理診断を行う。内視鏡治療が可能かの判断は、色素内視鏡検査、拡大内視鏡検査、特殊光による内視鏡検査、超音波内視鏡検査等で診断する。大腸癌治療ガイドラインでは、内視鏡的摘除後の病理学的検索で垂直断端陽性である場合は追加腸切除が推奨され、リンパ節転移の危険因子があればリンパ節廓清を伴う腸管切除を

考慮するとされている。リンパ節転移危険因子として①SM(粘膜下層)浸潤度 1,000 µm 以上、②脈管侵襲陽性、③低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌、④浸潤先進部の簇出 (budding) Grade2/3 (簇出5個以上) が挙げられている（表2）。

大腸癌の確定診断がなされれば、治療法決定のため、進行度分類 (Stage) の診断を行っていく。リンパ節転移、肝転移、肺転移やその他の遠隔転移を調べるためにCT、MRI、PET 検査などが行われる。また、手術治療の場合は術前検査として、基本的検査のほか心電図、呼吸機能検査、血液ガス分析や血液型、不規則抗体の検査、必要があれば自己血採血、輸血準備のためのクロスマッチも施行する。

## 入院治療か外来治療かの判断

大腸癌が粘膜内または粘膜下層軽度浸潤癌であれば、内視鏡的治療を行う。内視鏡的治療には、polypectomy(スネアワイヤーでポリープを絞扼し高周波電流で切除)、EMR (内視鏡的粘膜切除術：粘膜下層に生理食塩水等を注入し、膨隆させたのち、スネアワイヤーで絞扼切除)、ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術：粘膜下層にヒアルロン酸 Na 液等を注入し、膨隆させたのち、特殊なデバイスで周囲粘膜切開と粘膜下層の剥離を行い切除) などがある。後出血や大腸穿孔の危険性が高い場合は、入院治療となる。10 mm 未満の小さなポリープ状の病変は、十分な生活指導の上、外来で内視鏡的治療を行う施設もある。

粘膜下層高度浸潤癌や進行癌 (固有筋層に浸潤) では、リンパ節郭清と腸管切除を腹腔鏡補助下の手術または開腹手術を入院で行う。また、放射線治療や化学療法を入院で行うか外来で行うかは、患者の全身状態により判断される。

## 特徴的な検査

大腸癌の化学療法の進歩は著しく、特に分子標的薬と呼ばれる薬剤は、癌が個別化されたのち使用される。進

表2 内視鏡的摘除後の粘膜下層浸潤癌 (pT1 癌) の追加治療の適応基準

|  |
|--|
| ①垂直断端陽性の場合は追加腸切除術が望ましい。  |
| ②摘除標本の組織学的検索で以下の一因子でも認めれば、追加治療としてのリンパ節廓清を伴う腸管切除を考慮する。(転移の危険因子) |
| (1) SM(粘膜下層) 浸潤度 1,000 µm 以上                                   |
| (2) リンパ管侵襲または静脈侵襲陽性  |
| (3) 低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌  |
| (4) 浸潤先進部の簇出 (budding) Grade2/3                                |

垂直断端陽性：癌が粘膜下層断端に露出しているもの

簇出：癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣 (Grade1：0～4個、Grade2：5～9個、Grade3：10個以上)

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

表 3 代表的 *RAS* 遺伝子変異検査法

| 方法   | PCR を応用した検査                              |  |   | ダイレクト<br>シーケンス法 |
|--|--|--|---|-----------------|
|  | Scorpion-ARMS 法                          | F-PHFA 法                               | PCR-rSSO 法  |                 |
| 体外診断用医薬品   | TheraScreen K-RAS Mutation Detection Kit | OncoGuide K-RAS Mutation Detection Kit | MEBGEN RASKET Kit   | —               |
| <i>KRAS</i> 遺伝子<br>エクソン 2 変異                           | コドン 12,13                                | コドン 12,13                              | コドン 12,13   | 検出可能            |
| <i>KRAS</i> 遺伝子<br>エクソン 3,4 変異および<br><i>NRAS</i> 遺伝子変異 | 検出不可                                     | 検出不可                                   | <i>KRAS</i> コドン<br>59,61,117,146<br><i>NRAS</i> コドン<br>12,13,59,61, 117,146 | 検出可能            |
| 検出限界   | 1%                                       | 10%                                    | 1-5%  | 10-25%          |

ARMS (Amplification Refractory Mutation system)、  
F-PHFA (FRET-based Preferential Homoduplex Formation Assay)  
PCR-rSSO (PCR-reverse sequence specific oligonucleotide)

(文献 5 より改編)

行再発大腸癌の治療に使用される抗 EGFR 抗体であるセツキシマブやパニツムマブは、大腸癌組織の *RAS* 遺伝子が野生型 (正常) の場合にのみ適応がある。*RAS* 遺伝子には、*KRAS*、*NRAS* および *HRAS* のアイソフォームがあり、変異の頻度はそれぞれ約 35%、4%、0.3% であり、中でも *KRAS* エクソン 2 (コドン 12、13) の頻度が最も高い。*EGFR* のシグナルを抗体でブロックしても *RAS* 遺伝子に変異があると *RAS* タンパク質が活性化を起し下流へシグナルを伝達し細胞増殖に関わるため、*RAS* 遺伝子検査が重要となる (保険収載あり)。*RAS* 遺伝子の測定は、PCR を応用した検査として Scorpion-ARMS 法、F-PHFA 法や PCR-rSSO 法、またはダイレクトシーケンス法 (サンガー法) により行われるが、検出可能な遺伝子変異や検出限界を理解してお

くことが大切である (表 3)。

近年、*RAS* タンパク質シグナルの下流にある *BRAF* タンパク質の変異が注目されている。*BRAF* 遺伝子の変異は大腸癌の約 10% にみられ、中でも *BRAF* V600E (コドン 600 のバリンがグルタミン酸に変異) 遺伝子変異が多く、予後不良であるが、FOLFOXIRI (5-FU, ロイコボリン、オキザリプラチン、イリノテカン) + ベバシズマブ療法の効果が高いことが示された。検査としては、配列特異的プローブを用いた PCR 法やダイレクトシーケンス法が推奨されている。また、*BRAF* V600E 遺伝子変異例は癌の進行が速いため、欧米では切除不能進行再発大腸癌において、*KRAS* 遺伝子が野生型の時は速やかに検査を施行すべきとされている (H30 年 8 月保険収載)。

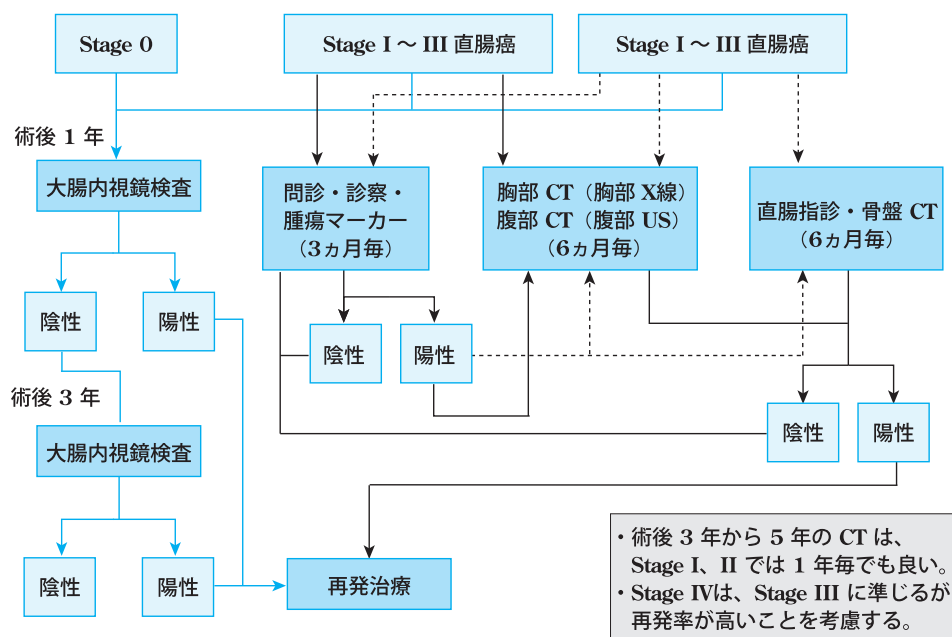


図 3 大腸癌治療後における経過観察のフローチャート

家族性大腸腺腫症（FAP）の遺伝子診断は、APC 遺伝子の生殖細胞系列の変異を検出する（保険収載されていない）。臨床的に FAP と診断されても 20～30%は、APC 遺伝子変異が発見されない場合があり、その場合は MUTYH 関連ポリポーシスを疑い、MUTYH 遺伝子変異を検査する（保険収載されていない）。

リンチ（Lynch）症候群が疑われる患者（表 4 または表 5 の基準をみたとす）では、腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性（MSI）検査（保険収載あり）あるいは原因遺伝子産物に対する免疫組織学的検査（保険収載されていない）を行い、MSI-H（高頻度マイクロサテライト不安定性）または免疫染色で異常を確認する。一方、散発性大腸癌の中で MSH-H を呈するものや免疫染色で MLH1 消失のある例があり、これらの症例では BRAF V600E 遺伝子変異をみることが多い。リンチ症候群では、BRAF V600E 遺伝子変異をみることがほとんどないので鑑別に有効である。確定診断としては、ミスマッチ修復遺伝子（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 遺伝子）の生殖細胞系列における病的変異を同定する（保険収載されていない）。なお、遺伝性大腸癌における遺伝子検査では、検査前後の遺伝子カウンセリングが必要になる。

UDP グルクロン酸転移酵素（UGT : Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase）の分子種の 1 つである UGT1A1 は、イリノテカンの代謝酵素であり、UGT1A1\*28 と \*6 の遺伝子多型では UGT1A1 の活性低下によりイリノテカンの重篤な副作用の発現率が高くなることが報告されている。そのため、イリノテカンを含む化学療法前には、UGT1A1 遺伝子多型を検査しておくことが必要である

（保険収載あり）。

## 治療後のサーベイランス

内視鏡で粘膜内癌を摘除した群では 1 年後に治療の対象になる IL（index lesion: 10mm 以上の腺腫、高度異型腺腫、癌）の発生率は 6.8% であり、これらに対し 2 回目の内視鏡的治療を行うことで、その後 3 年間に発生する粘膜内癌と浸潤癌の発生頻度は、0.4%、0.05% と低下する。このようなことから Stage 0 大腸癌では、内視鏡的摘除後 1 年後と 3 年後に全大腸内視鏡検査が推奨されている（図 3）。

大腸癌が根治的に切除された後は、再発や二次癌の診断のためのサーベイランスを行う。腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）の測定は、術後 3 年までは 3 カ月毎、3 年～5 年までは 6 カ月毎に行う。胸部および腹部 CT は、術後 3 年までは 6 カ月毎、3 年～5 年までは Stage I～II で 1 年毎、Stage III で 6 カ月毎を行う。また、吻合部再発をチェックするため大腸内視鏡検査を 1 年目と 3 年目に行い、特に直腸癌の場合は、3 年まで 6 カ月毎に直腸指診を行う（図 3）。

## 治療による副作用チェックのための検査

内視鏡的治療後の合併症として、後出血、大腸穿孔・穿通がある。後出血では、出血の程度を確認するために血液検査で貧血のチェックを行う。顕血便または Hb が 2.0 g/dL 以上の低下を後出血と定義する場合もある。大

表 4 アムステルダム基準 II（1999）

|   |
|---|
| 少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC（リンチ症候群）関連癌（大腸癌、子宮内膜癌、腎盂・尿管癌、小腸癌）に罹患しており、以下のすべてを満たしている。 |
| 1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。   |
| 2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。   |
| 3. 少なくとも 1 人の癌は 50 歳未満で診断されている。   |
| 4. 腫瘍は、病理学的に癌であることが確認されている。   |
| 5. FAP が除外されている。  |

表 5 改訂ベセスダガイドライン（2004）

|  |
|--|
| 以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。                        |
| 1. 50 歳未満で診断された大腸癌。  |
| 2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍 * がある。             |
| 3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見 ** を有する大腸癌。                      |
| 4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち 1 つは 50 歳未満で診断された大腸癌。 |
| 5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。 |

\* リンチ症候群関連腫瘍：大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膀胱癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\* MSI-H の組織学的所見：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

腸穿孔・穿通では、汎発性腹膜炎や局所の腹膜炎を呈することがあり、白血球数、白血球分画、CRPなどの炎症性マーカーがその重症度診断に用いられる。

手術的治療後の合併症は後出血、創感染、縫合不全、肺合併症、腸炎等さまざまであり、血液生化学検査、細菌学的検査、血液ガス分析、糞便検査等その状況に応じて行われる。

大腸癌の化学療法では、副作用を継続的にチェックする。重要な副作用は、骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害であり、化学療法適応の原則として好中球 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 、血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 、TB $< 2.0\text{ mg/dL}$ 、AST・ALT $< 100\text{ U/L}$ 、Cr $\leq$ 施設基準値上限が用いられている。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

大腸癌が疑われた時点で、全大腸内視鏡検査が必要となるので消化器内視鏡専門医にコンサルテーションを行う。診断が得られたら、内視鏡的治療、手術療法、化学療法、放射線治療など、進行度に応じて専門性のある集学的治療が必要となる。

### 保険診療上の注意

大腸癌疑い症例に対しての腫瘍マーカー測定は、「悪性腫瘍の診断の確定又は転帰の決定までの間に1回を限度として算定する。」という規定がある。また、2項目以上行った場合は所定点数にかかわらず項目数で決められた点数になる。悪性腫瘍の診断が確定し、計画的な治療管理を開始した場合、当該治療管理中に行った腫瘍マーカーの検査の費用は、1ヵ月に1回の悪性腫瘍特異

物質治療管理料に含まれ、検査項目毎の算定はできないので、注意が必要である。先にも述べたが、遺伝子検査には保険適応のないものも多いため、その都度確認すべきである。

大腸カプセル内視鏡検査は、2014年1月から保険収載されたが、適応は、大腸疾患が疑われているが、大腸内視鏡検査が困難である患者に限られる。

### 参考文献

- 1) 大腸癌研究会編．大腸癌治療ガイドライン医師用 2016年版．金原出版 2014.
- 2) 大腸癌研究会編．遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版．金原出版 2016.
- 3) 日本消化器病学会編．大腸ポリープ診療ガイドライン 2014．南江堂 2014.
- 4) 加藤博之，坂本輝彦，山田理恵子，他：累積発生率から見た大腸腫瘍性病変内視鏡的摘除後のサーベイランス．消化器科 2006; 43: 285-91.
- 5) 日本臨床腫瘍学会編．大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第3版．篠原出版 2016.

### 略 語

CEA : carcinoembryonic antigen (癌胎児性抗原)  
EMR: endoscopic mucosal resection  
ESD: endoscopic submucosal dissection  
MSI: microsatellite instability  
HNPCC: hereditary non-polyposis colon cancer  
FAP: familial adenomatous polyposis  
UGT : Uridine diphosphate glucuronosyltransferase



# 急性肝炎

**要 旨** 急性肝炎とは、感冒様症状から始まり全身倦怠感、黄疸、さらに進行した症例では意識障害などを来す疾患である。その原因は様々で、ウイルス性肝炎の診断には、肝炎ウイルスマーカーの測定が重要である。ウイルス性急性肝炎では大部分が一過性の経過で改善するが、C型肝炎やB型肝炎では遷延化や慢性化する症例も存在する。薬物性肝障害の診断には薬剤内服歴の聴取と他の疾患の除外がポイントとなる。これら急性肝炎では原因をいかに早急に診断し、病状の進展を早期に判断し対処することが重要である。

**キーワード** ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、劇症肝炎

## 疑うべき臨床症状

急性肝炎の初期症状は咽頭痛、倦怠感や感冒様症状を呈し、医療機関へ受診しても感冒として対応される場合が多い。進行すると著明な倦怠感、腹痛、黄疸などが認められるようになり、褐色尿も見られることもある。通常、発熱は認められないがA型肝炎ウイルス(HAV)やE型肝炎ウイルス(HEV)による急性肝炎の場合は38℃以上の発熱を有することがある。また、急性肝炎の一部は急激で高度の肝障害により、羽ばたき振戦、意識障害などの肝性脳症を呈する劇症肝炎(昏睡型肝不全)に至ることがあり注意を要する。胆管結石を伴う胆管炎などは黄疸、発熱、腹痛なども認められるため鑑別が重要である。さらに循環不全、甲状腺疾患、血液疾患による肝障害との鑑別も必要となる(図1)。これらはそれぞれの疾患に特徴的な症状、画像、検査所見があり理

解しておく必要がある。急性肝炎に関しては病歴聴取が非常に重要であり、渡航歴、輸血歴、飲酒歴、家族歴、6ヵ月以内の生肉・生貝の摂取歴、性交歴、手術歴、内服歴を聴取する。

## 確定診断に要する検査

急性肝炎を疑う症状、所見があった場合は、まず肝障害が循環障害や血液疾患が原因でないかの除外が必要である(図1)。これらが原因である場合はトランスアミナーゼの上昇に比しLDが異常高値を示すことが多い。我々の検討では循環障害による肝障害の場合はLD/ASTで0.791をカットオフ値とすることで感度100%、特異度93.2%とウイルス性肝炎との鑑別に非常に有用である(図2、肝臓学会総会2017、山本恭史ら)。鑑別診断のために、心エコーなどでの心疾患の有無を確認

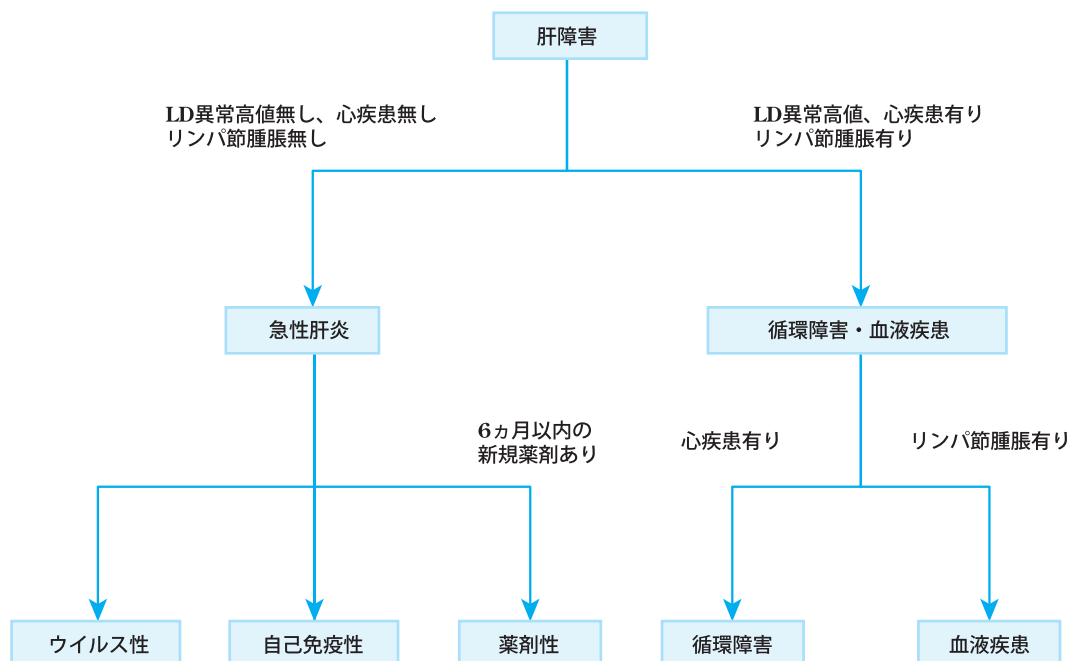


図1 肝障害の鑑別診断

|        |       |
|--------|-------|
| カットオフ値 | 0.791 |
| 感度     | 1.0   |
| 特異度    | 0.932 |

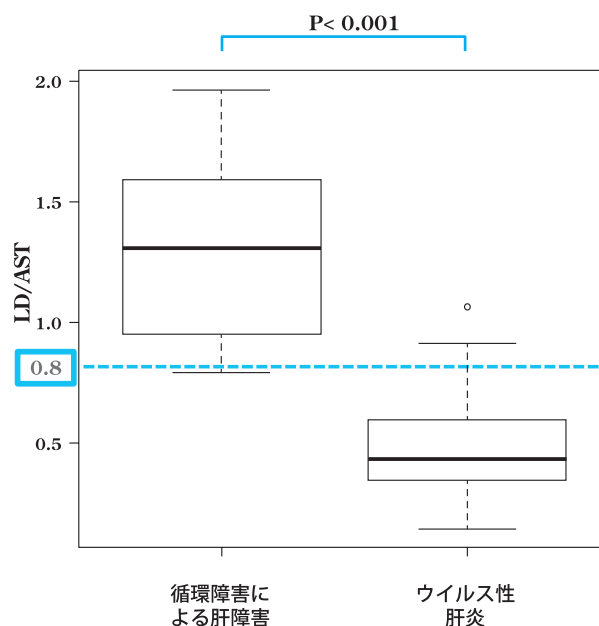


図2 循環不全による急性肝不全の血液生化学的所見の特徴(肝臓学会総会 2017、山本恭史ら)

する必要があり、血液疾患も LD が異常高値である場合が多く、この場合は全身 CT を速やかに撮影、確認しリンパ節腫脹が無いかの確認が必要である。特に、肝障害が出現している血液疾患は非常に予後が悪く、速やかに診断し治療に移行する必要がある。これらが除外された場合、急性肝炎の可能性が高くなる。

### 急性肝炎の基本的検査

急性肝炎の原因として大きくウイルス性、自己免疫性、薬剤性肝障害が挙げられる。これらの鑑別のための検査のみではなく、肝予備能などの病状を把握するための検査も必要となる。手稲溪仁会病院での急性肝炎の際の基本検査を示す(表1)。肝障害度を示す AST、ALT の他、ビリルビンや肝合成能などを反映したアルブミン、コリンエステラーゼ、PT 活性値での評価が必要である。急性期での CT 画像の所見により、背景に慢性肝疾患があった場合には肝再生能が低下している場合が多く、その際には通常よりも早めに治療に踏み切る必要があ

る。また、肝不全まで進行した症例では肝移植なども考慮した上 PT-INR、ビリルビン、クレアチニンの値から算出する MELD スコアなどで評価する必要がある(MELD score = (0.957 \* ln (Serum Cr) + 0.378 \* ln (Serum Bilirubin) + 1.120 \* ln (INR) + 0.643) \* 10 透析治療で、Cre = 4.0 として計算)。

### 急性ウイルス性肝炎の確定診断に必要な検査

基本的に急性肝炎は診断が早急にされる必要があり、急性肝炎が疑われた場合にはウイルス検査もされているべきである。肝炎ウイルスである A 型、B 型 (HBV)、C 型 (HCV)、D 型 (HDV)、E 型肝炎ウイルスと非肝炎ウイルスのサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、EB ウイルスなどが原因となりうる。発症時期によってはウインドウピリオドの関係で抗体が陰性となることもあり、場合によっては各ウイルスの RNA や DNA の検査も要する。

表1 当院での急性肝炎基本検査(下線項目は必須)

|          |  |
|----------|--|
| 血算凝固     | <u>WBC</u> 、 <u>RBC</u> 、 <u>Hb</u> 、 <u>Ht</u> 、 <u>MCV</u> 、 <u>MCH</u> 、 <u>MCHC</u> 、 <u>Plt</u> 、ヘパプラスチンテスト、アンチトロンビン3活性値、Dダイマー、 <u>PT活性値</u> 、 <u>PT(INR)</u> 、 <u>APTT</u> 、フィブリノーゲン、 <u>FDP</u>   |
| 感染マーカー   | <u>HA-IgM</u> 、 <u>HBs抗原</u> 、HBs抗体、HBc抗体、 <u>HBc-IgM</u> 、 <u>HBV DNA</u> 、 <u>HCV抗体</u> 、 <u>HCV RNA</u> 、 <u>IgA-HEV</u> 、 <u>CMV抗原</u> (C7-HRP)、 <u>CMV-IgG</u> 、 <u>CMV-IgM</u> 、EBV抗VCA-IgG、EBV抗VCA-IgM、EBV抗EBNA、 <u>HSV-IgG</u> 、 <u>HSV-IgM</u> 、カンジダ抗原、β-Dグルカン、梅毒TP抗体、HIV抗体、アスペルギルス抗原   |
| 生化       | <u>TP</u> 、 <u>Alb</u> 、 <u>AST</u> 、 <u>ALT</u> 、 <u>LD</u> 、 <u>ALP</u> 、 <u>γ-GT</u> 、 <u>LAP</u> 、 <u>ChE</u> 、 <u>T-Bil</u> 、 <u>D-Bil</u> 、 <u>UN</u> 、 <u>Cr</u> 、 <u>eGFR</u> 、 <u>UA</u> 、 <u>アミラーゼ</u> 、 <u>CPK</u> 、 <u>総コレステロール</u> 、 <u>TG</u> 、 <u>Na</u> 、 <u>K</u> 、 <u>Cl</u> 、 <u>Ca</u> 、 <u>FBS</u> 、 <u>IP</u> 、 <u>Mg</u> 、 <u>Fe</u> 、 <u>Zn</u> 、 <u>TSH</u> 、 <u>FT4</u> 、 <u>IgG</u> 、 <u>IgA</u> 、 <u>IgM</u> 、 <u>AFP</u> 、 <u>PIVKA-2</u> 、 <u>CRP</u> 、 <u>プロカルシトニン</u> 、 <u>プレセプシン</u> 、 <u>アンモニア</u> 、 <u>アミノ酸分析</u> 、 <u>フェリチン</u> 、 <u>HGF</u> 、 <u>ANA</u> 、 <u>AMA</u> 、 <u>AMA-M2</u> |
| 定期感染マーカー | <u>CMV抗原</u> (C7-HRP)、カンジダ抗原、β-Dグルカンアスペルギルス抗原  |

表 2 肝酵素による薬物性肝障害の病型分類

|       |  |
|-------|--|
| 肝細胞障害 | $ALT > 2N + ALP \leq N$ または $ALT \text{ 比 } / ALP \text{ 比 } \geq 5$ |
| 胆汁うっ滞 | $ALT \leq N + ALP > 2N$ または $ALT \text{ 比 } / ALP \text{ 比 } \leq 2$ |
| 混合    | $ALT > 2N + ALP > N$ かつ $2 < ALT \text{ 比 } / ALP \text{ 比 } < 5$    |

N：正常上限、ALT 比 = ALT 値 / N、ALP 比 = ALP 値 / N

表 3 DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

|                             | 肝細胞障害型                 |        | 胆汁うっ滞または混合型          |        | スコア  |
|-----------------------------|------------------------|--------|----------------------|--------|------|
| 1. 発症までの期間 <sup>1)</sup>    | 初回投与                   | 再投与    | 初回投与                 | 再投与    |      |
| a. 投与中の発症の場合                |                        |        |                      |        |      |
| 投与開始からの日数                   | 5～90 日                 | 1～15 日 | 5～90 日               | 1～90 日 | + 2  |
|                             | < 5 日、> 90 日           | > 15 日 | < 5 日、> 90 日         | > 90 日 | + 1  |
| b. 投与中止後の発症の場合              |                        |        |                      |        |      |
| 投与中止後の日数                    | 15 日以内                 | 15 日以内 | 30 日以内               | 30 日以内 | + 1  |
|                             | > 15 日                 | > 15 日 | > 30 日               | > 30 日 | 0    |
| 2. 経過                       | ALT のピーク値と正常上限との差      |        | ALP のピーク値と正常上限との差    |        |      |
| 投与中止後のデータ                   | 8 日以内に 50% 以上の減少       |        | (該当なし)               |        | + 3  |
|                             | 30 日以内に 50% 以上の減少      |        | 180 日以内に 50% 以上の減少   |        | + 2  |
|                             | (該当なし)                 |        | 180 日以内に 50% 未満の減少   |        | + 1  |
|                             | 不明または 30 日以内に 50%未満の減少 |        | 不変、上昇、不明             |        | 0    |
|                             | 30 日後も 50% 未満の減少が再上昇   |        | (該当なし)               |        | − 2  |
| 投与続行および不明                   |                        |        |                      |        | 0    |
| 3. 危険因子                     | 肝細胞障害型                 |        | 胆汁うっ滞または混合型          |        |      |
|                             | 飲酒あり                   |        | 飲酒または妊娠あり            |        | + 1  |
|                             | 飲酒なし                   |        | 飲酒、妊娠なし              |        | 0    |
| 4. 薬物以外の原因の有無 <sup>2)</sup> | カテゴリー1、2 がすべて除外        |        |                      |        | + 2  |
|                             | カテゴリー1 で 6 項目すべて除外     |        |                      |        | + 1  |
|                             | カテゴリー1 で 4 つか 5 つが除外   |        |                      |        | 0    |
|                             | カテゴリー1 の除外が 3 つ以下      |        |                      |        | − 2  |
|                             | 薬物以外の原因が濃厚             |        |                      |        | − 3  |
| 5. 過去の肝障害の報告                |                        |        |                      |        |      |
| 過去の報告あり、もしくは添付文書に記載あり       |                        |        |                      |        | + 1  |
| なし                          |                        |        |                      |        | 0    |
| 6. 好酸球増多 (6% 以上)            |                        |        |                      |        |      |
| あり                          |                        |        |                      |        | + 1  |
| なし                          |                        |        |                      |        | 0    |
| 7. DLST                     |                        |        |                      |        |      |
| 陽性                          |                        |        |                      |        | + 2  |
| 擬陽性                         |                        |        |                      |        | + 1  |
| 陰性および未施行                    |                        |        |                      |        | 0    |
| 8. 偶然的再投与が行われたときの反応         | 肝細胞障害型                 |        | 胆汁うっ滞または混合型          |        |      |
| 単独再投与                       | ALT 倍増                 |        | ALP (T-Bil) 倍増       |        | + 3  |
| 初回肝障害時の併用薬と共に再投与            | ALT 倍増                 |        | ALP (T-Bil) 倍増       |        | + 1  |
| 初回肝障害時と同じ条件で再投与             | ALT 増加するも正常域           |        | ALP (T-Bil) 増加するも正常域 |        | − 2  |
| 偶然的再投与なし、または判断不能            |                        |        |                      |        | 0    |
|                             |                        |        |                      |        | 総スコア |

1) 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、a または b どちらかのスコアを使用する。

2) カテゴリー1：HAV、HBV、HCV、胆道疾患 (US)、アルコール、ショック肝、カテゴリー2：CMV、EBV。ウイルスは IgM HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EB VCA 抗体で判断する。判定基準：総スコア 2 点以下：可能性が低い 3、4 点：可能性あり 5 点以上：可能性が高い

## 自己免疫性肝炎の診断に必要とされる検査

自己免疫性肝炎は抗核抗体や抗平滑筋抗体あるいはIgGなどで診断する。しかしながらこれらが陰性例のことも多く、可能な限り肝生検を施行することが望ましい。

## 薬剤性肝障害の確定診断に必要な検査

薬剤性肝障害の診断には、薬物投与と肝障害の出現と消退の時間的關係、他の原因の除外診断の2つが重要である。薬剤性肝障害の原因として抗生剤14.3%、健康食品10%、解熱・鎮痛・抗炎症薬9.9%、漢方薬7.1%とされており<sup>1)</sup>、これら原因薬剤の頻度の高い薬剤が投与されていないか聴取する必要がある。肝障害のタイプは肝細胞障害型、胆汁うっ滞型および両者の混合型の3つに分類される<sup>2)</sup> (表2)。この分類に基づき、日本消化器関連学会週間(JDDW-Japan)2004のワークショップでの診断基準を用い診断する<sup>2)</sup>。詳細は、表3を参考にされたい。

## 入院治療か外来治療かの判断

急性肝炎で症状が強い場合や、今後、急性肝不全への進行が考えられる場合には入院加療を要する。具体的には強い搔痒感、倦怠感、腹水貯留による腹部膨満、全身浮腫、食思不振などの症状を有するものは入院の上、対症療法が必要である。また、AST、ALTが上昇傾向にあり、PT活性値が60%未満で肝性脳症の出現の確認を要する患者は入院にて経過をみて、必要な際には治療介入をすることが重要となる。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

急性肝炎は、急性肝不全へ進展する一部の例を除き一般的に予後良好である。したがって急性期を脱した例では外来での経過観察となる。外来では、肝機能が正

常化することを確認し通院を終了とする。ただし、B型急性肝炎に関しては慢性化したB型肝炎以外でも、HBs抗原の消失とHBs抗体の出現、HBV DNAの消失を確認する必要がある。また、C型肝炎では、約50～90%の症例が慢性化し、慢性肝炎が確定した段階で治療を開始する。また、薬剤性肝障害を起こした薬剤、またはその可能性が否定できない薬剤は可能な限り使用しないように配慮し、患者に十分に説明することも重要である。

## 治療による副作用チェックのための検査

急性肝不全の患者は急性肝不全に陥った段階で易感染性であり、真菌、細菌や原因ウイルス以外のウイルスに感染している可能性がある。さらに急性肝不全に対するステロイドパルス療法を行うことによりさらに易感染性が増すため、経過中これらの感染には細心の注意が必要である。当院では経過中に表1の定期感染マーカーの検査を週1～2回のチェックをするようにしている。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

PT活性値が60%以下となった場合には急性肝不全への進行を念頭に置き、専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。特に、肝性脳症の出現や肝予備能の大幅な低下がある場合は、人工肝補助療法を用いた集学治療を要し、さらに肝移植の適応も念頭におき速やかに専門の高度医療機関に紹介する。

## 参考文献

- 1) Takikawa H. Recent status of drug-induced liver injury. Hepatol Res 2009; 39: 1-6.
- 2) 滝川 一 恩森, 高森 頼雪. DDW-J 2004 ワークショップ 薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005; 46: 85-90.



# 慢性肝炎・肝硬変

**要旨** 肝臓は沈黙の臓器と言われるように予備能力が高く、病状が相当進展するまでは自覚症状が出ないことが多い。したがって、肝臓病患者の診療に当たっては、症状や臨床所見だけではなく、臨床検査によるスクリーニングや定期的なフォローアップをすることが極めて重要である。肝硬変では、1) 食道静脈瘤などの門脈圧亢進症、2) 肝性脳症などの肝不全、3) そして肝癌などの合併症の有無に対する定期的検査が必要である。特にC型やB型などの肝炎ウイルスによる肝硬変では、高率に発癌が見られるため、腫瘍マーカーや画像診断による定期的なチェックにより、肝癌を早期に診断し、適切な処置を施すことが重要である。

**キーワード** 肝機能検査、肝癌、肝性脳症

## 疑うべき臨床症状

慢性肝炎：特に症状を認めないことが多い。肝炎の増悪時には食欲不振や全身倦怠感を伴う。

肝硬変：代償期では臨床症状に乏しい。微熱、全身倦怠感を認めることがある。手掌紅斑、くも状血管拡張、女性化乳房を認めることがある。非代償期には、腹水、黄疸、下腿浮腫、肝性脳症、ばち状指などを認める。

## 確定診断に要する検査

医療面接では輸血歴、手術歴、飲酒歴、薬物服用歴、海外旅行歴、性行動、かきなど生貝の摂取、家族の肝疾患などの情報を得ておく。上記の疑うべき臨床症状がある時や肝疾患の鑑別が必要な時は、まず一次スクリーニングを行う。その後、重症度評価による入院適応の有無の判断と確定診断に要する検査を行い、慢性の状態であ

ればフォローアップのための検査を行う（図1）。

### A. 肝機能障害の一次スクリーニング

表1に肝障害の一次スクリーニングを示す。肝細胞障害、胆汁うっ滞、肝予備能、炎症反応、画像診断の5項目をカバーするように検査を行う。AST、ALTの異常を認めた場合の鑑別診断上のポイントを表2に示す。肝障害を認めた場合、C型肝炎やB型肝炎のキャリアの積極的な拾い上げのために、これまでこれらのウイルス検査を受けていない患者の場合は、HBs抗原とHCV抗体などによる両ウイルスのチェックを行うことが重要である。

### B. 入院適応の判断

肝障害が検査で確認された場合には、肝予備能などを

表1 肝障害の一次スクリーニング

|             |                           |
|-------------|---------------------------|
| 肝細胞の変性壊死    | AST、ALT                   |
| 胆汁うっ滞       | T-Bil、ALP、 $\gamma$ -GT   |
| 肝合成能        | アルブミン、PT、<br>コリンエステラーゼ    |
| 炎症反応        | $\gamma$ -グロブリン（蛋白分画）、IgG |
| 閉塞性黄疸・占拠性病変 | 腹部超音波検査、CTスキャン            |

表2 AST、ALT 異常時の鑑別診断上のポイント

|   |
|---|
| <p>➤ 500 U/L 以上</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性肝炎（ALT&gt;AST、初期はAST優位）</li> <li>劇症肝炎</li> <li>ショック肝（LDHも著明に上昇）</li> </ul>   |
| <p>➤ 100~500 U/L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性活動性肝炎（ALT&gt;AST）</li> <li>薬剤性肝障害（ALT&lt;AST、胆道系酵素の上昇）</li> <li>アルコール性肝炎（ALT&lt;AST、<math>\gamma</math>-GTの上昇）</li> <li>胆汁うっ滞（胆道系酵素優位の上昇）</li> <li>溶血・心筋梗塞（ALT&lt;AST）</li> </ul> |
| <p>➤ 100 U/L 以下</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性肝炎（ALT&gt;AST）</li> <li>脂肪肝（脂質異常、糖代謝異常を伴うことが多い）</li> <li>肝硬変（ALT&lt;AST、Albの低下、血小板数の低下）</li> <li>うっ血肝（ALT&lt;AST）</li> </ul>   |

### 慢性肝炎または肝硬変疑い

臨床症状：全身倦怠感、易疲労感、消化器症状、黄疸、脳症、  
腹水、浮腫、吐血、掻痒感  
身体所見：手掌紅斑、くも状血管腫、女性化乳房、肝腫大、  
眼球結膜黄染、腹水など  
医療面接：輸血歴、手術歴、飲酒歴、薬剤服用歴、海外渡航  
歴、性行動、生貝の摂取、家族歴（肝疾患）

### 基本的検査（表1参照）

- ① 血液（CBC）
- ② 生化学：AST、ALT、T-Bil、ALP、 $\gamma$ -GT、PT、ChE、Alb
- ③ 炎症： $\gamma$ グロブリン

### 確定診断に要する検査（表2参照）

### フォローアップのための検査（表5参照）

図1 慢性肝炎または肝硬変が疑われた場合の検査のフローチャート

参考に入院適応を判断する(表3)。肝性脳症、顕性黄疸、出血時間の延長など予備能の大幅な低下がある場合は、入院で加療する。生命に関わる食道静脈瘤からの出血や肝細胞癌の有無により判定する。

### C. 病因の鑑別

表4に鑑別すべき疾患と診断上ポイントとなる検査項目を示す。

#### 1. ウイルス性肝炎

肝機能障害で入院した患者では、HBs 抗原、HCV 抗体を測定し、HBV、HCV の感染の有無をルーチンで検査する。HBs 抗原は極力高感度法で測定し、陰性であっても HBV の感染をさらに否定するためには、HBV DNA、HBc 抗体の測定も行う。

急性増悪時では IgM-HA 抗体、IgM HBc 抗体も測定す

表3 肝障害の際の入院適応

|  |
|--|
| ・慢性肝炎の急性増悪時：外来での治療(経口剤、強ミノ静注など)にもかかわらず AST や ALT が 300~500 U/L 以上となった時 |
| ・肝予備能が低下している症例 (PT 70%以下)  |
| ・初めての顕性黄疸 (T-Bil>2 mg/dL) の出現時または黄疸の急激な進行                              |
| ・肝硬変患者で初めての肝性脳症、腹水の出現時   |
| ・外来での塩分制限や投薬などにてコントロールのつかない肝性脳症や腹水                                     |
| ・腫瘍性病変の疑われた時   |
| ・食道静脈瘤の出血時およびその治療のため   |
| ・インターフェロンなど積極的な治療開始のため   |
| ・肝生検・腹腔鏡など検査入院   |
| ・その他(慢性肝炎や肝硬変の自覚症状が特に強い時など)  |

る。HCV 抗体は急性期には陽性にならないこともあり C 型急性肝炎が疑われる時には HCV RNA を PCR 法にて測定する。さらに、原因の不明な肝障害や異型リンパ球の増加やリンパ節を触知する例ではサイトメガロウイルス、EB ウイルスの IgM 抗体や E 型肝炎ウイルスの IgA 抗体を測定する。E 型肝炎は、南アジア、東南アジアなど海外からの輸入感染症であるとともに、国内では猪肉や鹿肉などの摂取による人畜共通感染症であることも多い。

HBs 抗原陰性の患者であっても、HBc 抗体陽性や HBs 抗体陽性者 (HBV 感染の既往者) では抗癌剤や免疫抑制剤投与など宿主の免疫能が低下すると、HBV 増殖が再燃し肝障害を来すことがあり、HBV DNA の測定を行う。

#### 2. アルコール性肝障害

飲酒状況の詳細な把握が最も重要である。日本酒換算で1日3合以上を5年以上継続している常習飲酒家に起こることが多い。トランスアミナーゼは AST > ALT で上昇し、 $\gamma$ -GT の上昇を伴う。高尿酸血症、MCV 高値、IgA 高値、血清トランスフェリンの微量変動なども参考になる。禁酒により肝機能が改善することが確定診断につながる。

#### 3. 自己免疫性肝障害

自己免疫性肝炎 (AIH)、原発性胆汁性胆管炎 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC) がある。自己免疫性肝炎は中年女性に多く、トランスアミナーゼ (AST、ALT) の上昇が主体で、 $\gamma$ グロブリンや血清 IgG が 2,000 mg/dL を超えることが多い。抗核抗体、抗平滑筋抗体、肝腎ミ

表4 肝障害の原因と鑑別診断に有用な検査

|   |
|---|
| ・A型肝炎：IgM-HA 抗体、IgM、異型リンパ球                                      |
| ・B型肝炎：HBs 抗原、HBc 抗体、IgM HBc 抗体、HBV DNA                          |
| ・C型肝炎：HCV 抗体、HCV RNA  |
| ・E型肝炎：HEV-RNA、IgA(IgM)-HEV                                      |
| ・EBウイルス感染(伝染性単核球症)：EB-VCA IgM 抗体、異型リンパ球                         |
| ・サイトメガロウイルス感染：CMV IgM 抗体、CMV antigenemia                        |
| ・アルコール性肝障害：飲酒歴、 $\gamma$ -GT、IgA、MCV                            |
| ・自己免疫性肝炎：IgG、 $\gamma$ グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗 LKM 抗体、HLA-DR(保険適応外) |
| ・原発性胆汁性胆管炎：IgM、 $\gamma$ グロブリン、抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体        |
| ・脂肪肝：BMI、腹部 US  |
| ・NASH：FOMA-R、AST>ALT、PLT 減少、腹部 US                               |
| ・薬物性肝障害：薬物歴、WBC、好酸球数、IgE、DLST                                   |
| ・胆管閉塞(腫瘍、胆石による)：腹部 US、腹部 CT、MRC                                 |
| ・甲状腺機能異常：FT4、FT3、TSH  |
| ・心不全(shock liver)：病歴、LD   |
| ・うっ血肝：病歴、腹部 US、心機能  |
| ・ウイルソン病：セルロプラスミン、尿中銅、血中銅  |
| ・高シトルリン血症：アンモニア、アミノグラム  |
| ・ヘモクロマトーシス：血清鉄、血清フェリチン、トランスフェリン飽和率                              |

クロソーム抗体などの自己抗体が陽性になることが多い。PBCも中年女性に多く、ALP、 $\gamma$ -GTなど胆道系酵素の上昇が主体である。抗ミトコンドリア抗体（AMA）が陽性になること、IgMの上昇が特徴的である。PSCでは、ALPを主体とした胆道系酵素の上昇が特徴であるが、AMAは陰性である。診断はERCP、MRCでの特徴的胆管像の確認や肝生検で行う。

#### 4. 脂肪性肝疾患

肝細胞に中性脂肪が過剰に蓄積した状態の肝臓を脂肪性肝疾患と総称し、単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分けられる。いずれも、ウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患の否定とアルコール摂取の否定をした上で、腹部超音波検査、腹部CT検査で肝臓の脂肪沈着を確認する。ただし、NASHは進行すると肝細胞への脂肪沈着がむしろ少なくなるので注意が必要である。AST、ALTの上昇は軽度であることが多く、血中脂質高値、コリンエステラーゼ高値、IgA高値であることが多い。

NASHか単純性脂肪肝かの鑑別は肝生検によりなされ、血液検査のみで判断するのは困難なことが多い。NASHは、肝細胞の壊死、炎症を惹き起こし、線維化を来すためヒアルロン酸、IV型コラーゲン、M2BPGiなどの線維化マーカーやCRPなどが単純性脂肪肝と比較して高値であることが多い。インスリン抵抗性を示すHOMA-R（FBS×血中インスリン/405）や血清フェリチンも高値を示すことも多い。NASHは、肝硬変から肝細胞癌へと進展することもあるので、それを念頭においたフォローアップが必要である。

#### 5. 薬物性肝障害

薬物性肝障害は、薬物の肝細胞への直接的な毒性による中毒性肝障害と薬物アレルギー性肝障害に分けられる。薬物性肝障害の診断はあくまでも薬物の服用歴の聴取と除外診断、肝外症状、文献的報告との関連などが主体であり、スコアにより行う<sup>1)2)</sup>。肝機能検査の悪化と薬物服用期間との時間的關係、服用中止後の肝機能検査の変化が診断には特に重要である。8週間以上の服用歴があっても否定する根拠にはならず、時には半年以上の服用後にも起きることに留意する。皮疹、発熱、関節痛、好酸球の増多、IgE高値などの肝外症状も参考となる。検査所見として、わが国ではリンパ球刺激試験（DLST）などが試みられ、陽性であれば起因薬剤の可能性は高いが、陰性であってもその薬物を否定することはできない。

#### D. 程度の診断

##### 1. 肝炎急性増悪時の重症度

重篤な急性肝障害の重症度判定に、AST、ALTの高値自体は参考にならず、脳症の有無（アンモニア値）、T-Bil、D-Bil、プロトロンビン時間、コリンエステラーゼを重要な所見として測定する。

## 2. 肝硬変の進行度

肝機能検査の中で肝での合成能は肝硬変の重症度や予後を知るうえで重要な所見であり、アルブミン、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、総コレステロールなどにより評価する。さらに、総ビリルビン、ICG 15分値（ICGR15）、血小板数も参考とする。また、進行した肝硬変では肝性の耐糖能異常の合併も多く、FBS、HbA1cまたはグリコアルブミンの測定に異常あれば糖負荷試験も行うことが望ましい。III型プロコラーゲンペプチド（PIIIP）、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸やM2BPGiなどの線維化マーカーも参考とする。これらの線維化マーカーは1点での測定で線維化の度合いを推定することは難しい場合が多いが、経時的測定により経過をみるには有用である。門脈圧亢進の合併症である食道静脈瘤は内視鏡検査にて診断する。静脈瘤の既往がなければ1～2回/年、あれば3～4回/年で行う。出血のため入院した症例、過去に出血歴のある静脈瘤の例とともに、出血歴がなくても静脈瘤の所見がF2以上、RCサイン陽性の例では内視鏡的静脈瘤硬化術などの治療の適応となる。肝性脳症の際には、意識レベルを把握し、羽ばたき振戦をチェックし、アンモニア、BTR（分枝鎖アミノ酸/チロシン比）またはアミノ酸分析も行う。

腹水を認める時には、可能な限り、試験的腹水穿刺を行い、肉眼的所見（混濁）、蛋白量、LD活性など生化学的分析により漏出性が浸出性か、そして白血球数や培養により感染性（特発性感染性腹膜炎）か否かをチェックする。

#### E. 肝硬変かどうかの判定

肝硬変は、さまざまな慢性肝疾患の終末像であり、高度の線維化、肝小葉構造の破壊とびまん性の再生結節の形成が特徴である。診断の確定には肝生検が有用であるが、画像診断も含めて肝硬変か否かの目安として血小板数10万/ $\mu$ L以下（表5）、AST>ALTのトランスアミナーゼの変動が参考になる。C型肝炎においては、図2に示した実用的判別式を用いて約90%の精度で診断が可能である。

肝硬変の場合は、代償期か非代償期かの判別を行う。肝硬変の程度の判定には、臨床上の病態を総合判断するChild-Pugh分類が有用である（表6）。さらに予後を大きく変える食道静脈瘤や肝細胞癌の有無を検索する。特に肝細胞癌は、進展度に応じて発癌率が増加する（表5）ので、病期に応じたフォローアップが必要である。

#### F. 肝癌を合併しているかどうかの判定

肝腫瘍性病変のスクリーニングには腹部超音波検査が簡便であり有用であるが、ウイルス性肝硬変などの肝発癌の超高危険群などでは年1～2回の造影CTまたは造影MRIによるスクリーニングも併用するのが望ましい。肝腫瘍性病変が疑われる場合は、造影CT、造影

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



表 5 肝疾患の進展と血小板数、推定発癌率

| 病 期  | 新犬山分類 | 血小板数             | 推定発癌率 |
|------|-------|------------------|-------|
| 慢性肝炎 | F1    | 18 万/ $\mu$ L    | 0.5%  |
|      | F2    | 15 万/ $\mu$ L    | 1~2%  |
|      | F3    | 13 万/ $\mu$ L    | 3~5%  |
| 肝硬変  | F4    | 10 万/ $\mu$ L 以下 | 7~8%  |

$$Z = 0.124 \times [\text{グロブリン} (\%)] + 0.001 \times [\text{ヒアルロン酸} (\mu\text{g/L})] - 0.075 \times [\text{血小板数} (\text{万}/\mu\text{L})] - 0.413 \times [\text{性別男}=1, \text{女}=2] - 2.005$$

$Z < 0 \Rightarrow$  慢性肝炎  
 $Z > 0 \Rightarrow$  肝硬変

図 2 C 型肝炎における慢性肝炎と肝硬変の実用的判別式

表 6 Child-Pugh 分類

| Score | 1         | 2            | 3                |
|-------|-----------|--------------|------------------|
| 肝性脳症  | 0         | 軽度 (I~II 度)  | ときどき昏睡 (III 度以上) |
| 腹 水   | なし        | 少量           | 中等度              |
| T-Bil | <2 mg/dL  | 2~3 mg/dL    | >3 mg/dL         |
| Alb   | >3.5 g/dL | 2.8~3.5 g/dL | <2.8 g/dL        |
| PT    | >70%      | 40~70%       | <40%             |

Child 重症度 A : 5~6 点、B : 7~9 点、C : 10~15 点

MRI を用いた dynamic study および造影超音波検査 を行う。これらと、場合によっては腹部血管造影下 CT を含めた総合画像診断で肝腫瘍の診断と生物学的悪性を評価する。

腫瘍マーカー AFP、PIVKA-II の測定は肝細胞癌の診断に有用であるが、AFP は肝硬変など肝臓の再生を伴う病態においても数百 ng/mL 程度までは上昇することがある。この場合継続的な上昇の有無や、AFP レクチン分画の測定が有用である (表 7)。CEA や CA19-9 は、胆管細胞癌や大腸癌の転移で上昇することがある。

総合画像診断などで診断がつかない場合は、腫瘍生検を検討する。肝腫瘍性病変を認めた場合の鑑別診断や、悪性腫瘍が疑われる場合の検査・治療は肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 慢性肝疾患のフォローアップ

慢性肝疾患は、肝硬変への進展、肝細胞癌の発生、食

表 7 肝癌の腫瘍マーカー

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• AFP <ul style="list-style-type: none"> <li>- 最も一般的な肝細胞癌のマーカー</li> <li>- 肝炎、肝硬変でも非特異的に上昇 (特異性が低い)</li> <li>- 経時的に右肩上がりにより上昇する場合には肝細胞癌の可能性が高い</li> </ul> </li> <li>• AFP-L3 分画 <ul style="list-style-type: none"> <li>- AFP の糖鎖構造をレクチン親和性で分類した検査法</li> <li>- L3 分画が肝細胞癌に特異的に産生される</li> </ul> </li> <li>• PIVKA-II <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin K 欠乏により出現する異常なプロトロンビン</li> <li>- 進行した肝細胞癌や門脈内浸潤に伴い上昇する</li> <li>- ワーファリン服用者では非特異的に上昇する</li> </ul> </li> </ul> |
|---|

表 8 慢性肝疾患のフォローアップに最低限必要な検査

| 病 態  | 検査項目  | 頻 度        |
|------|---|------------|
| 慢性肝炎 | T-Bil、PT、AST、ALT、 $\gamma$ -GT、アルブミン、総コレステロール、血小板数、AFP、PIVKA-II       | 1 回/1~3 ヶ月 |
|      | 腹部超音波検査   | 2~4 回/年    |
| 肝硬変  | T-Bil、PT、AST、ALT、 $\gamma$ -GT、アルブミン、総コレステロール、血小板数、アンモニア、AFP、PIVKA-II | 1 回/1~2 ヶ月 |
|      | 腹部超音波検査   | 3~4 回/年    |
|      | 腹部 CT もしくは MRI (dynamic study が望ましい)                                  | 1~2 回/年    |
|      | 上部消化管内視鏡  | 年 1 回以上    |

道静脈瘤の発生に注意してフォローアップを行う<sup>3)</sup>。特に ウイルス性肝炎、肝硬変からは肝細胞癌の発生頻度が高い。表 8 にフォローアップに最低限必要な検査を示す。

## 参考文献

- 1) Maria VAJ, Victorino RMN. Development and validation of clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997; 26: 664-9.
- 2) 滝川 一, 他. DOW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005; 46: 85-90.
- 3) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版. 日本肝臓学会編. 金原出版.



# 肝 臓 癌

**要 旨** 日本における原発性肝癌による死亡は 2000 年頃を最多としてその後は緩徐に減少しているが、現在でも年間死亡者数は約 3 万人を超えており、悪性新生物の死因としては 5 番目に多い疾患である。原発性肝癌の約 90% は肝細胞癌であり、大部分はアルコール性肝障害や B 型・C 型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎や肝硬変を背景に発症する。しかし最近では食生活の欧米化に伴い、メタボリックシンドロームに起因する非 B 非 C の肝細胞癌の発症が増加傾向にある。早期の肝細胞癌では自覚症状に乏しく、腹痛などの肝細胞癌破裂症状や黄疸・腹水といった肝不全症状が出現するときにはすでに巨大進行肝細胞癌であることが多い。そのため慢性肝炎や肝硬変などの肝細胞癌発症リスクのある患者に対しては、腫瘍マーカーの測定や超音波検査・CT・MRI などの画像検査を定期的に行うことによって、肝細胞癌を早期に診断し、適切な治療を行うことが望まれる。

**キーワード** 肝細胞癌、慢性肝炎、肝硬変、腫瘍マーカー、画像診断

## 疑うべき臨床症状

進行した肝細胞癌になるまでは特徴的な臨床症状は乏しい。10cm 以上の巨大なサイズや、肝被膜下に発生すると上腹部痛や右季肋部痛を認めることがある。腫瘍が破裂し出血を呈すると強い腹痛の他に血性腹水による腹部膨満を来す。胆嚢や総胆管への圧迫、あるいは浸潤によって胆嚢炎や胆管炎症状である腹痛や発熱、黄疸などを呈したり、十二指腸や結腸などの周囲腸管臓器へ浸潤すれば下血を認めることもある。併存している肝硬変が進行し肝不全になると黄疸や肝性脳症、消化管出血による吐下血を認める。

## 確定診断に要する検査(図 1)

肝細胞癌の拾い上げ、サーベイランス及び確定診断までのアルゴリズムを示す<sup>1)</sup>(図 2)。

### A. 腫瘍マーカー

本邦では肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画が保険適応となっている。このうち AFP と PIVKA-II 両者は保険診療上同時測定が可能であり、肝細胞癌の補助診断として使用される。AFP-L3 分画の測定は、保険診療上は肝細胞癌を強く疑う場合に測定が可能である。本邦における肝癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、発癌リスクによって対象患者を 2 群に分けている。B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎、非ウイルス性肝硬変患者を肝細胞癌の高危険群、B 型肝硬変、C 型肝硬変患者を肝細胞癌の超高危険群としている。この分類により高危険群に対しては 6 カ月に 1 回、超高危険群に対しては 3～4 カ月に 1 回の腫瘍マーカーの測定を推奨されている。

### 1. AFP(Alpha-fetoprotein)

癌胎児性蛋白の 1 つで、胎児期の肝臓と卵黄嚢で産生され、誕生するころからは産生されなくなる。古くから肝細胞癌の腫瘍マーカーとして使用されているが、

#### 腫瘍マーカー

- AFP (cut off 値 ≤ 10ng/mL)
- AFP-L3 分画 (cut off 値 < 10%)
- PIVKA-II (cut off 値 < 40mAU/mL)

#### 画像診断

- 超音波
  - モザイクパターン
  - 腫瘍周囲の辺縁低エコー帯 (halo)
  - 側方への音響陰影
  - 腫瘍内の隔壁構造
  - 辺縁に新たな結節の存在 (cap sign)
  - 結節内に小結節の存在 (nodule in nodule) (ソナゾイド造影超音波)
  - クッパー細胞相でのソナゾイドの取り込み低下 (低エコー)
- ダイナミック造影 CT
  - 動脈相 (早期相) で高吸収
  - 門脈相・平衡相 (後期相) で低吸収 (wash out)
  - 門脈内の低吸収域 (門脈浸潤)
- Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI)
  - T1 強調画像で等～低信号、T2 強調画像で高信号
  - 拡散強調画像で拡散障害 (高信号)
  - 血管相の造影効果はダイナミック造影 CT と同じパターン
  - 肝細胞相で低信号
- 血管造影・CTHA/CTAP
  - CTHA の早期相で高吸収
  - CTHA の後期相でコロナ状の濃染
  - CTAP で低吸収

図 1 確定診断に要する検査

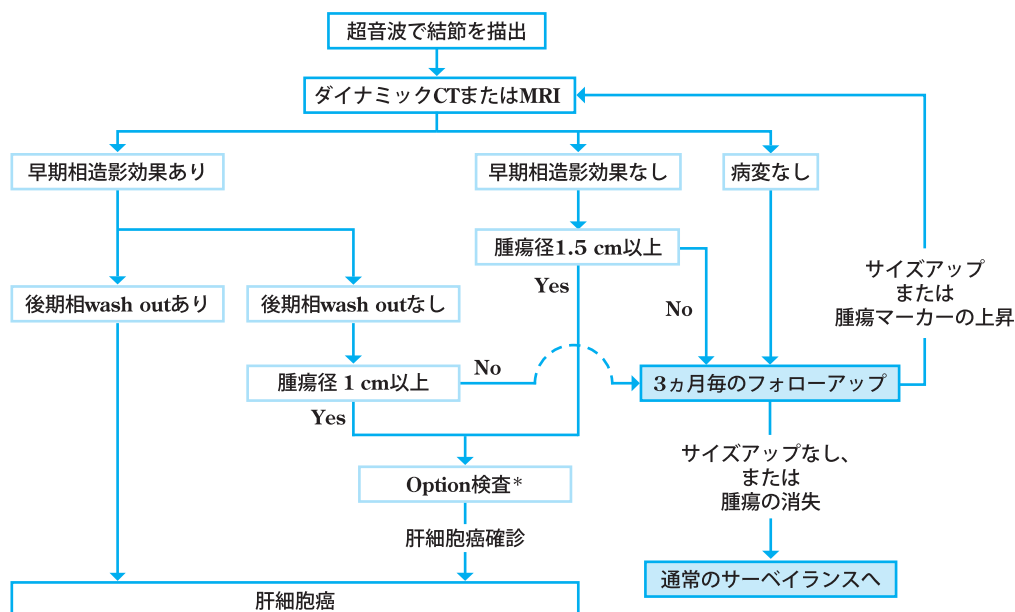


図2 肝細胞癌サーベイランスと診断アルゴリズム

癌のない慢性肝炎や劇症肝炎、肝硬変においても上昇することがあり特異度が低い。AFPの感度はcut off値20 ng/mLで49～71%、特異度は49～86%、cut off値200 ng/mLで感度は8～32%、特異度は76～100%と報告されている<sup>2)</sup>。肝細胞癌の高危険群、超高危険群患者においてAFPを測定して高値を認めた場合は、後述するAFP-L3分画やPIVKA-IIを追加測定することによって、非悪性腫瘍を除外する必要がある。cut off値は10 ng/mL以下である。

## 2. AFP-L3分画

ヒトのAFPは1分子あたり1本のアスパラギン結合型糖鎖を有するが、癌化に伴ったAFP糖鎖の変化をレクチンとの結合性を利用して検出する。レクチン親和電気泳動により、AFPはレクチンと結合しない分画(L1)、弱結合性分画(L2)および単糖のフコースが付加している結合性分画(L3)の3つに分かれ、肝細胞癌ではAFP-L3分画が増加する。AFPと比べて特異度が高いが、劇症肝炎や肝不全のときにも増加することが知られている。cut off値は10%未満である。

## 3. PIVKA-II (protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II)

Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) と呼ばれ、凝固活性をもたない異常プロトロンビンである。PIVKA-IIの感度はcut off値40 mAU/mLで15～54%、特異度は95～99%、cut off値100 mAU/mLで感度は7～56%、特異度は72～100%と報告されている。PIVKA-II単独測定による肝細胞癌の陽性率と特異度は、AFP、AFP-L3分画単独測定に比べて高い。しかし長期

に遷延する閉塞性黄疸や肝内胆汁うっ滞、ワーファリン投与や広域スペクトラム(セフェム系)の抗生物質投与などによるビタミンKの吸収阻害・産生低下を来している場合はPIVKA-IIが高値を示す。cut off値は40 mAU/mL未満である。

## B. 画像診断

肝細胞癌の画像診断として超音波、CT、MRI、血管造影がある。超音波検査がスクリーニングに用いられ、ダイナミックCTまたはダイナミックMRIが診断の中心的役割を担う。通常は肝内腫瘍性病変の存在診断と鑑別診断がまず行われ、肝細胞癌と診断できれば次にステージングを決定する。画像診断は定期的に行うことが望ましく、肝癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>では高危険群に対しては6ヵ月に1回の超音波検査を行うことを提案されている。超高危険群に対しては3～4ヵ月に1回の超音波検査に続いてダイナミックCTまたはダイナミックMRIの併用も考慮する。さらにAFPの持続的上昇あるいは、200ng/mL以上の上昇、またはPIVKA-IIの40 mAU/mL以上の上昇やAFP-L3分画の15%以上の上昇を認めた場合には、超音波検査で腫瘍が検出できなくても、ダイナミックCTやダイナミックMRIを撮影することを考慮する。

### 1. 超音波

画像検査の中でもっとも侵襲性の低い検査であり、最初のスクリーニング検査として行われる。簡便で繰り返し検査できる一方、使用する超音波機器の性能や術者の技量によって病変の描出に差がある。また肺に近い横隔膜直下や、高度肥満患者における深部病変の同定は

困難になることがある。肝細胞癌の腫瘍径が2 cm 以下の場合には腫瘍内部が均一な低エコーとして描出されることが多いが、脂肪化を有する肝細胞癌では高エコーを呈する。一般的に腫瘍径が2 cm を超えてくると、腫瘍内部の異なった組織構造を反映して高エコーと低エコーが混在するモザイクパターンとして描出され、腫瘍辺縁には形成された被膜により辺縁低エコー帯 (halo) を呈することがある。また側方音響陰影や腫瘍内の隔壁構造、さらには辺縁に新たに結節ができたり (cap sign)、結節内に新たな小結節を認める (nodule in nodule) こともある。超音波造影剤であるソナゾイドを用いた造影超音波検査により、ダイナミック CT やダイナミック MRI と同様の血管イメージングがリアルタイムに撮像可能となった。さらに肝実質内に到達した微小気泡のソナゾイドは、肝クッパー細胞に徐々に貪食され高エコーを呈するが、肝細胞癌では肝クッパー細胞への取り込み低下を反映して低エコーを呈する。これら血管イメージングとクッパー細胞相の超音波所見によって、肝細胞癌の鑑別診断や悪性度診断、さらには RFA における治療効果判定が可能となり、副作用等で造影 CT や MRI が撮像できない患者において有用な検査である。一方ソナゾイドには鶏卵由来の安定剤が含まれているため、卵又は卵製品にアレルギーのある患者では原則禁忌とされている。

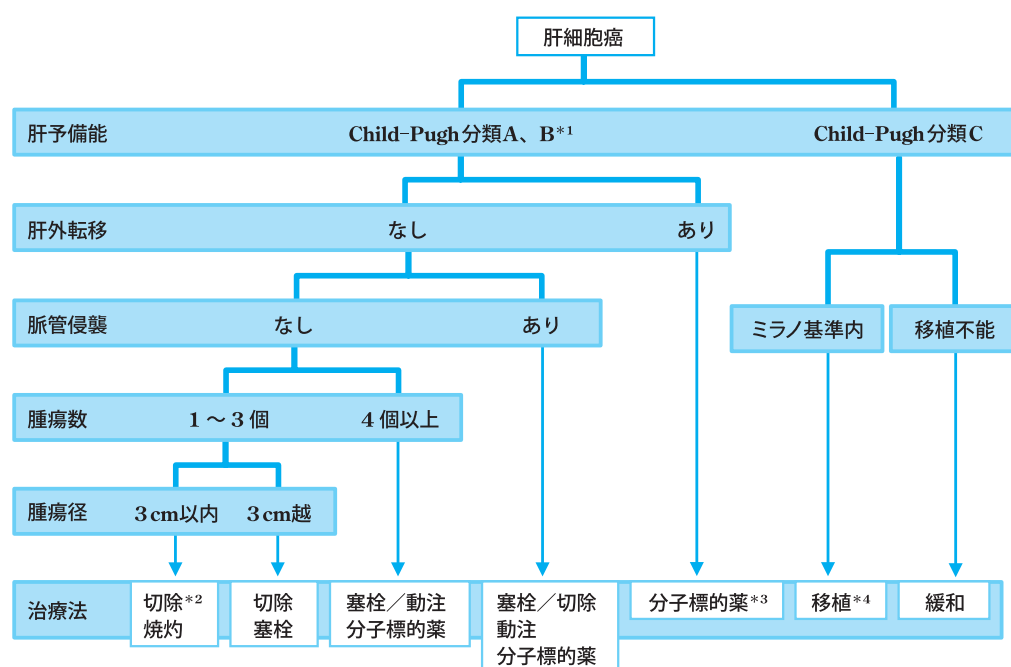
## 2. CT

ヨード造影剤を用いたダイナミック造影 CT は、肝細

胞癌の診断・治療において今でも中心的な役割を担っている。Multidetector-row CT の普及により、断層像を薄くかつ数秒の呼吸停止で全肝の撮像が可能であるため、小さい肝細胞癌の検出に寄与している。典型的な多血性の肝細胞癌は、ダイナミック造影 CT の動脈相 (早期相) で造影効果による高吸収を呈し、門脈相と平衡相 (後期相) で低吸収 (wash out) を呈する。しかし門脈相や平衡相で低吸収を示さない多血性の腫瘍も一部存在し、これらの腫瘍が1 cm 以上のサイズであれば造影超音波検査や Gd-EOB-DTPA を用いたダイナミック造影 MRI (後述)、さらには血管造影下の造影 CT や肝腫瘍生検などにより総合的に診断を行う<sup>2)</sup>。肝細胞癌の門脈浸潤は、門脈内に動脈相で肝細胞癌に連続して高吸収を呈し、門脈相で同部位の低吸収域を認める。また CT 検査は、肝内のみならずリンパ節や遠隔臓器への肝外転移を診断するステージングの決定にも用いられる。一方ヨード造影剤アレルギーや、造影剤の排泄経路である腎臓に機能障害を有する患者では使用が制限される。さらに X 線被爆が問題になる妊婦や低年齢の患者については、他の画像検査で代用されることがある。

## 3. MRI

単純 MRI 検査での肝細胞癌の典型的な所見は、T1 強調画像等で等～低信号、T2 強調画像で高信号として描出されることが多い。水分子の拡散運動を画像化した拡散強調画像では、肝細胞癌は背景肝と比べて細胞密度が高く水分子の拡散障害を起こすために高信号として描出



\*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨

\*2：腫瘍数 1 個なら①切除、②焼灼

\*3：Child-Pugh 分類 A のみ

\*4：患者年齢は65歳以下

図 3 肝臓治療アルゴリズム

され、小肝細胞癌の検出に優れている。従来 MRI のダイナミック撮影の造影剤としては Gd-DTPA が、肝クッパー細胞への取り込みを利用した造影剤としては超常磁性体である SPIO がそれぞれ用いられてきた。近年、造影剤注入 20 分以降の肝細胞相も同時に撮像できる Gd-EOB-DTPA を用いたダイナミック造影 MRI 検査 (EOB-MRI) の有用性が報告されている。典型的な肝細胞癌では、ダイナミック造影 CT と同様に動脈相で高信号を呈し、門脈相・平衡相において低信号を呈する。投与された Gd-EOB-DTPA の約 50% は正常肝細胞が発現しているトランスポーター (OATP1) による取り込みを介して胆汁中に排泄されるため、投与 20 分後における肝細胞相において肝細胞癌では取り込みの低下を反映して低信号を呈する。一方 Gd-EOB-DTPA の半分は腎で排泄されるため、重篤な腎障害がある患者や、あるいは心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器などの体内金属を有する患者においては使用が制限される。近年 MRI 対応型の心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器が販

売されており、MRI 前に検査可否を確認の上撮像が可能となってきた。

#### 4. 血管造影

他の画像検査と比べると、入院が必要な検査であり侵襲性が高いことから、施行可能な施設ではオプションとして行われる。大腿動脈もしくは橈骨動脈などからカテーテルを挿入し、カテーテル先端を肝動脈内まで入れてから造影剤を注入して撮像することで腫瘍性病変の局在と vascularity を診断する。血管造影検査単独においてはダイナミック造影 CT やダイナミック造影 MRI 以上の診断精度はないが、上腸間膜動脈や肝動脈にカテーテルを入れて撮像する経動脈性門脈造影下 CT (CT during arterial portography 以下 CTAP) および肝動脈造影下 CT (CT during hepatic arteriography 以下 CTHA) をそれぞれ撮像することによって、肝細胞癌の血行支配及び門脈浸潤の判定が可能となる。典型的な肝細胞癌では門脈血流の低下および動脈血流の増加を反映して、CTAP で周辺肝に比べて低吸収を、CTHA 早期相では高

表 1 肝細胞癌の進行度 (TNM 分類)

| Stage      | T 因子                 | N 因子     | M 因子     |
|------------|----------------------|----------|----------|
| Stage I    | T1                   | N0       | M0       |
| Stage II   | T2                   | N0       | M0       |
| Stage III  | T3                   | N0       | M0       |
| Stage IV A | T4<br>T1, T2, T3, T4 | N0<br>N1 | M0<br>M0 |
| Stage IV B | T1, T2, T3, T4       | N0, N1   | M1       |

T 因子：癌腫の「個数」、「大きさ」、「脈管侵襲」の 3 項目によって規定される。複数の癌腫は多中心性癌腫であっても肝内転移癌腫であってもよい。肝細胞癌破裂は T4 として取り扱う。

|   | T1       | T2     | T3     | T4      |
|---|----------|--------|--------|---------|
| ① 腫瘍個数 単発<br>② 腫瘍径 2 cm 以下<br>③ 脈管侵襲なし (Vp0, Vv0, B0) | ①②③すべて合致 | 2 項目合致 | 1 項目合致 | すべて合致せず |

N 因子  
N0：リンパ節転移を認めない  
N1：リンパ節転移を認める

M 因子  
M0：遠隔転移を認めない  
M1：遠隔転移を認める

表 2 Child-Pugh 分類

| 項目               | ポイント | 1 点    | 2 点     | 3 点    |
|------------------|------|--------|---------|--------|
| 脳症               |      | ない     | 軽度      | ときどき昏睡 |
| 腹水               |      | ない     | 少量      | 中等量    |
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) |      | 2.0 未満 | 2.0~3.0 | 3.0 超  |
| 血清アルブミン値 (g/dL)  |      | 3.5 超  | 2.8~3.5 | 2.8 未満 |
| プロトロンビン活性値 (%)   |      | 70 超   | 40~70   | 40 未満  |

注：各項目のポイントを加算してその合計点で分類する

|               |            |
|---------------|------------|
| Child-Pugh 分類 | A: 5~6 点   |
|               | B: 7~9 点   |
|               | C: 10~15 点 |



表 3 肝障害度

| 項 目 \ 肝障害度       | A      | B       | C       |
|------------------|--------|---------|---------|
| 腹 水              | ない     | 治療効果あり  | 治療効果少ない |
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) | 2.0 未満 | 2.0～3.0 | 3.0 超   |
| 血清アルブミン値 (g/dL)  | 3.5 超  | 3.0～3.5 | 3.0 未満  |
| ICG R15 (%)      | 15 未満  | 15～40   | 40 超    |
| プロトロンビン活性値 (%)   | 80 超   | 50～80   | 50 未満   |

注：2 項目以上の項目に該当した肝障害度が 2 ヶ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる。  
たとえば、肝障害度 B が 3 項目、肝障害度 C が 2 項目の場合には肝障害度 C とする。  
また、肝障害度 A が 3 項目、B、C がそれぞれ 1 項目の場合には B が 2 項目相当以上の肝障害と判断して肝障害度 B と判定する。

吸収を呈する。また CTHA 後期相においては肝細胞癌周囲を取り巻くようなコロナ状の濃染がみられるが、この所見は A-P シャントなどの偽病変との鑑別に有用である。肝細胞癌の門脈への浸潤による腫瘍塞栓は、CTAP では腫瘍末梢部の楔状の門脈血流欠損域として描出される。

### C. その他

肝細胞癌は前述した腫瘍マーカーと画像診断の組み合わせで多くは確定診断が可能である。しかし腫瘍マーカーが高値であるが、ダイナミック CT や MRI で早期濃染や平衡相で低吸収を呈さない非典型的な腫瘍や、超音波のみでしか検出できない肝腫瘍については、病理学的な確定診断目的に超音波検査ガイド下の経皮針生検を行うことがある。合併症として出血や播種の危険性があり、適応については慎重を要する。遠隔転移を疑う肝細胞癌の病期診断には胸部 CT、頭部 CT または MRI、骨シンチグラフィー、FDG-PET が有用である。

Pugh 分類 A) 症例に推奨される。レゴラフェニブは化学療法不応になった進行肝細胞癌患者に対する 2 次治療として使用される。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

高危険群、超高危険群の患者においては、腫瘍マーカーの持続的な上昇や、画像検査で 2 cm 以上の多血性腫瘍が認められた場合には肝細胞癌を強く疑い消化器専門医に依頼する。乏血性の肝腫瘍は多くは良性結節や境界病変などが考えられるが、一部の高分化型肝細胞癌でも乏血性の造影パターンを示すことがある。これらの乏血性腫瘍が認められた場合は、造影超音波検査の肝クッパー細胞相でのソナゾイドの取り込み低下や、EOB-MRI の肝細胞相での取り込み低下の有無を検索して、肝細胞癌が疑われれば消化器専門医に相談する。

### 参考文献

- 1) 肝癌診療ガイドライン 2017 年版、日本肝臓学会（編）、東京：金原出版、2017.
- 2) Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int. 2008; 2; 17-30.
- 3) 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約第 5 版、日本肝癌研究会（編）、金原出版、2009.
- 4) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359; 378-90.

### 入院治療か外来治療かの判断

本邦での肝細胞癌の治療方針は、癌のステージング<sup>3)</sup> (表 1) と肝予備能 (表 2、及び表 3) を総合的に判断して治療方針を細分化している<sup>1)</sup> (図 3)。内科的治療と外科的治療 (切除・移植) に大きく分かれ、内科的治療としては焼灼 (ラジオ波焼灼術)、塞栓 (肝動脈化学塞栓療法)、動注 (肝動注化学療法)、分子標的薬 (ソラフェニブ・レンバチニブ・レゴラフェニブ) などがあるが、いずれの治療においても入院での治療が優先される。分子標的薬であるソラフェニブは肝細胞癌における化学療法の中で初めて生命予後改善効果が示された経口剤で<sup>4)</sup>、投与初期において高血圧や重篤な皮膚障害 (手足症候群) などの発現が多く入院治療が望ましいが、副作用の発現が安定すれば外来での継続治療は可能である。レンバチニブは肝細胞癌の 1 次治療としてソラフェニブに対する非劣性が証明され、2018 年より保険承認された。全身状態が良好かつ肝機能が保たれている (Child-

# 脂肪肝・NASH

**要 旨** 脂肪肝の原因は大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。非アルコール性の脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は大部分が可逆性の良性疾患であるが、10～20%の頻度で非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) が存在し、10年間で2割の症例が肝硬変へ進展する可能性がある。我が国でも食生活の欧米化、運動不足、2型糖尿病患者の増加により NAFLD/NASH の罹患率は増加の一途をたどり、NAFLD は 1,000 万人以上、NASH は 200 万人以上存在することが推定されている。脂肪肝および NASH は自覚症状に乏しいことが多く、健康診断や人間ドックで肝機能異常として偶発的に指摘されることが多い。確定診断には肝生検が必要なため、病態が進行し肝硬変や肝臓がんになってから医療機関を受診されることもあり早期発見、定期的な医療機関でのフォローが重要である。

**キーワード** NASH、NAFLD、メタボリックシンドローム、診断、肝生検

## 疑うべき臨床症状 (図 1)

肝臓に脂肪が沈着する原因として大きくアルコール性と非アルコール性に分類される。アルコールに起因しない脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝障害 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) という疾患概念にまとめられ、比較的予後良好な非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver: NAFL) と肝細胞障害や肝線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) に分類される (図 1)。一般に NAFLD および NASH は無症状な例が多いが、肝への脂肪蓄積による肝腫大に起因する右季肋部痛、また倦怠感や易疲労感を訴えることがある。その他、掻痒感や自律神経失調症と関連し不眠など QOL の低下を来すことが報告されている<sup>1)</sup>。NASH が肝硬変へ進展すると肝不

全症状として黄疸、皮膚掻痒感、腹水、浮腫、消化管出血、肝性脳症が生じうる。特殊な場合であるが妊娠後期に嘔気、食欲低下、倦怠感、上腹部痛などとともに脂肪肝が出現した場合には緊急を要する急性妊娠脂肪肝の可能性があり注意を要する。

## 確定診断に要する検査 (図 1)

医療面接では飲酒量の聴取が重要であり本人・家族を含め十分に行う必要がある。NAFLD の定義における飲酒量の設定は日本消化器病学会、日本肝臓学会のガイドラインにおいてエタノール換算 [アルコール度数 (%) × アルコール量 (mL) × アルコール比重 (0.8)] で男性 30 g / 日未満、女性 20 g / 日未満と定義されている<sup>2)3)</sup>。また医療面接では外科手術歴、薬剤服用歴 (サプリメント

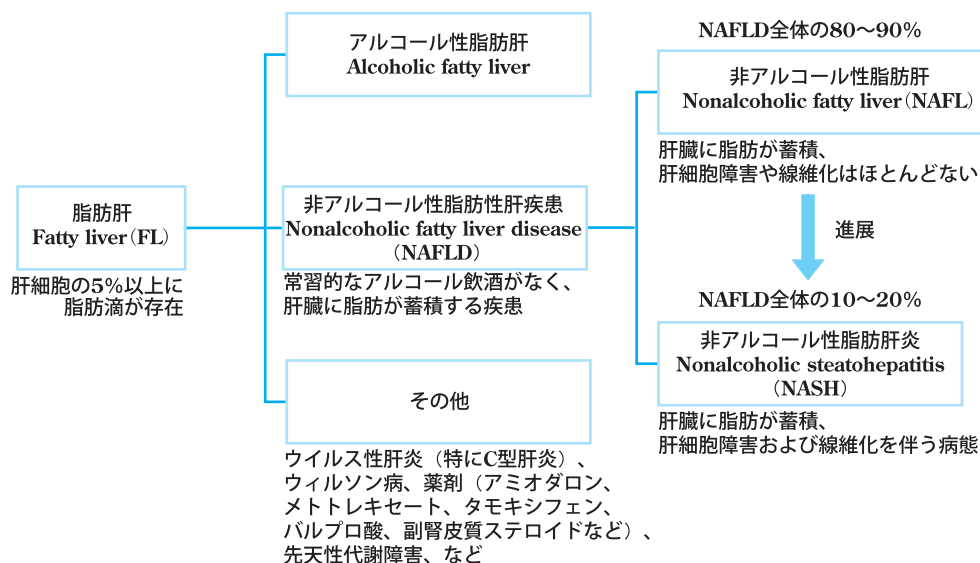


図 1 脂肪肝の分類

トを含む)、過去を含めた体重変動、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、下垂体機能低下、成長ホルモン分泌不全症、甲状腺機能異常などの病歴や徴候の有無を聴取する。

## A. NAFLD/NASH の診断 (図 2)

NAFLD および NASH 診断の第一段階は慢性に肝機能異常を呈する患者に画像診断により脂肪肝を認めることで絞り込みがされる。次にウイルス性肝疾患 (特に B 型肝炎、C 型肝炎)、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬剤性肝障害、代謝性肝疾患 (Wilson 病、ヘモクロ

マトーシス、 $\alpha_1$  アンチトリプシン欠損症) など肝障害を起こしうる他の疾患を血液検査と問診で否定し、アルコール歴の聴取によりアルコール性肝疾患を除外することにより NAFLD の診断となる。NAFLD は比較的予後良好な NAFL と NASH を含む概念であるが、その確定診断には肝生検が必須である<sup>1)~3)</sup>。図 2 に NAFLD および NASH の拾い上げから確定診断までのアルゴリズムを示す。

## B. NAFLD/NASH を疑った際に考慮する検査 (表 1)

他の肝疾患 (ウイルス性、自己免疫性、アルコール性など) を否定し、かつ肝機能障害 (特に ALT 値上昇)

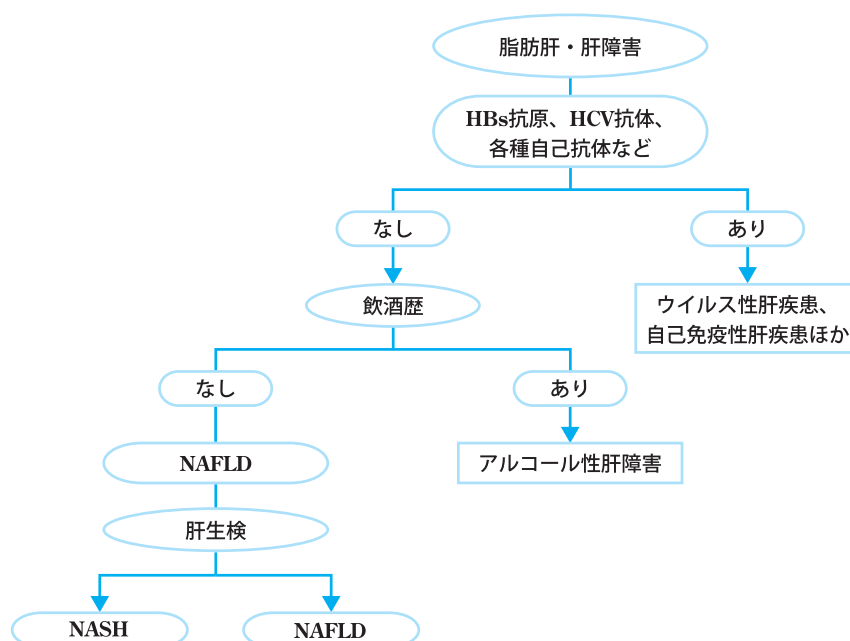


図 2 NASH、NAFLD の診断アルゴリズム

表 1 NAFLD および NASH を疑った際に考慮する精査項目

| 検査目的   | 検査項目   |
|--|--|
| 肝障害を起こす他の疾患の否定                                     | HBs 抗原、HCV 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、甲状腺機能異常 (TSH、遊離 T4)<br>若年の場合にはウィルソン病精査 (血清銅、セロプラスミン)   |
| 他の生活習慣病因子の合併精査                                     | 空腹時血糖値、空腹時インスリン、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール<br>中性脂肪、遊離脂肪酸、血圧測定、BMI 測定、腹囲測定   |
| 線維化の進行した NASH を疑うため注意を要する項目                        | AST/ALT 比高値 (1 以上)、血小板低値、PT 延長、アルブミン値低値、フェリチン値高値、線維化マーカー<br>(ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7s、プロコラーゲン III ペプチド、M2BPGi 高値、高感度 CRP 高値<br>他のメタボリックシンドローム因子の複数合併、高度肥満の合併、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) 高値   |
| NAFLD/NASH の診断、病状把握には一定の有用性があるが日常診療で行えないもの (保険適応外) | アディポネクチン、レプチン、TNF- $\alpha$ 、CK-18 フラグメント、PAI-1、酸化ストレスマーカー (血中チオレドキシン等)  |
| 画像評価   | 腹部超音波検査 (高輝度肝、肝腎コントラスト、肝内エコーの深部減衰、肝内脈管構造の不明瞭化)<br>腹部 CT 検査 (肝濃度の低下、肝臓/脾臓 CT 値比 0.9 未満)<br>肝硬変所見の有無 (左葉腫大、辺縁鈍化、肝表面の凹凸など)<br>腹部 MRI (PDFF 評価)<br>超音波エラストグラフィ、MR エラストグラフィ   |
| 状況に応じて個別に検討する項目                                    | 冠動脈疾患の有無: 安静時心電図、負荷心電図、心臓超音波検査、冠動脈 CT、心筋シンチ<br>脳血管性疾患の有無: 頭部 CT、MRA<br>動脈硬化の評価: 頸動脈超音波検査 (IMT 測定)、ABI/PWV<br>CKD の有無: eGFR、微量アルブミン<br>耐糖能の評価: 75g-OGTT<br>肝臓癌の検索: 腹部超音波、ダイナミック CT、EOB-MRI、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II)<br>食道静脈瘤: 上部消化管内視鏡 |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

を認めた場合に NAFLD/NASH の存在を強く疑う。しかし NAFLD/NASH にはトランスアミナーゼが正常な症例が約 2 割存在するため画像診断を併用する必要がある。現在までに NASH を鑑別するための確立された臨床検査はない。NASH は NAFL と比べ血清フェリチン値、高感度 CRP、線維化マーカーなどが高値を示すことが報告されているが<sup>4)</sup>、具体的なカットオフ値はないため参考値として考える。線維化の進行した NASH を疑う所見として高齢（45 歳以上）、高度肥満（BMI 30 以上）、糖尿病の合併、AST/ALT 比高値（1 以上）、血小板低値、肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7s、プロコラーゲン III ペプチド）高値があり、その際には確定診断のための肝生検を考慮する。慢性肝炎から使用可能な肝線維化マーカー Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）が 2015 年より保険適用となり NAFLD/NASH の線維化ステージ診断にも有用性が期待されている。

### C. 画像検査

#### 1. 腹部超音波

腹部超音波の B モード撮影で高輝度肝、肝腎コントラスト、肝内エコーの深部減衰、肝内脈管構造の不明瞭化等の所見は強く脂肪肝を示唆するものであり診断能は感度、特異度とも 90% 以上である。線維化が進行した例を除き、NAFL と NASH の鑑別は B モード撮影では困難である。近年、外部より加えたひずみや剪断波（ねじれ波：Shear wave）の速度を計測し肝硬度を測定する超音波エラストグラフィーが開発され NASH の線維化測定にも有用視されている（保険適用は肝硬変および肝硬変疑いのみ）。また超音波エラストグラフィーであるフィブロスキャンでは CAP（controlled attenuation parameter）法を用いることで肝内脂肪含有量の定量も可能である。

#### 2. computed tomography (CT)

脂肪肝の場合には腹部単純 CT で肝実質の CT 値が低下する。肝臓と脾臓の CT 値を測定し、比（Liver to spleen ratio: L/S 比）を測定することにより肝臓の脂肪含有量を半定量することが可能である。しかし超音波 B モードと同様に極度に線維化が進行した例を除き、NAFL と NASH の鑑別は困難である。

#### 3. magnetic resonance imaging (MRI)

MRI 特有の情報を活かし肝臓プロトン密度脂肪分画 proton density fat fraction (PDFF) を用いることにより優れた感度 / 特異度で肝臓の脂肪化沈着を定量することができる。また体外振動により肝内に弾性波を生じさせ肝臓の弾性率を測定させる MR エラストグラフィーを用いることで線維化程度を測定できる。

### 4. 腹腔鏡

腹腔鏡の肝表面所見として脂肪沈着を示す黄色調が認められる。線維化や肝細胞壊死、好中球などの細胞浸潤を伴わない NAFL では肝小葉中心性の脂肪沈着が主となり、いわゆる豹紋状の肝表面紋理を示すのが特徴であり、NASH では肝線維化、肝細胞壊死、炎症性細胞浸潤が加わることで、脂肪沈着の黄色斑の境界が不明瞭になり、壊死炎症反応による赤色斑や線維化による白色斑が加わり、複雑な色調の肝表面を形づくる。肝表面像は多数の小陥凹を認める例から丘状小結節肝まであり、NASH 例では多数のリンパ小水泡を認める。

### D. 肝生検

肝生検は肝臓の組織の一部を採取し、肝組織の病理学的な評価を行うものである。NAFLD、NASH の診断や病態の評価、治療評価として「golden standard」とされている。肝生検組織は、組織採取の方法（手術中の組織採取は炎症を惹き起こす可能性が指摘されている）、肝生検を採取した部位、肝生検の種類（針生検か楔状生検か）、生検検体の大きさにより複数の影響を受けることが指摘されている。そのため肝右葉から直径 16 ゲージ以上の針を用いて経皮的に 2～3 cm のコア組織（10 カ所の評価可能な門脈域を含む）を採取することが推奨されている。

#### 1. NASH の診断基準（表 2）

肝組織検査で肝臓への脂肪沈着に加え、肝細胞の風船様腫大、またはマロリー・デンク体や線維化を認める場合には、肝臓関連死が有意に高いため NASH と診断する（Matteoni の分類）（表 2）。

#### 2. NAFLD/NASH の活動性、病期（表 3）

NAFLD および NASH の活動性や治療による効果判定には NAFLD activity score (NAS) という評価方法がアメリカを中心とした多施設研究グループである NASH Clinical Research Network (NASH CRN) より提唱され用いられている（表 3）。NAS は、①脂肪化の程度、②実質の炎症の程度、③肝細胞風船様膨化の程度をそれぞれスコア化したもので、総合得点により NAFLD および NASH の活動性を判断し、治療による改善効果などのモニターに適している。前述の Matteoni の分類に加え、NAS のスコアにより合計点で 2 点以下の場合は非 NASH、3～4 点の場合は境界領域、5 点以上を NASH と診断する場合もある。しかし NASH は線維化の進行とともに脂肪沈着や炎症性細胞浸潤などが消失し、NASH の組織変化の特徴が失われる場合があり (Burned-out NASH)、その際 NAS は低値を示す場合があり注意を要する。

NAFLD および NASH の病期は肝臓内の線維化の進行具合により分類される。線維化は主に Zone 3（中心静脈領域）から進行するが、小児や超肥満症例の場合には



表 2 Matteoni の分類

|       |                            | 肝臓関連死   |  |
|-------|----------------------------|---|--|
|       |                            | 約 8 年の経過観察<br>Matteoni CA, et al.<br>Gastroenterology 1999. | 約 18 年の経過観察<br>Rafiq N, et al. Clinical Gastroenterol<br>Hepatol 2009. |
| Type1 | 脂肪沈着のみ                     | 1.7%  | 2.7%   |
| Type2 | 脂肪沈着＋小葉内の炎症                |   |  |
| Type3 | 脂肪沈着＋肝細胞の風船様腫大             | 11%   | 17.5%  |
| Type4 | type 3 ＋ 肝線維化あるいはマロリー・デンク体 |   |  |

} NASH

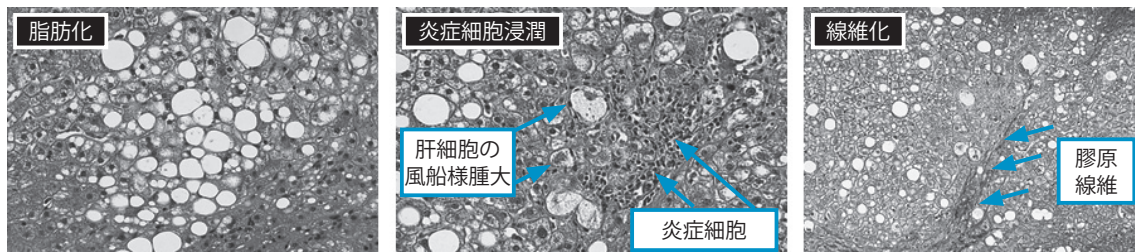


表 3 NAFLD activity score (NAS)

| 項目        | 程度                  | スコア |
|-----------|---------------------|-----|
| 肝脂肪化      | < 5%                | 0   |
|           | 5～33%               | 1   |
|           | 33～66%              | 2   |
|           | > 66%               | 3   |
| 小葉内炎症     | 病巣無し                | 0   |
|           | 200 倍の視野で 2 箇所の病巣以下 | 1   |
|           | 200 倍の視野で 2～4 箇所の病巣 | 2   |
|           | 200 倍の視野で 4 箇所以上の病巣 | 3   |
| 肝細胞の風船様腫大 | 無し                  | 0   |
|           | 少数の風船様腫大細胞          | 1   |
|           | 多数の風船用腫大細胞          | 2   |

備考

| NAS   | 病理診断                      |
|-------|---------------------------|
| 5 点以上 | Probable or definiti NASH |
| 3～4 点 | 境界型                       |
| 2 点以下 | not NASH                  |

## 線維化ステージ

- 1 類洞周囲あるいは門脈周囲の線維化  
1A: 軽度 zone 3 の類洞周囲の線維化  
1B: 中等度 zone 3 の類洞周囲の線維化  
1C: 門脈域あるいは門脈周囲の線維化
- 2 類洞周囲に加えて門脈周囲の線維化
- 3 線維化架橋形成
- 4 肝硬変

Zone 1（門脈領域）から始まることもある。類洞周囲または門脈周囲の線維化のみの場合はステージ 1、類洞周囲と門脈周囲両方に線維化を認める場合はステージ 2、線維化による架橋形成を認める場合にはステージ 3、肝硬変の場合はステージ 4 とする（表 3）。

## 入院治療か外来治療かの判断

NASH の確定診断に必要な肝生検は入院を必要とする。肝生検は、① NAFL と NASH を鑑別する場合、

②線維化の進行した NASH 症例を疑った場合、③他疾患を鑑別する必要がある場合、④治療効果判定、の際に行われる。NAFLD および NASH の治療は外来治療が基本となるが、合併する生活習慣病（特に糖尿病）の状態においては初期に教育入院を考慮する場合がある。また NASH が進行し肝硬変に至った症例では肝硬変の状態（腹水、肝性脳症、食道静脈瘤、肝臓癌）に応じ入院加療を判断する。

## 診断後の経過観察に必要な標準的検査

NASH の治療は食事療法、運動療法など生活習慣の改善が主なため、体重の変動が一番重要である。血液検査ではトランスアミナーゼ (AST、ALT) の変化が脂肪肝の改善効果を判断するのに有用であり、また糖尿病、高脂血症、高尿酸血症などを合併している場合にはその値にも注意を要する。線維化が進行している NASH と診断された場合には肝臓癌が発生する可能性があり半年から 1 年おきに画像で確認をする必要がある。肝臓癌の腫瘍マーカーとして NASH の場合には AFP よりも PIVKA-II の方が有用であることが報告されている<sup>5)</sup>。また線維化が進行し肝硬変および肝硬変疑いの場合、超音波エラストグラフィーは保険診療上 3 カ月に 1 回測定が可能である。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

NAFLD は無症状であることが多く、健康診断の血液検査で肝機能異常や腹部超音波で脂肪肝を指摘され、二次検査として医療機関を受診するが多い。高齢、高度肥満、糖尿病合併、AST/ALT > 1、血小板低値、高度肝機能障害、線維化マーカー高値、エラストグラフィーが高値を示す症例では線維化の進行した NASH の可能性が高いため確定診断のための肝生検を考慮し消化器専門医にコンサルテーションを行う。NAFLD および NASH の治療は生活習慣の改善が主体となるが、難渋する場合は代謝内分泌や糖尿病専門医に、線維化が高度と

診断された NASH 症例では肝不全や肝細胞癌を視野に入れた経過観察が必要となるため消化器専門医に、心疾患や脳血管疾患の合併が疑われる場合には循環器や脳神経の専門家に相談することが望ましい。

## 保険診療上の注意

肝線維化マーカーである M2BPGi、P-III-P、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸を同時に測定した場合は、一項目のみが算定可能である。

## 参考文献

- 1) 日本消化器病学会編集 (協学会 日本肝臓学会). NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 南江堂. 2014.
- 2) 日本肝臓学会編集. NASH・NAFLD の診療ガイド 2015. 文光堂. 2015.
- 3) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67: 328-57.
- 4) 症例に学ぶ NASH/NAFLD の診療と治療—臨床で役立つ症例 32. 岡上武 (監) 米田正人, 江口有一郎, 角田圭雄, 中島淳 (編). 診断と治療社. 2012.
- 5) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 428-33.

# 膵疾患

**要旨** 膵疾患には良性疾患である慢性膵炎や急性膵炎があり、急性膵炎は軽症から致死率の高い重症膵炎まで、きわめて多彩な病態を含んでいる。急性膵炎のうち重症膵炎は集中治療が必要であり早急に専門施設へ紹介する必要があるため、重症度判定が特に重要である。慢性膵炎は内外分泌能の低下を来すための確な診断や治療が必要である。近年は自己免疫性膵炎の概念が確立され膵癌との鑑別が必要で通常の膵炎とは治療法が異なる。さらに腫瘍性疾患である膵癌やのう胞性疾患の診断も重要であり、特に予後不良である膵癌では早期発見が重要である。画像診断の発達により増加傾向にあるのう胞性疾患は、悪性化のポテンシャルを有しているため慎重な経過観察が必要である。

**キーワード** 慢性膵炎、急性膵炎、自己免疫性膵炎、膵癌、のう胞性疾患

## 膵疾患を疑うべき臨床症状

膵疾患の症状は上腹部痛、嘔気・嘔吐、背部痛、発熱など急性炎症によるものと、下痢、吸収不良、糖尿病など慢性炎症により膵内外分泌能の低下によるものなどがある。急性膵炎も慢性膵炎もその原因として飲酒が一番多く、飲酒歴の詳細な聴取が必要である。さらに黄疸や背部痛などは膵癌、自己免疫性膵炎、のう胞性疾患による症状として現れることがあるため重要である。また、自覚症状を有しないことも少なからずあり、注意が必要である。

## 確定診断に要する検査

上記の臨床症状があれば、まず下記のスクリーニング検査を行う。(図1)

採血・採尿：血中膵酵素（アミラーゼ、リパーゼ）、尿中アミラーゼ、末梢血、CRP、T-Bil、ALP、 $\gamma$ -GT、AST、ALT、LDH、血糖、Ca、UN/Cr、IgG、腫瘍マーカー（CA19-9、Span-1、Dupan-2、CEA）、自己抗体など  
画像検査：超音波検査、CT。

図1のフローチャートのように各膵疾患を念頭に鑑別する。

## 急性膵炎

急性膵炎とは、膵臓の内部および周囲に急性炎症を生じた病態であり、臨床診断基準では、1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。2) 血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。3) 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。この3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と

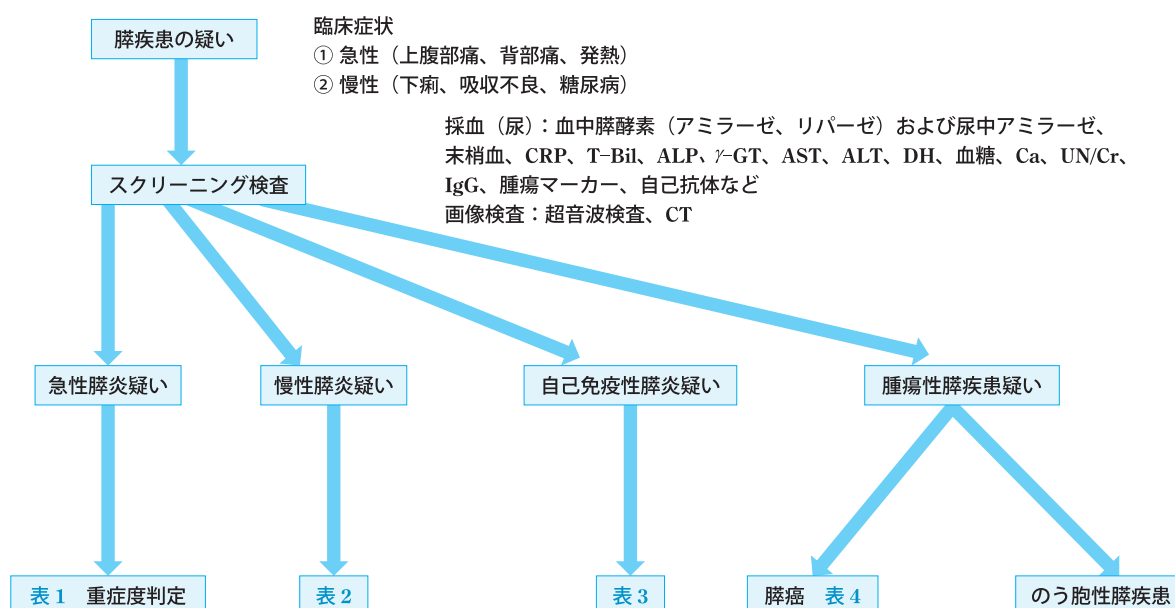


図1 膵臓の疾患が疑われた場合の検査のフローチャート

診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。また、膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましいとされている。膵炎の重症度の早期判断は、膵炎の臨床上最も重要で、重症急性膵炎は死亡率が8%と高いため、専門医のもとでの集中管理を必要とする。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査班では表1のような重症度判定基準を定めている<sup>1)</sup>。予後因子が3点以上または造影CT Grade 2以上のものを重症とする。血液検査は動脈血ガス分析、末梢血、プロトロンビン時間、生化学を測定する。特に動脈血ガス分析は忘れられやすいため注意が必要である。

また、急性膵炎診療ガイドライン 2015 では、重要と思われる臨床指標が“Pancreatitis Bundle”として提起されており、モバイルアプリとしても提供されている。

#### A. Pancreatitis Bundle

- 急性膵炎診断時、診断から24時間以内、および、24～48時間の各々の時間帯で、厚生労働省重症判定基準を用いて重症度を繰り返し評価する。
- 重症急性膵炎では、診断後3時間以内に、適切な施設への搬送を検討する。
- 急性膵炎では、診断後3時間以内に、病歴、血液検査、画像検査などを用いて、膵炎の成因を鑑別する。
- 胆石性膵炎のうち、胆管炎合併例、黄疸の出現または増悪などの胆道通過障害の遷延を疑う症例には、早期のERC+ES（乳頭括約筋切開術）の施行を検討する。
- 重症急性膵炎の治療を行う施設では、造影可能な重症膵炎症例では、初療後3時間以内に、造影CTを行い、膵造影不染域や病変の広がり等を検討し、CT Gradeによる重症度判定を行う。
- 急性膵炎では発症後48時間以内は、十分な輸液とモニタリングを行い、平均血圧：拡張期血圧+（収縮期血圧－拡張期血圧）／3:65 mmHg以上、尿量0.5 mL/kg/h以上を維持する。
- 急性膵炎では疼痛のコントロールを行う。
- 重症急性膵炎では発症72時間以内に広域スペクト

表1 急性膵炎の重症度判定基準（2008年改訂）

A. 予後因子

原則として発症後 48 時間以内に判定することとし、以下の各項目を 1 点として、合計したものを予後因子の点数とします。

1. Base excess

≤ −3 mEq/L またはショック

2. PaO<sub>2</sub>

≤ 60 mmHg(room air) または呼吸不全

3. UN

≥ 40 mg/dL(または Cr ≥ 2.0 mg/dL) または乏尿

4. LD

≥ 基準値上限の 2 倍

5. 血小板数

≤ 10 万/mm<sup>3</sup>

6. 総 Ca 値

≤ 7.5 mg/dL

7. CRP

≥ 15 mg/dL

8. SIRS 診断基準における陽性項目数

≥ 3

9. 年齢

≥ 70 歳

・ 予後因子が 3 点以上を重症、2 点以下を軽症と判定します。

B. 造影 CT Grade

原則として発症後 48 時間以内に判定します。炎症の膵外進展度と膵の造影不良域のスコアが合計 1 点以下を Grade 1 とし、2 点を Grade 2、3 点以上を Grade 3 と診断します。

・ 造影 CT Grade 2 以上を重症、Grade 1 以下を軽症と判定します。

1. 炎症の膵外進展度

1) 前腎傍腔

0 点

2) 結腸間膜根部

1 点

3) 腎下極以遠

2 点

2. 膵の造影不良域：膵臓を便宜的に膵頭部、膵体部、膵尾部の 3 つの区域に分け、

1) 各区域に局限している場合、または膵の周辺のみの場合

0 点

2) 2 つの区域にかかる場合

1 点

3) 2 つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合

2 点

膵造影不良域

膵周囲のみあるいは各区域に局限

2 つの区域にかかる

2 つの区域全体あるいはそれ以上

炎症の膵外進展度

前腎傍腔

結腸間膜根部

腎下極以遠

Grade 1

Grade 2

Grade 3



|       |
|-------|
| 目次    |
| 巻頭    |
| 検査値   |
| アプローチ |
| 症候    |
| 一般    |
| 症候    |
| 循環器   |
| 症候    |
| 呼吸器   |
| 症候    |
| 消化器   |
| 症候    |
| 血液    |
| 症候    |
| 腎臓・尿路 |
| 症候    |
| 疼痛    |
| 疾患    |
| 神経    |
| 疾患    |
| 呼吸器   |
| 疾患    |
| 循環器   |
| 疾患    |
| 消化器   |
| 疾患    |
| 腎臓・尿路 |
| 疾患    |
| 内分泌   |
| 疾患    |
| 代謝・栄養 |
| 疾患    |
| 乳腺・   |
| 女性生殖器 |
| 疾患    |
| 血液・   |
| 造血器   |
| 疾患    |
| 免疫・   |
| 結合織   |
| 付録    |

ラムの抗菌薬の予防的投与の可否を検討する。

- 腸蠕動がなくても診断後 48 時間以内に経腸栄養（経空腸が望ましい）を少量から開始する。
- 胆石性膵炎で胆嚢結石を有する場合には、膵炎鎮静化後、胆嚢摘出術を行う。

## 慢性膵炎

頑固な上腹部痛や下痢など消化不良の症状のある患者で、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落や肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。超音波検査、CT、MRCP などの画像検査や外分泌機能検査である BT-PABA 試験（PFD）検査を行う<sup>2)</sup>。

### A. 慢性膵炎の診断項目

- ① 特徴的な画像所見
- ② 特徴的な組織所見
- ③ 反復する上腹部痛発作
- ④ 血中または尿中膵酵素値の異常
- ⑤ 膵外分泌障害
- ⑥ 1 日 80 g 以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴

### B. 慢性膵炎確診

- a、b のいずれかが認められる。
  - a. ① または ② の確診所見。
  - b. ① または ② の準確診所見と、③ ④ ⑤ のうち 2 項目以上。

表 2 に特徴的な画像所見や組織所見を示す。

## 自己免疫性膵炎

発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であるが、

IgG4 関連疾患の膵病変である可能性が高い。中高年の男性に多く膵腫大や膵腫瘤とともに膵管狭細を呈し、しばしば胆管狭窄による閉塞性黄疸を認めるため膵癌や胆管癌などとの鑑別が必要である。高 $\gamma$ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変を合併する。表 3 に診断基準を示す。治療法は他の膵炎と異なりステロイド投与が一般的で予後良好である<sup>3)</sup>。

## 膵 癌

膵癌の罹患率は本邦では増加しつつあり、男性にやや多く、発生率は他の消化器癌の胃癌や大腸癌に比べ低いにもかかわらず、死亡原因の第 5 位と上位にある。腹痛・背部痛、黄疸などで受診される場合が多く、早期発見がどのような治療よりも治療率の向上に貢献するため図 2 のようなフローチャートで迅速な確定診断を行う<sup>4)</sup>。

## のう胞性疾患

CT や MRCP などの画像診断の発達により近年は増加傾向である。のう胞内腔を被覆する上皮を有する真性のう胞と有しないものは仮性のう胞とされる。腫瘍性膵のう胞は真性であり膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: IPMN）、粘液性のう胞腫瘍（mucinous cystic neoplasm: MCN）、漿液性のう胞腫瘍（serous cystic neoplasm: SCN）が代表的である。IPMN は主膵管の拡張を主体とする主膵管型、膵管分枝の拡張を主体とする分枝型に大別され、主膵管型は悪性のものが多く手術適応である。分枝型は嚢胞径が 30 mm 以上や主膵管拡張、嚢胞内結節などが手術適

表 2 慢性膵炎診断基準

|   |
|---|
| ① 特徴的な画像所見  |
| 確診所見：以下のいずれかが認められる。 <ol style="list-style-type: none"><li>a. 膵管内の結石</li><li>b. 膵全体に分布する複数ないしびまん性の石灰化</li><li>c. ERCP 像、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張</li><li>d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張</li></ol> 準確診所見：以下のいずれかが認められる。 <ol style="list-style-type: none"><li>a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張</li><li>b. ERCP 像において、膵全体に分布するびまん性の分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不整な拡張、蛋白栓のいずれか</li><li>c. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形</li><li>d. US(EUS) において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形</li></ol> |
| ② 特徴的な組織所見  |
| 確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。<br>準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。  |

表 3 自己免疫性膵炎診断基準

| A. 診断項目   |  |
|---|--|
| I. 膵腫大：   |  |
| a. びまん性腫大(diffuse) b. 限局性腫大(segmental/focal)                                |  |
| II. 主膵管の不整狭細像：ERP   |  |
| III. 血清学的所見   |  |
| 高 IgG4 血症 (>135 mg/dL)  |  |
| IV. 病理所見：以下の ①～④ の所見のうち   |  |
| a. 3 つ以上を認める  |  |
| b. 2 つを認める  |  |
| ① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化   |  |
| ② 強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤   |  |
| ③ 花筈状線維化 (storiform fibrosis)   |  |
| ④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)   |  |
| V. 膵外病変：硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症<br><オプション>ステロイド治療の効果                      |  |
| B. 診 断  |  |
| I. 確診   |  |
| ① びまん型 Ia+< III/IVb/V(a/b) >  |  |
| ② 限局型 Ib+II+< III/IVb/V(a/b) >の 2 つ以上<br>または Ib+II+< III/IVb/V(a/b) >+オプション |  |
| ③ 病理組織学的確診 IVa  |  |

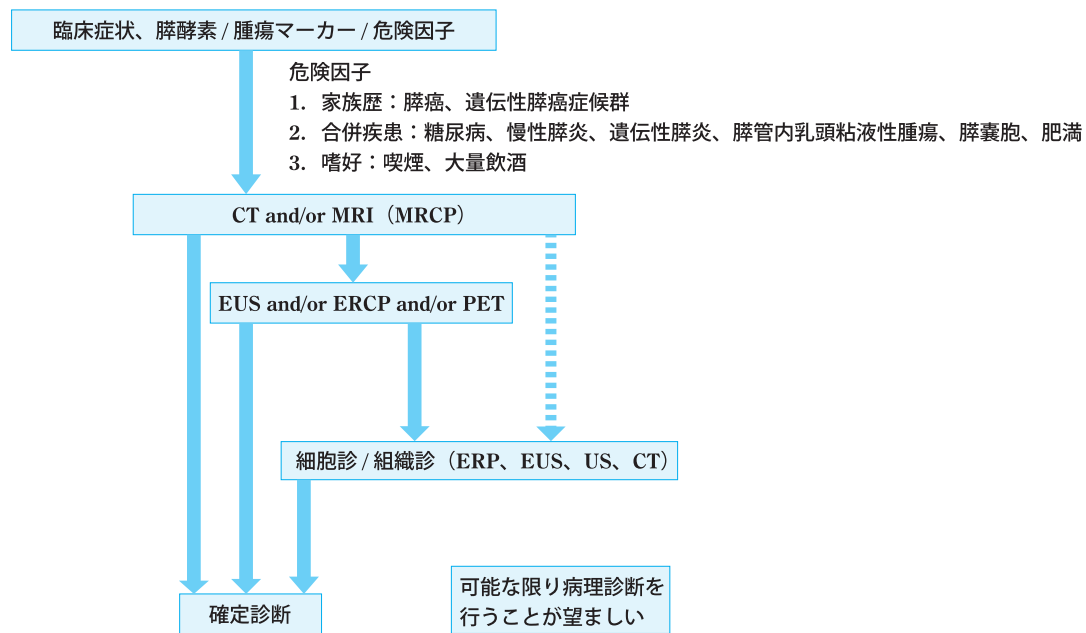


図 2 膵癌が疑われた場合のフローチャート

応となる。MCN は厚い皮膜に覆われたのう胞で、中年女性の膵体尾部に好発し組織学的に卵巣様間質を有し手術適応である。SCN は比較的稀であり glycogen を含有する微小嚢胞が蜂巢状に集簇するのう胞性腫瘍である。

#### 参考文献

1) 急性膵炎診療ガイドライン 2015 (第 4 版). 急性膵炎

診療ガイドライン 2015 改訂出版委員会、他.

2) 慢性膵炎臨床診断基準 2009. 膵臓 2009; 24: 645-6.

3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会.

4) 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2013 年度版. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会.

# 膵 癌

**要 旨** 膵癌（浸潤性膵管癌）は、本邦において増加傾向にあり、5年生存率は10%未満と消化器系の癌で最悪である。膵癌に特異的な症状はないが、腹痛、食欲不振、早期の腹満感、黄疸、体重減少、背部痛、また膵酵素上昇や糖尿病の新規発症（あるいは急な増悪）が見られた場合、膵癌を疑う必要がある。一部（3～10%）の膵癌は家族内集積がみられ、家族性膵癌と呼ばれている。本邦においても膵癌における家族歴の重要性が提唱され、2013年には家族性膵癌登録制度が開始となった。さらに膵嚢胞や膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）も膵癌の危険因子として注目を集めている。これらの危険因子を有する高リスク群に対するスクリーニング法を確立し、根治手術が可能な小膵癌をいかに早期に発見するかが今後の課題である。膵癌の治療に関しては、切除可能であれば外科的切除と補助化学療法、切除不能であれば化学療法が選択される。最近では術前化学療法の有効性が報告され、現在、多施設ランダム化比較試験にて検証が行われている。

**キーワード** 膵癌、リスクファクター、糖尿病、画像診断、家族性膵癌

## 膵癌を疑うべき臨床症状

膵癌を疑うべき症状としては、腹痛、食欲不振、早期の腹満感、黄疸、体重減少、糖尿病新規発症、背部痛などがある。

血中膵酵素（膵型アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1、トリプシンなど）の上昇は膵癌に特異的ではないが、膵癌による膵管狭窄に伴う膵炎を反映していることもある。

一方で、膵癌は（とくに初期の段階では）自覚症状がないことも多い。このため、早期に発見するためには危険因子を有する高リスク群をピックアップし、たとえ無症状でもスクリーニング検査（腹部超音波検査）をうながす必要がある。以下に膵癌の危険因子について述べる。

## 膵癌の危険因子

膵癌の危険因子としては家族歴、遺伝性疾患（遺伝性膵炎など）、合併疾患（糖尿病、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵嚢胞、肥満）、嗜好（喫煙や大量飲酒）、職業（塩素化炭化水素曝露に関わる職業）といったものがあげられる。

これらの危険因子を複数有する場合には、膵癌を疑って検査を行うことが推奨されている。

## 家族性膵癌

膵癌患者のおよそ3～10%に膵癌の家族歴が報告され、家族性膵癌（familial pancreatic cancer）として認識されている。家族性膵癌の定義は、「第一度近親者（親、兄弟姉妹、子）に2人以上の膵癌患者を有する家系に発

生する膵癌で、既知の遺伝性膵癌症候群を除いたもの」とされている。

欧米では家族性膵癌の高リスク集団に超音波内視鏡（EUS）を主体としたスクリーニングを実施し、高率に浸潤癌やIPMNなど何らかの腫瘍性病変を発見したとしている。

本邦においても膵癌における家族歴の重要性が提唱され、2013年に日本膵臓学会とPancreatic Cancer Action Network Japan（パンキャンジャパン）によって家族性膵癌登録制度が設立された。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

健康診断などで高アミラーゼ血症が指摘された場合、スクリーニングの腹部超音波検査で膵管の拡張や嚢胞性病変（特にIPMN）が発見された場合、また急激な糖尿病の発症や悪化が見られた場合には直ちに専門医にコンサルテーションし、膵癌の詳細な検査を行うべきである。

## 確定診断に要する検査

膵癌の確定診断までの流れを図1に示す。

臨床症状、膵酵素の上昇、腫瘍マーカー、またはスクリーニングの超音波検査（US）などで膵癌を疑った場合、まずは造影CT、造影MRI（MRCP）や超音波内視鏡（EUS）を行う。

必要に応じてERCPやPETを加える。

また、可能な限り細胞診や組織診による病理診断を行う。

### A. 造影CT

造影CT（MDCTが望ましい）は病変の大きさ、位置

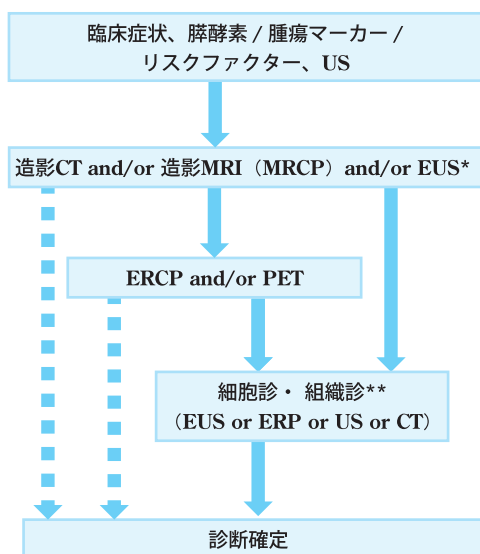


図1 膵癌診断のアルゴリズム (参考文献1) より引用・改変)

\* EUS よりも造影 CT、造影 MRI (MRCP) が望ましい。

\*\*可能な限り病理診断を行う。

や広がりだけでなく、造影効果によって病変の血流動態を把握できることより、膵癌の質的診断に必須の検査である。

一般に、膵癌の造影ダイナミック CT における典型的な造影パターンは、膵実質相では正常膵実質に比べて造影効果が乏しく、その後門脈相から平衡相にかけて造影効果が増強する (遅延性濃染パターン)。

## B. MRI (MRCP)

近年、3 テスラの MRI 導入によって描出能が向上したため、造影 CT とほぼ同等の感度、特異度であると報告されている。

一般的に MRI で膵癌は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で等信号～軽度高信号を呈する。また通常のダイナミック MRI ではなく、拡散強調像 (diffusion-weighted MRI) の膵癌正診率が高いと報告されている。

MRCP では腫瘍による膵管や胆管狭窄の評価が可能であり、ERCP よりも侵襲度が低いという利点がある。

## C. 超音波内視鏡 (EUS)

超音波内視鏡は消化管のガスの影響を受けることが少ないため、感度 80～100%、特異度 60～100%、正診率 90%と高く、US、CT、MRCP では描出されないような小さな膵癌も検出可能なことがある。

また EUS-FNA (fine needle aspiration) による細胞診検査で確定診断が可能であり、優れた診断能を持つ検査である。

## D. ERCP

ERCP は CT、US などの他の検査において診断できない場合には施行されるべき検査であるが、時に急性膵炎などの合併症を伴うため患者にはその必要性和リスクを

十分に説明する必要がある。

正常の膵管像を呈する膵癌は 3%未満であるとの報告があり、ほとんどの膵癌では主膵管の狭窄、途絶および分枝膵管の不正像 (乏分枝像や拡張) などの所見がみられる。

また、ERCP は膵管、胆管の直接造影が得られるだけでなく、細胞診や狭窄病変に対するステント治療も同時に行うことができる優れた検査である。

## E. PET

膵腫瘍の良悪性鑑別に用いられており、その感度は約 80～90%と高い。

また、全身を一度にスクリーニングできることより、他の画像検査では診断困難な遠隔転移を診断することも可能である。

しかし腫瘍径の小さな膵癌や、微小な遠隔転移の診断においては限界があるため、ルーチンの検査とするには十分なコンセンサスは得られていない。

## F. 腫瘍マーカー

膵癌の検出感度は、CA19-9 が 70～80%、SPan-1 が 70～80%、Dupan-2 が 50～60%、CEA が 30～60%、CA50 が 60%と報告されているが、進行癌を除くと陽性率は低いとされ、スクリーニングには適していない。

研究段階ではあるが、新たな腫瘍マーカーとしてアポリポrotein A2 (apoA2) アイソフォーム、CEMIP (KIAA1199)、マイクロ RNA、細胞外小胞 (EV) などが報告されており、今後の進展が待たれる。

## G. 細胞診・組織診

細胞診、組織診は感度、特異度ともに高く、膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用である。

EUS ガイド下の穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA)、生検、あるいは ERCP 下細胞診、膵管擦過細胞診などを行って細胞診・組織診による確定診断を行うことが推奨されている。

## 病期 (ステージ) 診断に要する検査

膵癌の病期分類 (TMN 分類) は、造影 CT (MDCT) かつ・または造影 MRI (拡散強調を含む)、さらに必要に応じて EUS で行うことが推奨されている。

肝転移や腹膜播種の評価には PET、審査腹腔鏡を必要に応じて行う。特に審査腹腔鏡は肝転移や腹膜播種の発見に有用であり、遠隔転移が否定できない症例に対して推奨されている。

## 治療 (切除) 後の経過観察

手術後の再発の検索や化学療法による治療効果判定には、術前 (あるいは治療前) に上昇していた腫瘍マーカー



の推移が有用である。

また、造影 CT を術後 2 年間は 3 ～ 6 カ月おき、その後は 6 ～ 12 カ月おきに行い、最低でも術後 5 年間は再発の有無を評価する。

## 参考文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会（編）：  
膵癌診療ガイドライン 2016 年版、東京：金原出版．

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

**疾患  
消化器**

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 消化管感染症

**要 旨** 日常診療でもっとも多く経験される消化管感染症は嘔吐・下痢を主症状とした胃腸炎である。胃腸炎は発症から2週間以内であれば急性胃腸炎、3週間以上続く場合には慢性下痢症と分類し鑑別診断をすすめる。急性胃腸炎は多くの細菌、ウイルス、寄生虫が原因となりうる。急性胃腸炎の診断でもっとも重要なのは病歴の聴取であり、発症のタイミング（市中か院内か）、下痢の性状（炎症性か非炎症性か）を含めて鑑別を行い、必要に応じて便検査（培養・抗原検査）や大腸内視鏡検査を行う。免疫能が正常であれば通常は自然治癒することが多く、治療は補液などの対症療法のみである。一方で、免疫不全者では重症化することがあるため積極的に原因微生物の診断を行い、病態にあわせたマネジメントを行う必要がある。

**キーワード** 感染性胃腸炎、食中毒、炎症性腸炎、水様下痢

本項では、急性の胃腸炎様症状として表現される消化管感染症を主として論じる。しかしながら、発熱・嘔吐・下痢など、急性胃腸炎様症状を呈する疾患は、消化器疾患以外にも、感染症・非感染症疾患を含めて多数あることを忘れてはならない。

## 疑うべき臨床症状と所見

胃腸炎症状（発熱、悪心・嘔吐、下痢）の患者をみたら、発症から2週間以内の急性胃腸炎か3週間以上続く慢性下痢症かに分けて鑑別診断をすすめる。急性胃腸炎様症状を来す疾患は、ウイルスや細菌などによる感染性腸炎、薬剤性腸炎、虚血性腸炎が多く、それらを念頭に鑑別診断を行う。持続性や慢性の下痢症は、原虫感染症や腸結核などの一部の感染症を除き、むしろ非感染性の消化管疾患の可能性を考慮すべきである。

### A. 病歴の聴取・身体所見

急性胃腸炎の診断には病歴の聴取が重要である（[図1](#)）。発症の仕方、便の性状（血性の有無）、回数、量とともに、腹痛や嘔気・嘔吐、発熱などの随伴症状、渡航歴やペットの有無、職業歴を聴取すべきである。また急性胃腸炎の多くは、食中毒に関連していることがあり、食べ物の喫食歴、集積性（家族、職場、施設における発生状況）の聴取も行う。下痢症状とともに、嘔気・嘔吐がある場合は、ウイルス性胃腸炎や食中毒の可能性が高い。主な食中毒菌と潜伏期間、関連する喫食歴について[表1](#)、[表2](#)にまとめた。

急性胃腸炎は、発症様式で大腸型か小腸型かで区別して考えるとわかりやすい。小腸型は毒素による腸管分泌促進型で水様下痢を主症状としており、大腸型の下痢症は腸管粘膜傷害によるもので血便、粘液便や腹痛発熱などを認める（[表1](#)）。ただし、大腸菌やサルモネラのように粘膜傷害と毒素による影響の両方を表現する細

菌もあり完全にはわけられないこともある。

### B. 身体所見

下痢の原因究明には役立たないが、全身状態の把握に必須である。発熱や腹痛は侵襲性の腸管感染症を示唆している。消化器以外の症状も認められる腸管感染症としては、腸チフス、*Campylobacter fetus* 感染、*Vibrio vulnificus* 感染、エルシニア症などがある。また、舌や口腔粘膜の乾燥や皮膚のツルゴールの低下、起立性低血圧など強い脱水を示唆する所見を見逃さない。

### C. 糞便検査

便はスワブやおむつに付着したものを検査するのではなく、カップで十分量採取し、できるだけその性状を目視で確認する。血便が著明な場合はO157に代表される腸管出血性大腸菌感染の可能性を考慮する。一方で前述のように水様便はウイルス感染や寄生虫疾患のような小腸型感染の可能性を示唆する。

便培養は細菌性腸炎の確定診断に有用であるが、検査結果が判明する頃には症状が改善している（self-limiting）こともよく経験される。細菌性腸炎の原因菌の検出のためには費用と手間がかかり、想定される原因菌にあわせた培地や培養方法が必要である。医師はどのような原因菌を想定しているのかを必ず検査室に伝えるべきである。一方で、いわゆる重症化の予兆がない、あるいは感染増悪のリスクが低い場合には、便培養は積極的に行わなくてもよい。特に院内発症の下痢症の場合は、*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染を念頭に検索することとし、そのほかの細菌性腸炎の原因菌検索については費用対効果からもルーチンの検査としては推奨されない。また、培養法のほかに一部の病原体では迅速抗原検査が利用できる。市販されている抗原検査として、O157抗原やペロ毒素、*C.difficile* およびその毒素（A/B）、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスなどがある。病歴やリスク因子から想定される病原

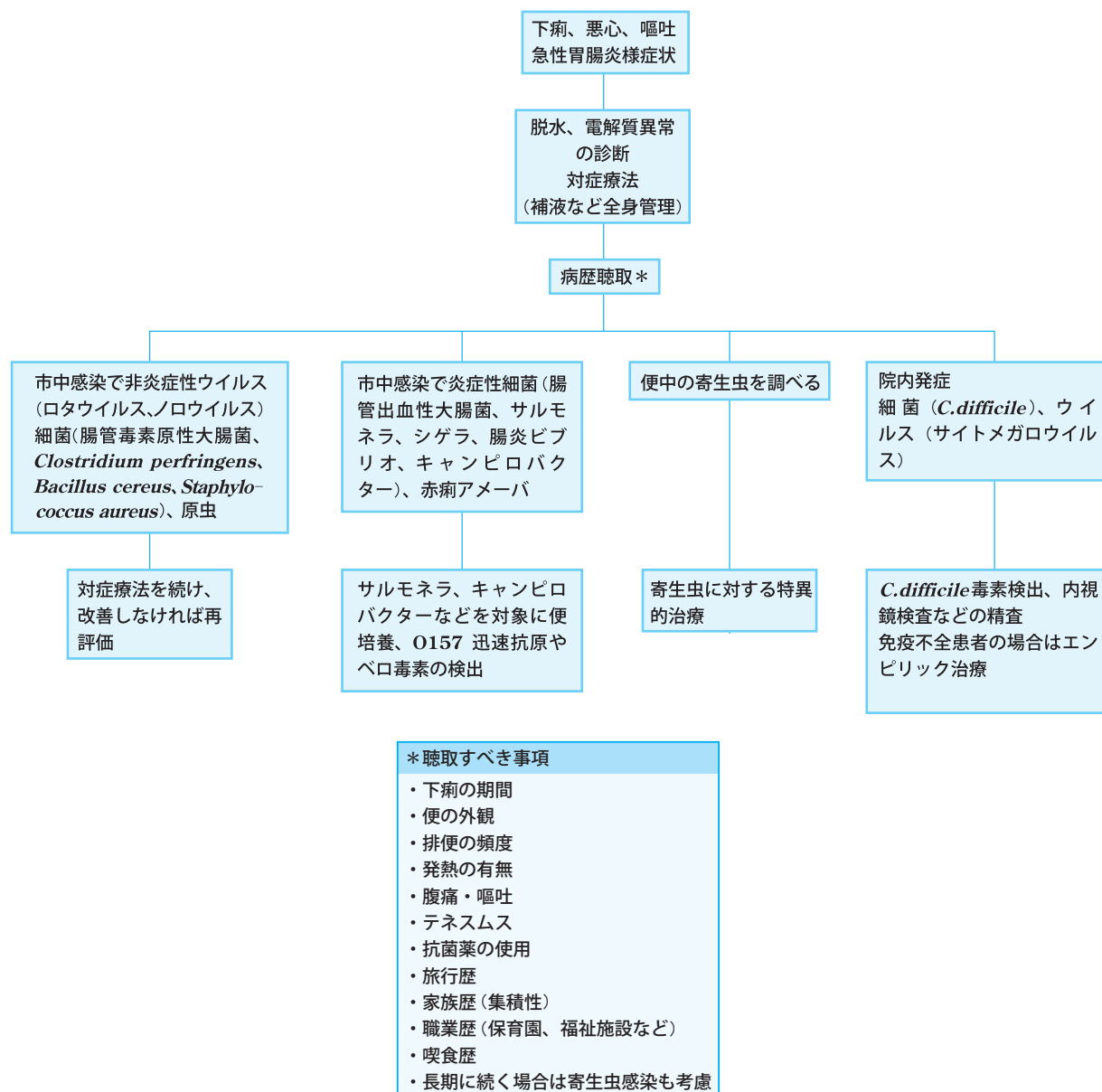


図 1 急性胃腸炎診断のアプローチ

表 1 主たる食中毒感染の臨床症状ならびに潜伏期間

| 主症状   | 可能性の高い原因微生物                               | 潜伏期間     |
|-------|---|----------|
| 嘔吐    | 黄色ブドウ球菌                                   | 1～6 時間   |
|       | セレウス菌 ( <i>Bacillus cereus</i> )          | 1～6 時間   |
|       | ノロウイルス                                    | 24～48 時間 |
| 水様下痢  | ウェルシュ菌 ( <i>Clostridium perfringens</i> ) | 8～16 時間  |
|       | 腸管毒素原性大腸菌                                 | 1-3 日間   |
|       | リステリア ( <i>Listeria monocytogenes</i> )   | 1 日      |
|       | 腸管ウイルス                                    | 10～72 時間 |
|       | ジアルジア ( <i>Giardia lamblia</i> )          | 7～14 日間  |
|       | カンピロバクター                                  | 2～5 日間   |
| 炎症性腸炎 | 非チフス性サルモネラ                                | 1～3 日間   |
|       | 腸管出血性大腸菌                                  | 1～8 日間   |
|       | 赤痢菌                                       | 1～3 日間   |
|       | エルシニア ( <i>Yersinia enterocolitica</i> )  | 4～6 日間   |
|       | ビブリオ                                      | 1～3 日間   |
|       | 赤痢アメーバ                                    | 1～3 週間   |

表 2 リスク要因・状況別の推定病原体

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>食中毒</b>                          |   |
| ホテルなど宿泊施設、クルーズ船、レストラン、仕出し弁当などケータリング | ノロウイルス、非チフス性サルモネラ、ウェルシュ菌、セレウス菌、黄色ブドウ球菌、カンピロバクター、腸管毒素原性大腸菌、腸管出血性大腸菌、リステリア、赤痢菌、クリプトスポリジウム                               |
| 未滅菌の牛乳・乳製品                          | サルモネラ、カンピロバクター、エルシニア、黄色ブドウ球菌、クリプトスポリジウム、腸管出血性大腸菌、ブルセラ（ヤギ乳のチーズ）、 <i>Mycobacterium bovis</i> 、 <i>Coxiella burnetii</i> |
| 加熱不十分の肉類                            | 腸管出血性大腸菌（牛肉）、ウェルシュ菌（牛肉、鶏肉）、サルモネラ（鶏肉）、カンピロバクター（鶏肉）、エルシニア（豚肉）、黄色ブドウ球菌（鶏肉）、旋毛虫（豚肉、野生動物）                                  |
| 果物、野菜、未滅菌果物ジュース                     | 腸管出血性大腸菌、非チフス性サルモネラ、サイクロスポラ、クリプトスポリジウム、ノロウイルス、A型肝炎、リステリア  |
| 生卵                                  | サルモネラ   |
| 生の魚介類                               | ビブリオ、ノロウイルス、A型肝炎、 <i>Plesiomonas shigelloides</i>   |
| <b>リスク状況</b>                        |   |
| 河川での飲水や水泳                           | カンピロバクター、クリプトスポリジウム、ジアルジア、赤痢菌、サルモネラ、腸管出血性大腸菌、 <i>P. shigelloides</i>  |
| スイミングプールでの水泳                        | 消毒薬濃度が低下している場合にクリプトスポリジウムやその他の水系感染を起こす病原体が胃腸炎の原因となる。  |
| 保健福祉施設や刑務所などの入所および勤務                | ノロウイルス、 <i>C.difficile</i> 、赤痢菌、クリプトスポリジウム、ジアルジア、腸管出血性大腸菌、ロタウイルス  |
| 保育園、幼稚園、学童施設の関係者                    | ロタウイルス、クリプトスポリジウム、ジアルジア、赤痢菌、腸管出血性大腸菌  |
| 抗菌薬使用歴                              | <i>C.difficile</i> 、薬剤耐性サルモネラ   |
| 開発途上国への渡航                           | 大腸菌（腸管凝集接着性、腸管毒素原性、腸管組織侵襲性）、赤痢菌、チフス菌、非チフス性サルモネラ、カンピロバクター、コレラ菌、赤痢アメーバ、ジアルジア、プラストシスチス、サイクロスポラ、シストイソスポラ、クリプトスポリジウム       |
| 下痢症状のあるペット                          | カンピロバクター、エルシニア  |
| ひよこや爬虫類との接触                         | 非チフス性サルモネラ  |
| 農場や動物園への訪問                          | 腸管出血性大腸菌、クリプトスポリジウム、カンピロバクター  |
| <b>患者因子</b>                         |   |
| 年齢                                  | ロタウイルス（6～18ヵ月）、非チフス性サルモネラ（生後3ヵ月までの乳児、動脈硬化の既往がある50歳以上の成人）、赤痢菌（1～7歳）、カンピロバクター（若年成人）                                     |
| 免疫不全                                | 非チフス性サルモネラ、クリプトスポリジウム、カンピロバクター、赤痢菌、エルシニア  |
| ヘモクロマトーシス                           | エルシニア、サルモネラ   |
| エイズ、免疫抑制療法                          | クリプトスポリジウム、サイクロスポラ、シストイソスポラ、ミクロスポリジウム、 <i>Mycobacterium avium-intercellulare complex</i> 、サイトメガロウイルス                  |

文献 1 より改変

体にあわせた検査法を選択する（表 3）。

便中白血球は大腸粘膜の障害・破壊を示唆するが、適中度に関しては議論の余地がある。一方で白血球マーカーである便中ラクトフェリンをラテックス凝集反応で検出する方法はより感度が高く有用であるが、一般検査としては施行できない。

#### D. 血液検査

感染症原因菌の検索というよりもむしろ全身状態の総合的な評価目的のために末梢血・生化学検査を行う。また、チフス性疾患を疑う場合や敗血症様症状を伴っている場合には血液培養を行う。

#### E. 大腸内視鏡検査

大腸内視鏡検査は急性胃腸炎の診断のためには通常は必要ない。しかしながら、感染性胃腸炎と炎症性腸疾患との鑑別、あるいは免疫不全者の日和見感染症（ex サイトメガロウイルス腸炎）の診断や虚血性腸炎の除外には有用である。大腸内視鏡時に採取された便については、診断的価値が低いとされており、感染性胃腸炎の検査

に提出すべきではない。

#### 入院治療か外来治療かの判断

治療の基本は電解質、体液の補充・調整であり、そのような観点から、経口摂取不能で脱水症状が著しい場合、強い腹痛がある場合、血便を認める場合には入院を考慮する。

#### 消化管感染症の原因微生物

細菌性腸炎は、一般的にみられる市中感染症のひとつであり、多くの細菌、ウイルス、寄生虫が本疾患の原因病原体となりうる。細菌性のもものでは腸炎ビブリオ、病原性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターなどがみられる（表 2）。

また院内発症の感染性腸炎で重要なものに *C. difficile* 腸炎がある。便培養から黄色ブドウ球菌（特にメチシリ



表 3 急性下痢症の原因となる代表的な病原体と検査法

| 病原体   | 検査法   | 検体                                 |
|---|---|------------------------------------|
| <i>C.difficile</i>  | 遺伝子検査   | 便                                  |
|   | GDH 抗原および毒素の迅速検査および toxigenic culture             |                                    |
| サルモネラ、赤痢菌、キャンピロバクター   | 便培養   | 便                                  |
| チフス菌、パラチフス菌   | 培養  | 便、血液、骨髓、十二指腸液                      |
| 腸管出血性大腸菌  | 便培養ならびに志賀毒素（ベロトキシン）の検出                            | 便                                  |
| エルシニア、 <i>P. shigelloides</i> 、 <i>Edwardsiella tarda</i> 、黄色ブドウ球菌、病原性大腸菌     | 便培養   | 便                                  |
| <i>C.perfringens</i>  | 便中エンテロトキシン（保険適用外）                                 | 便                                  |
| 赤痢アメーバ、ブラストシスチス、 <i>Dientamoeba fragilis</i> 、 <i>Balantidium coli</i> 、ジアルジア | スミアからの虫卵あるいは虫体の検出、蛍光抗体染色法（ <i>Giardia</i> 、保険適用外） | 便（ただし <i>Giardia</i> の場合は十二指腸液も使用） |
| クリプトスポリジウム  | オーシストの直接検出、蛍光抗体染色法（保険適用外）                         | 便                                  |
| ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス   | 迅速抗原検査  | 便                                  |
| サイトメガロウイルス  | 病理組織、アンチジェネミア                                     | 生検、末梢血                             |

文献 1 より改変

ン耐性黄色ブドウ球菌：MRSA）が検出されることも経験されるが、通常は保菌のみである。また *Klebsiella oxytoca* による出血性腸炎についてもさまざまな報告はあるが、MRSA と同様に保菌の可能性もあり、これらについては総合的に判断する必要がある。

成人のウイルス性腸炎の原因としてはノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスなどがある。免疫能が正常であれば自然治癒するが、臓器移植後や免疫抑制療法中などの免疫不全患者のウイルス性腸炎はときに重症化する場合がある。特異的な治療法があるウイルス性胃腸炎はサイトメガロウイルス腸炎などのヘルペスウイルスによる腸炎のみであるが、免疫不全患者の下痢症においては積極的に内視鏡による精査を考慮すべきである。また、日本国内では寄生虫症に遭遇することは少ないが、比較的頻度が高い腸管寄生虫症として、原虫症では赤痢アメーバ症、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症が、蠕虫（ぜんちゅう）症としては回虫症、鉤虫症、蟯虫症、アニサキス症、住血吸虫症、日本海裂頭条虫症などがある。一般に原虫の虫体や虫卵は間欠的に排泄するとされており、原虫症を疑う場合には複数回検査を行う必要がある（表 3）。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

急性腸炎の場合は一過性であり、入院した例を除き経過観察として特別な検査を要しない例が多い。一般に便培養の陰性化などは不要であるが、食品を扱う職業に就いている患者は職場復帰のための陰性確認検査を行うことがある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

血便が見られた場合、感染症以外の炎症性腸疾患との鑑別が困難な場合、イレウスや中毒性巨大結腸症など重症化の予兆がみられる場合には、早期に感染症専門医、消化器内科医や消化管外科医へのコンサルトを考慮すべきである。

## 参考文献

- 1) 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: 1963–73.
- 2) 急性感染性下痢症および細菌性食中毒．ハリソン内科学第 4 版，メディカル・サイエンス・インターナショナル社．
- 3) Gastrointestinal infections and food poisoning. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth edition, Elsevier. p.1238–96.
- 4) Up to date <http://www.uptodate.com/>  
Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings Causes of acute infectious and other foodborne illnesses in resource-rich settings Accessed as of February 12, 2018.
- 5) 日本感染症学会・日本化学療法学会編。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014。ライフサイエンス出版，2014。

# 尿路感染症

**要 旨** 尿路感染症は、感染診断名としては、腎盂腎炎と膀胱炎とに分けられる。一方で、その病態による一般的分類法として尿路基礎疾患または全身性易感染性因子のあるなしで、複雑性と単純性とに分ける。頻度として多い女性の急性単純性膀胱炎は外来治療（経口抗菌薬投与）の対象である。急性単純性腎盂腎炎は高熱がある場合、全身状態不良の場合など、入院治療（注射用抗菌薬投与）が必要である。複雑性尿路感染症は、膀胱炎、腎盂腎炎とも、症状軽微な場合、外来治療が原則であるが、複雑性腎盂腎炎で上部尿路閉塞機転が強く高熱が認められるものでは、入院の上、尿管ステント（ダブルJまたはシングルJカテーテル）留置、腎瘻造設などの泌尿器科的ドレナージを必要とすることもある（抗菌薬投与は必須）。それら病態を見極めるための検査として、画像診断（超音波断層、KUB、X線CTなど）が必要となる。感染症としての診断には、適切な採尿法による検尿で膿尿を証明すること、尿培養にて原因菌を同定し薬剤感受性を検査することが基本である。

**キーワード** 尿路感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、検尿、尿培養、画像診断、重症度判定

## 疑うべき臨床症状と所見

尿路感染症の症状は、急性単純性膀胱炎では排尿痛、頻尿、尿意切迫感、残尿感、下腹部痛が、急性単純性腎盂腎炎では発熱、悪寒、側腹部痛が、主たるものである。複雑性尿路感染症では膀胱炎、腎盂腎炎それぞれにおいて、単純性と同様の症状が見られるが、無症状に近いものから、強い症状を呈するものまで幅が広い。上部尿路閉塞に伴う膿腎症では高熱が続くこともある。検尿および尿培養には、正しい中間尿採取法で得られた尿を用い、尿沈渣法、非遠心尿の計算盤鏡検、尿中有形成分分析装置（【UF1000i®、シスメックス株式会社】など）で、前者では5 WBCs/400倍視野以上、後二者では10 WBCs/ $\mu$ L以上を有意の膿尿と判断する。尿培養は、有意の細菌尿を $10^4$  CFU/mL以上とする。10歳代後半～30歳代で膿尿と排尿痛があれば、男性では尿道炎（この場合、性感染症が大多数、本稿では略）、女性では単純性膀胱炎をまず考える。腎盂腎炎では腰肋三角を押さえると腎部圧痛を認める。

## 確定診断に要する検査(表1、2、図1)

まず、臨床症状と検尿所見から尿路感染症を疑うことが出発点である。尿検査で膿尿（上述）と細菌尿を認める。その際、適切な採尿法であることが前提で、中間尿を基本とする。女性で外陰部からの汚染が疑われる場合、膀胱カテーテル採尿で再検する。尿路感染症の背景に尿路基礎疾患があるかないかを診断するには、画像診断が必要となる。その適応は、男性であること、40歳以上の女性、尿路感染反復発症、尿路疾患既往およびその疑い、骨盤内手術の既往、熱発例、重症感な

表1 確定診断のための検査計画(1)

【膀胱炎】  
臨床症状  
検尿（膿尿の確認）  
尿沈渣、計算盤等による白血球算定  
尿一般細菌培養  
超音波検査（残尿の有無、等）  
膀胱鏡（腫瘍が否定できないとき）

表2 確定診断のための検査計画(2)

【腎盂腎炎】  
腎部超音波検査（水腎や膿瘍の有無、等）  
腎膀胱部単純X線、上下腹部単純X線CT  
糖尿病の有無  
臨床検査  
血液（CBC）、CRP、尿培養、血液培養  
腎部CT（膿瘍や気腫の有無、等）

どである。超音波検査（エコー）がスクリーニング法として適している。上下腹部単純X線CT、腎膀胱部単純X線（KUB）で尿管結石による閉塞がないかどうかを見極めるのがひとつのポイントである。重度の腎感染である気腫性腎盂腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍などの診断にもX線CTが肝要であり、これらでは、泌尿器科的介入治療（Urological intervention、ドレナージが普通、例外的に患側腎摘除術）のタイミングの決定が重要となる。尿管結石等による上部尿路閉塞により、水腎を来たしている上に感染（閉塞性腎盂腎炎）が起こった膿腎症では、腎盂内圧の上昇による菌血症さらに敗血症に進展するリスクを回避するために、緊急的ドレナージ（尿管ステント挿入留置あるいは腎瘻造設）を要することが多い。

男性では、膿尿を認める副性器感染症である急性前立腺炎及び急性精巣上体炎との鑑別が必要で、直腸指

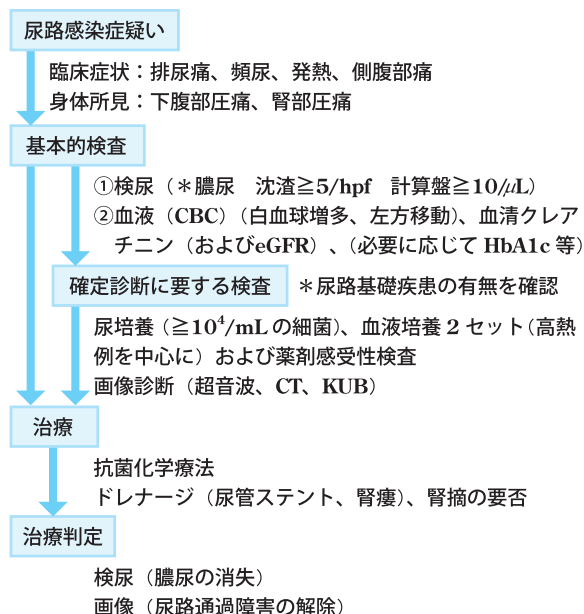


図1 尿路感染症が疑われた場合の検査のフローチャート

診と陰嚢内容触診による（図2）。

## 入院治療か外来治療かの判断

### A. 入院が必要な腎盂腎炎

症状として38℃以上の発熱（特に悪寒を伴う場合）と全身的重症感があるとき（敗血症症状など）は入院の上、注射用抗菌薬を投与する。輸液も重要である。この場合、抗菌薬開始前に血液培養を2セット採取・施行する。腎

盂腎炎を診断したら、緊急血液検査として末梢血白血球数、CRP および UN、Cr、eGFR の測定は必須である。白血球数が12,000/μL 以上の場合は中等症以上とみなして入院を検討する。CRP の上昇は白血球数より1日遅れるが、10 mg/dL 以上を入院の目安とするが明確な基準はない。CRP は悪性腫瘍等でも上昇し、必ずしも感染症に特異的なマーカーではないことに注意する。近年では感染症の診断に迷うときプロカルシトニンを炎症マーカーとして用いることもある。重度の感染症と診断した場合、背景に糖尿病がないかどうかを見しておくことは、治療上も重要であり、血糖値とHbA1c 値を把握しておくべきである。入院して注射用抗菌薬を投与する、と決定した場合は、副作用チェックの基礎値として、基本的血液検査としての肝機能（AST、ALT など）、電解質（Na、K、Cl）なども必要である。

### B. 外来治療の適応

膀胱炎は原則的に外来での抗菌薬治療で十分である。腎盂腎炎では体温38℃未満で重症感のない場合には、臨床検査（末梢血白血球数、CRP、Cr）の採血を施行した上で外来での治療とする。超音波検査で膿腎症あるいは特殊な重症腎感染（気腫性腎盂腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍）がないことを確認しておくことが基本的に重要である。

## 腎盂腎炎における重症度判定のための臨床検査（表3、4）

腎盂腎炎では、全身状態（バイタルサインが中心）、

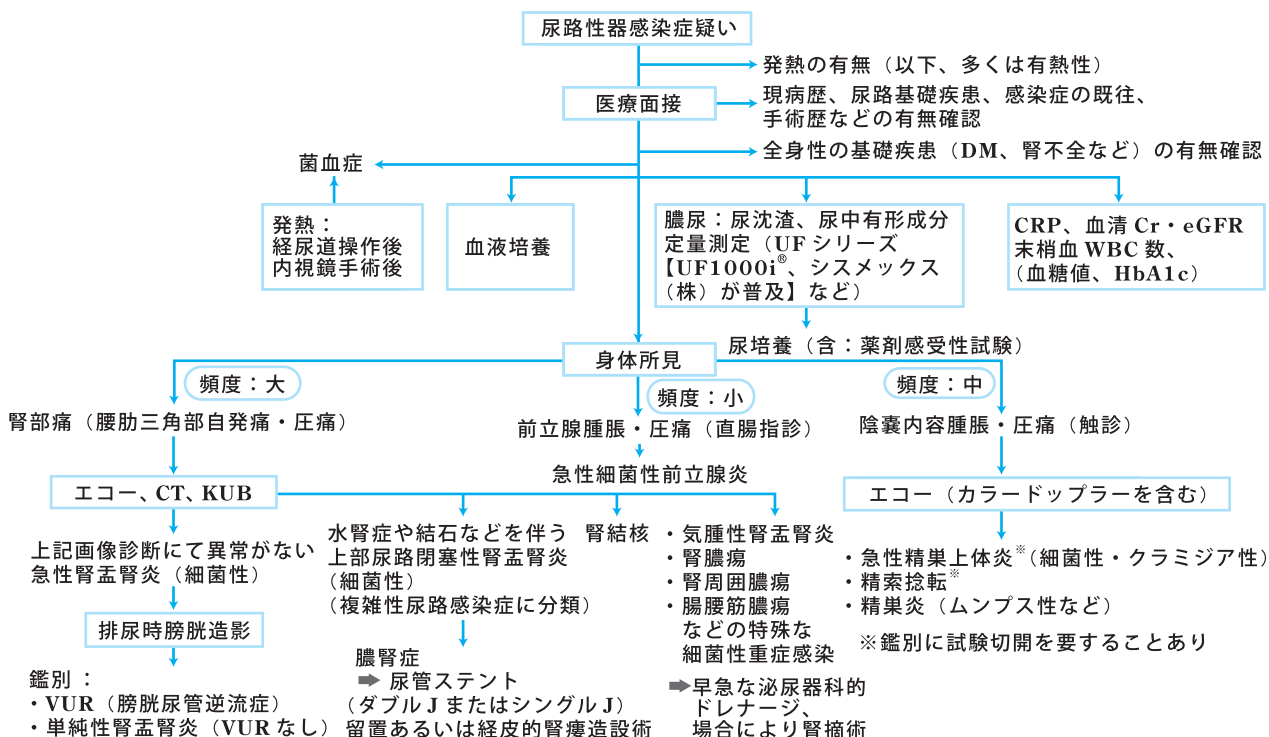


図2 尿路性器感染症の診断（主に有熱性）



表3 腎盂腎炎の重症度判定のための所見、検査

- (1) 症状：体温、腰痛（側腹部痛）、腰肋三角（腎部）圧痛、悪寒
- (2) 臨床検査：末梢血（白血球数、好中球頻度、左方移動）、CRP 上昇、プロカルシトニン上昇  
生化学（腎機能障害、肝機能障害、高血糖、HbA1c 上昇）
- (3) 画像診断：超音波検査（腎実質の変化（急性巣状性細菌性腎炎、腎膿瘍）の有無）  
→ KUB、X 線 CT（尿管結石による閉塞の有無）、特殊重症感染（気腫性腎盂腎炎等）の有無

表4 重篤性を示す検査所見

WBC > 12,000/ $\mu$ L または < 4,000/ $\mu$ L  
 CRP > 10 mg/dL（ただし、他の修飾因子も考慮）  
 血清クレアチニン値 > 2 mg/dL  
 血液培養陽性  
 超音波検査：水腎症、腎または腎周囲に膿瘍  
 CT：結石、腎実質の破壊、ガス産生

表5 入院の指標

高齢、高熱、脱水  
 コントロール不良の糖尿病  
 腎実質の高度の感染が疑われる  
 腎機能の低下

全身性炎症反応として、末梢血白血球数、血中 CRP 定量値を把握して、感染の程度を推定する。また、全身性基礎疾患、消耗状態、脱水の程度などを勘案して、その諸状況によって入院の要否（表5）、注射用抗菌薬あるいは経口薬いずれを選択するかを決める。基礎疾患としての糖尿病の有無を血糖値、HbA1c で調べ、腎機能や肝機能の異常がないか、血液生化学検査で確認することも重要である。軽快退院時には炎症所見の改善と菌陰性化を確認しておく（表6）。

### 泌尿器科的ドレナージの要否判断のための臨床検査（主として画像診断）（表4）

臨床症状と検尿所見から腎盂腎炎と診断した場合は、超音波検査、X 線 CT で膿腎症の有無を確認し、ドレナージの要否を決める。上部尿路閉塞（尿管結石嵌頓などが原因となる）による閉塞性腎盂腎炎あるいは膿腎症では上述のように、尿管ステント留置あるいは経皮的腎瘻造設術を考慮する。気腫性腎盂腎炎は広範な腎実質の破壊を伴うことが多く、急速に進行するので、抗菌化学療法で全身状態と臨床検査値が改善しない場合、タイミングを逸することなく尿管ステント留置や経皮的ドレナージあるいは腎摘除術を考慮する。気腫性腎盂腎炎の大多数（90%強）で糖尿病を合併している。

表6 退院時に必要な検査

- 1) 検尿（膿尿の正常化）
- 2) 血液（WBC 数および血液像正常化）
- 3) CRP（低下あるいは正常化）
- 4) 微生物学的検査  
尿培養（菌消失）

表7 尿路感染症の主要原因微生物

グラム陽性球菌  
*Staphylococcus aureus*（含む MRSA）  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Enterococcus faecalis*  
 グラム陰性桿菌  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Citrobacter* spp.  
*Enterobacter* spp.  
*Serratia* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*  
 抗酸菌  
*Mycobacterium tuberculosis*  
 真菌  
*Candida* spp.

### 尿路感染症の原因微生物（表7）

単純性尿路感染症は、膀胱炎、腎盂腎炎のいずれも、大腸菌の単数菌感染が 50～80% を占め、それに次いで、*Klebsiella pneumoniae* やプロテウス、ブドウ球菌などが低頻度ながら原因菌として認められる。複雑性で尿路カテーテル非留置例においては、単純性に比し弱毒グラム陰性桿菌および *Enterococcus faecalis* の頻度が上がり、大腸菌の頻度は相対的に下がる。この傾向は、カテーテル留置例でより著しく、緑膿菌などの日和見感染菌が多く見られること、各種細菌が同時分離される複数菌感染の比率が高くなることがその特徴である。大腸菌でのキノロン耐性や ESBL（基質拡張型ベータラクタマーゼ：第3世代セファロスポリンまでも分解）産生菌が増加しつつあり、頻度は低いながら CRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）が見られることもある。

特定機能病院等の複雑性要因を有する入院患者が多い病棟において分離される尿中細菌（ $10^4$  CFU/mL 以上）の頻度を見ると（図3、4）、2017年の成績で神戸大学医学部附属病院の泌尿器科病棟では、それまでの5年間で *E. faecalis*、大腸菌、エンテロバクター、黄色ブドウ球菌、*K. pneumoniae*、緑膿菌といった順であり、日和見感染菌が多い。泌尿器科以外の病棟での尿中細菌分離頻度は大腸菌、*E. faecalis*、緑膿菌、*K. pneumoniae*、エンテロバクター、黄色ブドウ球菌といった順であった。大腸菌のうち約2割が ESBL 細菌であり、黄色ブドウ球菌のうち約半数をメチシリン耐性菌（MRSA）が占めている。



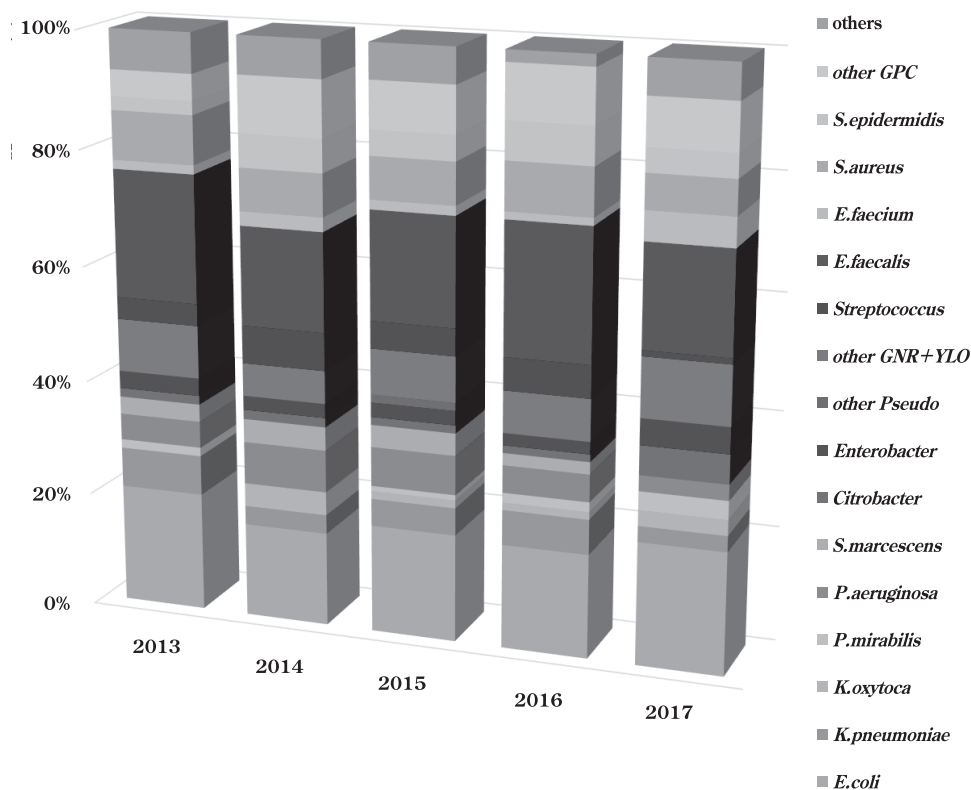


図3 泌尿器科入院患者尿中分離菌—神戸大学医学部附属病院—

尿路結核（結核菌による）の頻度は低い、一般細菌による非特異性尿路感染症の鑑別疾患として、常に念頭に置くべきである。尿の抗酸菌塗抹・結核菌培養（3日連続早朝尿、計3回）および1回のPCR（迅速に結核菌を確定できる）が行われる。

### 尿培養、原因菌の同定(図2)

正しく採尿された尿検体を用いる。繰り返すが、男性では中間尿でよいが、女性では中間尿でも汚染が除外できないこともあり、ときにカテーテル採尿を要する。一般細菌以外に真菌が培地に生育してくることが少なからず認められる。結核菌検出には、尿検体前処理後に抗酸菌培養をする。

質量分析法（MALDI-TOF MS）を用いた微生物同定は、一般の培地を使用した同定法に比し迅速でかつ詳細な菌種定款に結びつく。

### 抗菌薬感受性検査

尿中分離菌は、総菌数で $10^4$ CFU/mL以上認められれば、複数菌分離の場合でもそれぞれについて感受性試験を行う。寒天培地によるディスク拡散法は、発育阻止円の直径から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）の3段階に分けて判定する。液体培地を用いた微量液体希釈法

では、米国のCLSIによる基準に従ったMIC（最小発育阻止濃度）が計測される。

### 血液培養(図2)

発熱性腎盂腎炎の中等症以上では、血液培養を施す。好気性ボトル、嫌気性ボトルを1セットとし計2セット4本を採取する。

### 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な標準的検査

#### A. 腎盂腎炎

臨床症状の推移としては全身状態（バイタルサインを含む）の回復、体温の経過が最も重要である。臨床検査値では末梢血白血球数、CRPの数値を追跡する。中間尿による採尿で、膿尿の経過も観察する。

症状と膿尿の消失、白血球数の正常化、CRPの減衰をもって抗菌化学療法を打ち切る。さらに1週間後のこれら所見から治癒判定する。

#### B. 膀胱炎

膀胱炎症状、膿尿の推移が抗菌化学療法効果の判断基準になる。

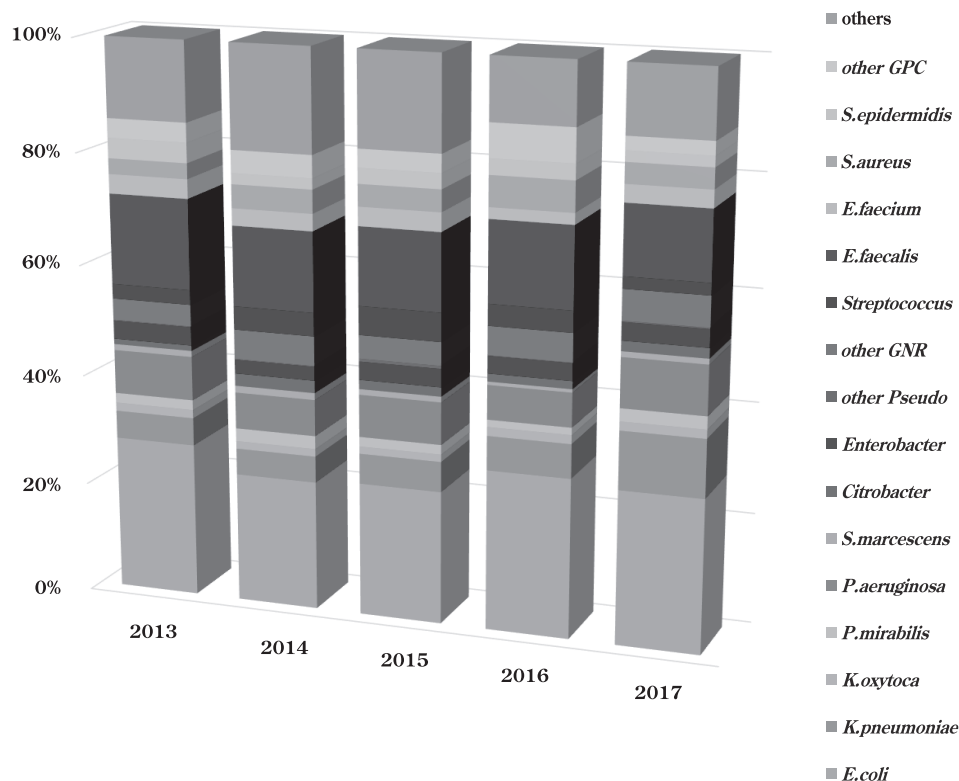


図4 他科入院患者尿中分離菌—神戸大学医学部附属病院—

### 治療による副作用チェックのための検査

治療薬については、注射薬では1週間を超える投薬、経口薬では2週間を超える投薬になる場合には肝機能、腎機能検査が必要である。2004年秋から注射用抗菌薬の皮内反応試験が必要でなくなった。アナフィラキシーショックに備えて、アレルギー歴の十分な聴取、投与開始後の注意深い観察が必須である。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

急性腎盂腎炎では単純性と思われても、初診時に腎エコーは必ず行っておく。膀胱炎でも尿路基礎疾患を疑ったら、エコーが必要である。水腎など腎に画像上の異常がある場合、すぐに泌尿器科医に相談、紹介する。単純性膀胱炎、単純性腎盂腎炎と診断しても、通常の抗菌化学療法の反応が不良の場合、更なる画像診断（X線CTを含め）を即刻進め、異常があれば速やかに泌尿器科医に紹介する。

### 保険診療上の注意

尿路感染症を診断したときに、最低限必要な検査は検尿（尿沈渣、計算盤法、自動化法）と尿培養（薬剤感受

性試験を含む）である。また、腎盂腎炎と診断した場合、膀胱炎でも基礎疾患を疑う際には、腎および膀胱の腹部超音波検査（エコー）の適応であり、尿路結石の存在を疑う場合には上下腹部単純X線CTあるいは、腎膀胱部単純X線（KUB）を、腫瘍を疑う場合にはCT尿路造影、膀胱鏡検査、尿細胞診などを施行する。

### 参考文献

- 1) 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第2版—。日本化学療法学会雑誌 2016; 64(3): 479-93.
- 2) 日本感染症学会・日本化学療法学会編。JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—。日本化学療法学会雑誌 2016; 64(1): 1-30.
- 3) 中野雄造、重村克巳、小池千裕、楠木まり、藤澤正人：神戸大学医学部附属病院における尿中分離菌・薬剤感受性成績の年次推移。第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会西日本支部総会 鹿児島 2018年11月16日～18日。

# ネフローゼ症候群

**要 旨** 2017年に厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班より、エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン(ガイドライン)が改訂された。その中で、ネフローゼ症候群の診断基準については、大量の蛋白尿(3.5 g/日以上、あるいは3.5 g/gCr以上)と、これに伴う低アルブミン血症(血清アルブミン3.0 g/dL以下、または血清総蛋白6.0 g/dL以下)を来す症候群と定義されている(表1)。本症候群においては、種々の臨床症状および検査値異常が認められ、それら病態を理解することは、疾患の診断・治療を行う上で重要である。また、治療薬に関しても、副腎皮質ステロイド薬など、合併症に注意が必要な薬剤も多い。経過を通して包括的に全身を診る必要がある疾患群である。本稿においてはネフローゼ症候群に伴う臨床症状や検査値異常を中心に概説する。

**キーワード** 浮腫、蛋白尿、腎生検、脂質異常症、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬

## 疑うべき臨床症状

### A. 浮腫

ネフローゼ症候群の主症状である浮腫は圧痕性であり、眼瞼浮腫や下腿浮腫、また胸水・腹水などを伴う全身性の浮腫を来すこともある。また、腸管浮腫を呈している場合には、腹痛、食欲不振、下痢症状が出現する。以前より、浮腫の形成機序として、低アルブミン血症による循環血液量の低下を主体とし、それを補うため水・Na再吸収が亢進する結果、体内総水分量が増加するとの説(underfilling説)と、Na再吸収の亢進が第一義的に起こり、総水分量が増加し、さらに膠質浸透圧の低下と合わせて、浮腫が出現するとの説(overfilling説)がある。原因疾患や病態により、機序が異なると考えられている。

### B. 先行感染

時に、ネフローゼ症候群の発症前に上気道炎、皮膚感染症などの感染症状を呈することがある。特に微小変化型ネフローゼの場合には薬物アレルギーなどが発症誘

因となることもある。

### C. 高血圧

前述のように、ネフローゼ症候群ではNa再吸収の亢進があるため、高血圧を来しやすい。約10～60%の症例で発症時に高血圧を合併するとされている。夜間降圧が減少しているnon-dipper型日内変動異常を認めることが多い。

### D. 血栓症症状

本症候群では、血液が過凝固状態となり静脈血栓を来しやすいことが知られている。下肢深部静脈血栓症や、時に腎静脈血栓症を来すことがある。ネフローゼ症候群に伴う下腿浮腫があっても、左右差や、圧痛、発赤、熱感などを認めた場合は、深部静脈血栓症を疑う必要がある。

### E. その他

一次性ネフローゼのみならず、表2に示すような疾患において、二次性のネフローゼ症候群を来すことがある。その場合は、各疾患に応じた臨床症状の出現に注意を要する。

表1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。  
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr以上の場合もこれに準ずる)
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値3.0 g/dL以下。  
血清総蛋白量6.0 g/dL以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高LDLコレステロール血症)

注：1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。  
2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。  
3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。  
4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017

## 確定診断に要する検査

表1に示す通り、尿蛋白と血清アルブミンは診断に必須である。外来診療では24時間の蓄尿は困難であることが多く、その場合、尿蛋白/尿クレアチニン比を代用することも可能である(図1)。浮腫と、脂質異常症は必須条件ではない。腎生検に関しては、成人のネフローゼ症候群では、糖尿病性腎症を除き、治療開始前に腎生検を施行して病理学的診断を得ることが原則である<sup>2)</sup>。

表2 一次性・二次性ネフローゼ症候群を呈する疾患

1. 一次性ネフローゼ症候群
  - a. 微小変化型ネフローゼ症候群
  - b. 巣状分節性糸球体硬化症
  - c. 膜性腎症
  - d. 増殖性糸球体腎炎  
メサングウム増殖性糸球体腎炎 (IgA 腎症を含む)、管内増殖性糸球体腎炎  
膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性 (壊死性) 糸球体腎炎
2. 二次性ネフローゼ症候群
  - a. 自己免疫疾患：ループス腎炎、紫斑病性腎炎、血管炎
  - b. 代謝性疾患：糖尿病性腎症、リポ蛋白腎症
  - c. パラ蛋白血症：アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症
  - d. 感染症：溶連菌、ブドウ球菌感染、B 型・C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、パルボウイルス B19、梅毒、寄生虫 (マラリア、シストゾミア)
  - e. アレルギー・過敏性疾患：花粉、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種
  - f. 腫瘍：固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病
  - g. 薬剤：ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬
  - h. その他：妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎 (拒絶反応、再発性腎炎)、collagenofibrotic glomerulonephropathy
  - i. 遺伝性疾患  
Alport 症候群、Fabry 病、nail-patella 症候群、先天性ネフローゼ症候群 (Nephrin 異常)、ステロイド抵抗性家族性ネフローゼ症候群 (Podocin, CD2AP,  $\alpha$ -ACTN4 異常)

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017

## 治療前後の経過観察に必要な標準的検査

前述のごとく、多彩な症状、検査値異常を呈するため、病状に応じた検査の追加が必要となる (図 1)。ガイドラインが示す、検査と検査所見を表 3、4 に示す。ネフローゼ症候群の治療効果は、尿蛋白の反応性を用いて判定する。治療効果の判定基準を表 5 に示す。尿蛋白の持続が、腎機能低下のリスクになっていることが明らかとなっているため、ネフローゼ症候群の治療標的として、尿蛋白を減少させることが非常に重要な意義を持つ。以下に、本症候群に伴う検査値異常について概説する。

## A. 尿検査

## 1. 尿蛋白

ガイドラインの診断基準にもあるように、大量の蛋白尿 (3.5g/日以上) を認める。1 日蓄尿が困難な時には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比で 3.5g/gCr 以上の場合も、これに準じる。尿蛋白の分子量による selectivity index (SI) を指標とすることにより、ステロイドによる治療反応性を推定できることがある。以下の式で産出される。

$$SI = \frac{\text{IgG (分子量) のクリアランス}}{\text{トランスフェリン (Tf) (分子量) のクリアランス}} \\ = \frac{\text{(尿中 IgG / 血清 IgG)}}{\text{(尿中 Tf / 血清 Tf)}}$$

高選択性蛋白尿 ( $SI \leq 0.10$ ) および中等度選択性蛋白尿 ( $0.10 < SI < 0.20$ ) を示す症例で寛解率が高いことが知られている。

尿試験紙法は半定量評価であり、その濃度は尿量の影響を受けることから、ネフローゼ症候群の定義や診断基準には反映されていない。しかしながら、尿蛋白、尿潜血などを簡便にモニタリングできることから、患者自身による検尿が可能である。試験紙は主にアルブミンに反応するので、免疫グロブリンや、Bens Jones 蛋白など、アルブミン以外の尿中排泄が増加する疾患では、試験紙法と定量法で乖離を認めることがある。また、pH 8 以上のアルカリ尿では、偽陽性となることがある。

## 2. 血尿

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の 60 ~ 80%、膜性腎症 (MN) の 30 ~ 40% の症例に血尿が認められる。膜性増殖性腎炎でも血尿の頻度は多いと考えられている。試験紙法はヘモグロビンやミオグロビンでも反応するため、尿沈渣による赤血球の確認が必要となる。また、アスコルビン酸 (ビタミン C) の存在下では偽陰性となるので、注意が必要である。

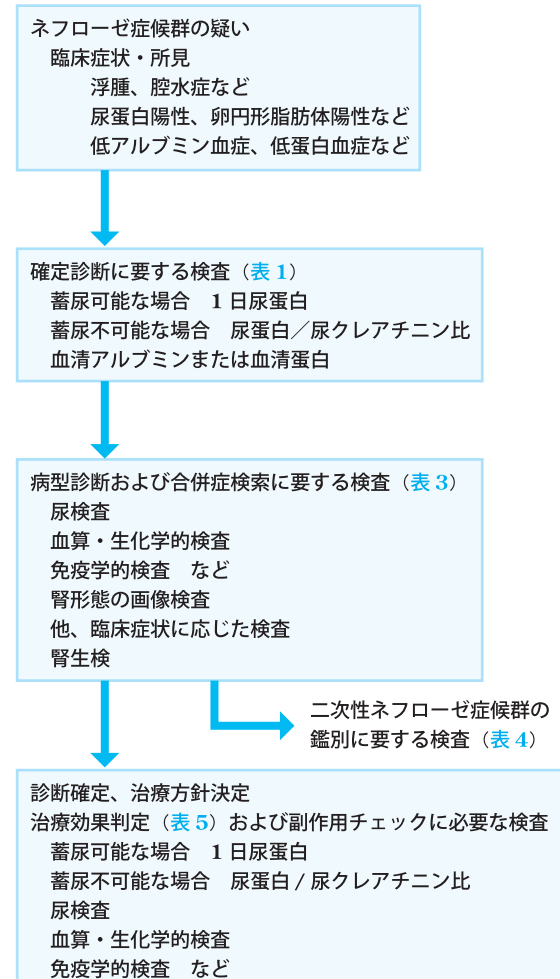


図 1 ネフローゼ症候群の診断・治療に関わる検査



表 3 一次性ネフローゼ症候群の検査所見

| 検査     | 測定項目  | 主な所見   |
|--------|---|--|
| 尿検査    | 尿量・尿蛋白定量（1 日尿 or 随時尿）・蛋白分画、尿潜血、尿沈渣、顆粒、脂肪、ろう様円柱<br>尿蛋白選択性（IgG とトランスフェリンのクリアランス比） | 上昇：蛋白尿・アルブミン尿・脂肪円柱・卵円脂肪  |
| 血液検査   | 末梢血検査   | （ときに）赤血球、ヘモグロビン減少  |
|        | 生化学検査   | 低下：総蛋白・アルブミン<br>（ときに）Na、ビタミン D、GFR<br>上昇：（ときに）UN、Cr                          |
|        | 脂質検査  | 上昇：総コレステロール、LDL・VLDL・IDL・Lp(a)・Apo B・ApoCII・ApoE・HDL-3<br>不変：HDL<br>低下：HDL-2 |
|        | 凝固検査  | 上昇：フィブリノゲン、FDP<br>D-dimer<br>低下：アンチトロンビン III、プラスミノゲン                         |
|        | 免疫検査  | 低下：（ときに）IgG など免疫グロブリン・補体成分   |
| 胸部 X 線 | 心胸比・肺血管影・肺横隔膜角<br>肺野陰影  | （ときに）肺うっ血  |
| 超音波検査  | 下肢深部静脈血栓症<br>静脈系虚脱の有無   | （循環血流量減少に伴う）静脈系虚脱  |
| 腎生検    | 光顕、蛍光抗体法、電顕   | 腎生検により確定診断される場合が多い   |

注）患者病態から二次性ネフローゼ症候群が考えられる場合は、それぞれの基礎疾患に応じた検査を追加する必要がある（例：ループス腎炎によるネフローゼの場合は膠原病系検査項目追加）。

表 4 二次性ネフローゼ症候群の追加検査所見

| 検査    | 測定項目                    | 主な所見   |
|-------|-------------------------|--|
| 尿検査   | 尿潜血<br>尿 Bence Jones 蛋白 | 紫斑病性腎炎や血管炎で（ときに）陽性<br>パラプロテイン血症で陽性   |
| 血液検査  | 末梢血検査                   | ループス腎炎で（ときに）汎血球減少や溶血性貧血<br>多くの感染症や血管炎で白血球や血小板の上昇   |
|       | 生化学検査                   | 糖尿病性腎症で血糖値・HbA1c・グリコアルブミンなど血糖マーカーの上昇<br>血管炎・紫斑病性腎炎で CRP や炎症反応の上昇<br>パラプロテイン血症ではパラプロテインやクリオグロブリンの存在 |
|       | 脂質検査                    | リポ蛋白腎症で IDL・アポ E などの異常   |
|       | 免疫検査                    | ループス腎炎で抗核抗体・ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗リン脂質抗体陽性・補体低下など<br>感染症では培養や各種抗原・抗体が陽性                               |
| 腎生検   |                         | 各疾患で特徴的な組織学的所見を示すため、腎生検が最終的な確定診断への筋道になることが多い   |
| 画像検査  |                         | 腫瘍性疾患では CT、MRI、超音波など各種画像検査や骨髄穿刺などにより原疾患を診断   |
| 遺伝子検査 |                         | 原因遺伝子が特定されている遺伝性疾患では遺伝子検査が有用   |

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017

### 3. 尿沈渣

ネフローゼ症候群では顆粒円柱、脂肪円柱、ろう様円柱など様々な円柱が認められる。赤血球の形状が、大小不同、棘状構造を示す変形赤血球の場合には糸球体性を、均一な形状を示す赤血球の場合には非糸球体性を示唆する。赤血球円柱は糸球体由来が示唆される。尿管障害が強い場合は、上皮細胞円柱が認められる。また、卵円形脂肪体は、蛋白尿が高度のネフローゼ症候群において認められることがあり、診断基準には参考所見として反映されている。卵円形脂肪体の由来に関しては、

尿管上皮細胞あるいはマクロファージが変性したものとする報告がある。過剰な蛋白再吸収に伴い、障害を受けた細胞由来成分であることが示唆されている。

### B. 血液検査

#### 1. 血清アルブミン・血清総タンパク

タンパク漏出の主体はアルブミンであり、血清アルブミン濃度は低下する。一方、分子量の大きい  $\alpha 2$  分画は尿中に漏出しにくいことや、低アルブミン血症の反応性に産生が亢進するため高値を示す。また、免疫グロブリン、特に IgG 漏出による血清値低下は易感染性

表 5 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 ヶ月、6 ヶ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日
- ・不完全寛解Ⅰ型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日
- ・不完全寛解Ⅱ型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日
- ・無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日

注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を使用してもよい。  
2) 6 ヶ月の時点で完全寛解、不完全寛解Ⅰ型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。  
3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上、または (2+) 以上の尿蛋白が 2 ~ 3 回持続する場合とする。  
4) 欧米においては、部分寛解 (partial remission) として尿蛋白の 50% 以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017

を呈し、血清 IgG 値 600 mg/dL 以下で感染のリスクが上がる<sup>3)</sup>。そのため、ガイドラインでは感染症のリスクが高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の使用を考慮してもよいとされている。

## 2. 腎機能障害

低アルブミン血症を背景とした血管内容量低下の結果、腎血流量が低下し、腎機能障害を認めることがある。また、後述の血液凝固異常のため、腎静脈に血栓を形成し、腎機能障害の原因となることもある。男性、高齢、低アルブミン血症を伴う高血圧、大量の蛋白尿などが急性腎障害の危険因子とされる。

## 3. 血液凝固異常

原因として、抗凝固因子 (Antithrombin III、protein C、protein S) の尿中への喪失、凝固因子 (第 5、8 因子、von Willebrand factor、フィブリノゲンなど) の肝での合成亢進、低アルブミン血症による血小板凝集能の上昇などが想定されている。このためガイドラインではネフローゼ症候群の血栓予防に弾性ストッキングの着用とともに抗凝固剤の使用も推奨されている。

## 4. 脂質代謝異常

低アルブミン血症により、肝臓でのリポ蛋白合成が亢進し、総コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪・リポ蛋白 (a) などが上昇する。スタチンの使用により、これら脂質代謝異常は改善し、またスタチンの投与が抗蛋白尿効果や腎機能低下を抑制すると報告されている。さらに、FSGS を代表とする難治性ネフローゼ症候群で、LDL アフェレーシスが尿蛋白を改善することが明らかとなり、本邦では保険収載されている。一方で、ネフローゼ症候群患者は心血管イベントのリスクが上昇することが報告されているが、スタチン投与による脂質代謝異常の改善が、心血管疾患予防効果や生命予後改善効果を検討した報告はなく、生命予後改善効果は不明である。

## 治療による副作用チェックのための検査

本症候群においては、その組織型に応じて処方される薬剤および処方が異なる。一般的に、副腎皮質ステロイド薬や、免疫抑制薬が使用されることが多い。ステロイド薬の使用に当たっては、易感染性、糖尿病、高血圧、精神症状、消化性潰瘍、緑内障、白内障、骨粗鬆症などに注意が必要である。また免疫抑制剤では、副作用のチェック以外にも、至適投与量を決定する目的で血中濃度をモニタリングする必要がある薬剤もある。

## 保険診療上の注意点

最近、本邦より小児ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性が報告された<sup>4)</sup>。成人を対象とした報告も認められ、頻回再発型やステロイド依存性ネフローゼ症候群において保険適応となっている。ガイドラインにおいても、頻回再発型やステロイド抵抗性ネフローゼの症例に有効な可能性があり、考慮してもよい、と記載されている。一方で、ミコフェノール酸モフェチルは、頻回再発型やステロイド抵抗性ネフローゼの症例に有効な可能性があるが、保険適応とはなっていない。また、補助療法として、低ガンマグロブリン血症があるネフローゼ症候群に対して、免疫グロブリンの投与が条件付きで推奨されているが、予防投与は保険適応外使用となる。

## ネフローゼ症候群における最近の知見

特発性膜性腎症 (MN) の責任抗体として、糸球体上皮細胞に発現するホスホオリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) に対する自己抗体、抗 PLA2R 抗体が同定された。本邦においても特発性 MN 症例での感度は 50% 程度、特異度は 100% であることが報告されており、診断マーカーとして臨床応用が期待される。蛋白尿との相関も認められ、病勢を反映すると考えられており、疾患活動性をモニタリングしうるバイオマーカーとしても期待が大きい。また、特発性 MN 患者の糸球体上皮細胞に thrombospondin type-1 domain-containing (THSD) 7A が発現し、その自己抗体、抗 THSD7A 抗体が血中より同定されたことが報告され、新規の責任抗体として着目されている。いずれの抗原も、腎組織を用いた染色により、特発性 MN において染色強度が増大することが報告されているが、その診断法に関しては、今後さらなる検討が必要である。

以上、ネフローゼ症候群における臨床症状や検査値異常を中心に概説した。寛解に至らず、難治例も多い疾

患であるため、今後の更なる病態解明と新たな治療の創出が望まれる。

### 参考文献

- 1) エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017 丸山彰一ら 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班
- 2) 腎生検ガイドブック 2005 日腎会誌 2005; 47(2), 72
- 3) Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, et al. Risk

factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994 Sep; 24(3): 427-36.

- 4) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, et al. Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014 Oct 4; 384(9950): 1273-81.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 慢性腎臓病 (CKD)

**要旨** 慢性腎臓病 (CKD) の定義は腎機能低下 ( $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) または腎障害 (特に尿蛋白、尿アルブミン) が3ヵ月以上持続する場合である。多発性嚢胞腎など画像検査により腎障害が診断される場合も CKD に含まれる。CKD は原因疾患 (慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、SLE など) の鑑別が重要であり、疾患に応じた検査が必要となる。腎生検は確定診断に結び付く重要な検査であるが、侵襲的な検査であり必要な症例のみに行われる。CKD のフォローでは蛋白尿の定量と腎機能低下速度の評価を行う。どちらの指標も治療法の選択、治療効果の判定に用いられるが、腎機能が正常・軽度低下の CKD では尿蛋白定量は特に重要である。腎機能評価は、血清クレアチニンによる推算 GFR を基本とするが、血清シタチン C による推算 GFR も利用可能である。慢性腎不全では原因疾患によらず GFR 低下に応じて腎性貧血、骨・ミネラル代謝異常、代謝性アシドーシスなどが認められ、必要な検査、治療が加わる。

**キーワード** 慢性腎臓病 (CKD)、推算 GFR (eGFR)、尿蛋白、ネフローゼ症候群、慢性腎不全

## 疑うべき臨床症状

腎のみに病変が限局する1次性の病変 (慢性糸球体腎炎など) では蛋白尿が軽度で腎機能が保たれている場合は無症状のことが多い。このため検診による尿検査が重要である。全身疾患に伴って起こる2次性の腎病変 (糖尿病や SLE など) では基礎疾患に付随する臨床症状が参考になる。ネフローゼ症候群では  $3.5 \text{ g/日}$  または  $3.5 \text{ g/gCr}$  以上の蛋白尿と低アルブミン血症があり、下腿浮腫や起床時の眼瞼浮腫が一般的な臨床所見である。高度のネフローゼでは全身の浮腫、胸水による呼吸困難、腎前性の急性腎不全を来すこともある。腎機能が低下し、

慢性腎不全に至ると尿濃縮力障害による夜間尿、腎性貧血による労作時の動悸息切れ、末期腎不全では食欲不振などの消化器症状や、乏尿、呼吸困難、高カリウム血症による致死的な不整脈などが起こりうる。通常、適切に管理されている症例ではこのような症状の出る前に薬物治療や透析導入が行われる。

## 確定診断に要する検査 (図 1)

慢性腎臓病 (CKD) の定義は腎機能低下 ( $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) または腎障害 (特に尿蛋白、尿アルブミン) が3ヵ月以上持続する場合である。検診で尿蛋

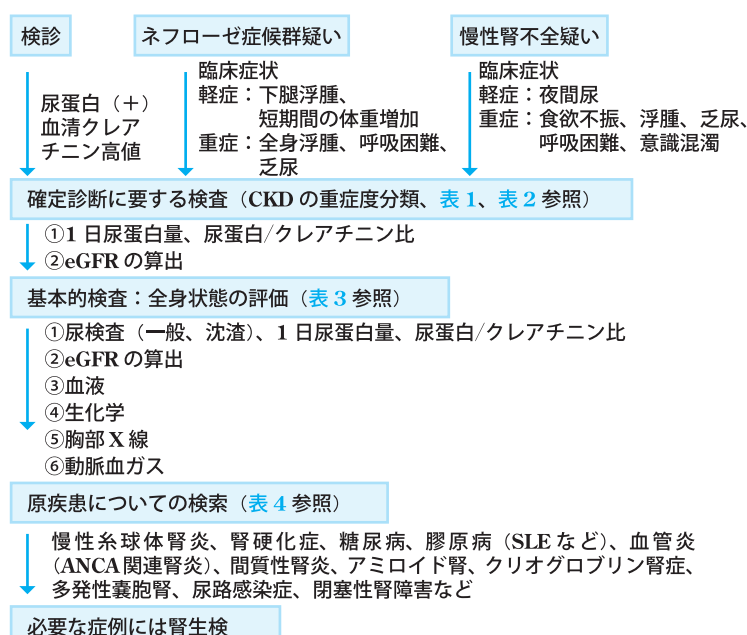


図 1 慢性腎臓病 (CKD) が疑われた場合の検査のフローチャート



表 1 CKD の重症度分類

| 原疾患                                       | 尿蛋白区分                       |              | A1      | A2        | A3       |
|---|-----------------------------|--------------|---------|-----------|----------|
| 糖尿病                                       | 尿アルブミン定量<br>(mg / 日)        |              | 正常      | 微量アルブミン尿  | 顕性アルブミン尿 |
|   | 尿アルブミン / Cr 比<br>(mg / gCr) |              | 30 未満   | 30～299    | 300 以上   |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>移植腎<br>不明<br>その他   | 尿蛋白定量<br>(g / 日)            |              | 正常      | 軽度蛋白尿     | 高度蛋白尿    |
|   | 尿蛋白 / Cr 比<br>(g / gCr)     |              | 0.15 未満 | 0.15～0.49 | 0.50 以上  |
| GFR<br>(mL / 分<br>/ 1.73 m <sup>2</sup> ) | G1                          | 正常または高値      | ≥ 90    |           |          |
|   | G2                          | 正常または軽度低下    | 60 ～ 89 |           |          |
|   | G3a                         | 軽度～中等度低下     | 45 ～ 59 |           |          |
|   | G3b                         | 中等度～高度低下     | 30 ～ 44 |           |          |
|   | G4                          | 高度低下         | 15 ～ 29 |           |          |
|   | G5                          | 末期腎不全 (ESKD) | < 15    |           |          |

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを のステージを基準に 、 、 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。  
(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

表 2 推算 GFR (eGFR) の算出

|   |  |
|---|--|
| 血清クレアチニンによる GFR 推算式   |  |
| 男性：eGFR <sub>creat</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × Cr <sup>-1.094</sup> × Age <sup>-0.287</sup>               |  |
| 女性：eGFR <sub>creat</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × Cr <sup>-1.094</sup> × Age <sup>-0.287</sup> × 0.739       |  |
| Cr：血清クレアチニン濃度 (mg/dL)、Age：年齢 (歳)  |  |
| 注：酵素法で測定された Cr 値を用いる。18 歳以上に適用する。   |  |
| 血清シスタチン C による GFR 推算式   |  |
| 男性：eGFR <sub>cys</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = (104 × Cys-C <sup>-1.019</sup> × 0.996 <sup>Age</sup> ) - 8        |  |
| 女性：eGFR <sub>cys</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = (104 × Cys-C <sup>-1.019</sup> × 0.996 <sup>Age</sup> × 0.929) - 8 |  |
| Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)、Age：年齢 (歳)  |  |

注：標準化された測定法による Cystatin C 値を用いる。  
18 歳以上に適用する。eGFR<sub>cys</sub> がマイナス値に算出される場合は eGFR < 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の末期腎不全と評価する。

白陽性例は再検し、起立性蛋白尿を除外後、持続性の蛋白尿であることを確認する。CKD の重症度は ① 原因疾患、② 尿蛋白 (尿アルブミン) の程度、③ GFR 低下の重症度により分類される (表 1)<sup>1)</sup>。国際的な KDIGO の CKD 分類では尿アルブミンによる重症度分類が採用されているが、日本では尿アルブミン定量は糖尿病においてのみ保険適用である。他疾患では尿蛋白定量で評価する。蛋白尿陽性が持続する場合、1 日尿蛋白量または尿蛋白 / クレアチニン比を測定し、A1 ～ A3 に分類する。尿蛋白 0.15 g / 日 (尿アルブミン 30 mg / 日) 未満または尿蛋白 / クレアチニン比が 0.15 g/gCr (尿アルブミン / クレアチニン比が 30 mg/gCr) 未満が正常範囲である。腎機能は血清クレアチニンによる eGFR により評価する (表 2)。eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上が正常範囲である。近年、標準化された血清シスタチン C 測定が可能となり、血清シスタチン C による推算 GFR (eGFR<sub>cys</sub>) も利用可能となった<sup>3)</sup>。両推算式により eGFR 値が得ら

れる場合は一般的には両者の平均を用いると推算の正確度は向上する。長期臥床例など筋肉量が極端に減少している症例では血清クレアチニンによる eGFR は高めに推算されるので血清シスタチン C による推算 GFR がより正確と思われる。24 時間蓄尿が可能であれば、Ccr の実測を行う。1 日尿蛋白量、塩分・蛋白摂取量の評価と同時に実施できる。Ccr は GFR より高くなるため、GFR = 0.715 × Ccr で GFR 値に補正する<sup>2)</sup>。全身状態の評価には、末梢血液検査、胸部 X 線写真、血液ガス分析などの検査を行う (表 3)。

腎機能が低下している場合、腎エコーをまず行い、閉塞性腎症 (水腎症) の有無を確認する。閉塞性腎症は早期であれば泌尿器科的治療により腎機能の回復が期待できる。腎エコーで両腎が委縮していれば典型的な慢性腎不全の所見である。多発性嚢胞腎は嚢胞のため腎サイズは著明に腫大する。腎機能低下例で腎形態に異常が無く、尿蛋白も軽微である場合、脱水、心不全などの腎前性の

表 3 全身状態の評価のための検査

| 検査項目                                 | 検査の主な目的               |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 尿検査（一般、沈渣）、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比       | 蛋白尿の程度、血尿の有無          |
| eGFR 算出                              | 腎機能評価                 |
| 血液（CBC）                              | 貧血の程度                 |
| 生化学（TP、UN、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、IP、Mg など） | 腎機能、電解質異常             |
| 胸部 X 線                               | 肺うっ血、胸水、心拡大の有無        |
| 動脈血ガス                                | 代謝性アシドーシスの程度、低酸素血症の有無 |

表 4 慢性腎臓病（CKD）の原因を知るための検査

| 検査項目                                 | 考えられる原疾患       |
|--------------------------------------|----------------|
| 尿検査（一般、沈渣）、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比       | 慢性糸球体腎炎        |
| 尿 $\beta 2$ ミクログロブリン、尿 NAG           | 間質性腎炎          |
| 尿 $\alpha 1$ ミクログロブリン                |                |
| 抗核抗体、抗 DNA 抗体、IgG、IgA、IgM、C3、C4、CH50 | 膠原病とくに SLE     |
| 免疫電気泳動                               | 多発性骨髄腫         |
| 尿糖、血糖、HbA1c、眼底所見                     | 糖尿病            |
| MPO-ANCA、PR3-ANCA                    | ANCA 関連腎炎      |
| クリオグロブリン                             | クリオグロブリン腎症     |
| 腎エコー                                 | 多発性嚢胞腎、閉塞性腎症など |
| 中間尿培養、排尿時膀胱造影                        | 尿路感染症、逆流性腎症    |

表 5 慢性腎臓病フォローアップに必要な検査

| 検査項目                    | 入 院     | 外 来                          |
|-------------------------|---------|------------------------------|
| 腎機能正常～軽度低下              |         |                              |
| 尿検査、1 日尿蛋白量、尿蛋白／クレアチニン比 | 週 1 回   | 1～3 ヶ月に 1 回（ネフローゼ再発時はさらに頻回に） |
| UN、Cr、UA、Na、K、Cl、TP、Alb | 週 1～2 回 | 1～3 ヶ月に 1 回                  |
| 保存期慢性腎不全                |         |                              |
| UN、Cr、UA、Na、K、Cl、Ca、IP  | 週 1 回   | 1～2 ヶ月に 1 回（腎機能低下が進めばさらに頻回に） |
| 血液（CBC）                 | 週 1～2 回 | 1～2 ヶ月に 1 回                  |
| 胸部 X 線                  | 月 1 回   | 体重増加あるいは浮腫増強のとき              |
| 動脈血（静脈血）ガス              | 適宜      | 適宜                           |

要因、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）使用による腎血流減少、間質性腎炎なども考慮する。蛋白尿や腎機能低下の原因疾患は多岐にわたる。病歴、臨床所見、蛋白尿、腎機能を基本に、疑われる原因疾患に対する特徴的な血液検査項目を実施する（表 4）。腎生検による確定診断が必要とされる場合は腎生検を実施する。

## 入院治療か外来治療かの判断

ネフローゼ症候群では浮腫などの体液量の管理と腎生検による確定診断、ステロイド治療を必要とすることが多く、入院治療を行う。軽度の蛋白尿症例でも、原疾患の治療のためステロイドの大量療法を行う場合もあり、この場合は投薬量の多い 1 ヶ月間を入院とし、外来で引き続きステロイドを減量する。保存期慢性腎不全では高 K 血症、体液過剰（浮腫、肺水腫）、高度の貧血、管理不十分な高血圧、教育入院などが入院の理由となりうる。

安定した慢性腎不全症例では末期腎不全に至り、透析導入準備が必要となった段階で入院となる。

## 経過観察に必要な検査（表 5）

腎機能が保たれている CKD では、検尿、尿蛋白定量を基本にフォローする。ネフローゼ症候群などで治療により尿蛋白が（－）となり寛解に至った場合であっても、再発する可能性があり、検尿、尿蛋白定量を継続することが必要である。表 5 の検査は最低限の検査であり、ステロイド薬使用時は全身状態の把握や副作用チェックを兼ねて、血液（CBC）、肝機能、糖尿病検査、感染症検査などが追加される場合も多い。体重増加や浮腫の増悪があれば、胸部 X 線写真を適宜実施する。検査の頻度は疾患の病態や重症度に依存する。

保存期慢性腎不全の状態では表 5 の項目を中心に検査を行う。腎性貧血が進行し、Hb 濃度が 10 g/dL 以下

となれば赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を考慮する。血清鉄、フェリチンを測定し TSAT（鉄飽和率）20%以下または血清フェリチン値 100 ng/mL 以下では鉄補充を行う。電解質異常では高 K 血症が致死的な不整脈の原因となるので注意が必要である。Ca、P 異常は CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常によるもので CKD-MBD と総称され血管石灰化など全身の広範な異常に通じ、生命予後にも影響する。P 高値では食事療法によるリン制限とともにリン吸着剤を使用する。体重増加や浮腫の増悪、呼吸困難などの自覚症状がある場合、胸部 X 線写真や血液ガス分析で肺水腫、低酸素血症のスクリーニングを行う。検査の頻度は腎機能低下の程度、低下速度に応じて変わるが、末期腎不全では最低 1 カ月に一度の血液、生化学的検査が必要である。

### 治療による副作用チェックのための検査

ネフローゼ症候群や膠原病では治療のためステロイドを使用することが多い。ステロイドの副作用に関連して糖尿病、白内障、緑内障、骨塩定量、感染症の検査を行う。

### 専門医にコンサルテーションするポイント<sup>4) 5)</sup>

3 カ月で GFR が 30%以上低下するなど腎機能が急速に低下する場合は専門医にコンサルテーションを行う。尿蛋白/Cr 比が 0.5 g/gCr 以上または尿蛋白が 2+以上や、尿蛋白と血尿がともに 1+以上が持続するなど慢性糸球体腎炎が疑われる場合は腎生検の適用を含め、専門医にコンサルテーションを行う。腎機能低下は 40 歳未満では eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、40 歳以上では eGFR < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、腎機能の安定した 70 歳以上では、eGFR < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で専門医にコンサルテーションを行う。GFR 区分の G3b が GFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であるので、簡略化して 40 歳以上では eGFR < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で専門医にコンサルテーションを行うとしてもよい<sup>5)</sup>。

### 保険診療上の注意

尿アルブミン検査は糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うものに対し 3 カ月に 1 回の検査が可能である。高血圧、腎炎などでは保険請求できない。血清シスタチン C は腎機能低下が疑われた場合に、3 カ月に一度の保険請求が可能である。

### 参考文献

- 1) CKD 診療ガイド 2012. 日本腎臓学会 編. 東京医学社、2012.
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92.
- 3) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis 2013; 61: 197-203.
- 4) 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言～CKD（慢性腎臓病）の発症予防・早期発見・重症化予防～. 日本腎臓学会誌 2016; 58: 38-42.
- 5) 腎健診受診者に対する保健指導，医療機関紹介基準に関する提言. 日本腎臓学会誌 2017; 59: 38-42.

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合織   |
| 付録                 |

# 急性腎障害 (AKI)

**要 旨** 急性腎障害は、KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) による 2012 のガイドラインでは 1) 48 時間以内に血清クレアチニンが 0.3 mg/dL 以上上昇する、2) 7 日以内に血清クレアチニンが前値の 1.5 倍以上に増加する、あるいは 3) 6 時間の尿量が 0.5 mL/kg/h 未満に低下するのいずれかを満たす場合と定義されている。本邦において 2016 年に 5 学会から発表された急性腎障害診療ガイドラインにおいても、生命予後予測の観点から KDIGO の基準を用いる事が推奨されている。急性腎障害の原因が除去され、その程度が軽度である場合には、腎障害は改善するが、重症例においては現在でも致死率が高い病態である。早期の軽微な段階で診断し、治療を開始する事により予後が改善する事が期待される。適切なバイオマーカーを用いた診断および病態把握が重要である。

**キーワード** 腎前性、腎障害 (AKI)、腎性、腎後性、FENa、緊急透析

## 疑うべき臨床症状

急性腎障害の病態を疑う場合、その原疾患を考慮して診断を行う必要がある。障害の原因部位に従って分類する、腎前性、腎性、腎後性の評価は、必ずしも全例に適応できるわけでは無いが、临床上重要である。出血、感染、あるいは心機能低下などによる血圧低下は、急性腎障害の病態を疑う際の重要な臨床症状である。その他、皮膚の乾燥、capillary refilling time、ツルゴール低下、口腔内乾燥、頸静脈の怒張の程度なども臨床所見として重要である。尿量減少も、急性腎障害の病態を疑う重要な臨床所見である。ただし、間質性腎炎など尿量の減少を伴わない病態もあるので注意が必要である。急性腎障害の医原性の原因として頻度の高い、NSAID、造影剤、抗がん剤、降圧薬などの使用の有無も重要である。また、急性腎障害の結果として、下腿浮腫や胸水、腹水を認める事もある。さらに、腎障害に伴う代謝性アシドーシスの代償のために、過換気になっている場合もあり、呼吸様式や呼吸回数にも注意が必要である。

## 確定診断に要する検査

診断には、血清クレアチニンの測定が必須である。ただし、血清クレアチニンの上昇は、障害から遅れて徐々に上昇する傾向が有り、早期の診断という意味では、「疾患によって特徴的な検査」の項で示すごとく、早期診断に感度および特異度の高いバイオマーカーを用いる必要がある。同様の理由で、近年腎機能の指標として頻用される eGFR は、腎機能が急激に変化する急性腎障害においては適応できない。その他、腎機能障害を推定する検査としてシスタチン C があるが、急性期の腎機能に関しては、血清クレアチニンと同様に遅れて上昇する点に注意が必要である (表 1)。

原因検索としては、病歴の詳細な聴取が重要である。造影剤、NSAID、抗がん剤、降圧薬、脱水の原因となるような種々の疾患の先行、あるいは、その他の原因による血圧低下の有無などは病歴聴取上重要な点である。これら詳細な病歴聴取のみで原因が推測できる事が少なくない。

表 1

| 分 子  | 特 徴  | 臨床的特徴  |
|--|--|--|
| L-FABP<br>(liver type fatty acid binding protein)    | 14.4kDa の細胞質内蛋白であり肝細胞、近位尿細管細胞で発現する。脂肪酸などと不可逆的に結合する脂質をミトコンドリアやペルオキシソームに輸送する。また、過酸化脂質の細胞外への排泄にも関与する。   | 心臓バイパス手術において 2~4 時間でピークとなる事が報告されている。急性腎障害の早期診断マーカーとして有用である。腎障害の診断用医薬品として承認されている。 |
| NGAL<br>(neutrophil gelatinase-associated lipocalin) | 178 アミノ酸残基からなる分子量 21kDa のタンパク質である。主に好中球より分泌される。糸球体より濾過され、近位尿細管から再吸収されるが、急性腎障害時には尿細管からも分泌され尿中濃度が上昇する。 | L-FABP と同様に、急性腎障害早期より上昇する事が報告されており、早期診断マーカーとして有用である。腎障害の診断用医薬品として承認されている。        |
| CysC<br>(cystatin C)                                 | 13kDa の非糖化蛋白で、全身の有核細胞が産生するシステインプロテアーゼインヒビターである。詳細な機能は不明。   | クレアチニンに比して、性別、年齢などの影響を受けにくい。クレアチニンと同様、急激な腎機能低下は反映しにくく、障害に遅れて上昇する。                |



尿量は、急性腎障害を診断するための重要な指標である。加えて、尿の生化学検査も、障害部位を推定する上でも有用である。特に、腎性と腎前性の鑑別には尿浸透圧、尿中 Na 濃度、および fractional excretion of Na (FENa) や FEUN が有用である。FENa は両者の鑑別に頻用され、1.0%未満であれば、腎前性と判断される。ただし、利尿剤使用時の場合は尿中ナトリウムの排泄が増加し評価できない。しかし、このような場合でも、FEUN は使用可能であり、35%未満が基準となる。なお、FEUN は FENa に比べて、感度、特異度ともやや劣る。さらに、尿管上皮の障害程度を推定する上では、尿沈渣所見が重要である。上皮円柱や顆粒円柱といった尿管上皮障害を示唆する所見が強く認められる場合は、尿管上皮の機能障害から、器質的障害（尿管壊死）に移行していることが推測される。

腎後性の鑑別には、エコーや CT、MRI といった画像診断が有用である（図 1）。特に腎後性の障害は、頻度は低いものの、内科的処置は無効なことが多く、外科的処置によって回復可能であり、第一に鑑別すべき重要なポイントである。また、腎血流が低下する腎動脈狭窄や腎塞栓の鑑別にも画像検査は必須である。さらに、慢性

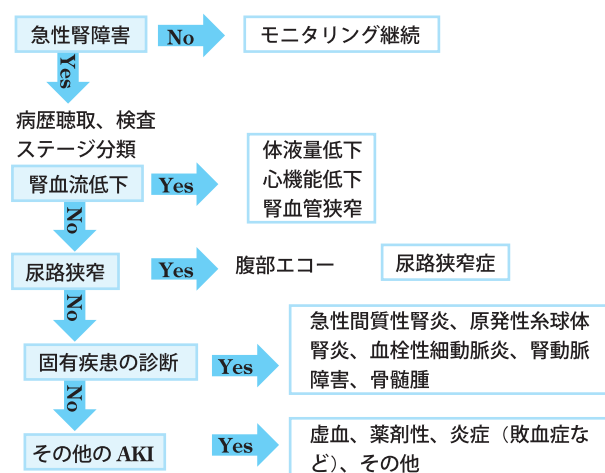


図 1 急性腎障害診断のアルゴリズム

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury より一部改変

の腎障害の要素があるか否かの判断にも腎形態の評価は重要である。萎縮の進んだ腎がみられた場合は、急性腎障害の要素以外に慢性の腎障害が存在していたことを推測する。

急速進行性腎炎症候群の病態が疑われる場合には、ANCA や抗 GBM 抗体の測定、あるいは膠原病を基礎疾患として持つことが疑われる場合には、抗核抗体や補体の測定も必要である。これらの検査の一部は、結果が出るまでに時間がかかると共に、病態は時間と共に進行する事が多いため、それら疾患を疑う場合には速やかに測定する必要がある。場合によっては、腎生検による診断や、治療を先行することも考慮すべきである。

重症度は、血清クレアチニンと尿量により評価される、KDIGO による stage 分類を用いる（表 2）。重症度は、予後を反映するため、診断時には、その重症度を判定すべきである。

## 入院治療か外来治療かの判断

急性腎障害は、状態が急速に変化する病態であるため、経時的な観察が必要であり、入院治療か外来治療の判断も慎重に行う必要がある。原因が特定でき、その原因が解除され、障害の程度が軽度かつ改善傾向が認められる場合には外来経過観察も可能と考えられる。

急性腎障害を惹き起こした原因が除去できない場合は、腎機能障害が進行する可能性が高く、障害の程度が強い場合は入院が必要である。そのような場合には、同時に腎代替療法（血液透析、腹膜透析など）が必要になるか否かの判断も必要である。代替療法が必要になる条件は、カリウムを中心とした電解質異常、代謝性アシドーシスの進行、および体液量の調節困難などである。カリウムを中心とした電解質異常の判定には、静脈血採血による電解質異常の確認、および心電図による T 波の変化をはじめとした異常所見の評価が必要である。また、ガス分析による pH の測定や酸素化の評価も急性腎障害の病態評価や重症度評価に必須の検査項目となる。さらに、身体所見での浮腫の有無をはじめ、胸部 X 線写真

表 2

| ステージ | 血清クレアチニン   | 尿 量   |
|------|--|---|
| 1    | 基礎値から 1.5～1.9 倍の上昇<br>または<br>0.3 mg/dL 以上の上昇   | 0.5 mL/kg/ 時間未満が 6～12 時間持続                      |
| 2    | 基礎値から 2.0～2.9 倍の上昇   | 0.5 mL/kg/ 時間未満が 12 時間以上持続                      |
| 3    | 基礎値から 3.0 倍以上の上昇<br>または<br>4.0 mg/dL 以上の上昇<br>または<br>腎代替療法の開始<br>または<br>18 歳未満では eGFR が 35 mL/min/1.37 m <sup>2</sup> 未満への低下 | 0.3 mL/kg/ 時間未満が 24 時間以上持続<br>または<br>12 時間以上の無尿 |

|     |          |
|-----|----------|
| 目次  | 巻頭       |
| 検査値 | アプローチ    |
| 症候  | 一般       |
| 症候  | 循環器      |
| 症候  | 呼吸器      |
| 症候  | 消化器      |
| 症候  | 血液       |
| 症候  | 腎臓・尿路    |
| 症候  | 疼痛       |
| 疾患  | 神経       |
| 疾患  | 呼吸器      |
| 疾患  | 循環器      |
| 疾患  | 消化器      |
| 疾患  | 腎臓・尿路    |
| 疾患  | 内分泌      |
| 疾患  | 代謝・栄養    |
| 疾患  | 乳腺・女性生殖器 |
| 疾患  | 血液・造血器   |
| 疾患  | 免疫・結合組織  |
| 付録  |          |

JSLM 2018

による心拡大や胸水の有無、腹部エコーなどによる腹水の有無なども重症度を判定する上で重要な所見である。心エコーや HANP、あるいは BNP といった検査も有用な所見となる。

### 疾患によって特徴的な検査

急性腎障害に特異的な検査項目は無いが、腎障害を血清クレアチニン上昇より早期に診断するバイオマーカーが注目されている。本邦で現在、保険適応になっているものに、L 型脂肪酸結合蛋白 (liver-type fatty acid binding protein: L-FABP) および好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) がある。尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断の補助として、原則として 3 ヶ月に 1 回測定が認められている。現在、種々のバイオマーカーの開発が進められており、それらバイオマーカーを組み合わせ、より正確で適格な病態が判断できるパネル化の検討も進められている。

### 治療後の経過観察に必要な標準検査

現在、急性腎障害に有効性が確認された特異的な治療法はない。原因の除去と全身状態の管理が治療方針となる。治療の効果判定は、血清のクレアチニンや尿量の推移などを主体に前述の検査項目を組み合わせで行う。

### 治療による副作用チェックのための検査

急性腎障害が改善の経過をとる際、大量の利尿がみられる利尿期になる事がある。また、病態によっては、利尿剤を使用する事もある。この様な際には、体液量が負 (脱水) になる事があり、再度急性腎障害を惹き起こすことがある。したがって、治療中も体液量の継続的な評価が必要である。身体所見、胸部線 X 線、心エコー、BNP などの体液量評価のマーカーなどが有用な検査項目となる。また、腎代替療法を行う場合も体液量の評価が重要であると共に、心タンポンナーゼの際には、血液透

析開始直後の血圧低下が見られる事があり、治療開始前の胸部 X 線や心エコーが有用な検査となる。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

前項に示した、入院管理が必要と考えられる症例に関しては、専門医にコンサルトすべきである。一方、急性期の原因が除去され、経過が順調な症例でも、長期予後が重要である。長期的に、徐々に腎機能が悪化する場合にも、専門医へのコンサルトが必要と考えられる。CKD 診療ガイドで示されている、1) 0.5 g/gCr 以上または、2 + 以上の蛋白尿、2) eGFR が 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、3) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1 + 以上) のいずれかが続く場合が一つの基準となる。

### 保険診療上の注意

診断には、血清クレアチニンが重要な意義を占めるが、筋肉量に依存するため、年齢、性別など種々の因子に影響を受ける。一方、低分子のシステインプロテアーゼインヒビターで、ほとんどの体細胞で産生されるシスタチン C は、年齢、性別、筋肉量、食事などの影響が少ないため、小児、妊婦、高齢者などでも安定に測定できる利点がある。しかし、血清クレアチニンとシスタチン C の同時測定は、保険診療上注意を要する

また、急性腎障害の早期診断マーカーとしても有用性が報告されている L-FABP や NGAL に関しては、基本的に 3 ヶ月に 1 回との制限が設けられており保険診療上注意を要する。

### 参考文献

- 1) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012.
- 2) CKD 診療ガイド 2012.
- 3) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009.
- 4) 急性腎障害診療ガイドライン 2016.

# 前立腺疾患

**要 旨** 前立腺疾患は大別して前立腺肥大症、前立腺癌と炎症性疾患（急性前立腺炎、慢性前立腺炎）に分けられる。初診時の尿検査と直腸内指診が必須である。超音波検査も有用である。

前立腺肥大症は加齢とともに大半の男性が罹患する良性疾患で、下部尿路症状（排尿障害、尿意切迫、尿閉など）を主訴とする。国際前立腺症状スコアで症状を、超音波検査と尿流－残尿測定により形態と機能を客観的に把握する。前立腺癌は高齢者に多い、日本でも増加している疾患である。前立腺特異抗原（PSA）と検診の普及により無症状の患者が増加している。血清 PSA の基準値は定まっていないが、一般診療では 4.0 をカットオフ値として、それ以上の症例に対して経直腸超音波ガイド下に生検を行い確定診断をつける。

急性前立腺炎は前立腺に細菌感染を来とし、発熱、膿尿、排尿障害を伴う。炎症マーカー（WBC、CRP）の上昇を認める。特異的感染症は病歴と膿尿の存在から目安をつけて、起因菌を同定する。慢性前立腺炎は会陰部痛や下腹部不快感を主訴とする、頻度の高い疾患である。一般尿検査は正常であるが、前立腺マッサージ後の再検尿で膿尿が出現することで診断がつく。

**キーワード** 前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、PSA、尿沈渣

## 疑うべき臨床症状

前立腺疾患は主要診断群（Major Diagnostic Category：MDC）において、以下の 3 つに分類されている。

### 診断群分類番号

110080：前立腺の悪性腫瘍

110200：前立腺肥大症等

11022X：男性生殖器疾患

### 国際疾病分類第 10 版（ICD-10）においても

N40：前立腺肥大

C61：前立腺の悪性新生物

N410～419：前立腺の炎症性疾患

N42：前立腺のその他の障害

の 4 カテゴリーとなっている。

上記 2 分類ともに、前立腺疾患を肥大症、悪性疾患と炎症性疾患とに分けてとらえている。実際に患者がこれらの疾患で医療機関を受診する契機となるのは 1) 尿の性状の異常（血尿、混濁尿など）、2) 排尿の異常（排尿困難、尿閉、排尿時痛、頻尿など）であるから、これを念頭に検査を進める。しかし、最近では前立腺癌検診が広く普及してきており、無症状の受診者対象の PSA 検査（後述）が増加している。

## 確定診断に要する検査

前立腺肥大症や前立腺癌の場合は主訴として排尿障害（困難）が前面に出てくることが一般的である。大半が前立腺肥大症で、その症状の客観的評価には国際前立腺症状スコア（I-PSS）が一般的に用いられる（図 1）。形

態の評価には超音波検査と直腸内指診、機能の評価には尿流－残尿測定を行う。また、前立腺肥大症には前立腺癌の合併も視野に入れる必要がある。前立腺癌には前立腺特異抗原（PSA）という優れたマーカーがあり、スクリーニングとして有用である。前立腺肥大症を疑った場合、患者の年齢や希望を参考にして PSA の測定（前立腺癌の鑑別）も考慮する。一般的には 4.0 ng/mL 以上であれば癌を疑い、専門医へコンサルトする。

一方、前立腺炎や尿道炎のように単純性の炎症性疾患では、尿検査（沈渣を含む）と培養による起因菌の同定が必要である。尿沈渣において強拡大視野あたり 10 個以上の白血球が同定されれば膿尿と考える。薬剤耐性を獲得した菌が増加していることから、初診時に膿尿の存在が明らかであれば感受性検査も施行しておくが良い。急性前立腺炎では発熱と排尿困難が高頻度で生ずるので、WBC、CRP を測定し、治療経過のメルクマールとする。慢性前立腺炎では発熱は殆どなく、会陰部痛、下腹部不快感、頻尿などを訴える。細菌性のものと非細菌性のものがあるが、一般尿検査では白血球が確認されないことが多い。直腸内指診による前立腺マッサージ後の尿や分泌液（VB3）の検鏡が診断に有用である。特異的感染症が疑われる場合には尿道分泌液のスワブ診による原因病原体の確認が必要である。

急性前立腺炎を含む急性の下部尿路感染症は適切な抗菌剤の投与により治癒するが、炎症が遷延する場合や、膿尿消失後も血尿（尿潜血）が持続する場合は、背景に腫瘍や結石等の器質的疾患の存在を考える。

| 項 目 | 質 問                                 | なし | 5回に1回<br>未満 | 2回に1回<br>未満 | 2回に1回<br>位 | 2回に1回<br>以上 | ほとんど<br>いつも |
|-----|-------------------------------------|----|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| 1   | 過去1ヵ月間、排尿後に尿がまだ残っている感じがありましたか？      |    |             |             |            |             |             |
| 2   | 過去1ヵ月間、排尿後2時間以内にもう1度行くことがありましたか？    |    |             |             |            |             |             |
| 3   | 過去1ヵ月間、排尿途中で尿が途切れることがありましたか？        |    |             |             |            |             |             |
| 4   | 過去1ヵ月間、排尿を我慢するのがつらいことがありましたか？       |    |             |             |            |             |             |
| 5   | 過去1ヵ月間、尿の勢いが弱いことがありましたか？            |    |             |             |            |             |             |
| 6   | 過去1ヵ月間、排尿開始時に いきむ 必要がありましたか？        |    |             |             |            |             |             |
| 7   | 過去1ヵ月間、床に就いてから朝起きるまでに普通何回排尿に起きましたか？ | 0回 | 1回          | 2回          | 3回         | 4回          | 5回以上        |

現在の排尿状態の満足度についておたずねします。当てはまるものに○をつけてください。(QOLスコア)

|                                 | うれしい | 満足 | 大体満足 | 満足・不満の<br>どちらでもない | 不満気味 | 気が重い | つらい |
|---------------------------------|------|----|------|-------------------|------|------|-----|
| 現在の排尿の状態が今後一生続く<br>としたらどう感じますか？ |      |    |      |                   |      |      |     |

図1 国際前立腺症状スコア (I-PSS)

## 前立腺疾患が疑われた場合<sup>1)2)</sup>

病歴聴取

尿の性状の異常：血尿、混濁尿（※着色尿は異常ではない）

自覚症状：排尿障害（尿閉）、排尿時痛、外尿道口からの膿漏、発熱、頻尿、尿失禁

身体所見：直腸内指診による前立腺の腫大、圧痛  
尿閉による下腹部膨満

↓

初期検査 ○一般尿検査（沈渣を含む）  
○超音波検査（蓄尿状態で膀胱前立腺、腎をチェック）  
※超音波検査による前立腺体積や残尿量の測定  
（長径×短径×前後径）/2 mL  
○WBC、CRP（発熱の場合）

## 確定診断に要する検査

排尿障害あり（比較的長期にわたる）

↓

前立腺肥大症と前立腺癌を想定する

PSA 測定

国際前立腺症状スコア (I-PSS)

◎ PSA 4.0 以下かつ直腸内指診で硬結（－）

↓

## A. 前立腺肥大症を疑って、検査を継続

尿流測定＋残尿測定

※前立腺肥大症の厳密な定義は「前立腺の良性過形成による下部尿路障害を呈する疾患で、通常は前立腺腫大と下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う」であるが、ここでは単純に、高齢者の前立腺の良性肥大による排尿障害と捉える。

◎PSA 4.0 以上または直腸内指診で硬結（＋）

↓

## B. 前立腺癌疑い

↓

前立腺生検による確定診断

経直腸超音波ガイド下前立腺生検（10～12 検体採取）

↓

病期診断

CT、MRI

経直腸前立腺超音波検査

骨シンチグラム

※前立腺肥大症か前立腺癌か、二者択一ではない。前立腺肥大症と前立腺癌が併存する例も多いことに留意。

膿尿あり（短期的な排尿障害あり）

↓

前立腺の炎症性疾患を想定する



- ◎発熱あり WBC、CRP 高値  
一般尿検査＝膿尿  
↓
- C. 急性前立腺炎**
- D. 特異的感染症（発熱の有無は、個々の症状の程度に依る）**  
（結核、淋菌、クラミジアなど）  
尿培養、感受性検査  
尿道分泌液のスワブ診による起因菌の同定  
結核菌の場合には検鏡、尿 PCR 法、ツベルクリン反応検査  
◎発熱なし WBC、CRP 正常、会陰部痛や下腹部痛の訴え  
前立腺マッサージ後尿検査(VB3)＝膿尿  
↓
- E. 慢性前立腺炎**  
前立腺マッサージ後の尿(VB3)の培養  
感受性検査
- ※前立腺炎の分類  
カテゴリーⅠ：急性細菌性前立腺炎  
カテゴリーⅡ：慢性細菌性前立腺炎（VB3 中に WBC あり）  
カテゴリーⅢ：慢性非細菌性前立腺炎（炎症所見あり：ⅢA、なし：ⅢB）

## 入院治療か外来治療かの判断

### A. 前立腺肥大症

基本的には外来での薬物治療が主体である。 $\alpha_1$  遮断薬や  $5\alpha$  還元酵素阻害薬が投与される。入院治療－手術治療（経尿道的前立腺切除術：TUR-P または経尿道的

レーザー前立腺核出術：HoLEP）は 1) 薬物治療の効果が不十分、2) 中等度～重度の症状、3) 患者が手術を希望した場合、4) 尿閉・膀胱結石などの合併、等の場合に考慮される。

### B. 前立腺癌

前立腺生検は、外来または 1～2 日の入院で行われる。転移のない早期癌には根治治療（前立腺全摘術または放射線治療）が行われる。高齢者や進行癌に対してはホルモン療法（LH-RH 刺激剤または拮抗剤の注射、抗アンドロゲン剤の内服等）が行われることが多い。前立腺全摘術以外は外来治療である。

### C. 急性前立腺炎

50 歳以下の前立腺疾患では最頻度で見られる。抗菌剤投与による薬物治療を行う。外来治療で対応可能な場合もあるが、基本的には入院させる。特に高熱、尿閉等症状が強い場合には敗血症に至っている場合もあり、入院・安静が必要である。

### D. 特異的感染症、慢性前立腺炎

外来治療で十分に対応可能である。的確な診断と生活指導が鍵となる。慢性前立腺炎は症状の季節性の反復が多い。治療法のコンセンサスが定まっておらず難治である。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

### A. 前立腺肥大症

入院での手術治療は、一般的には腰椎麻酔による経尿道的前立腺切除術（TUR-P）またはホルミウム・ヤグレーザー前立腺核出術（HoLEP）が施行される。当施設における HoLEP の検査項目を含むクリニカルパスを例示する（図 2）。

|                        |   |
|------------------------|---|
| ～入院当日までに行う諸検査          |   |
| 採血                     | 血液型、抗体スクリーニング、感染症（TPHA、HBS-Ag、HCV-Ab、HIV）、WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、FBS、PSA、T-Bil、D-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT、TP、Alb、UN、Cr、Na、K、Cl、Ca、PT、APTT |
| 動脈血ガス分析、一般尿検査、心電図      |   |
| 胸部 X 線、腎膀胱部単純 X 線（KUB） |   |
| スパイログラム                |   |
| 尿流測定＋残尿測定              |   |
| 経直腸超音波検査（前立腺体積測定）      |   |
| 膀胱鏡検査（必要に応じて）          |   |
| 内服薬の確認                 |   |
| 手術翌日                   |   |
| 採血                     | WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、Na、K、Cl   |
| 術後 3 日目                | 尿道カテーテル抜去   |
| 術後 7 日目～               | 一般尿検査、尿流測定＋残尿測定   |
| 退院                     |   |

図 2 HoLEP におけるクリニカルパス（例：仙台市立病院）

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合組織  |
| 付録                 |

外来での保存的加療は下記の項目が一般的な目安である。異常がなければ1年を目安にいったん終診とする。

|                    |            |
|--------------------|------------|
| 一般尿検査              | 「1回／3～6ヵ月」 |
| 尿流測定＋残尿測定          | 「1回／6ヵ月」   |
| 国際前立腺症状スコア (I-PSS) | 「1回／6ヵ月」   |
| 前立腺特異抗原 (PSA)      | 「1回／年」     |

## B. 前立腺癌(ロボット手術)

前立腺癌の治療内容は、臨床病期、年齢、合併症、及び本人の希望により多岐にわたる<sup>2)</sup>。一般的には“積極的な無治療経過観察”からホルモン療法、放射線療法(外照射、小線源療法)、手術およびこれらの組み合わせの中から選択される。近年ロボットを用いての前立腺全摘術(ロボット支援腹腔鏡手術)が急速に広まっているが、術前後の検査項目はHoLEPと特に変わりはない。

退院後は外来で腫瘍マーカー(PSA)の動きを中心にfollow upする。

|           |                |
|-----------|----------------|
| PSA、一般尿検査 | 「1回／3ヵ月：～2年間」  |
| PSA、一般尿検査 | 「1回／6ヵ月：2～5年間」 |

## C. 急性前立腺炎

1週目：一般尿検査、WBC、CRP「2回／週」

※初めの1週間は補液と脂溶性の抗菌剤を経静脈性に投与する。4日目前後でも解熱せずWBC、CRPが高値の場合は感受性の結果に合わせて抗菌剤を変更する。

2週目：一般尿検査「1回／週」

※慢性前立腺炎への移行を防止するため、ニューキノロン系経口剤を2週間投与する。

## D. 特異的感染症

淋菌やクラミジアのような性行為感染症は約1週間の外来化学療法で完治することが多い。しかし耐性菌の増加や、いわゆるピンポン感染の可能性があるため、投薬終了時に尿検査を行う。クラミジアの場合、可能であれば菌の消失確認も行うことが望ましい。

## E. 慢性前立腺炎

前立腺マッサージ後尿検査「1回／月」

尿培養、感受性検査 適宜

※この疾患は尿所見の改善と共に、本人の自覚症状の消失がエンドポイントとなる。尿沈渣では強拡大視野での白血球数の記載が重要である。慢性細菌性前立腺炎の場合は菌が交代したり再発したりする場合があります、適宜尿培養と感受性検査を行う。慢性非細菌性前立腺炎の場合は、症状に応じて $\alpha$ 遮断薬や消炎鎮痛薬を適宜使用することが多い。

## 治療による副作用チェックのための検査

### A. 前立腺肥大症

○抗アンドロゲン剤(酢酸クロルマジノン、アリルエストレノール)の内服により肝障害を生ずる場合があ

る。また、糖尿病患者では血糖コントロールの悪化が時に見られる。

肝機能検査(T-Bil、D-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT)

血糖値検査、HbA1c

→投与開始後1ヵ月以内(初回)

以後、適宜実施

→上昇が認められれば中止

○ $\alpha$ 遮断薬は副作用が少ない。稀に起立性低血圧や立ち眩みが生ずる。

○頻尿に対して用いられる抗コリン剤は、時に便秘や口渇の副作用がみられる。

### B. 前立腺癌

○内服の内分泌療法：抗アンドロゲン剤(エンザルタミド、アピラテロン、フルタミド、ビカルタミド)服用中の患者に対しては厳重な血算、肝機能、電解質のモニタリングが必要である。

生化学検査(WBC、RBC、Hb、血小板、Na、K、Cl、T-Bil、D-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT)

→投与開始後2週間以内(初回)

以後、2～3ヵ月ごとに定期チェック

→上昇が認められれば投与中止または他剤への変更を考慮

○注射の内分泌療法：LH-RH刺激剤または拮抗剤投与中の患者では肝機能の悪化、軽度のHbの低下、HbA1cの上昇が知られている。

生化学検査(WBC、RBC、Hb、血小板、T-Bil、D-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT、HbA1c)

→投与開始後1ヵ月以内(初回)

以後、3ヵ月ごとに定期チェック

→上昇が認められれば投与中止または他剤への変更を考慮

○注射の抗癌剤：ドセタキセル、カバジタキセル療法の患者においては重篤な血液毒性(好中球、Hb、血小板の減少)が起こりうる。肺線維症にも留意が必要。厳重なモニタリングが必須である。

生化学検査(WBC分画、RBC、Hb、血小板、CRP、KL-6)

→投与開始後2週間間隔でチェック(目安)

→異常が認められればG-CSF製剤の投与、治療延期などを考慮

胸部X線または胸部CT(適宜)

### C. 急性前立腺炎、D. 特異的感染症、E. 慢性前立腺炎

抗菌薬の投与により下痢やAST、ALTの上昇を来すことがある。

肝機能検査(T-Bil、D-Bil、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GT)

→適宜実施

## 専門医にコンサルテーションするポイント

### A. 前立腺肥大症

尿閉、尿閉に伴う水腎症。  
前立腺からの出血。  
薬物療法に抵抗性の場合。

### B. 前立腺癌

血清 PSA  $\geq 4.0$  ng/mL。

※検診のガイドライン<sup>3)</sup>では、PSA の基準値を年齢階層別に定めているが、ここでは一般診療に即して、 $\geq 4.0$  ng/mL とする。

高齢者で血清 ALP 異常高値（例えば  $> 1,000$  IU/L：骨転移の可能性）

### C. 急性前立腺炎、D. 特異的感染症、E. 慢性前立腺炎

発熱を伴う膿尿、排尿障害。  
尿からの淋菌、クラミジアの検出。

※ 1) PSA の癌以外での高値の可能性について

PSA は前立腺癌ではなく、前立腺（細胞）に特異的である。従って大きな前立腺肥大症（細胞数が多い）ではある程度高値を示す。また、急性前立腺炎や尿道カテーテル留置状態など、外的な刺激によっても上昇する。このような臨床状況を勘案して、1 ヶ月以上間隔を置いて PSA 高値（例えば  $> 10$  ng/mL）が 2 回以

上続くようであれば、専門医へのコンサルトが勧められる。

2) PSA には種々の測定キットがあるが、日常臨床ではキット間の差異に拘る必要は乏しい。また PSA の分画の比率から、Free/total 比 (F/T 比) の概念がある。同じ PSA 値でも F/T 比が低いほど癌のリスクが高まるとされている。これは泌尿器科専門医が測定・判断する項目であり、一般臨床では測定には及ばない。

## 保険診療上の注意

PSA を測定する場合には、「前立腺癌疑い」の病名が必要である。経腹的前立腺超音波検査を行う場合には「前立腺炎」または「前立腺肥大症」の病名を、経直腸的超音波検査を行う場合には「前立腺癌疑い」の病名を付記する。

## 参考文献

- 1) 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン．リッチヒルメディカル，2017.
- 2) 前立腺癌診療ガイドライン．日本泌尿器科学会，編．メディカルビュー社，2016.
- 3) 前立腺癌検診ガイドライン 2018(出版予定)

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 甲状腺機能亢進症・低下症

## 要 旨

視床下部から分泌されるホルモンが下垂体前葉を刺激し、下垂体前葉から分泌される TSH が甲状腺を刺激することで甲状腺ホルモンの産生は調節されている。したがって、甲状腺自体に異常がある場合はもちろんのこと、視床下部や下垂体に異常があっても、末梢血中の甲状腺ホルモン (FT4、FT3) 濃度の異常が生じる。また、甲状腺自体に異常がある場合、血中の甲状腺ホルモンが上昇すると、これが視床下部、下垂体へネガティブフィードバックとなって働き TSH が低下し、甲状腺ホルモンが低下すると TSH が上昇する。臨床症状などから甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症が疑われたら、まず行う検査は FT4、FT3、TSH である。FT4・FT3 高値、TSH 低値の場合には、その原因がバセドウ病かそれ以外かの鑑別診断を行うため抗 TSH レセプター抗体 (TRAb) を検査する。FT4・FT3 低値、TSH 高値の場合には、大部分が慢性甲状腺炎 (橋本病) によるものであり、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性となる。抗甲状腺薬での治療中は、FT4、FT3、TSH、TRAb と共に、白血球数・白血球分類と ALT を検査する。

## キーワード

甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺中毒症、バセドウ病、慢性甲状腺炎、橋本病

## 疑うべき臨床症状所見

甲状腺機能異常を疑うべき臨床症状、所見を図 1 に示した。生体内に甲状腺ホルモンが過剰に存在し、そのために甲状腺ホルモン作用が過度に発揮されている状態を甲状腺中毒症と呼び、頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の症状を呈する。一方、甲状腺ホルモン作用が不十分な状態を甲状腺機能低下症と呼び、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚥声等の症状を呈する。また、甲状腺ホルモンが過剰の場合でも、不足している場合でも、甲状腺の腫大を認めることが多い。総コレステロール低値、ALP 高値の場合は甲状腺中毒症が、総コレステロール高値、CK 高値の場合は甲状腺機能低下症が疑われる。

## 確定診断に要する検査

確定診断に要する検査を図 1 に示した。甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症が疑われれば、遊離サイロキシン (FT4)、遊離トリヨードサイロニン (FT3)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の血液検査を行う。血中で甲状腺ホルモンの 99% 以上は、サイロキシン結合グロブリン (TBG) などの蛋白に結合している。したがって、T4 と T3 の濃度は結合蛋白の濃度により影響を受け、たとえば TBG が増加する妊娠時には上昇し、TBG が減少するネフローゼ症候群では低下する。遊離ホルモンが末梢細胞に入りホルモン作用を発揮するので、T4、T3 ではなく、FT4、FT3 を測定し、甲状腺機能を評価する。なお、甲状腺機能の評価は、FT4 と TSH の 2 つで多くの場合可能であるが、FT4 と FT3 の値が解離することもある

ので、FT4、FT3、TSH の 3 つを同時に測定することが多い。

## A. 甲状腺中毒症

甲状腺中毒症の原因となる疾患を表 1 に示した。甲状腺細胞膜上に存在する TSH のレセプターに対する自己抗体が抗 TSH レセプター抗体 (TRAb) である。この自己抗体の特徴はそれ自体が機能を有することであり、通常は TSH 様の甲状腺刺激作用を有するためバセドウ病になる。

TSH と構造が似ているヒト絨毛性ゴナドトロピン

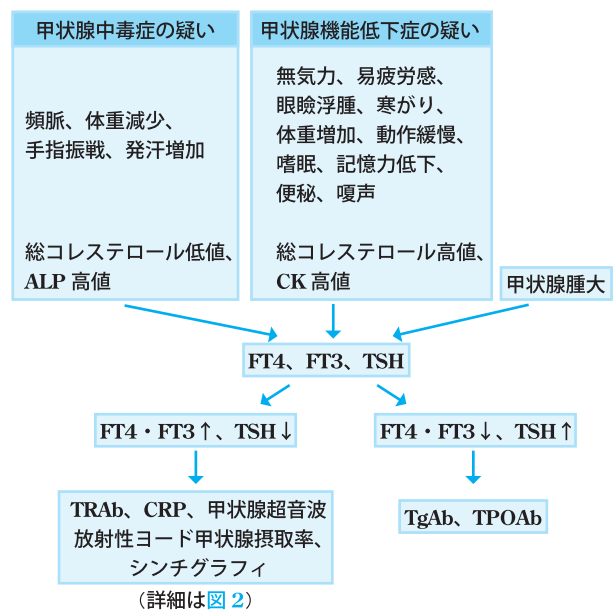


図 1 甲状腺機能異常を疑うべき臨床症状、所見と確定診断に要する検査



表 1 甲状腺中毒症の原因疾患  
(頻度の多い疾患を下線付きにした)

|                               |
|-------------------------------|
| a. 甲状腺刺激物質                    |
| 抗 TSH レセプター抗体 (TRAb) 陽性；バセドウ病 |
| HCG 高値；妊娠甲状腺中毒症、胎状奇胎、悪性絨毛上皮腫  |
| TSH 高値；TSH 産生下垂体腫瘍            |
| b. 甲状腺の破壊 (破壊性甲状腺中毒症)         |
| 無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、橋本病の急性増悪      |
| c. 自律性産生過剰                    |
| 機能性甲状腺結節 (機能性腺腫、中毒性多結節性甲状腺腫)  |
| 非自己免疫性甲状腺機能亢進症                |
| d. 甲状腺ホルモン過剰摂取                |
| 甲状腺ホルモン補充の過剰、虚偽性甲状腺中毒症        |

(HCG) が血中で高値になると甲状腺ホルモンが高値となることがある。妊娠初期に一過性に甲状腺中毒症を示した場合、妊娠甲状腺中毒症と呼ぶ。胎状奇胎、悪性絨毛上皮でも甲状腺中毒症になることがある。TSH 産生下垂体腫瘍などで TSH が高値の場合も、甲状腺ホルモンが高値となる。

甲状腺内に炎症が起こり、甲状腺内に蓄積されていたホルモンが血中に漏出したものを破壊性甲状腺中毒症と呼ぶ。通常 3 カ月以内に甲状腺中毒症が自然に改善し、その後一過性に甲状腺機能低下症になることが多い。亜急性甲状腺炎と橋本病の急性増悪は前頸部痛を伴い、無痛性甲状腺炎は前頸部痛を伴わない。

TSH レセプターの活性型変異などにより甲状腺の結節部分が自律性に甲状腺ホルモンを過剰に産生するのが機能性甲状腺結節で、単結節性の場合に機能性腺腫、多結節性の場合に中毒性多結節性甲状腺腫と呼ぶ。TSH

レセプター遺伝子の生殖細胞系列遺伝子変異の場合、非自己免疫性甲状腺機能亢進症になる。

甲状腺機能低下症患者に対する甲状腺ホルモンの補充が過剰となっていることも稀ではない。隠れて甲状腺ホルモンを服用している場合、虚偽性甲状腺中毒症と呼ぶ。なお、甲状腺機能亢進症とは、甲状腺自体の活動が亢進し、そのため甲状腺における甲状腺ホルモンの合成、分泌が高まっている状態である。したがって、バセドウ病や機能性甲状腺結節は甲状腺中毒症かつ甲状腺機能亢進症であるが、無痛性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎は甲状腺中毒症ではあるが甲状腺機能亢進症ではない。

FT4、FT3 が高値で甲状腺中毒症と診断された患者の原因疾患は、バセドウ病が約 80% と圧倒的に多く、無痛性甲状腺炎と亜急性甲状腺炎が 10% 弱、妊娠甲状腺中毒症と機能性甲状腺結節が約 1% で、その他の疾患は稀である。この 5 疾患を鑑別するためのフローチャートが図 2 である。

まず、TSH が低値であることを確認し、下垂体疾患などを除外する。つぎに、前頸部痛があれば、亜急性甲状腺炎の可能性が高いので、血液検査で CRP 高値、甲状腺超音波検査で疼痛部に一致した低エコー域を確認し、亜急性甲状腺炎と診断する。

前頸部痛がない場合は、まず TRAb を測定し、陽性であればバセドウ病と診断する。陰性であれば次に放射性ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率を行いたいところであるが、妊娠中は禁忌である。妊娠 7～15 週であれば、妊娠甲状腺中毒症の可能性が高く、この場合は妊娠 20 週までに甲状腺中毒症が自然に改善する。

妊娠中でなければ、可能であれば放射性ヨード甲状腺摂取率検査を行う。摂取率が高値ないし基準範囲で、シ

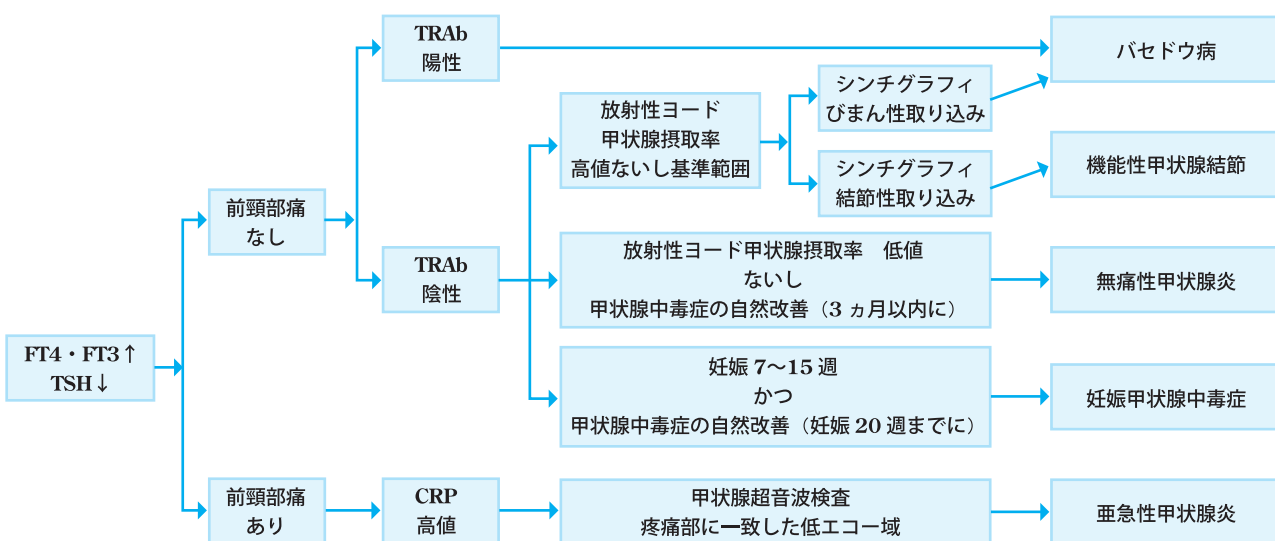


図 2 甲状腺中毒症の鑑別診断

JSLM 2018

ンチグラフィでびまん性の取り込みであればバセドウ病、結節性の取り込みであれば機能性甲状腺結節と診断する。低値であれば無痛性甲状腺炎である。放射性ヨード甲状腺摂取率を行えない場合には、経過観察し、3 ヶ月以内に甲状腺中毒症が自然に改善すれば無痛性甲状腺炎と診断する。甲状腺超音波検査のカラードップラーも鑑別診断に利用され、甲状腺の血流量が多い場合にはバセドウ病、少ない場合には無痛性甲状腺炎である可能性が高い。

## B. 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の原因となる疾患を表2に示した。甲状腺に障害があるため甲状腺機能低下になっているのが原発性甲状腺機能低下症で、ネガティブフィードバックにより TSH は高値を示す。成人における甲状腺機能低下症のほとんどは慢性甲状腺炎（橋本病）が原因である。まず感度の高い抗サイログロブリン抗体（TgAb）を測定し、TgAb が陰性の場合には抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）を測定する。どちらか一方ないし両方が陽性であれば、慢性甲状腺炎と診断できる。無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎では、一過性の甲状腺中毒症の後に一過性の甲状腺機能低下症になることが多い。

バセドウ病、甲状腺癌の手術後、バセドウ病の放射性ヨード（<sup>131</sup>I）内用療法後の例も多い。頸部の癌に対する放射線外照射後にも甲状腺機能低下症になることがある。TSH の作用を阻害するタイプの TRAb の場合、甲状腺機能低下症になり、甲状腺が萎縮することが多い。また、先天的に甲状腺が萎縮している場合、甲状腺が舌根部など異所性に存在する場合にも甲状腺機能低下症になる。

ヨードは甲状腺ホルモンの合成に必要なので欠乏すれば甲状腺機能低下症になるが、過剰の場合にもヨードの有機化障害が起こり甲状腺機能低下症になることがある。また、サイログロブリン、甲状腺ペルオキシダーゼなどの遺伝子異常でも甲状腺機能低下症になる。抗甲状腺薬、リチウムなどの薬物で甲状腺機能低下症になっている場合もある。

中枢性甲状腺機能低下症は下垂体ないし視床下部の障害による甲状腺機能低下症である。腫瘍、手術、放射線照射、自己免疫、TSHβ、PIT1 などの遺伝子異常が原因となる。すべての症例で TSH が低値になると考えがちであるが、TSH が基準範囲内のこともあり、視床下部性では TSH がやや高値を示すこともある。中枢性甲状腺機能低下症の場合、他の下垂体ホルモンにも異常がないか検査する。

## 入院治療か外来治療かの判断

甲状腺クリーゼ（甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これ

表 2 甲状腺機能低下症の原因疾患  
(頻度の多い疾患を下線付きにした)

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>a. 原発性甲状腺機能低下症</b>          |  |
| ・正常甲状腺組織の減少                    |  |
| 慢性甲状腺炎（橋本病）                    |  |
| 無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎後（通常一過性）        |  |
| 甲状腺手術後                         |  |
| 放射性ヨード（ <sup>131</sup> I）内用療法後 |  |
| 頸部への放射線照射後                     |  |
| 萎縮性甲状腺炎                        |  |
| 甲状腺形成異常（萎縮性、異所性）               |  |
| ・甲状腺ホルモン合成障害                   |  |
| ヨード過剰、ヨード欠乏                    |  |
| 遺伝子異常（サイログロブリン遺伝子異常など）         |  |
| 薬物（抗甲状腺薬など）                    |  |
| <b>b. 中枢性甲状腺機能低下症</b>          |  |
| 腫瘍などによる下垂体ないし視床下部の障害           |  |
| 遺伝子異常（TSHβ 遺伝子異常など）            |  |

に何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態<sup>1)</sup>、粘液水腫性昏睡〔甲状腺機能低下症（原発性または中枢性）が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモン欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因（薬剤・感染症等）により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態<sup>1)</sup>、心不全症状を呈する症例などは入院治療する。抗甲状腺薬で重篤な副作用が発現した場合も入院を要する。

## 特徴的な検査

抗 TSH レセプター抗体（TRAb）；標識したモノクローナル抗 TSH レセプター抗体ないし標識した TSH の TSH レセプターへの結合を、患者血清がどの程度阻害するかを調べている。未治療バセドウ病での陽性率は、90～95%（第1世代）、98～99%（第2世代、第3世代）なので、当然第2世代ないし第3世代で測定すべきだが、第1世代の測定法も検査案内に記載されていることがある。したがって検査を依頼する場合には結果が「%」で表示される「TSH レセプター抗体」ではなく、結果が「IU/L」で表示される「TSH レセプター抗体（定量）」「TSH レセプター抗体（第3世代）」「TRAb 定量/ECLIA」といった検査を選択する。また、一部の測定法では約30分で検査結果が出るため、病院内で検査を行っている場合には当日の診察に検査結果を活用できる。

甲状腺刺激抗体（TSAb）；甲状腺細胞のサイクリックAMP産生の増加として測定し、自己抗体の甲状腺刺激

活性をみている。バセドウ病の可能性があるのに TRAb が陰性の場合には、TSAb の追加測定を検討する。また、新生児バセドウ病の発症予測、甲状腺眼症の診断などの目的で測定されることがある。

抗サイログロブリン抗体 (TgAb) ;凝集法で測定した抗サイログロブリン抗体半定量は感度が悪いので、ECLIA 法などで測定した抗サイログロブリン抗体を検査する。

抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) ;抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は当初、甲状腺マイクロゾーム分画に反応する自己抗体として発見されたため、抗甲状腺マイクロゾーム抗体と呼ばれていた。したがって、抗甲状腺マイクロゾーム抗体半定量と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は同じ抗体を違う測定法で検査しているだけなので、同時に測定しないようにする。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

### A. 甲状腺中毒症

#### 1. バセドウ病

治療法としては抗甲状腺薬による薬物治療、放射性ヨード ( $^{131}\text{I}$ ) 内用療法 (アイソトープ治療)、手術による外科的治療がある。アイソトープ治療や手術も甲状腺機能を正常にしてから行うので、いずれにしてもまず抗甲状腺薬で治療を開始する。通常は抗甲状腺薬のチアマゾール (商品名はメルカゾール) 3錠分1朝食後で治療を開始し<sup>2)</sup>、3ヵ月間は2週間に1回、血中 FT4 (or FT3) を測定し、投薬量を増減する。また、副作用のチェックのため、白血球数・白血球分類と ALT も同時に検査する。

TSH は FT4、FT3 が高値の間はもちろんのこと、正常化しても1ヵ月間程度は低値のままなので、治療開始当初の TSH の値は治療の参考にならない。したがって、FT4、FT3 が正常化して1ヵ月程度経ってから TSH の測定を開始する。

3ヵ月経過すると、1ヵ月に1回、2ヵ月に1回、3ヵ月に1回と徐々に診察間隔をあけて FT4 (or FT3)、TSH を測定し、これらが基準範囲になるように投薬量を調節する。また、TRAb の値を参考にして抗甲状腺薬

を中止するか判断するので、TRAb も3～6ヵ月に1回測定する。血液検査のスケジュール例を表3に示す。

### 2. 無痛性甲状腺炎亜急性甲状腺炎

一過性 (1～3ヵ月) に甲状腺中毒症になった後、一過性 (1～6ヵ月) に甲状腺機能低下症になることが多いので、1ヵ月ごとに、FT4 (or FT3)、TSH を測定する。甲状腺ホルモンが高い時期には必要に応じて  $\beta$  遮断薬を、甲状腺ホルモンが低い時期には必要に応じて甲状腺ホルモンを処方する。亜急性甲状腺炎で痛みが強い場合には、副腎皮質ホルモンを処方し、前頸部痛の有無と CRP の値を参考にして1～2週ごとに減量する。

### B. 甲状腺機能低下症

通常は T4 製剤のレボチロキシン (商品名はチラーゼン S など) 25～50  $\mu\text{g}$  分1起床時で治療を開始する。FT4、FT3 が基準範囲になるまで2週間に1回血中 FT4 (or FT3) を測定し投薬量を調節する。原発性甲状腺機能低下症の場合 FT4、FT3 が基準範囲になれば2～3ヵ月に1回 TSH を測定し TSH が高値であればレボチロキシンを増量し TSH が低値であれば減量する。維持量が決まれば TSH の検査は6ヵ月に1回で良い。ただし出産後の症例など甲状腺機能低下症が一過性の可能性が高い場合にはやや少なめのレボチロキシンで治療し TSH が基準範囲になれば減量ないし中止してみる。

TgAb、TPOAb の値で治療が変わるわけではないのでこれらを繰り返して測定する必要はない。中枢性甲状腺機能低下症の場合は FT4 が基準値の中央～上限となるようにレボチロキシンの量を調整する。

## 治療による副作用チェックのための検査

バセドウ病の治療で用いられる抗甲状腺薬の重大な副作用には、無顆粒球症 (好中球が  $500/\mu\text{L}$  未満、約300人に1人)、重症肝障害 (約1,000人に1人) などがある。副作用は服用開始後3ヵ月以内に起こることが多いので、その期間は2週間ごとに白血球数・白血球分類と ALT を検査する。好中球数は白血球数×好中球%から算出し、 $1000/\mu\text{L}$  未満の場合には抗甲状腺薬を中止する。ALT は上昇しても一過性のことが多く、200 U/L 以下でビリルビンが基準範囲であれば慎重に経過観察すること

表3 抗甲状腺薬治療中の血液検査

|             | 治療前 | 2・4・6・8・10 週後 | 12 週後 | 4・5 ヵ月後 | 6 ヵ月後 |
|-------------|-----|---------------|-------|---------|-------|
| FT4(or FT3) | ○   | ○             | ○     | ○       | ○     |
| TSH         | ○   |               | ○     | ○       | ○     |
| TRAb        | ○   |               | ○     |         | ○     |
| 白血球数・白血球分類  | ○   | ○             | ○     | ○       | ○     |
| ALT         | ○   | ○             | ○     | ○       | ○     |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

もあるが、あまり治療経験のない場合は 100 U/L 以上になれば抗甲状腺薬を中止した方が無難である。またバセドウ病そのもので好中球減少、肝機能異常を示す患者もいるので、抗甲状腺薬の副作用かどうか判断するために、抗甲状腺薬の投薬前にも検査をしておく必要がある。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

入院治療が必要な患者（甲状腺クリーゼ、粘液水腫性昏睡、心不全合併例、抗甲状腺薬による重篤な副作用発現例）、妊婦、妊娠希望者、小児、重症例、難治例は専門医にコンサルテーションする。

### 保険診療上の注意

バセドウ病の診断に用いられる検査としては、TRAb と TSSAb があるが、同じ月に両者を行っても保険診療上

は 1 項目しか認められない。

TgAb と TPOAb を同時に測定した場合や FT4 と FT3 を同時に測定した場合には査定されることが多い。

注：日本甲状腺学会が日常診療でよく遭遇する 5 つの甲状腺疾患（バセドウ病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、慢性甲状腺炎、甲状腺機能低下症）の診断ガイドライン「甲状腺疾患診断ガイドライン 2013」を作成し、ホームページで公開し<sup>1)</sup>、バセドウ病の治療に関しては「バセドウ病治療ガイドライン 2011」を発行している<sup>2)</sup>。これらもあわせて参照いただきたい。

### 参考文献

- 1) 日本甲状腺学会ホームページ <http://www.japanthyroid.jp/>
- 2) バセドウ病治療ガイドライン 2011. 日本甲状腺学会編集. 東京：南江堂, 2011.



# 甲状腺の悪性腫瘍

**要 旨** 甲状腺の悪性腫瘍確定診断に要する検査は超音波検査（以下 US）と穿刺吸引細胞診（以下 ABC）である。髄様癌の診断には腫瘍マーカーの CEA、カルシトニンが有用である。未分化癌、悪性リンパ腫の確定診断には ABC では鑑別が困難で、生検が必要な場合がある。予後が悪いので、早急に診断し治療する必要がある。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが、機能的結節の部位診断には必要な検査である。PET 検査でも甲状腺癌が発見されるが、False positive が多い。甲状腺全摘後は甲状腺機能だけではなく、血中カルシウム、副甲状腺ホルモン (PTH) の測定も必要である。甲状腺癌の術後 TSH suppression 目的の甲状腺ホルモンの内服には賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはあまりない。亜全摘、全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4、Tg) と血中カルシウムを 2、3 ヶ月に 1 回チェックする必要がある。近年、進行甲状腺癌の治療に分子標的薬を使用するようになり、副作用チェックも多岐にわたり調べる必要性が出てきた。乳頭癌は本邦では甲状腺癌の中で最も多く 90% 以上を占める。診断は ABC と US で、95% 以上確定診断がつく。濾胞癌は約 6 % であるが、術前診断は困難である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。未分化癌は 0.9% を占め、予後はきわめて不良である。髄様癌は特に遺伝性の取り扱いが専門医に任せる方がよい。悪性リンパ腫は甲状腺濾胞細胞由来ではないので、統計から除外されているが、甲状腺癌の 1 ~ 3 % といわれており、亜型や病期により治療が異なるので血液内科に治療を任せる疾患である。

**キーワード** 甲状腺癌、穿刺吸引細胞診、US、分子標的薬、腫瘍マーカー

## 疑うべき臨床症状

甲状腺癌の多くは無症状であり、人間ドック等で頸動脈エコーや PET-CT 検査をされる機会が増え、小さいうちに発見される傾向にある<sup>1)</sup>。自分で腫瘤を自覚して来院する場合はむしろ少ない。甲状腺に結節を認めた場合、痛みの有無、充実性か嚢胞性か単発か多発かを触診で評価する。固い結節は悪性を疑うが、嚢胞でも固く触れる場合がある。亜急性甲状腺炎でも固い結節が認められるが、圧痛、自発痛を伴い、血液検査で炎症所見が認められる。未分化癌以外の悪性腫瘍で痛みを伴うことは稀で、炎症所見もない。嚙声は悪性腫瘍を疑う症状であり、反回神経麻痺によって起こる。両側反回神経麻痺になると呼吸困難を伴い、緊急で気道確保が必要であるが、急速に腫瘍の増大を認める未分化癌で現われることがある。頸部リンパ節転移は乳頭癌や髄様癌でよく認められ、原発巣より大きくなる場合もしばしばで、嚢胞状となる場合もある。甲状腺原発の悪性リンパ腫でもリンパ節の腫脹を認める。

## 確定診断に必要な検査

甲状腺の悪性腫瘍の確定診断は図 1 に示すとおり、組織型により異なるので、臨床症状で疑うべき組織型を念頭におき、検査をすすめる。まず、超音波検査 (以

下 US)、穿刺吸引細胞診 (以下 ABC) は必須の検査項目で、濾胞癌以外はほとんど確定診断がつく。US 検査に

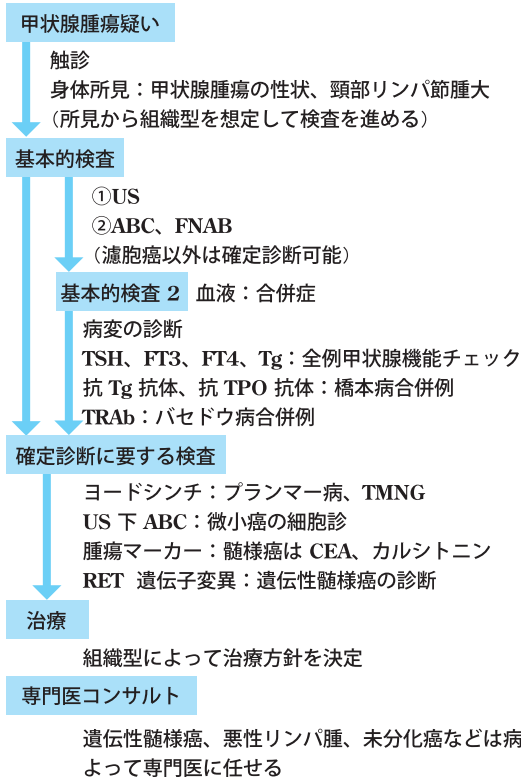
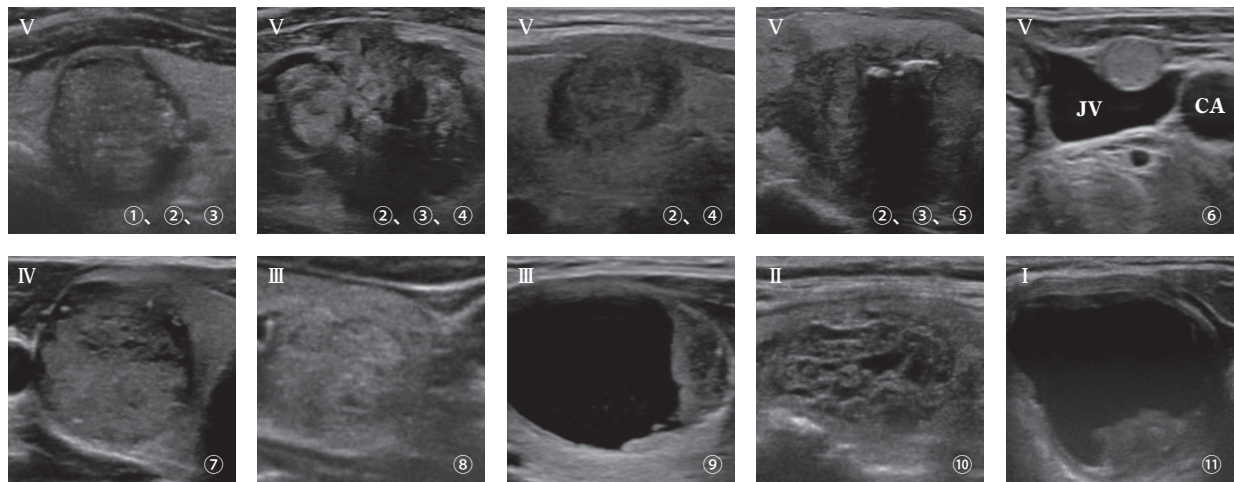


図 1 甲状腺の悪性腫瘍が疑われた場合の検査のフローチャート

表 1 甲状腺腫瘍の超音波所見と悪性リスク

| カテゴリー | 悪性度リスク         | 超音波所見   |
|-------|----------------|---|
| V     | 高リスク (70~90%)  | ①微小石灰化、② hypoechoic、③辺縁不整、④腺被膜外進展、⑤辺縁石灰化の断裂と押出、⑥外側区域のリンパ節転移 |
| IV    | 中間リスク (10~20%) | ⑦ hypoechoic、充実性、辺縁整  |
| III   | 低リスク (5~10%)   | ⑧ hyperechoic、辺縁整、⑨ isoechoic、辺縁整、一部 cystic な腫瘍             |
| II    | 超低リスク (< 3%)   | ⑩海綿状、一部 cystic で悪性を疑う所見なし                                   |
| I     | 良性 (< 1%)      | ⑪ cyst  |



ATA ガイドラインをもとに作成、リスクを 5 段階に分類した。実際の US 画像に所見の番号と便宜上 I~V のカテゴリーを表記した US 画像のカテゴリー IV、V は乳頭癌、カテゴリー I、II、III は細胞診で良性であった。画像中の JV は内頸静脈、CA は総頸動脈

よる診断基準は 2015 年の ATA ガイドラインの改訂<sup>2)</sup>で悪性のリスクがある所見が示された。それに基づいて、悪性を疑う甲状腺腫瘍の US 診断基準を実際の US 画像とともに表 1 で示した。また細胞診の病理報告は 2014 年にベセスダシステムでの報告が導入された<sup>3)4)</sup>ことから、実際の癌のリスクを盛り込んで表 2 に示した。甲状腺機能検査は TSH、FT3、FT4、サイログロブリン (以下 Tg) 抗サイログロブリン抗体 (以下 TgAb) の 5 項目を行う。Tg は癌の確定診断には有用ではない<sup>5)</sup>が、ガイドラインでは 1,000 ng/mL 以上で手術を推奨している。TgAb は約 10% で陽性であり、その際の Tg 値は評価できない。甲状腺全摘後で Tg 抗体陰性ならば、術後の再発や遠隔転移の診断に有用である。橋本病合併例には抗体検査、機能亢進がある場合はバセドウ病かプランマー病の鑑別に TSH レセプター抗体 (TRAb) やヨード uptake の検査を追加する。髄様癌の診断には腫瘍マーカーの CEA、カルシトニンが必要である。未分化癌、悪性リンパ腫の確定診断には ABC では鑑別が困難でコアニードル生検や手術による生検が必要である。予後が悪いので、早急に診断する必要がある。

## 特徴的な検査

US 下 ABC は微小癌の確定診断に有用であるが、

表 2 Bethesda system における細胞診診断カテゴリー

|           | 悪性リスク (%) | 実際の悪性頻度 (%) |
|-----------|-----------|-------------|
| 検体不適      | 1~4       | 20 (9~32)   |
| 良性        | 0~3       | 2.5 (1~10)  |
| AUS/FUS   | 5~15      | 14 (6~48)   |
| 濾胞性腫瘍又は疑い | 15~30     | 25 (14~34)  |
| 悪性疑い      | 60~75     | 70 (53~97)  |
| 悪性        | 97~99     | 99 (94~100) |

AUS/FUS は意義不明な異型あるいは濾胞性病変

Slow-growing な甲状腺癌においては、予後を左右する因子である組織型、周囲への浸潤の有無、遠隔転移の有無を判別する検査の方が重要である。ヨードシンチは甲状腺腫瘍の質的診断には有用ではないが、機能性結節の部位診断には必要な検査である。特に甲状腺全摘後の全身ヨードシンチは再発や遠隔転移の有無が明らかになり有用であるが、術後に残存する正常甲状腺組織 (甲状腺床) のアブレーションが必要である。そのために、2009 年 1 月 rh-TSH が発売され、甲状腺全摘後の外来アブレーションのみ保険適応とされている。副甲状腺機能亢進症の局在診断には MIBI シンチが有用である。近年、人間ドックなどで PET 検査が行われるようになり、偶発甲状腺癌が発見されるが、橋本病がある場合、False positive となることがあり、特異度は低い。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査(入院、外来)

甲状腺全摘後は甲状腺機能だけではなく、血中カルシウム、副甲状腺ホルモン(PTH)の測定も必要である。手術の際に副甲状腺温存あるいは自家移植を心掛けることにより、永続的な副甲状腺機能低下症をほとんどなくすることは可能になったが、術後一過性に出現することはよくあることである。亜全摘以上の手術の際には術後血中カルシウムを数回追跡する必要がある。甲状腺癌の術後 TSH suppression 目的の甲状腺ホルモンの内服には賛否両論がある。甲状腺半切では機能低下になることはあまりない。亜全摘、全摘では甲状腺ホルモンの補充が必要である。したがって手術後外来では甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4、Tg)と血中カルシウムを2、3カ月に1回チェックする必要がある。

## 治療による副作用チェックのための検査

2014年にソラフェニブ、2015年にレンバチニブが分子標的薬として、放射性ヨード治療抵抗性の進行甲状腺がん保険適応となった。いずれも、皮膚症状、高血圧、出血、腎機能障害、消化器症状などの副作用が高頻度でみられるため、その副作用チェックのため検査項目は多くならざるをえない。使用にあたっては、チームとして診療連携が必要と思われる<sup>6)</sup>。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

未分化癌は集学的治療をもってしても予後はきわめて不良であるが、急速に増大する腫瘍により、気道確保など緊急の処置が必要となることがあり、気管切開も困難な場合も想定されるので専門医にコンサルトした方がよい。また、前述の分子標的薬使用にあたっては、専門医をコンサルトした方がよい。悪性リンパ腫は、亜型や病期の診断にフローサイトメトリーやPET-CT、骨髄生検などが必要であり、それによって治療も異なることから、血液内科や腫瘍内科コンサルトが望ましい。髄様癌は遺伝性の場合、家族に対する遺伝カウンセリング、保因者のfollow-up等が必要であり、これらに長く関われる同一の専門医が、個人情報の中でも特に機密性の高い遺伝情報を厳重に管理して治療にあたるのが望ましい疾患である。

## 保険診療上の注意点

甲状腺機能検査は機能亢進症の初期治療以外は月に複数回測定する必要はなく、術後ホルモン補充が行われている場合でも、2、3カ月に1回で十分と考える。髄

様癌のRET遺伝子検査は本人のみ保険適応であり、遺伝子変異が証明された場合でも、家族の保因者検査や発症前検査は保険適応外である。

## 甲状腺癌の疫学

甲状腺癌の発生数は、健康診断、集団検診などの頻度、病院での初診や手術例の頻度、剖検例での頻度によってばらつきがある<sup>7)</sup>が、検診での頻度は、USを用いた検診で、武部らは10 mm以上の乳頭癌が受検者の0.88%にみられたと報告している<sup>8)</sup>。一般外来における甲状腺癌の頻度は6/1,489(0.4%)との報告がある<sup>9)</sup>。本邦での剖検例の頻度は広島、長崎の被爆地域の頻度が17.3～20.73%と高く、その他の地域では3.69～28.43%である<sup>10)</sup>。放射線被曝と甲状腺癌の関係は古くは、広島、長崎の原爆と甲状腺癌の研究、チェルノブイリの原子力発電所事故と甲状腺癌の研究から明らかである。2011年3月の東日本大震災による福島原発事故後の調査研究は今後の大切な事業である<sup>11)</sup>。本邦ではヨードを多く摂る食習慣のため、影響が少ないと予見されるが、調査報告を待ちたい。

がん研究振興財団による「がんの統計」によると男女ともに年齢とともに罹患率が上がり、人口10万人あたり女性では70～74歳がピークで30.3人、男性は75～79歳がピークで15.3人であった。実際の年間罹患数は、男性4,233人、女性11,396人であり、男女比は1:2.69であった。女性は変化なく男性が増加している。

甲状腺外科研究会の統計によると、組織型別では、乳頭癌が92.5%、濾胞癌が4.8%、髄様癌が1.3%、未分化癌が1.4%であった。

人口動態統計に基づく甲状腺癌の死亡数は2016年で死亡数1,779、内訳は男性587、女性1,192であり、死亡数の男女比は1:2.03であった。10年前と比較し約200名増加している。一方欧米では、甲状腺癌罹患数は40年前と比較して3倍に増加したが、死亡数は横ばいであるという報告がなされ<sup>12)</sup>、微小癌は積極的に発見、治療しなくてもよいという意見もある。甲状腺癌の直接死因の半分以上は肺転移などによる呼吸不全や窒息によるものであり、内訳は約3分の1が未分化癌であった。

## 甲状腺癌の組織型別各論

甲状腺癌の分類と特徴は、筆者の文献をもとに<sup>13)</sup>表3にまとめて示した。

### A. 乳頭癌

本邦では甲状腺癌の中で最も多くおよそ92.5%を占める。診断に穿刺吸引細胞診、超音波検査などで、95%以上確定診断がつく。リンパ節転移を来しやすい

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



表 3 甲状腺癌の種類と治療

| 診断              | 乳頭癌              | 濾胞癌         | 髄様癌            | 未分化癌        |
|-----------------|------------------|-------------|----------------|-------------|
| 頻度              | 92%              | 6%          | 1%             | 1%          |
| 性状              | 固く充実性、1%は cystic | 比較的軟らかい     | 固く充実性、割面は黄色    | 急速増大        |
| リンパ節転移          | 多い               | まれ          | 多い             | 多発、急速増大     |
| US              | 表 1 参照           | 良性和鑑別不能     | low、辺縁不整、内部不均一 | 粗大石灰化など多彩   |
| 細胞診             | 診断率 95%以上        | 診断不可能       | 診断可能           | 確定診断には生検    |
| 血液検査            | Tg はほとんど上昇しない    | 遠隔転移+で Tg ↑ | カルシトニン↑ CEA ↑  | 炎症所見+       |
| 治療 Stage IVA まで | 手術               | 手術          | 手術             | 可能ならば手術、TKI |
| 進行例             | RAI、TKI          | RAI、TKI     | TKI            | TKI         |
| 予後              | 良好               | 良好          | 良好             | きわめて不良      |

ので、標準術式は患側甲状腺半切とリンパ節郭清であるが、対側葉にも病変が及ぶ場合や腺内転移がある場合は亜全摘や全摘術が必要となる。周囲組織への浸潤や遠隔転移があると予後は不良であるが、それでも他臓器癌と比較すると、その進行は遅い。根治的切除が行われた場合の 10 年生存率は 95%以上と予後良好である。

小児や若年性甲状腺乳頭癌では、リンパ節転移や遠隔転移が起こりやすい反面、比較的予後が良好で、肺転移があっても I131 内用療法で PR や CR となる可能性がある。甲状腺癌の UICC 分類では 55 歳未満は遠隔転移があっても stage II、なければ I に分類されている。これは 55 歳未満に死亡例がほとんどないというエビデンスに基づいている。

## B. 濾胞癌

甲状腺癌の約 4.8%であるが、術前診断は困難である。穿刺吸引細胞診では疑診まで含めても診断率は低い。超音波検査（特にドップラーエコー）で広汎浸潤型濾胞癌は疑うことが可能である<sup>14)</sup>が、被包型は腺腫との鑑別は不可能である。リンパ節転移の頻度は低く、血行性転移を起こす傾向がある。転移巣から診断されることも珍しくない。甲状腺全摘術後、血中 Tg の上昇により、再発あるいは遠隔転移を疑い、ヨードシンチにより転移部位を診断することができる。特に、広範浸潤型濾胞癌は甲状腺全摘が望ましいが、術前診断や迅速病理診断も困難であるため、遠隔転移が出現して、I131 治療目的で補完全摘をすることが現状である。I131 大量療法はこれらの転移巣の治療に行われるが、治療効果は少なく、治療できる施設は限られている。2 次治療として TKI 治療が選択されるが、長期成績はまだ報告されていない。微少浸潤型濾胞癌の術前診断は不可能に近い。腺腫と診断されても、数年後に遠隔転移が出現する場合があります、その場合組織の一致をみて濾胞癌と診断される。原発組織が残っていない場合は、転移巣の Tg 染色で甲状腺濾胞癌と診断される。

甲状腺腫瘍ガイドラインでは、4 cm 以上の濾胞性腫瘍を手術適応としている。文献的にも 4 cm 以上の結節

は悪性を疑う有意な因子である<sup>15)</sup>。血清 Tg 値は腫瘍マーカーとしてあまり有用ではなく、特に Tg 抗体陽性の場合、その信頼性は低い。Hocevar らは 500 ng/mL の cut-off 値とした場合の感度が 71.8 %、特異度は 80.4%と報告しており、あまり高くない。それでも、1,000 ng/mL 以上の症例は手術を勧めている<sup>16)</sup>。

## C. 髄様癌

甲状腺癌の 1.3%で、カルシトニンを分泌する傍濾胞細胞（C 細胞）由来の腫瘍であり、血中カルシトニンや CEA が高値となる。穿刺吸引細胞診、超音波検査でも診断可能である。生物学的にはリンパ節転移や血行性転移も起こる腫瘍である。約 40%が RET 遺伝子変異に伴う遺伝性（常染色体優性）であり、約 60%が散発性である。遺伝性のものは両側に多発し髄様癌のみの場合（FMTC）と副腎褐色細胞腫など他臓器にも病変を伴う場合（MEN2A、MEN2B）があり、その臨床像も異なる。RET 遺伝子変異の検査は、患者本人のみ保険適応である。家族の保因者診断や遺伝カウンセリングも必要で、個人情報の機密性の高さから、長く関われる同一の専門医がこの診断治療にあたることが望ましい。また、2015 年切除不能甲状腺髄様癌に分子標的薬のバンデタニブが使用承認された。

## D. 未分化癌

甲状腺癌の 1.4%を占め、予後はきわめて不良である。甲状腺分化癌を長く放置していると、未分化転化を起こして、生物学的に非常に悪性の未分化癌になると考えられているが、証明されていない。一方 Stem cell 理論からもとめ未分化な細胞が癌化した場合に低分化癌や未分化癌が発生するという考えもある。臨床的には急速に増大する甲状腺腫瘍で境界が不明瞭、圧迫症状として呼吸困難や嚥下障害なども出現する。しばしば皮膚の発赤や痛みも伴う。多くは高齢者である。穿刺吸引細胞診ではその名のとおり濾胞上皮の特徴が乏しいため、悪性の診断はできても、悪性リンパ腫との鑑別診断が困難で、生検が必要である。切除ができれば短期間での気道や食道の狭窄や閉塞の危険性はなくなるが、周



囲への浸潤が高度で切除が不可能な場合が多い。また、切除できた場合でも、放射線外照射、抗癌剤など集学的治療を行っても予後不良である。2015 年から分子標的薬のレンバチニブの使用が保険適応となり、治療成績も報告<sup>17)</sup>されつつある。

## まとめ

甲状腺癌は、予後のよい悪性腫瘍として知られている。しかし、組織型により臨床像はかなり異なるので、正確な診断と外科的治療が必要である。また、場合によっては専門医のコンサルテーションが必要な症例がある。本文で用いたデータベースおよび資料は下記の通りである。

第 39 回甲状腺外科研究会プログラム . p135-49.

国立がんセンターがん情報サービス

[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版

## 参考文献

- 1) 軸藺智雄, 片田裕也, 柏崎麗菜, 他. 当院における頸動脈超音波検査による偶発甲状腺腫瘍の頻度について. 人間ドック 2014; 29(4): 577-84.
- 2) Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer 2017; 123(3): 372-81.
- 3) 山尾直輝, 廣川満良, 鈴木彩菜, 他. 甲状腺細胞診ベセスダシステムの導入にむけて. AUS/FLUS の解析. 日本臨床細胞学会雑誌 2014; 53(5): 342-8.
- 4) 坂本 穆. 甲状腺細胞診報告様式. わが国における変遷とベセスダシステム. 日本臨床細胞学会雑誌 2014; 53(5): 337-41.
- 5) 岩崎博幸, 伊藤国彦. “腫瘍マーカー”の検査. 甲状腺癌. 臨床検査 1989; 33(11): 1434-7.
- 6) 岩崎博幸, 菅沼伸康, 中山博貴, 他. 【甲状腺癌に対する分子標的薬使用における連携プログラムの取り組み方】. 当院における甲状腺癌に対する分子標的薬使用における連携プログラム. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2015; 32(3): 154-8.
- 7) 岩崎博幸. 【癌診療に役立つ最新データ 2007-2008】. II. 甲状腺癌 甲状腺癌の疫学に関する最新のデータ. 臨床外科 2007; 62(11): 39-46.
- 8) 武部晃司, 伊達 学, 山本洋介, 他. 【甲状腺微小癌】. 甲状腺癌超音波検診で発見される微小癌の問題点 innocent carcinoma の堤唱. 内分泌外科 1997; 14(3): 181-4.
- 9) 浜田 昇. 【甲状腺疾患 エビデンスに基づいた日常診療】. 甲状腺疾患へのアプローチ 日本における甲状腺疾患の頻度と自然経過. Medical Practice 2002; 19(2): 190-4.
- 10) 入江準二. 【甲状腺微小癌】. 剖検例からみた甲状腺微小癌(ラテント癌). 内分泌外科 1997; 14(3): 185-9.
- 11) 山下 俊一. 【甲状腺臨床の最前線】. 甲状腺がん 放射線と甲状腺 チェルノブイリと福島の実情から. 最新医学 2017; 72(10): 1452-9.
- 12) Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140(4): 317-22.
- 13) 岩崎博幸. 【甲状腺癌の手術適応を見きわめる】. 甲状腺癌の種類と診断. 日本医事新報 2015(4745): 20-5.
- 14) 村上 司. 【わが国の甲状腺外科領域における超音波診断の現状】. 濾胞性腫瘍の鑑別 超音波検査、ドプラ法、エラストグラフィは有用か? 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2017; 34(1): 23-6.
- 15) Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. Curr Opin Oncol 2009; 21(1): 11-7.
- 16) Hocevar M, Auersperg M. Role of serum thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumours. Eur J Surg Oncol 1998; 24(6): 553-7.
- 17) 山崎春彦, 清水 哲, 岩崎博幸, 他. 切除不能甲状腺未分化癌に対するレンバチニブの有効性と安全性の検討. 癌と化学療法 2017; 44(8): 695-7.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 脂質異常症

**要 旨** 心筋梗塞をはじめとした心臓病と脳卒中を中心とした脳血管障害など動脈硬化性の心・脳血管疾患は、日本人の死因の30%を占め、癌による死亡と並んで大きな要因となっている。動脈硬化は多様なリスク因子によって発症・進展するが、脂質異常症とりわけ高 LDL コレステロール血症が最も重要なリスク因子として確立されており、疫学成績や LDL コレステロール低下薬を使用した大規模臨床試験の結果がエビデンスとして裏付けている。しかしながら LDL コレステロールを低下させることにより心血管疾患（CVD）のリスクが30～40%低下するが、残された約60%はCVD発症の残余リスクとして管理の対象となる。メタボリックシンドローム（MetS）にみられる複数のリスク因子を併せて、総合的に評価し治療することが残余リスクの管理に必要である<sup>1)2)</sup>。このMetSの診断項目の中には高トリグリセライド（TG）血症と低HDL-C血症があり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017<sup>3)</sup>において脂質異常症の診断基準および管理目標値が示されている。また、総アポ蛋白B値を反映し総コレステロール（TC）からHDLコレステロールを引いて得られるnon-HDLコレステロールの管理目標値が設定され、高TG血症・低HDLコレステロール血症の脂質異常症管理およびCVDリスク評価に有用である。その他には、電気泳動法やHPLC法によるリポ蛋白分画の評価（脂質異常症のタイプ分類）、Lp(a)やTGリッチリポ蛋白の中で動脈硬化リスクの評価に有用なレムナントリポ蛋白コレステロール<sup>1)2)</sup>、動脈硬化の病態形成に強く関連し主に糖尿病患者におけるCVDリスク評価に有用な酸化LDL<sup>4)</sup>の測定が保険医療として実施可能であり、きめ細かく血清脂質の評価・脂質異常症の診療を行うことができる。

## キーワード

LDL- コレステロール、HDL- コレステロール、トリグリセライド（TG）、レムナントリポ蛋白、酸化LDL、メタボリックシンドローム（MetS）

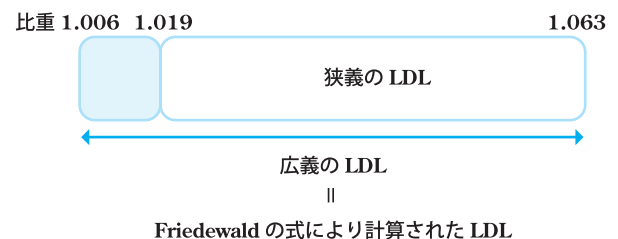
## はじめに

血清総コレステロールの高値、特に高 LDL- コレステロール血症は冠動脈疾患の最も基本的なリスク因子である。日本人では冠動脈疾患の発症率は未だに欧米人の3分の1程度であり、高コレステロール血症の合併の頻度も低く、冠動脈疾患の発症予防のためには LDL-C の管理のみでは不十分であり、冠動脈疾患に対する他のリスク因子を併せて考慮しなくてはならない。したがって、脂質異常症の診断は、血清脂質値によって一律に行うものではなく、個々の患者が生活環境を含みどのようなリスク因子を持っているのかを把握し、その患者の脂質値がどの程度のリスクになるのか、また、どの程度まで管理しなければならないのかを決定することにある。

## 血中脂質のスクリーニング

血清脂質に対する臨床検査としては、早朝空腹時の総コレステロール（TC）値、トリグリセライド（TG）値、HDL- コレステロール（C）値、およびこれらの値からFriedewaldの式（F式）[LDL- コレステロール（LDL-C）値＝（TC値）－（HDL-C値）－（TG値÷5）]により算出

される LDL-C 値が評価の基本として、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012<sup>3)</sup>に示されている。TG/5はVLDLコレステロールを反映していることから、F式で求められた LDL-C 値は厳密には LDL 分画と同様に動脈硬化惹起性リポ蛋白である VLDL レムナント（中間比重リポ蛋白IDL）中のコレステロールも含まれる（図1）。しかし、TG値が400mg/dLを超える症例や、空腹時採血ができない場合はF式による LDL-C 値の計算ができないため、LDL-C 直接測定法の有用性が期待されるが、測定キット間により LDL-C 値のなかに含まれるレムナ



- ※1. Friedewald の式  

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 = \text{non HDL-C} - \text{VLDL-C}$$
- ※2. LDL 分画と比重（密度）  
 広義の LDL 分画：比重 1.006-1.019 g/mL  
 真の LDL 分画：比重 1.019-1.063 g/mL

図1 Friedewaldの式で算出される LDL-C 値

ント分画の割合が異なり、レムナントが増加するような高 TG 血症の検体ではデータ解釈に注意が必要である<sup>5)6)</sup>。したがって、LDL-C とともに動脈硬化惹起性の高い Lp (a)、RLP- コレステロール (RLP-C)、小型高密度 (small dense) LDL の存在を合わせて評価できるアポ蛋白 B 値が有用である。Small dense LDL は動脈壁内膜に浸入しやすく酸化されやすいため動脈硬化惹起性が高いが、Small dense LDL のコレステロールの測定はまだ保険診療では利用できない。LDL サイズについては、リポ蛋白分画 PAG ディスク電気泳動法 (保険診療が認められている) を用いた推定法<sup>7)</sup>もある。また一方では、TC から HDL-C を引いて算出される non-HDL-C の評価が動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 から掲載され、特に TG 値が 400mg/dL 以上や食後採血の場合に有用である。アポ蛋白 B 含有リポ蛋白のコレステロールを包括する non-HDL-C は、特に高 TG・低 HDL-C 血症の際に、LDL-C に加えて心血管病のリスク予測に貢献する。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017<sup>3)</sup>では、TG 値が 400mg/dL 以上や食後採血の場合に non-HDL-C とともに、改善された直接法の LDL-C が推奨されている<sup>3)8)</sup>。

## 脂質異常症の確定診断と治療方針の選択

表 1<sup>3)</sup>に示す診断基準に基づき脂質異常症が診断されたら、必要に応じてリポ蛋白分画 (電気泳動法または HPLC 法<sup>9)</sup>)により脂質異常症のタイプ (I～V 型) を決定する。まず、続発性 (二次性) の脂質異常症を見出し、原疾患の治療を優先する (図 2)<sup>3)10)11)</sup>。ただし糖尿病や慢性腎臓病 (CKD) の場合は心血管病の重要なリスク因子であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017<sup>3)</sup>に示されているように、一次予防の中でも高リスクのカテゴリーに位置づけられており、血糖コントロールおよび腎臓病の管理を進めるとともに積極的に血清脂質の管理が行われる。続発性脂質異常症が鑑別されて、原発性脂質異常症の診断と治療が展開されるが、その際に心血管病のリスクが高い家族性脂質異常症の診断は重

要である。また最近では、食後高脂血症が動脈硬化のリスクとして注目されており、空腹時のみならず食後の TG またはレムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C、RemL-C) の測定も臨床的有用性を示している<sup>1)2)</sup>。

## 家族性脂質異常症の診断

脂質異常症には遺伝性のものが含まれ、そのうち、家族性高コレステロール血症 (FH)、家族性複合型高脂血症 (FCHL)、家族性 III 型高脂血症はいずれも冠動脈疾患を発症しやすい病態である。FH は LDL 受容体の遺伝的な欠損であり、常染色体優性遺伝形式をとり、ホモ接合体のみならずヘテロ接合体も高コレステロール血症を呈し、タイプは IIa 型 (ときに IIb 型) である。FCHL は polygenic であり発症の原因は明らかにされていないが、タイプは主に IIb 型である。家族性 III 型高脂血症はアポ E2 ホモ接合体あるいは稀にアポ E 欠損症から発症する。これらの診断は治療方針を決めるためにも重要であり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012<sup>3)</sup>

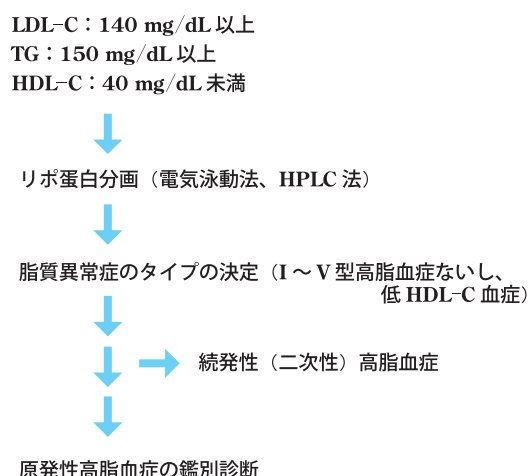


図 2 脂質異常症の検査計画

(動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版・日本動脈硬化学会編、東京、2017) より (一部改変)

表 1 脂質異常症の診断基準 (空腹時採血\*)

|                 |               |                          |
|-----------------|---------------|--------------------------|
| LDL コレステロール     | 140 mg/dL 以上  | 高 LDL コレステロール血症          |
|                 | 120～139 mg/dL | 境界域高 LDL コレステロール血症**     |
| HDL コレステロール     | 40 mg/dL 未満   | 低 HDL コレステロール血症          |
| トリグリセライド        | 150 mg/dL 以上  | 高トリグリセライド血症              |
| Non-HDL コレステロール | 170 mg/dL 以上  | 高 non-HDL コレステロール血症      |
|                 | 150～169 mg/dL | 境界域高 non-HDL コレステロール血症** |

\* 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。

\*\*スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

LDL-C は Friedewald 式 (TC - HDL-C - TG/5) または直接法で求める。

TG が 400mg/dL 以上や食後採血の場合は non-HDL-C (= TC - HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。

<文献 3 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版>

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

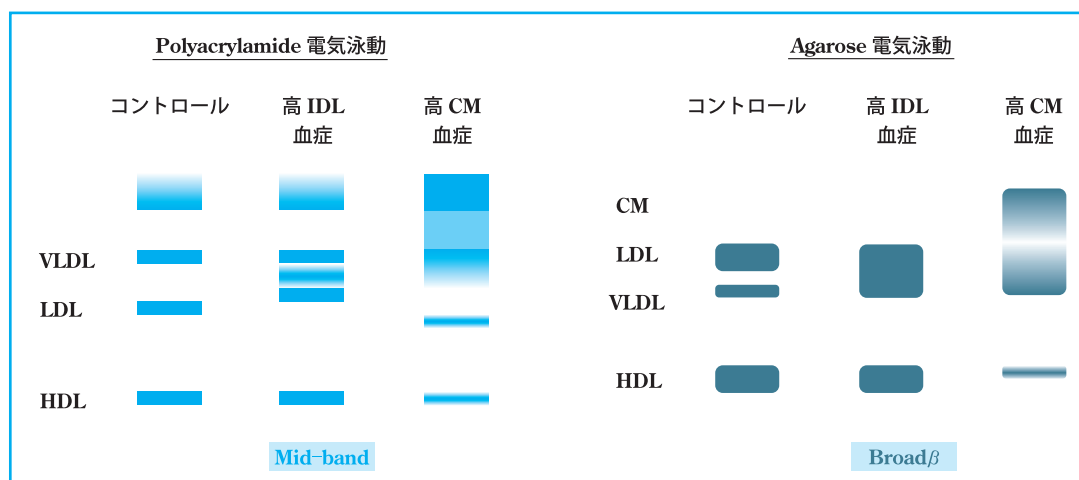
付録

において FH の診断基準が成人（15 歳以上）と小児（15 歳未満）に分けて設定されている。成人の場合、未治療の LDL-C が 180mg/dL 以上、腱黄色腫またはアキレス腱肥厚（X 線軟線撮影にて幅が 9 mm 以上あれば肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫（眼瞼黄色腫は除く）、FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）のうち 2 項目が該当すれば FH と診断される。但し、注意深い経過観察および再検査や家族歴に関する詳細な調査が必要である。また、LDL-C が 250mg/dL 以上ならば FH が強く疑われる。なお、アキレス腱肥厚の診断法として超音波エコー法の実用化が期待されている。

FCHL では small、dense LDL の存在の推定のためアポ蛋白 B の測定が重要であり、アポ蛋白 B/LDL-C 比が 1 以上を呈する。また非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動で LDL の粒子サイズが 25.5nm 未満、あるいは Hirano らによる small、dense LDL- コレステロールの直接測定法<sup>1)</sup>により small、dense LDL の高値が確認できるが、いずれもまだその診断として保険適用に至っていない。ただし、2017 年に small、dense LDL はアメリカ食品医薬品局（FDA）から承認を受けた。家族性 III 型高脂血症ではアポ蛋白 E のフェノタイプの検査（保険診療が認められていない）でアポ蛋白 E2/E2 の同定により診断できるが、まずは TC と TG がともに高く、リポ蛋白分画（アガロースゲル電気泳動法）による broad  $\beta$  バ

ンド（図 3）の確認が基本である。この broad  $\beta$  バンドは IDL-C が高くなる高 TG 血症でよく見られるが、家族性 III 型高脂血症では TC および TG 値が基準範囲内でも認められやすい。同様に IDL コレステロールが高いときに、リポ蛋白分画（PAG ディスク電気泳動法）では Mid-band（図 3）が認められるが、Lp(a) やカイロミクロンレムナントが多い場合にもみられる。

高 TG 血症の成因としてリポ蛋白リパーゼの活性低下が考えられるが、ヘパリンを 30 単位/体重 kg 負荷して 15 分後に採血して LPL が 150ng/mL 未満であれば LPL が低いと判定し、50ng/mL 未満ならば LPL 欠損が疑われる。また最近では、ヘパリン負荷なしに LPL 測定して 40ng/mL 未満で低値（10ng/mL 未満で LPL 欠損症疑い）と判定され、ヘパリン負荷の有無に拘わらず保険適用が認められている。その他、LPL 活性を促進するアポ蛋白 C2 の低値が原因のこともあり、LPL とアポ蛋白 C2 とともに遺伝子異常が根本原因である症例もある。また、軽度から中等度の高 TG 血症を呈し、HDL-C の低下が伴う場合に LCAT（レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ）活性の低下が考えられ、なかでも家族性 LCAT 欠損症は眼や腎臓に障害を来す希少疾病として知られている。表 3 に示すように、高 TG 血症の重症度により、多様な原発性高 TG 血症が考えられる。



※ 各電気泳動によるリポ蛋白分画と超遠心によるリポ蛋白分析の比較

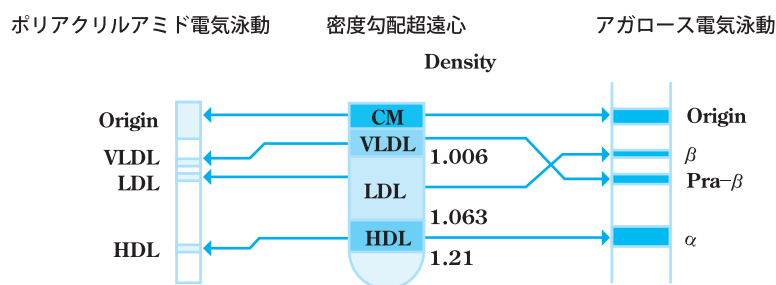


図 3 リポ蛋白電気泳動におけるレムナントリポ蛋白の検出



表 2 リスク区分別管理目標値

| 治療方針の原則                             | 管理区分     | 脂質管理目標値          |                   |       |       |
|-------------------------------------|----------|------------------|-------------------|-------|-------|
|                                     |          | LDL-C            | Non-HDL-C         | TG    | HDL-C |
| 一次予防<br>まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する | 低リスク     | < 160            | < 190             | < 150 | ≥ 40  |
|                                     | 中リスク     | < 140            | < 170             |       |       |
|                                     | 高リスク     | < 120            | < 150             |       |       |
| 二次予防<br>生活習慣の是正と薬物治療を考慮する           | 冠動脈疾患の既往 | < 100<br>(< 70)* | < 130<br>(< 100)* |       |       |

\* 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態（非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）、慢性腎臓病（CKD）、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併する時はこれに準ずる。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、低リスクにおいても LDL-C 値が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭にしておくこと。（第 5 章参照）まず LDL-C の管理目標値の達成を目指し、その後 non-HDL-C の管理目標値の達成を目指す。これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率 20～30%、二次予防においては LDL-C 低下率 50% 以上も目標値となりうる。高齢者（75 歳以上）については第 7 章を参照。

<文献 3 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版>

表 3 原発性高 TG 血症の概要

|     |                 |  |
|-----|-----------------|--|
| 軽度  | 150～300 mg/dL   | 家族性複合型高脂血症<br>LCAT 欠損症<br>家族性 V 型高脂血症  |
| 中等度 | 300～1,000 mg/dL | リポ蛋白リパーゼ欠損症<br>アポ蛋白 C-II 欠損症<br>家族性 III 型高脂血症<br>家族性複合型高脂血症<br>LCAT 欠損症<br>家族性 V 型高脂血症<br>アポ蛋白 E 欠損症 |
| 高度  | 1,000 mg/dL 以上  | リポ蛋白リパーゼ欠損症<br>アポ蛋白 C-II 欠損症<br>アポ蛋白 E 欠損症   |

## 脂質異常症管理のための臨床検査

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 では、吹田リスクスコアに基づく 10 年間の冠動脈疾患による発症確率（絶対リスク）が < 2 %、2～9 %、≥ 9 % をそれぞれ低リスク、中リスク、高リスクに冠動脈疾患の既往がない一次予防を層別化している（表 2）<sup>3)</sup>。この絶対リスク算出に寄与する因子は、年齢、性差、喫煙、血圧、HDL-C、LDL-C、耐糖能異常、早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者で発症年齢が男性で 55 歳未満、女性で 65 歳未満）である。糖尿病（耐糖能異常は含まない）、慢性腎臓病（CKD）、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）のうちいずれか一つあれば高リスクに区分される。各カテゴリーに管理目標が設定されており、LDL-C 値は、一次予防の低、中、高リスクの各カテゴリーでそれぞれ < 160、< 140、< 120 mg/dL であり、冠動脈疾患の既往がある二次予防では < 100 mg/dL である。また当ガイドラインでは non HDL-C にも管理目標値が示されており、各区分の LDL-C 値 + 30 mg/dL に設定されている。ただし、FH、急性冠症候群の場合、さらには高リスク病態（非心原性脳梗塞、PAD、CKD、メタ

ボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併する糖尿病の管理目標値としては、LDL-C が < 70 mg/dL、non HDL-C が < 100 mg/dL を考慮するとされている。また、いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも非薬物療法であり、原則として（早期から）薬物療法の適用を考慮する LDL-C 値は 180 mg/dL 以上としている。

HDL-C 値と血清 TG の管理目標値は全区分に共通であり、高血圧、糖尿病の管理はそれぞれの学会基準に従い、絶対リスクのレベルに拘かわらず禁煙が望ましいとしている。また糖尿病では、代表的な脂質過酸化物であるマロンジアルデヒド（MDA）によりアポ蛋白 B が修飾された MDA-LDL の血清濃度を、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者における冠動脈疾患発症に関する予後予測の目的のために、あるいは糖尿病患者の経皮的冠動脈再建術後の再狭窄に関する予後予測のマーカーとして測定することが保険適用となっている<sup>4)</sup>。

その他として、上記の血清脂質に異常がない動脈硬化性疾患の症例における脂質関連検査として、Lp (a) の測定が意味を持ち、保険で認められている。Lp (a) は LDL のアポ B-100 に糖蛋白質に富みプラスミノゲンと

きわめて高い相同性を有するアポ蛋白 (a) が S-S 結合して、急性反応蛋白 (CRP) や酸化 LDL との関連性、線溶凝固と関係が示唆されている。高 Lp (a) 血症はリポ蛋白分画 PAG ディスク電気泳動の中で Mid-band として認められる。なお、Lp (a) と先のレムナントリポ蛋白は保険診療では 3 カ月に 1 回の算定が認められている。

なお、75 歳以上の高齢者はそのままガイドラインを適用できないため、「高齢者」の章を参照することとしている。

FH では男性の場合は比較的早期から、女性の場合は原則として閉経後に薬物治療の対象となるが、頸動脈エコー検査を行い、早期からプラークの存在が確認されれば授乳期以後妊娠の可能性がない場合に限り、薬物療法の適応が考慮されるべきである。なお、強力に薬物療法を行っても LDL-C 値は目標値まで達することが困難なことが多く、LDL の吸着療法等を用いて特別に管理する必要がある。すなわち、FH では表 2 のリスク区分目標値にかかわらず、必要に応じた診療が進められるべきである。FH の原因は LDL 受容体の遺伝子異常であるが、リンパ球などを用いた LDL 受容体分析は LDL 受容体の遺伝子異常の中で Internalization 機能の異常の場合では反対に活性上昇するようなアッセイ結果となることもあり、いまだ保険適用を受けていない。最近、プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシシン 9 型セリンプロテアーゼ遺伝子 (PCSK9) が LDL 受容体の EGF 様リピート A ドメインに結合し、LDL 受容体の分解に必須となっていることが報告され、機能亢進型あるいは機能喪失型の遺伝子変異がみつかっており、今後の高 LDL-C 血症の診療に重要な役割を担う可能性から保険診療へと展開された<sup>12)</sup>。この PCSK9 の機能亢進型やアポ蛋白 B の遺伝子異常も FH の原因となる。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

- ①家族性高コレステロール血症にて診断および治療が困難な場合 (LDL アフェレーシスを要する場合など)。
- ②肺炎のリスクが高い重症な高 TG 血症 (高カイロミクロン血症) にて診断および治療が困難な場合。
- ③その他の家族性高脂血症など。

## 参考文献

- 1) 吉田 博. 動脈硬化関連脂質マーカー. レムナントリポ蛋白コレステロール・small dense LDL. JJCLA 2010; 35: 158-63.
- 2) 吉田 博、木杉玲子、小池 優、黒澤秀夫. トリグリセリド (TG) とレムナントリポ蛋白. 臨床病理 2012; 60: 343-8.
- 3) 日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会編. 東京: ナナオ企画, 2017.
- 4) 吉田 博. リポ蛋白・脂質研究の最前線. 酸化リポ蛋白研究の最前線. 臨床病理 2010; 58: 622-30.
- 5) Kurosawa H, Yoshida H, Yanai H, et al. Comparative study between anion-exchange HPLC and homogeneous assay methods in regard to the accuracy of high- and low-density lipoprotein cholesterol measurement. Clin Biochem 2007; 40: 1291-6.
- 6) Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: Comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. Atherosclerosis 2012; 225: 208-15.
- 7) Nakano T, Inoue I, Seo M, et al. Rapid and simple profiling of lipoproteins by polyacrylamide-gel disc electrophoresis to determine the heterogeneity of low-density lipoproteins (LDLs) including small, dense LDL. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2009; 4: 31-6.
- 8) Miida T, Nishimura K, Hirayama S, et al. Homogeneous Assays for LDL-C and HDL-C are Reliable in Both the Postprandial and Fasting State. J Atheroscler Thromb 2017; 24: 583-99.
- 9) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, et al. Measurement of cholesterol of major serum lipoprotein classes by anion-exchange HPLC with perchlorate ion-containing eluent. J Lipid Res 2003; 44: 1404-12.
- 10) 日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会、生活習慣部会、脂質代謝部会. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版改訂版. 日本動脈硬化学会編. 東京: ナナオ企画, 2017.
- 11) 日本動脈硬化学会、動脈硬化診療・疫学委員会、生活習慣部会、脂質代謝部会. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2018 年版. 日本動脈硬化学会編. 東京: ナナオ企画, 2018.
- 12) 平石千佳、吉田博. PCSK9 のクローニングと発現調節機構. Progress-in-Medicine 2016 ; 36: 599-604.

# 糖 尿 病

**要 旨** 糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。血糖値および HbA1c 値により疾患が定義されているため、糖尿病を疑うことができ検査を行えば診断自体は難しい。糖尿病の病型により治療が異なるため診断時に病型診断を行うことが重要であるが、最近では病型の非典型的な亜系も提唱されており、その場合慎重な経過観察が必要となる。膵臓のインスリン分泌能が徐々に低下していくという自然経過と長年にわたって自己管理が必要であるという疾患の特性から、血糖値、HbA1c のフォローアップにおける目標値の設定、目標値の達成とその維持は困難な場合がある。また、長期に及ぶ高血糖により様々な合併症を評価、治療していくことが重要である。糖尿病は肥満、高血圧、脂質異常症などとも密接な関連があり、血糖値のみならず包括的に検査・治療を行うことが重要である。

**キーワード** 診断、糖尿病の分類、治療目標、急性期合併症、慢性期合併症

## 疑うべき臨床症状

糖尿病の症状は、無症状から多彩な症状を呈するなど様々な場合がある。糖尿病の診断基準をかるうじて満たす程度の血糖値である場合はむしろ自覚症状は認めないことの方が多い。高血糖が著しい場合、典型的には多尿、口渴、多飲、体重減少、全身倦怠などの症状がある。しかし非常に緩徐に血糖が上昇してきた場合、高血糖の程度の割に自覚症状に乏しいことも十分にありうるので注意が必要である。また、視力障害、浮腫、貧血、下肢のしびれなどの慢性合併症がすでに発症し、その症状が医療

機関を受診するきっかけになることもあり得る。顕著な高血糖により意識障害を呈し、昏睡に陥ることもある。劇症 1 型糖尿病では先行する上気道感染から急激にケトアシドーシスが進行し死亡に至る例なども存在し、急激に症状が出現した場合に 1 型糖尿病を疑い検査を行うことも重要である。

## 確定診断に要する検査

糖尿病の診断過程を図 1 に示す<sup>1)</sup>。

糖尿病は慢性高血糖を特徴とする疾患であり、血液検

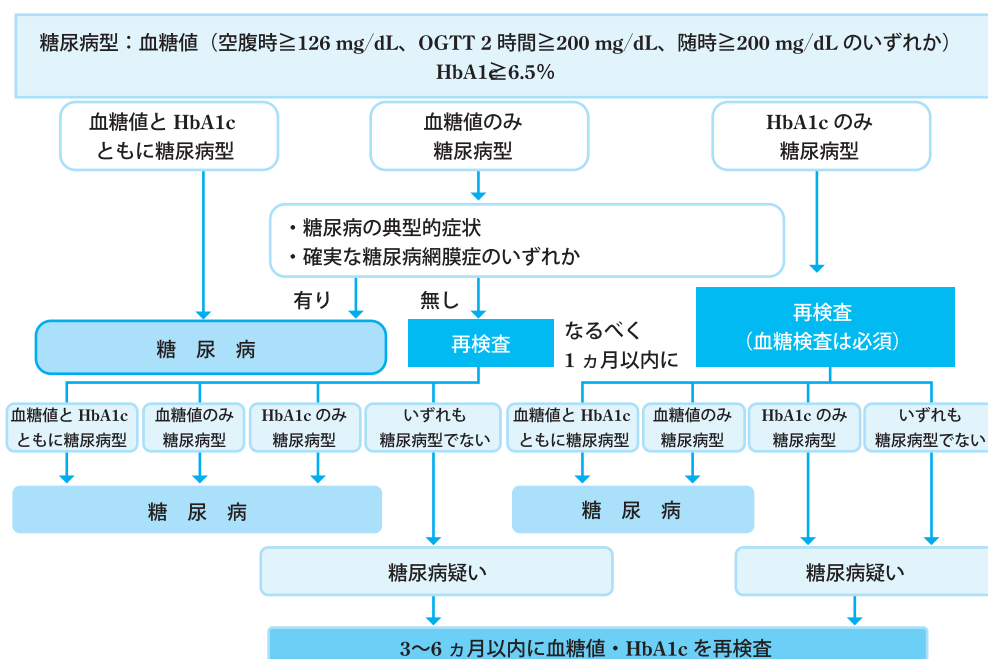


図 1 糖尿病の臨床診断のフローチャート  
(糖尿病 53(6): 450-67, 2010 より一部改変)

査により慢性的な高血糖を確認することが重要である。一方で糖尿病がありながら診断に至らず放置される例も少なくないことから、1回の血液検査でも確定診断を行うことができるように2010年に日本糖尿病学会により糖尿病の診断基準が改定されている。

## A. 糖尿病の診断に要する検査

### 1. 血糖検査

10時間以上の空腹血糖値 126 mg/dL、随時血糖値 200 mg/dL 以上が確認された場合には「糖尿病型」と判定する。別の日に行った検査で糖尿病型が再確認できれば「糖尿病」と診断できる。また、血糖値が糖尿病型を示し、かつ口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病の典型的症状あるいは確実な糖尿病網膜症を認める場合には初回検査のみでも糖尿病と診断できる。また、初回検査で血糖値の糖尿病型と同時に HbA1c の糖尿病型が確認された場合には「糖尿病」と診断してよい。

### 2. HbA1c

HbA1c はヘモグロビン A0 の安定型糖化産物であり、採血時から過去 1、2 ヶ月間の平均血糖値を反映する。HbA1c 6.5%以上を「糖尿病型」とし、血糖値と HbA1c が共に糖尿病型である場合糖尿病と診断する。HbA1c は平均血糖値と乖離する場合があることが知られており、HbA1c のみの反復検査による糖尿病診断は行うことができない。

なお、2012 年 4 月より HbA1c の測定法が NGSP 法に変更された。(図、治療ガイドより引用 P. 25「血糖コントロール目標」)

### 3. 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g OGTT)

朝まで 10 時間以上絶食の後、(無水)ブドウ糖 75 g を飲用させ、ブドウ糖負荷前、負荷後 30 分、1 時間、2 時間に採血し血糖値を測定する検査である。表 1 の判定基準に従い、正常型、境界型、糖尿病型のいずれかに判定する。現在糖尿病の疑いが否定できない場合 (① 空腹時血糖が 110 ~ 125 mg/dL のもの、② 随時血糖が 140 ~ 199 mg/dL のもの、③ HbA1c が 6.0 ~ 6.4% のもの) では 75 g OGTT を行うことが強く勧められている。また、将来糖尿病の発症リスクが高い場合 (① 空腹時血糖値が 100 ~ 109 mg/dL のもの、② HbA1c が 5.6 ~ 5.9% のもの、③ 濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの) や高血圧、脂質異常症など動脈硬化のリスクを持つものでは 75 g OGTT を施行することが望ましい。

75 g OGTT 境界型にはブドウ糖負荷後 2 時間値が 140 ~ 199 mg/dL の耐糖能異常 (impaired glucose tolerance; IGT) と空腹時血糖値が 110 ~ 125 mg/dL の空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose; IFG) があり (図 2)、病態に差があるという報告がなされている。

なお、妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常を妊娠糖尿病と呼び、診断基準は通常の糖尿病と異なる (表 2)。妊娠糖尿病には通常の糖尿病の診断基準 (図 1) によって診断される明らかな糖尿病は含めていない。妊娠糖尿病の診断意義は糖尿病に至らない軽度糖代謝異常でも児の過剰発育が起りやすく周産期のリスクが高くなること、ならびに、母体の糖代謝異常が出産後一旦改善しても一定期間後に糖尿病

表 1 空腹時血糖値および 75 g OGTT による判定区分と判定基準

|                |                   |                  |      |
|----------------|-------------------|------------------|------|
| 静脈血漿<br>ブドウ糖濃度 | 血糖測定時間            |                  |      |
|                | 空腹時               | 負荷後 2 時間         | 判定区分 |
|                | 126 mg/dL 以上      | または 200 mg/dL 以上 | 糖尿病型 |
|                | 糖尿病型にも正常型にも属さないもの |                  | 境界型  |
|                | 110 mg/dL 未満      | および 140 mg/dL 未満 | 正常型  |

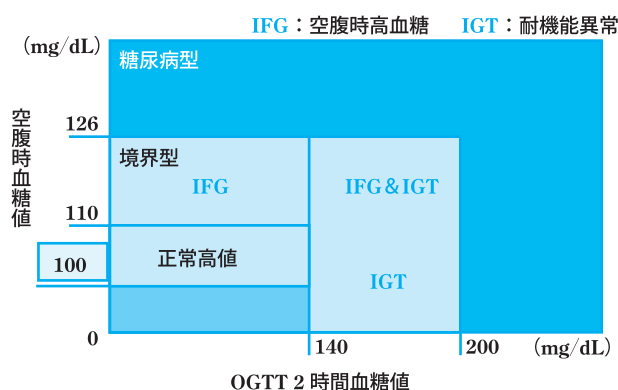


図 2 糖尿病の診断基準 (ADA、1998)



を発症するリスクが高いことにある。

## B. 糖尿病の病型診断のための検査

糖尿病は表 3 のように分類される。特に 1 型糖尿病で多いインスリン依存状態ではインスリン治療が生存のために必須であり、また、この他にも病型によりインスリン治療が適応となる場合がある (表 4)。

### 1. 膵島関連自己抗体

1 型糖尿病は主に細胞障害性の自己免疫反応により膵ランゲルハンス島の破壊が生じると考えられており、この傍証として膵島関連自己抗体が血清中で陽性になることがしばしばある。現在保険診療ではグルタミン酸デカ

ルボキシラーゼ (GAD) 抗体および IA-2 抗体の測定が行われる。膵島関連自己抗体の抗体価と自己免疫による膵島破壊の活動性に相関はなく、抗体が陰性であるから 1 型糖尿病ではないとはいえない。一方で 2 型糖尿病様の経過を呈している症例の中に、自己抗体が陽性で、経過中にインスリン依存状態に移行しやすい例があることが知られており、緩徐進行 1 型糖尿病 (slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus; SPIDDM) という。

### 2. C-ペプチド

内因性インスリン分泌を反映する検査である。空腹時血中 C-ペプチド 0.5 ng/mL 以下、24 時間蓄尿中 C-ペプ

表 2 妊娠糖尿病の診断基準

| 75 g OGTT において次の基準の 1 点以上を満たした場合に診断する |             |              |              |
|---------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| 静脈血漿<br>ブドウ糖濃度                        | 血糖測定時間      |              |              |
|                                       | 空腹時         | 負荷後 1 時間     | 負荷後 2 時間     |
|                                       | 92 mg/dL 以上 | 180 mg/dL 以上 | 153 mg/dL 以上 |

表 3

|  |
|--|
| I. 1 型 ( $\beta$ 細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏に至る)                          |
| A. 自己免疫性   |
| B. 特発性   |
| II. 2 型 (インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある) |
| III. その他の特定の機序, 疾患によるもの  |
| A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの  |
| (1) 膵 $\beta$ 細胞機能にかかわる遺伝子異常                                       |
| (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常   |
| B. 他の疾患, 条件に伴うもの   |
| (1) 膵外分泌疾患   |
| (2) 内分泌疾患  |
| (3) 肝疾患  |
| (4) 薬剤や化学物質によるもの   |
| (5) 感染症  |
| (6) 免疫機序によるまれな病態   |
| (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの                                       |
| IV. 妊娠糖尿病  |

表 4

| インスリン療法の絶対的適応   |  |
|---|--|
| インスリン依存状態   |  |
| 糖尿病昏睡 (糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、乳酸アシドーシス)                                 |  |
| 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき   |  |
| 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術 (全身麻酔施行例など) のとき                                     |  |
| 糖尿病合併妊婦 (妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)                         |  |
| 静脈栄養時の血糖コントロール  |  |
| インスリンの相対的適応   |  |
| インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖 (たとえば空腹時血糖 250 mg/dL 以上、随時血糖 350 mg/dL 以上) を認める場合 |  |
| 経口薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合 (SU 薬の一次無効、二次無効など)                           |  |
| やせ型で栄養状態が低下している場合   |  |
| ステロイド治療時に高血糖を認める場合  |  |
| ブドウ糖毒性を積極的に解除する場合   |  |

文光堂 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2008-2009 P.50

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

チド 20  $\mu$ g/ 日以下、グルカゴン負荷 (1 mg 静注) 6 分後の血中 C- ペプチド 1.0 ng/mL 以下である場合、インスリン依存状態が示唆される。

### 3. インスリン

外因性のインスリン投与がなされていない時点では血中インスリン濃度測定によりインスリン分泌・抵抗性の参考にすることができる。

早朝空腹時の血中インスリン値が 15  $\mu$ U/mL 以上を示す場合は明らかなインスリン抵抗性が示唆される。HOMA-R (= 空腹時インスリン値 [ $\mu$ U/mL]  $\times$  空腹時血糖値 [mg/dL]  $\div$  405) は空腹時血糖値 140 mg/dL 以下の状態では他のより正確な方法で求めたインスリン抵抗性の値とよく相関する。1.6 以下で正常、2.5 以上の場合にはインスリン抵抗性ありと判断する。

75 g OGTT で負荷後 30 分の血中インスリン増加量を血糖の増加量で除した値をインスリン分泌指数 (insulinogenic index =  $\Delta$  血中インスリン値 (30 分値 - 0 分値)  $\div$   $\Delta$  血糖値 (30 分値 - 0 分値)) といい、インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標となる。75 g OGTT 境界型でもこの値が 0.4 以下のものは糖尿病への進展率が高いことが知られている。

### 4. メタボリックシンドローム (表 5)

メタボリックシンドロームは腹腔内脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤として糖代謝異常を含む動脈硬化性疾患の危険因子が集積した状態と考えられている。インスリン抵抗性を呈する 2 型糖尿病ではメタボリックシンドロームを呈するものが多い。

### 5. ケトン体

高血糖と同時にケトン体が確認された場合は糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) では強陽性となることが多いが、一般的なニトロプルシッド法ではケトン体の多くを占める  $\beta$  ヒドロキシ酪酸を検知しないため、尿ケトン体が強陽性ではない場合でも DKA は完全には否定できない。このため後日血中ケトン体分画を確認する必要がある。

### 6. 尿糖

糖「尿」病という歴史的な疾患名が付いているが、現代では尿糖のみで糖尿病を診断することはない。尿糖の排泄閾値は個人差があるが血糖で 160 ~ 180 mg/dL 程度

であることが多く、尿糖の存在はこれ以上の高血糖があることを示唆する。

## C. 糖尿病に特有の細小血管合併症診断のための検査

糖尿病の診断基準は特有の細小血管合併症が出現する血糖閾値を基準として定められている。網膜症、腎症、神経障害が細小血管合併症の代表的なものである。細小血管合併症は高血糖の程度とその持続時間によって決定されるが、自覚症状に乏しい疾患の特性から診断時にはすでに進行した合併症を伴っていることもある。

### 1. 網膜症

糖尿病網膜症は糖尿病に特有の所見であり、診断価値が高い。眼科医に依頼し眼底検査を行う。網膜症の進行と自覚症状とに乖離がある場合も多く、眼底所見の程度に応じて定期的な観察が重要である。

### 2. 腎症：尿タンパク、尿中アルブミン、血清クレアチニン

腎症の診断においては尿中アルブミン排泄と血清クレアチニンを確認することが重要である。尿中アルブミン・クレアチニン比 30 mg/gCr 未満が正常、30 ~ 300 mg/gCr を微量アルブミン尿期、300 mg/gCr 以上を顕性タンパク尿期とする。日本人の GFR 推算式が日本腎臓病学会から提唱されており GFR (男) =  $194 \times (\text{血清クレアチニン})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$ 、GFR (女) = GFR (男)  $\times$  0.739 で GFR を計算する<sup>2)</sup>。Chronic Kidney Disease (CKD) の概念が提唱されているが、従来の糖尿病腎症の分類との間の乖離も指摘されている。2009 年に KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) から GFR と尿中アルブミンを組み合わせた CKD の病期分類が提唱され今後わが国でも採用される可能性がある (図 3)。

糖尿病腎症では血尿を呈することは稀であり、また、腎機能の悪化速度が急激である場合、他の糖尿病合併症を認めないなど、糖尿病腎症の経過として典型的でない場合は他の腎疾患などの可能性も考慮する必要がある。

### 3. 神経障害

アキレス腱反射、振動覚検査、自律神経機能検査などを行う。両足の感覚障害 (しびれ、疼痛、知覚低下、異常知覚) を呈する多発神経障害が最も高頻度にみられる。神経障害においても、症状に左右差がある、上肢で症状が強いなど糖尿病性神経障害として非典型である場合は

表 5 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

| 必須条件              | 内臓脂肪型肥満 | ウェスト周囲長 男性 85 cm 以上 |          |                         | 男女とも内臓脂肪面積<br>100cm <sup>2</sup> 以上に相当 |
|-------------------|---------|---------------------|----------|-------------------------|--|
|                   |         | ウェスト周囲長 女性 90 cm 以上 |          |                         |  |
| 3 項目のうち<br>2 項目以上 | 脂質代謝異常  | 中性脂肪 150 mg / dL 以上 | かつ / または | HDL コレステロール 40 mg/dL 未満 |  |
|                   | 高血圧     | 収縮期血圧 130 mmHg 以上   | かつ / または | 拡張期血圧 85 mmHg 以上        |  |
|                   | 高血糖     | 空腹時血糖 110 mg/dL 以上  |          |                         |  |

| 原疾患                                       | 尿蛋白区分                       |             | A1      | A2          | A3       |
|---|-----------------------------|-------------|---------|-------------|----------|
| 糖尿病                                       | 尿アルブミン定量<br>(mg / 日)        |             | 正常      | 微量アルブミン尿    | 顕性アルブミン尿 |
|   | 尿アルブミン / Cr 比<br>(mg / gCr) |             | 30 未満   | 30 ～ 299    | 300 以上   |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>移植腎<br>不明<br>その他   | 尿蛋白定量<br>(g / 日)            |             | 正常      | 軽度蛋白尿       | 高度蛋白尿    |
|   | 尿蛋白 / Cr 比<br>(g / gCr)     |             | 0.15 未満 | 0.15 ～ 0.49 | 0.50 以上  |
| GFR<br>(mL / 分<br>/ 1.73 m <sup>2</sup> ) | G1                          | 正常または高値     | ≥ 90    |             |          |
|   | G2                          | 正常または軽度低下   | 60 ～ 89 |             |          |
|   | G3a                         | 軽度～中等度低下    | 45 ～ 59 |             |          |
|   | G3b                         | 中等度～高度低下    | 30 ～ 44 |             |          |
|   | G4                          | 高度低下        | 15 ～ 29 |             |          |
|   | G5                          | 末期腎不全(ESKD) | < 15    |             |          |

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを のステージを基準に 、 、 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

図 3 CKD の重症度分類 KDIGO (2009) を一部修正

表 6 DKA、HHS の診断基準

|                               | DKA               |                    |                   | HHS           |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------|
|                               | 軽症(血糖> 250 mg/dL) | 中等症(血糖> 250 mg/dL) | 重症(血糖> 250 mg/dL) | 血糖> 600 mg/dL |
| 動脈血 pH                        | 7.25-7.30         | 7.00-7.24 以下       | < 7.00            | > 7.30        |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 15-18             | 10-15 未満           | < 10              | > 18          |
| 尿ケトン体                         | 陽性                | 陽性                 | 陽性                | 軽度            |
| 血清ケトン体                        | 陽性                | 陽性                 | 陽性                | 軽度            |
| 有効血漿浸透圧                       | 様々                | 様々                 | 様々                | > 320 mOsm/kg |
| アニオンギャップ                      | > 10              | > 12               | > 12              | 様々            |
| 意識状態                          | 清明                | 清明～傾眠              | 昏迷～昏睡             | 昏迷～昏睡         |

他の疾患の可能性も念頭に置く必要がある。神経障害の進行は血管障害とも相まって糖尿病において下肢潰瘍・壊疽のリスクを増大させる。罹病期間が長い、神経障害を含む糖尿病合併症をもつ患者においては足の観察も重要である。

#### D. 糖尿病でリスクが増大する疾患を診断するための検査

糖尿病では耐糖能異常の段階から虚血性脳血管疾患、虚血性心疾患、末梢動脈疾患など心血管疾患のリスクが高くなることが知られている。高血圧、脂質異常症、肥満症、心血管疾患の家族歴、喫煙歴など他の心血管疾患危険因子の評価も同時に行うことが重要である。個々の疾患の診断に関する詳細は別の項目に譲るが、糖尿病においては無症候性の心血管疾患が多いことも知られており、心電図(安静時、負荷)、頸動脈エコー、足背動脈の触知の確認、Ankle-Brachial Index (ABI) などにより心血管疾患の評価を行うことが重要である。

また、糖尿病では歯周病が重症化することが知られており、歯周病は血糖コントロールや動脈硬化性疾患、感

染性心内膜炎、呼吸器疾患、低体重児出産の誘因になる可能性が示唆されている。

#### 入院治療か外来治療かの判断

意識障害を伴う糖尿病性昏睡(表 6)、腎不全、足壊疽、動脈硬化性疾患など重症の糖尿病合併症を認める場合などは入院の絶対的な適応である。

直ちに生命に危険が生じる状態ではないが、高血糖の程度が強い場合や、高血糖が慢性的に持続し外来治療での改善が見込みにくい場合、悪性疾患の可能性など高血糖の誘因となっている状態を早急に診断する必要がある場合などは相対的な入院適応となる。

糖尿病の治療では、日常生活における食事・運動療法、また、インスリン治療や自己血糖測定などの自己管理を要する治療手技を伴うことが多い。更に患者自身の病気の受け止め、治療への動機づけが重要となる。こうした生活習慣の改善を含む治療のための知識・手技の獲得および動機づけのため、高血糖の状態に関わらず、初診時

から適宜入院の上治療介入する場合がある。こうした「教育入院」と「外来指導」は個々の患者における必要性和、各医療機関で提供できる医療資源により適応が異なってくる。

## 治療後の経過観察に必要な標準検査

治療の経過観察においては、①血糖コントロールの評価、②細小血管合併症の評価、③心血管疾患およびその危険因子の評価を同時に行っていく必要がある(表7)。血糖コントロールは血糖値と平均血糖を反映する HbA1c などを指標に行う(表8)。さらに高齢者の血糖コントロールには、糖尿病治療ガイドラインである目標 HbA1c は高くなる。HbA1c は貧血や肝硬変、腎不全などで影響を受けることが知られている。平均血糖を推測する他の指標としてグリコアルブミン(GA)、1,5- アンヒドログルシトール(1,5AG)がある。GA は約2週間の平均血糖を反映する指標であり、1,5AG は糖代謝状況の急激な変化を反映し、尿糖の排泄量と相関して低下する。GA や 1,5AG は HbA1c が平均血糖を反映しない病態の際に有用である。

場合がある他、急激な血糖変動をより鋭敏に反映するため HbA1c と同時測定することで治療反応性などをより正確に判定できる可能性がある(図4)。HbA1c、GA、1,5AG の測定はいずれかを同一月中に併せて2回以上実施した場合は、月1回に限り主たるもののみ算定が認められているが、妊娠中の患者、1型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して6ヵ月以内の患者、インスリン治療を開始して6ヵ月以内では HbA1c、GA、1,5AG のいずれか1項目を月1回に限り別に算定できる。HbA1c と違って、GA や 1,5AG は診断には使用できない。また、持続血糖測定システム(Continuous Glucose Monitoring; CGM)も施設基準を満たしている医療機関で実施可能である。

## 治療による副作用チェックのための検査

使用する薬剤によってそれぞれ注意すべき副作用が異なる。インスリンおよびスルホニル尿素薬、速効型インスリン促進薬、さらにこれらに SGLT-2 阻害薬の併用では低血糖のリスクがあり、必要時には血糖測定が必要と

表7 合併症の検査

| 急性合併症のための検査   |   |
|---|---|
| 血糖、HbA1c、電解質(Na, K, Cl)、血漿浸透圧、血中ケトン体、乳酸、炎症関連(血算、CRP)、尿ケトン体、尿糖、動脈血ガス分析(pH, HCO <sub>3</sub> , BE)、アニオンギャップ |   |
| 慢性合併症のための検査   |   |
| 網膜症   | 眼科医に依頼：視力検査、眼底検査、細隙灯検査、光干渉計検査、蛍光眼底検査、視野検査                             |
| 腎症  | 尿中アルブミン排泄(随時尿; mg/gCre、24時間尿; mg/日)、尿蛋白定量、クレアチニン、尿素窒素、CCr、eGFR、シスタチンC |
| 神経障害  | アキレス腱反射、振動覚検査、触覚検査(モノフィラメントなど)、末梢神経伝導検査、心電図R-R間隔変動、起立時血圧変動など          |
| 冠動脈疾患(心筋虚血)   | 心電図(安静時、トレッドミル運動負荷試験、ホルター心電図)、心エコー、MDCT、タリウム心筋シンチグラフィ、冠動脈造影           |
| 脳血管障害   | 頸動脈聴診、頸動脈エコー、頭部MRI・MRA、頭部CT、脳血流シンチグラフィ                                |
| 末梢動脈性疾患   | ABI、脈波伝導速度(PWV)、下肢動脈エコー、MRA、下肢動脈造影、皮膚還流圧(SPP)                         |
| 足潰瘍・壊疽  | PADの検査、神経障害の検査、感染部細菌検査  |

表8 血糖コントロール指標と評価

| コントロール目標値 <sup>注4)</sup> |                              |                            |                             |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 目 標                      | 血糖正常化を目指す際の目標 <sup>注1)</sup> | 合併症予防のための目標 <sup>注2)</sup> | 治療強化が困難な際の目標 <sup>注3)</sup> |
| HbA1c                    | 6.0 未満                       | 7.0 未満                     | 8.0 未満                      |

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130mg/dL 未満、食後2時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。



食事療法からメトホルミン治療を開始し改善した症例

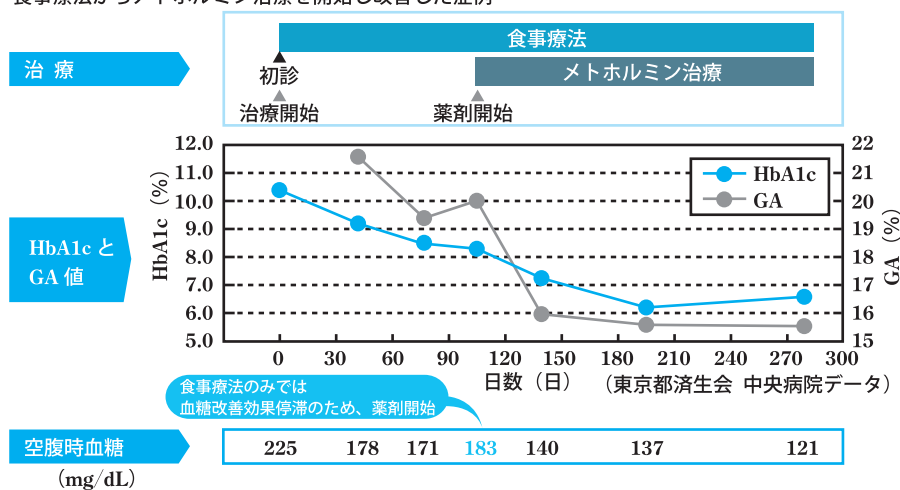


図 4 治療と検査例

なる。インスリン使用者および GLP-1 受容体作動薬を使用中の患者では保険診療にて簡易型血糖測定器を用いた自己血糖測定が可能である。ビグアナイド薬での乳酸アシドーシスの頻度は非常に低く、最近の欧米のメタアナリシスではメトホルミンは適応を守った場合乳酸アシドーシスの頻度を増加させないことが報告されている<sup>4)5)</sup>。しかし、腎不全や高齢者などハイリスク例では依然処方に注意が必要である。乳酸値の測定には特殊容器が必要であり、緊急時に検体保存が不可能であるが、最近では血液ガスの測定器で乳酸値の測定が可能なものがあり、臨床上の判断を行うには十分な精度がある。

ピオグリタゾン浮腫、心不全の増悪をきたすことがあり、心不全患者では禁忌である。状況によって BNP などを測定して診断の補助とする。ピオグリタゾンは女性において骨折のリスクを上昇させ、男性では膀胱がんの発症リスクを高めるなどの報告がある。

その他重篤な肝機能障害の報告がαグルコシダーゼ阻害薬・チアゾリジン薬で報告がなされている。またインクレチン製剤では、膵炎・横紋筋融解症・間質性肺炎・甲状腺癌などの報告もあり、定期的な検査などが推奨される。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

糖尿病は common disease であり、専門医ばかりでなくかかりつけ医も患者の日常生活をよく把握し、適切な加療・支援をしていく必要がある。一方で、管理栄養士による栄養指導、糖尿病療養指導士による生活指導や認定看護師によるフットケアは医療資源の豊富な専門病院でのみ利用可能なことが多く、更に初期治療がうまくいかない場合、インスリン治療や新しい糖尿病薬の使用に慣れていない場合などは専門医にコンサルトする必要がある。

ある。その他 1 型糖尿病の発症時や妊娠糖尿病などの場合専門医へのコンサルテーションが望ましい。また慢性合併症、急性合併症においては糖尿病専門医へ紹介することが望ましい。待機手術、緊急手術においても糖尿病専門医との連携をとることが必要となる。

最近では他の疾患のような一方通行的な病院診療所連携ではなく、病院、診療所それぞれの長所を生かした双方向性・回遊型の病院診療所連携が模索されている。

## 保険診療上の注意

区分番号「D005」血液形態・機能検査の「9」の HbA1c、本区分「19」のグリコアルブミン又は「24」の 1,5-アンヒドロ-D-グルシトール(1,5AG)のうちいずれかを同一月中に併わせて 2 回以上実施した場合は、月 1 回に限り主たるもののみ算定する。

ただし、妊娠中の患者、1 型糖尿病患者、経口血糖降下薬の投与を開始して 6 カ月以内の患者、インスリン治療を開始して 6 カ月以内の患者等については、いずれか 1 項目を月 1 回に限り別に算定できる。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会:糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告、糖尿病 2010; 53: 450-67.
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 982-92.
- 3) Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-

JSLM 2018

Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, published online April 19, 2012.

- 4) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev.

2010; 20;(1) : CD002967.

- 5) Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care 2008; 31: 2086–91.
- 6) 糖尿病治療ガイド 2018–2019. 日本糖尿病学会編. 東京: 文光堂

# 高尿酸血症・痛風

**要 旨** 高尿酸血症は激しい疼痛を伴う単関節炎である痛風（痛風関節炎）の基礎病態であり、その頻度は成人男性で 20～25%、痛風の有病率は 1%と報告されている。高尿酸血症は腎髄質への尿酸塩沈着に起因する腎障害の基礎病態でもあり、近年はメタボリックシンドローム、高血圧、心不全を含む心血管系疾患、悪性腫瘍、総死亡上昇などとの関連性も推察されている。痛風関節炎の診断には、①特徴的症候、②高尿酸血症の既往、③関節液中の尿酸塩結晶の同定、が重要である。

**キーワード** 高尿酸血症、痛風、慢性腎臓病、心不全

## 高尿酸血症・痛風の病態と疫学

高尿酸血症は「血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状況」と定義されている。これは、体内における尿酸塩（尿酸ナトリウム）の形成が血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上で起こりうるという過去の知見<sup>1)</sup>を背景としていと考えられる。高尿酸血症は、激しい疼痛を伴う単関節炎である痛風（痛風関節炎）の基礎病態である。なお痛風関節炎は、尿酸ナトリウム（尿酸塩）の針状結晶が関節液内へ遊離し、それを好中球が貪食することによって炎症物質を放出することにより発症する。

本邦における高尿酸血症の頻度は成人男性で 20～25%、痛風の有病率は 1%と報告されている<sup>2)</sup>。血清尿酸値には著明な性差があることが知られており、成人女性の血清尿酸値は成人男性のそれより明らかに低い。この性差には女性ホルモンによる腎での尿酸再吸収抑制が寄与していると考えられ、性差は閉経後に小さくなっていく。

高尿酸血症の頻度の経年的推移については、戦前の日本で痛風患者がほとんど確認されなかった（本邦最初の痛風に関する症例報告は 1898 年とされている）一方で 1960 年以降爆発的に痛風患者が増加したことから、高尿酸血症の頻度も戦前～戦後の間で急激に増加したと推察される。近年の状況は明らかではないが、複数の報告から、おそらく現在も高尿酸血症の頻度は増加していると考えられている。

高尿酸血症は、その成因から

①尿酸産生過剰型：

尿中尿酸排泄量 > 0.51 mg/kgBW/時

②尿酸排泄低下型：

尿酸クリアランス < 7.3 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

③両者の混在型

に分けられている。ただし、ヒトにおける腎での尿酸再吸収率（Fractional excretion of uric acid：FEUA）の正常値は 10%未満であること（言い換えると、そもそもヒト

は尿酸を腎において積極的に再吸収していること）より、②は正確には「尿酸再吸収亢進型」と称されるべきかもしれない。本邦における各病型のおおよその頻度は、① 10%、② 60%、③ 25%、と推定されている。

なお、尿酸は DNA の構成成分であるプリンヌクレオチドの最終代謝産物であるため、細胞崩壊が顕著となる病態—すなわち、横紋筋融解症や腫瘍融解症候群では続発性の高尿酸血症を呈する。

## 高尿酸血症が寄与する疾病

高尿酸血症の代表的な寄与疾病は、尿酸塩沈着症、すなわち痛風関節炎および腎髄質への尿酸塩沈着に起因する腎障害（いわゆる痛風腎）である。その他、複数の疫学研究より、高尿酸血症とメタボリックシンドローム、高血圧、心不全を含む心血管系疾患、悪性腫瘍、総死亡上昇などとの関連性が推察されている。なお尿路尿酸結石と高尿酸血症との関連性は判然としない。

## ガイドラインにおける高尿酸血症

以下のガイドラインにおいて、高尿酸血症について言及されている。

- ①高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン
- ②エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
- ③急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）
- ④動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
- ⑤CKD ステージ G3b～5 診療ガイドライン 2017（2015 追補版）

以下、それぞれのガイドラインにおける高尿酸血症の取り扱いについて述べる。

### A. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

日本痛風核酸代謝学会より、これまでに第 1 版が 2002 年に、第 2 版が 2010 年に上梓されており、現在は第 3 版の作成が進められている。第 3 版では以下の 7 つ

のクリニカルクエスション (CQ) が取り上げられ、それぞれの益と害に関するアウトカムが決定される予定である。

CQ1. 急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？

CQ2. 腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

CQ3. 高尿酸血症合併高血圧患者において、尿酸コントロール薬は無投薬に比して推奨されるか？

CQ4. 高尿酸血症合併高血圧患者において、薬物療法により血清尿酸値 6 mg/dL 以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？

CQ5. 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

CQ6. 痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバー（後述）を長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？

CQ7. 無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

これらの項目に対する回答は本稿執筆の時点では不明であるが、後述の諸ガイドラインにおける記述内容がある程度反映されるものと推察される。

## B. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018

2018 年度に日本腎臓学会より上梓された最新のガイドラインである。この中の「第 8 章 脂質・尿酸値異常—CQ1. CKD 患者に尿酸降下療法は推奨されるか？」において、「高尿酸血症を有する CKD 患者に対する尿酸降下療法は腎機能悪化を抑制し、尿蛋白を改善する可能性があり、行うよう提案する」とのステートメントが述べられている。

## C. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)

日本循環器学会・日本心不全学会が合同ガイドラインとして上梓したガイドラインである。この中の「VII. 併存症の治療—心不全を伴う高尿酸血症の管理」において、血清尿酸値を心不全の予後マーカーとして用いることに関しては「有用である」と推奨されている一方、心不全患者において高尿酸血症に対して治療介入を行う事に関しては「確立されておらず、生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の投与は積極的には推奨できない」との見解が示されている。

## D. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版

日本動脈硬化学会から上梓された上記ガイドラインの中で「高尿酸血症は動脈硬化性疾患の危険因子と捉えることができる」とのステートメントが述べられている。

## E. CKD ステージ G3b ~ 5 診療ガイドライン 2017 (2015 追補版)

腎機能が一定レベル以下に低下した CKD 患者を対象として、2017 年末に日本腎臓学会から上梓されたガイドラインである。この中の「第 6 章 腎不全保存期診療—CQ2. CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスク抑制のための尿酸のコントロール目標はどれくらいか？」において、「CKD ステージ G3b ~ 5 の患者の腎機能の悪化抑制、死亡リスク抑制の観点から、無症候性であっても血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えたら生活指導、8.0 mg/dL 以上から薬物治療開始を推奨する。治療開始後は 6.0 mg/dL 以下を維持することが望ましい」とのステートメントが述べられている。

## 痛風の診断

臨床的には、痛風（痛風関節炎）の診断には①特徴的症状、②高尿酸血症の既往、③関節液中の尿酸塩結晶の同定、が重要である。

診断基準として、1977 年にアメリカリウマチ学会より発表されたものがよく用いられている（表 1）<sup>3)</sup>。なお、表にある「関節液中の尿酸塩結晶の確認」「痛風結節の証明」の診断的価値は高いもののその確認は容易ではなく、実際には臨床的症候から総合的に判断することが多い。

### A. 血清尿酸値

上述のように痛風は高尿酸血症を背景に発症することより、高尿酸血症の既往確認は痛風の診断上きわめて重要である。ただし痛風発作中の血清尿酸値は低値を示

表 1 痛風関節炎の診断基準

(Wallace SL, et al. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900 より引用)

1. 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること
2. 痛風結節の証明
3. 以下の項目のうち 6 項目以上を満たすこと
  - a) 2 回以上の急性関節炎の既往がある
  - b) 24 時間以内に炎症がピークに達する
  - c) 単関節炎である
  - d) 関節の発赤がある
  - e) 第一 MTP 関節の疼痛または腫脹がある
  - f) 片側の第一 MTP 関節の病変である
  - g) 片側の足関節の病変である
  - h) 痛風結節（確診または疑診）がある
  - i) 血清尿酸値の上昇がある
  - j) X 線上の非対称性腫脹がある
  - k) 発作の完全な寛解がある

1、2、3 のいずれか 1 項目が満たされれば痛風と診断する。



すことが少なくないため、注意が必要である。

## B. X線検査

尿酸塩による骨破壊像＝overhanging margin が認められることがあるが、本検査の重要性はむしろ鑑別すべき他疾患の除外にある。すなわち、関節リウマチで認められる関節裂隙の狭小化や軟骨下骨の骨粗鬆像が確認されないこと、偽痛風で認められる関節軟骨への石灰沈着像が認められないこと、などが重要である。

## C. 関節液検査

可能な症例では関節液の採取を行い、尿酸塩の針状結晶の確認、および好中球の尿酸結晶貪食像を確認することが推奨されている。

## 痛風と診断するために必要な検査

上記のごとく、①X線検査、および②関節液検査が痛風と診断するために重要な検査である。なお血清尿酸値は痛風発作時にはむしろ低値を示す事より、既往として高尿酸血症が存在するのであれば発作維持の血清尿酸高値は診断に必須ではない。

## 高尿酸血症・痛風の治療

高尿酸血症と関連する肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などが存在する場合、それらに関連する生活習慣を改善することが最も大切である。

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)<sup>4)</sup>およびCKD ステージ G3b～5 診療ガイドライン 2017 (2015追補版)<sup>5)</sup>に基づいた実際の治療アルゴリズムにつき、**図1**に示す。

薬物治療を行う場合、尿酸降下薬を用いる。尿酸降下薬は尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬の2群に大別される。薬剤選択の基本原則は以下の通りである。

①尿酸産生過剰型であれば、尿酸生成抑制薬(アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット)を選択する。

②尿酸排泄低下型であれば、尿酸排泄促進薬(ベンズブロマロン、プロベネシド、プロコールム)を選択する。

ただし尿路結石の既往・合併がある場合、尿酸生成抑

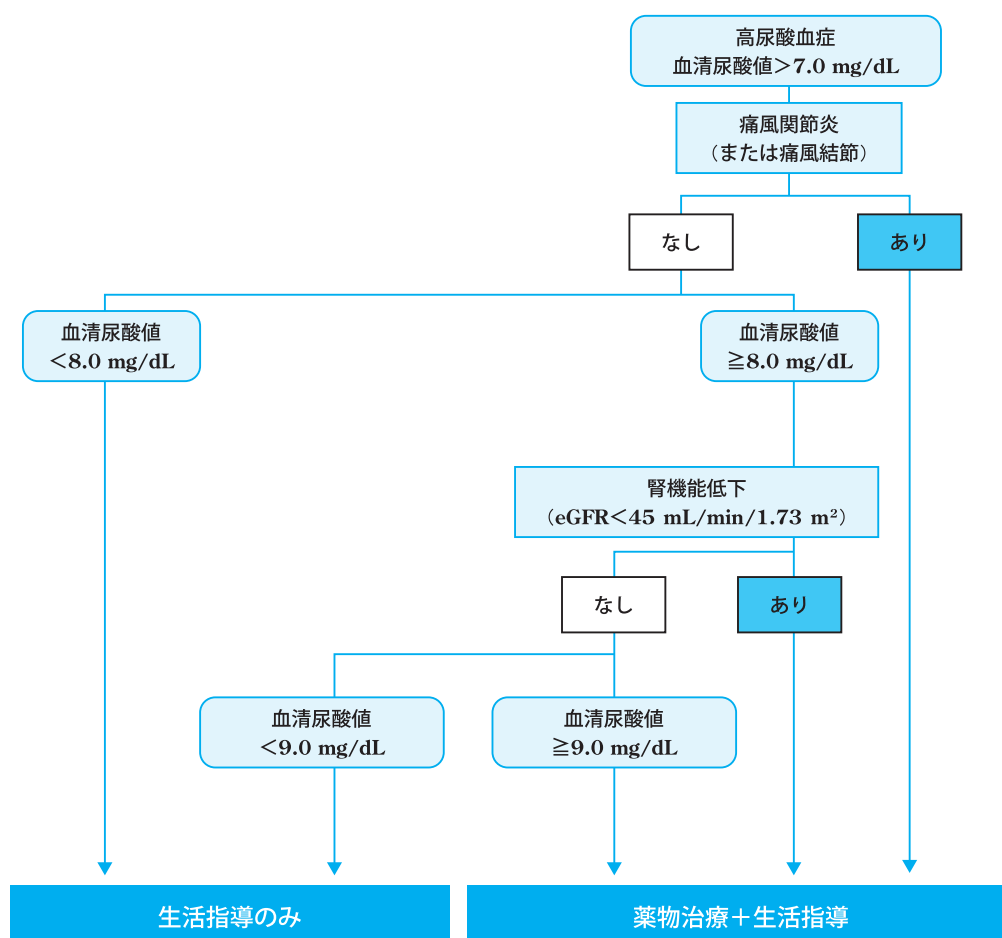


図1 高尿酸血症に対する治療アルゴリズム

JSLM 2018

制薬を選択する。また重度の腎障害がある場合、肝代謝の尿酸生成抑制薬（フェブキソスタットないしトピロキソスタット）を選択するのが安全である。

痛風発作自体への治療として、前兆期にはコルヒチン 0.5 mg を、発作極期には NSAIDs を、NSAIDs 無効例には経口ステロイドを、それぞれ使用する。痛風発作が頻発する場合には、コルヒチン 0.5 mg/日を連日内服する「コルヒチンカバー」も有効である。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

専門医へのコンサルテーションを考慮すべき症例を以下に示す。

- ・痛風と診断されているが治療抵抗性を示す症例
- ・若年、特に未成年で高尿酸血症を呈する症例
- ・過去の尿酸降下治療によって重篤な副作用を発現した症例
- ・尿路結石併発例

## 参考文献

- 1) Seegmiller JE, Frazier PD. Biochemical considerations of the renal damage of gout. *Ann Rheum Dis* 1966; 25 (Suppl 6): 66-72.
- 2) 川崎 拓, 七川 歆次. 住民検診による痛風の疫学調査. *痛風と核酸代謝* 2006; 30: 66.
- 3) Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
- 4) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版追補版). 日本痛風核酸代謝学会、2012.
- 5) CKD ステージ G3b ～ 5 診療ガイドライン 2017 (2015 追補版). 日本腎臓学会、2017.

# 骨粗鬆症

**要旨** 骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折危険性が増加する骨格疾患である。この骨強度は、骨密度と骨質により規定されるものと考えられている。DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) などの方法により、腰椎や大腿骨近位部などの骨密度が評価され、骨粗鬆症の診断に用いられる。一方骨質は、骨微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度、コラーゲンなどの骨基質の特性により規定される。このうち骨代謝回転や少なくとも一部の骨基質蛋白の特性は、各種生化学マーカーの測定により評価できる。既にいくつかの骨代謝マーカーの測定が、保険適用となっている。これらの骨代謝マーカーは、病態把握、鑑別診断、治療薬選択、および治療効果の評価に有用である。また今後、新たなマーカーの開発により、骨質をより的確に評価できるようになる可能性もある。

骨粗鬆症は、グルココルチコイド使用や各種内分泌疾患に伴う続発性骨粗鬆症と、これらの原因のない原発性骨粗鬆症に大別される。また骨密度の低下は、骨粗鬆症に加え、骨軟化症や悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫などでも認められる。臨床検査は、この続発性骨粗鬆症と原発性骨粗鬆症、あるいは骨粗鬆症と他の骨密度の低下を惹起する疾患の鑑別にも有用である。

**キーワード** 骨密度、骨代謝マーカー、原発性骨粗鬆症、続発性骨粗鬆症

## 疑うべき臨床症状

骨粗鬆症に特異的な臨床症状は、存在しない。骨粗鬆症罹患患者は、必ずしも症状を示さず、骨密度測定により初めて診断されることがある。一方椎体骨折は、新鮮骨折による急性の腰背部痛や、脊柱不安定性による慢性腰背部痛を惹起し得る。また身長低下、あるいは高度進行例では、亀背による腹部臓器の圧迫による胸やけ、腹部膨満感などの消化管症状を訴える場合もある。

## 確定診断に要する検査

原発性骨粗鬆症の診断は、診断基準に則り行われる(図1)。すなわち、多くの患者では骨密度の低下により、原発性骨粗鬆症の診断がなされる。ただし骨密度は、原発性骨粗鬆症に加え、各種続発性骨粗鬆症や骨軟化症、原発性および続発性副甲状腺機能亢進症などの疾患でも低下する(図2)。従って原発性骨粗鬆症の診断にあたっては、原発性骨粗鬆症以外の骨密度の低下を惹起する疾患を除外する必要がある。このため、続発性骨粗鬆

低骨量を来たす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

### I. 脆弱性骨折(注1)あり

1. 椎体骨折(注2)または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折(注3)があり、骨密度(注4)がYAMの80%未満

### II. 脆弱性骨折なし

骨密度(注4)がYAMの70%以下または $-2.5SD$ 以下

YAM: 若年成人平均値(腰椎では20~44歳、大腿骨近位部では20~29歳)

注1 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

注2 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

注3 その他の脆弱性骨折: 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤(恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

注4 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1~L4またはL2~L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur)を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみ使用する。

付記

骨量減少(骨減少) [low bone mass (osteopenia)]: 骨密度が $-2.5SD$ より大きく $-1.0SD$ 未満の場合を骨量減少とする。

Osteoporosis Japan 2013; 21: 9.

図1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版)

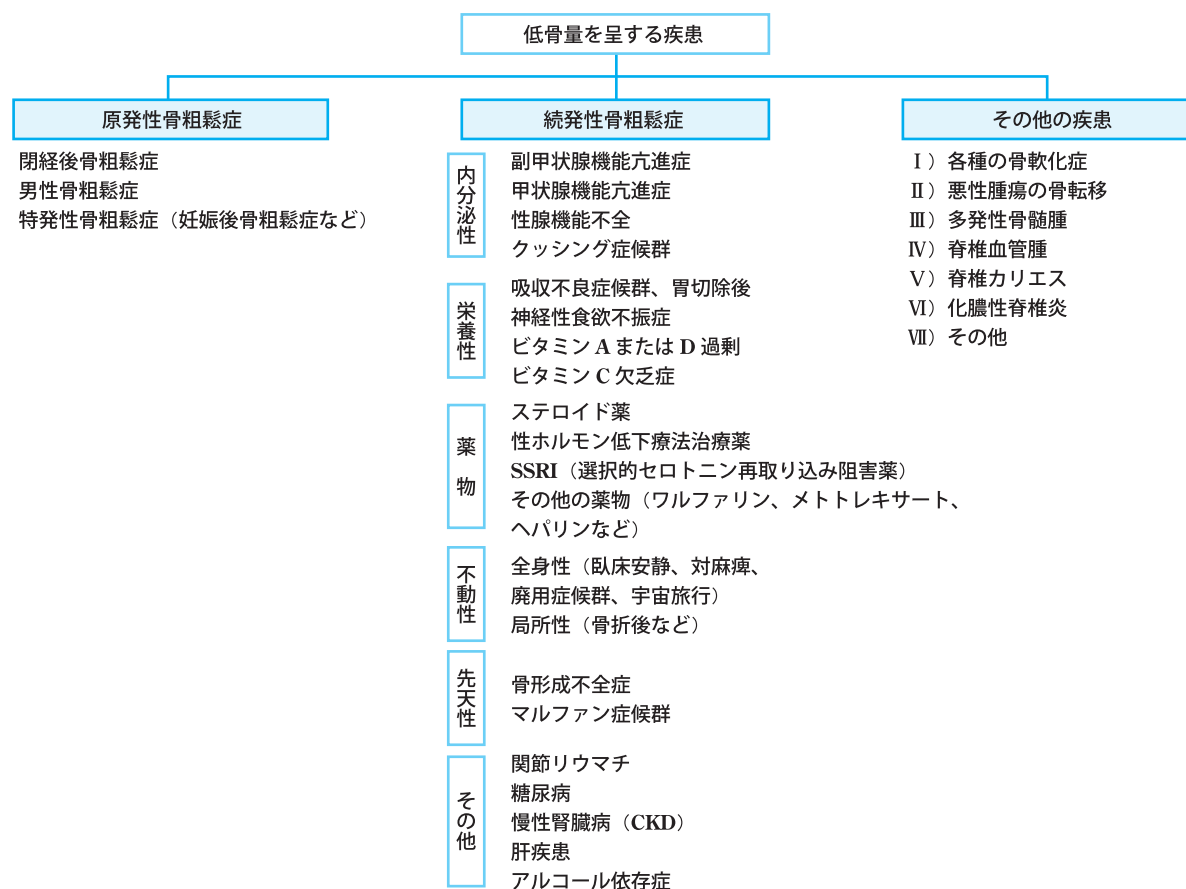


図 2 低骨量を呈する疾患

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 ライフサイエンス出版 p.19

表 1 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査とその結果に対応する原因

| 検査の種類   |          | 検査結果       | 原疾患                                 |
|---------|----------|------------|-------------------------------------|
| I. 血液検査 | 1) 血算    | 正球性貧血      | 多発性骨髄腫                              |
|         |          | 小球性低色素性貧血  | 吸収不良症候群、摂食障害など                      |
|         |          | 白血球増加      | クッシング症候群、ステロイド薬内服（顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少） |
|         | 2) 生化学   | 高 Ca 血症    | 原発性副甲状腺機能亢進症                        |
|         |          | 低 Ca 血症    | ビタミン D 欠乏症                          |
|         |          | 低リン血症      | 骨軟化症、ビタミン D 欠乏症                     |
|         |          | 高 ALP 血症   | 原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、骨軟化症、骨パジェット病  |
|         |          | 肝機能異常      | 肝硬変などの重症肝疾患                         |
|         |          | 低コレステロール血症 | 甲状腺機能亢進症                            |
|         |          | 高血糖        | 糖尿病、ステロイド薬内服                        |
|         | 3) 血清    | CRP 高値     | 関節リウマチ及びその他の慢性炎症性疾患                 |
| II. 尿検査 | 1) 一般尿検査 | 尿糖         | 糖尿病                                 |
|         |          | 尿蛋白        | 多発性骨髄腫（患者によっては陰性）                   |
|         | 2) 生化学   | 高 Ca 尿症    | 原発性副甲状腺機能亢進症など                      |

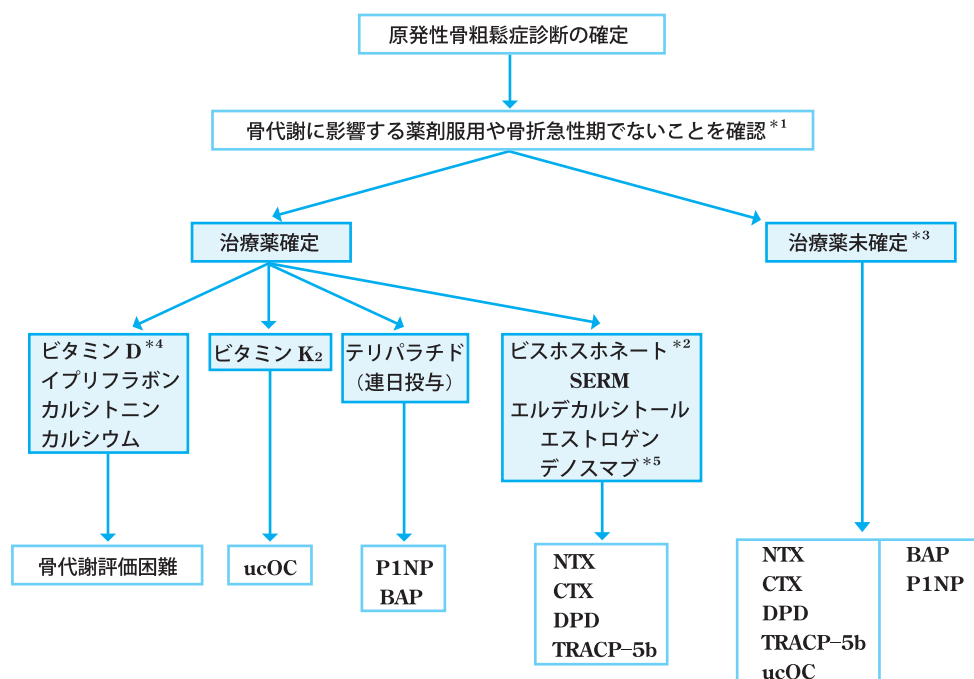
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 ライフサイエンス出版 p.35

症の鑑別に必要な血液・尿検査が提唱されている（表 1）。この表 1 の検査に加え、高リン血症や低カルシウム (Ca) 血症、血清クレアチニンの上昇は、慢性腎臓病に伴う続発性副甲状腺機能亢進症の診断の一助となる。

### 入院治療か外来治療かの判断

長管骨骨折や新鮮骨折による疼痛で ADL が障害される場合を除き、骨粗鬆症に対する治療は外来で行われることが多い。





\*1: ビスホスホネート、デノスマブ服用者は少なくとも3ヵ月、その他の骨粗鬆症治療薬は1ヵ月間骨代謝マーカーへの影響がある。テリパラチド治療については3ヵ月との考えがある。骨折発生時には24時間以内であれば骨折の影響は少ない。

\*2: 長期(3～5年)ビスホスホネート治療中の患者は、骨吸収マーカーとBAPあるいはP1NPを測定(健康保険で制限がある場合あり。レセプトへの説明が必要)。

\*3: 吸収マーカーと形成マーカーを1種類測定する。

\*4: エルデカルシトールを除く。

\*5: Eastell R, et al. J Bone Miner Res 2011.

図3 骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカー測定

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版 ライフサイエンス出版 p.68

## 特徴的な検査(表2)

現状では、骨代謝マーカーの測定は骨粗鬆症の診断には必要ではない。しかし骨代謝マーカーは、骨粗鬆症の病態把握、鑑別診断、治療薬選択、および治療効果の評価に有用である。骨芽細胞は、骨型アルカリホスファターゼ(ALP)やI型コラーゲンを産生する。コラーゲン分子は、3重らせん構造を示す部分のN端とC端側に、プロペプチド、テロペプチド部分が存在する。このプロペプチド部分が切断された後コラーゲンは骨基質に取り込まれ、またテロペプチド部分は骨吸収に伴って血中に放出される。従ってコラーゲンのプロペプチド部分は骨形成マーカーとして、テロペプチド部分は骨吸収マーカーとして利用されている。さらに破骨細胞が産生する酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5bも、骨吸収マーカーとして利用される。オステオカルシンは、骨芽細胞が産生する骨基質蛋白で、3ヵ所にビタミンK依存性にγ-カルボキシル化を受けうる。低カルボキシル化オステオカルシンは、ビタミンKの補充状態を示すと考えられている。

骨代謝マーカーの基準値は、性別、年齢によって異

なる。また骨代謝マーカーには、日内変動、日差変動があるものがある。このため、早朝空腹での検体採取が基本とされている。また日差変動の平均値の2倍が、最小有意変化として定められている。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

骨粗鬆症の治療中には、骨密度も測定される。ただし骨密度は短期間では変動しないことから、より短期間で変化する骨代謝マーカーも骨粗鬆症治療中に測定される。現在本邦では、骨吸収抑制薬であるビスホスホネートや抗RANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)抗体、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulator: SERM)、骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)製剤など、多くの薬品が骨粗鬆症に対し使用可能となった。このため、それぞれの治療薬の作用機序に応じ、どのような骨代謝マーカーを測定すべきかが示されている(図3)。すなわち、骨吸収抑制薬ではNTXやCTXなどの骨吸収マーカーが、骨形成促進薬であるPTH製剤では骨形成マーカーが治療の指標となる。

表 2 骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー

| マーカー                            | 略語             | 検体 | 測定法           | 保険<br>点数 | 適用対象   | 基準値   | 最小有<br>意変化 |
|---------------------------------|----------------|----|---------------|----------|--|---|------------|
| 骨形成マーカー                         |                |    |               |          |  |   |            |
| 骨型アルカリフォ<br>スファターゼ              | BAP            | 血清 | CLEIA         | 161      | ALP アイソザイム (アガロース電気泳動法、<br>PAG 電気泳動法)、骨型アルカリホスファター<br>ゼ (アガロース電気泳動法)、および BAP を併<br>せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。<br>BAP、intact P1NP、P1NP、ALP アイソザ<br>イム (PAG 電気泳動法)、および total P1NP<br>のうち 2 項目以上を併わせて実施した場合は、<br>主たるもののみ産生する。 | 男性 3.7~20.9、閉経前女<br>性 2.9~14.5、閉経後女性<br>3.8~22.6 (μg/L)                   | 9.0%       |
| トータルⅠ型プロ<br>コラーゲン-N-ブ<br>ロペプチド  | Total<br>P1NP  | 血清 | ECLIA         | 170      |  | 男性 18.1~74.1、閉経前女<br>性 16.8~70.1、閉経後女性<br>26.4~98.2 (μg/L)                | 14.4%      |
| インタクトⅠ型ブ<br>ロコラーゲン-N-<br>プロペプチド | Intact<br>P1NP | 血清 | RIA           | 168      |  | 男性 19.0~83.5、閉経前女<br>性 14.9~68.8、閉経後女性<br>27.0~109.3 (μg/L)               | 12.1%      |
| 骨吸収マーカー                         |                |    |               |          |  |   |            |
| デオキシピリジノ<br>リン                  | DPD            | 尿  | EIA、<br>ECLIA | 191      | 骨粗鬆症の薬剤治療方針の選択時に 1 回、そ<br>の後 6ヵ月以内の薬剤効果判定時に 1 回に限り、<br>また薬剤治療方針を変更したときは変更後 6ヵ<br>月以内に 1 回に限り算定。NTX と DPD を併<br>せて実施した場合は、いずれか 1 つのみ算定。   | 男性 2.0~5.6、閉経前女性<br>2.8~7.6、閉経後女性 3.3<br>~13.1 (nmol/mmol・Cr)             | 23.5%      |
| Ⅰ型コラーゲン架橋<br>N- テロペプチド          | sNTX           | 血清 | EIA           | 156      |  | 男性 9.5~17.7、閉経前女<br>性 7.5~16.5、閉経後女性<br>10.7~24.0 (nmol BCE/L)            | 16.3%      |
| Ⅰ型コラーゲン架橋<br>N- テロペプチド          | uNTX           | 尿  | EIA           | 156      |  | 男性 13.0~66.2、閉経前女<br>性 9.3~54.3、閉経後女性<br>14.3~89.0 (nmol BCE/<br>mmol・Cr) | 27.3%      |
| Ⅰ型コラーゲン架橋<br>C- テロペプチド          | sCTX           | 血清 | EIA、<br>ECLIA | 170      |  | 閉経前女性 0.112~0.738<br>(ng/mL)  | 23.2%      |
| Ⅰ型コラーゲン架橋<br>C- テロペプチド          | uCTX           | 尿  | EIA           | 169      |  | 閉経前女性 40.3~301.4<br>(μg/mol・Cr)   | 23.5%      |
| 酒石酸抵抗性酸ホ<br>スファターゼ-5b           | TRACP-<br>5b   | 血清 | EIA、<br>ECLIA | 156      | 代謝性骨疾患および骨転移 (代謝性骨疾患や骨<br>折の併発がない肺癌、乳癌、前立腺癌に限る)<br>の診断補助として実施した場合に 1 回、その後<br>6ヵ月以内の治療経過観察時の補助的指標とし<br>て実施した場合に 1 回に限り算定。治療方針を<br>変更した際には変更後 6ヵ月以内に 1 回に限り<br>算定。TRACP-5b と NTX、または DPD を併<br>せて実施した場合は、いずれか 1 つのみ算定。  | 男性 170~590、閉経前女<br>性 120~440、閉経後女性<br>250~760 (mU/dL)                     | 12.4%      |
| 骨マトリックス関連マーカー                   |                |    |               |          |  |   |            |
| 低カルボキシル化<br>オステオカルシン            | ucOC           | 血清 | ECLIA         | 162      | 骨粗鬆症におけるビタミン K <sub>2</sub> 薬の治療選択目<br>的で行った場合又は治療経過観察を行った場合<br>に、治療開始前においては 1 回、その後は 6ヵ<br>月以内に 1 回に限り算定。   | カットオフ 4.5 未満 (ng/mL)  | 32.2%      |

CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay, ECLIA: electrochemiluminescent immunoassay, EIA: enzyme immunoassay,  
RIA: radioimmunoassay, BCE: bone collagen equivalent

骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの訂正使用ガイド 2018 年版 ライフサイエンス出版より改変

## 専門医にコンサルテーションするポイント

治療によっても期待される骨代謝マーカーや骨密度の  
変化が認められない場合、骨折を繰り返す場合などでは、  
専門医へのコンサルテーションを考慮する。

## 保険診療上の注意 -

骨代謝マーカーの測定頻度が、保険上定められてい  
る (表 2)。

## 参考文献

- 1) 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗  
鬆症診断基準改訂検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診  
断基準 (2012 年度改訂版). Osteoporosis Japan 2013;  
21: 9-21.
- 2) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガ  
イド 2018 年版. 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー  
検討委員会. ライフサイエンス出版. 2018.

# 乳 癌

**要 旨** 乳癌は従来日本には比較的少ない癌で欧米の 1/3 ～ 1/4 程度であったが、近年の乳癌の増加は微増というより激増といってよいものである。21 世紀にはいって、日本人の乳癌の罹患者数は粗（年齢）調査罹患率は 10 万対 93 人（10 万対 73 人）、死亡者数は約 13,000 人であるが、この数字は 1960 年代に比較して約 3 ～ 4 倍である。発症年齢のピークは 40 歳代後半～ 60 歳代前半（平均年齢 50 歳台）に移り高齢者の乳癌も増加している。こうした乳癌の罹患率上昇の背景には、女性のライフスタイルの欧米化（食生活の変化、初潮年齢の若年化と晩婚、少子化など）が存在しているため、この傾向は今後も続くと言われる。本稿ではこうして増加しつつある乳癌に対する基本的な身体所見のとりかた、検査法およびその鑑別診断などについて述べる。

**キーワード** 乳癌、マンモグラフィ、乳房超音波検査、MRI、細胞診、針生検

## 乳癌の臨床症状と検査法

乳癌の臨床症状は視触診の所見に対応する。

### A. 視 診

視診は座位あるいは立位で行い、乳房の対称性、変形、乳頭・乳房皮膚の変化を観察する。

#### 1. 陥没乳頭・乳頭陥凹（乳管拡張症、形質細胞性乳腺炎、乳癌）

陥没乳頭（inverted nipple）は通常乳頭が内翻しているような状態を指し、若年時より存在するか、乳管拡張症のような慢性の炎症を反復していることが多い。乳頭陥凹（nipple retraction）は、癌特有の所見で、癌浸潤が乳頭下に波及し、乳頭自体が平坦化し、皮膚面より陥凹する場合をさす。

#### 2. 乳頭分泌（乳管拡張症、乳腺症、乳管内乳頭腫、乳癌）

特に血性で、単孔性の場合が要注意である。分泌物の細胞診は必ず行うが、それ以外にも乳頭分泌液中の腫瘍マーカー（CEA、HER2）測定が乳癌発見の補助診断法となりうる。

#### 3. 乳頭・乳輪びらん（乳頭炎、乳頭部腺腫、乳癌）

単なる湿疹と思わず、乳頭擦過細胞診を併用し、直下に腫瘤陰影が観察される場合もあるため、画像診断にも留意する。

#### 4. 皮膚の変化、炎症性浮腫状変化（豚皮状、オレンジ皮状変化）（急性乳腺炎、炎症性乳癌）

急性乳腺炎は授乳期に多く、疼痛、発熱などの炎症症状も強い。炎症性乳癌では浮腫により毛根が拡張した豚皮状（pig skin）、さらに発赤を伴うオレンジ皮状（peau d'orange）などの所見がみられる。画像での鑑別診断は容易でなく、切除生検を考慮せねばならないことも多い。

#### 5. delle、dimpling sign（乳癌、嚢胞症、脂肪壊死、顆粒細胞腫）

腫瘤直上の皮膚の陥凹（delle）、あるいは腫瘤直上の皮膚を軽くよせるようにして陥凹が観察されるdimpling signは触知しうる乳癌によくみられるが、一方、嚢胞、脂肪壊死などでも稀に観察される。患者を座位とし前傾させると所見が明瞭となる。

### B. 触 診

触診は時間的に可能であれば座位、仰臥位両方で上肢を挙上、下垂させて行う。第 1 指以外の 3 ～ 4 本の指をそろえて、乳房全体をなでるようにさわる。決してつままないことである。乳癌は外上領域に最も多く発生し（50%）、ついで内上（20%）、外下（10%）、内下（5%）、乳輪下（5%）、そして複数領域（10%）である。

#### 1. 限局型（境界明瞭型）腫瘤（線維腺腫、葉状腫瘍、粘液癌、嚢胞内乳癌）

年齢が重要なポイントで 40 歳代の線維腺腫はまずない、と思って、超音波（嚢胞性病変の鑑別）、細胞診を積極的に併用する。特に、粘液癌は発育速度も遅く、病歴が長いことも多く、臨床的に線維腺腫と鑑別することはきわめてむずかしい。

#### 2. 境界不明瞭型腫瘤（乳癌、乳腺症、乳管拡張症）

乳癌は立体感をもつ不整型腫瘤として、乳腺症は痛みを伴う硬結として触知することが多い。一方、浸潤性小葉癌が乳腺症類似の硬結として触知されるので要注意である。左右差にも注意する。

#### 3. 腋窩リンパ節腫大

腫瘤を触知せず、腋窩リンパ節腫大で発見される乳癌も 0.1 ～ 1% 存在する。病期を判定する意味からも腋窩、鎖骨上リンパ節などの触診も必ず行う。

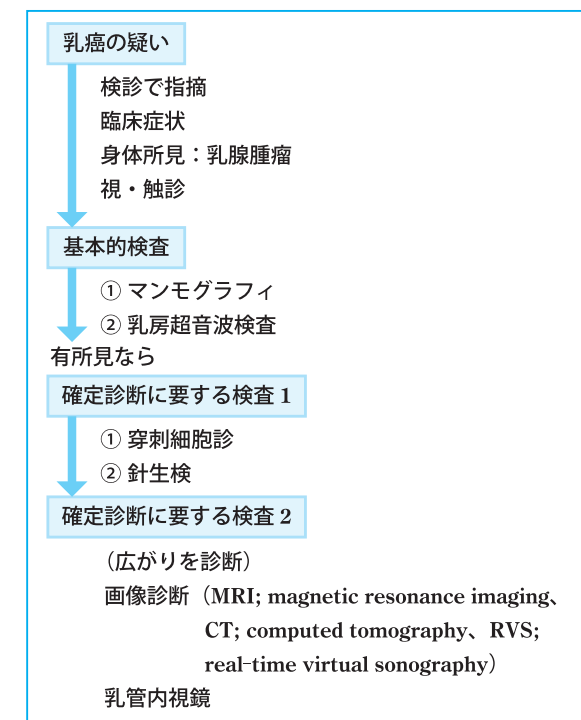


図 乳癌が疑われた場合の検査のフローチャート

## 乳癌の検査法

乳癌の検査法の基本は、視触診、マンモグラフィ、超音波検査、穿刺細胞診である。

以上の検査によっても乳癌の確定診断がつかない場合、針生検、摘出生検などが行われる。さらに最近では、乳房温存手術において至適切除範囲を設定するために、MRI (magnetic resonance imaging) や、CT (computed tomography)、RVS (real-time virtual sonography) などが行われている (図)。

### A. マンモグラフィ

マンモグラフィを読影する際のポイントは、微細石灰化像、不整型腫瘍陰影、放射状策状影の集中像 (spicula, tentacle) の3点である。特に触診では発見できない乳癌 (非触知乳癌) を微細石灰化像として発見できる点が最大の長所である。乳癌の微細石灰化像の出現頻度は50～60%であり、その特徴は多数 (4～5個以上)、集簇、形状不整 (棒状、針状、棹状)、大小不同、濃淡不整などの特徴がある。一方、乳癌の腫瘍影は不規則な辺縁像、周囲に放射状に突出する毛羽立ち像、策状影を伴うものが典型像である。腫瘍陰影外に微細石灰化像を伴う場合、乳癌は石灰化の範囲以上に広がっていることが多い。なお、日本では「マンモグラフィ・ガイドライン (J-RADS)」が作成され、最終的に所見を評価する5段階が設けられている。

カテゴリ 1：所見なし、通常の健診間隔

カテゴリ 2：良性、通常の健診間隔

カテゴリ 3：おそらく良性、短期間の経過観察

カテゴリ 4：悪性の疑い、生検を考慮

カテゴリ 5：悪性を強く疑う、生検を推奨

現在カテゴリ 3 を中心に、検者間のばらつきやその後の対応に差がみられるが、マンモグラフィ精度管理中央委員会で講習会を催し、その普及、概念の普遍化に努めている。

### B. 乳管造影法 (ductography)

無腫瘍で単孔性の血性乳頭分泌がある場合、少量の水溶性造影剤を 0.1～0.2 mL 注入して、乳管内乳頭腫 (乳癌) を陰影欠損、乳管断裂像として描出する乳管造影法 (ductography, contrast mammography) が有用である。超音波検査などの進歩により現在はあまり用いられない。

### C. 超音波検査

超音波検査の読影に際しては、境界、内部エコー、後方エコーなどであるが、最も重要なのは腫瘍の形状である。不整型低エコー腫瘍としてとらえられる腫瘍が乳癌の典型像である。超音波検査の有用性は、1) 触診では発見しにくい小さな腫瘍を検出する、2) 嚢胞性病変と充実性病変を即座に鑑別する、3) 若年者のように乳腺組織の豊富な場合 (授乳期など)、腫瘍描出能に優れているという点にある。また最近では腫瘍から伸びる乳管像の壁不整、石灰化の有無などによって乳癌の乳管内進展の存在、範囲を知る試みが行われている。また非触知微小腫瘍に対して、超音波ガイド下の細胞診、生検なども行われ、早期乳癌発見にも貢献している。

### D. 細胞診

単孔性の乳頭分泌がある場合、特に血性分泌の時は分泌物の細胞診は必ず行う。画像診断にて癌の疑われる場合、腫瘍に対する穿刺吸引細胞診を行う。穿刺細胞診は皮下出血を生じやすく、画像診断の質をさまたげることがあるため、診断にあたっては、原則としてマンモグラフィ、超音波を優先する。腫瘍触知が困難な小腫瘍の場合、超音波ガイド下の穿刺診断細胞診を行うことによって診断精度は高まる。当院では 21～22G 針で穿刺し、吹き付け、生食洗浄液の2検体を提出している。さらには、針生検 (core needle biopsy: CNB)、マンモトームなどを用いると癌の診断はより確実となる。穿刺細胞診の結果のみで悪性と確定診断しない方がよい。

現在、乳癌の確定診断は原則として CNB あるいはマンモトームでなされている。

### E. MRI、CT、RVS

乳癌の乳管内進展範囲の程度、微小多発癌を判定し、乳房温存療法における正確な切除範囲を設定するために MRI、CT、RVS (超音波と MRI の画像情報を同期させて観察できる機器) などの検査が試みられている。特に現在 MRI の進歩が著しく、CT は被曝を伴う検査であることから、原則 MRI を行っている。特に、乳癌の進展



範囲、微小な多発癌をかなりの程度描出可能である。現在、乳癌の検査としては、マンモグラフィ、超音波検査に次ぐ地位を占め、特に乳房温存手術を行う際にはほぼ必須の画像診断法となりつつある。

## F. 乳管内視鏡

乳頭分泌を伴う非触知乳癌の診断法として乳管内視鏡がある。血性乳頭分泌を主症状とする場合、極細の内視鏡を乳頭から挿入して乳管の中を観察し、乳管内乳頭状病変（非浸潤性乳管癌）の存在診断、細胞診などを行う。新しいすぐれた検査法ではあるが、適応が限定され、やや煩雑なのが難点で、現在ではほとんど用いられない。

## G. 腫瘍マーカー

乳癌の腫瘍マーカーとして日常臨床で使用されているものは、CEA、CA15-3、ST439 など 2～3 種類である。しかし、原発性乳癌 Stage I-II の段階での陽性率は 10～30%であり、初診時における有用性は少ない。再発の発見、再発後の薬物療法の効果を知るために用いられている。

## 治療後の経過観察（フォローアップ）に必要な検査

手術治療は入院が原則であるが、術後あるいは再発患者に対する薬物療法・放射線治療は、外来治療が原則となる。

再発乳癌に関しては以下のようなポイントがある。

1) 乳癌患者の再発を最も正確に予測する因子は、病理組織学的リンパ節転移度（n）であり、進行例ほど無病期間が短い。2) 初再発部位は、局所（28%）、骨（26%）、肺胸膜（33%）、肝（8%）で 95%を占める。3) 術後 2～3 年までに再発のピークがあり（再発例の無病期間：中央値 24 月、平均値 35 月）、術後 5 年までに最発例の

85%が顕在化している。したがって、原発巣治療後は、局所の視触診（3～6 月毎）、血液検査（マーカーを含む：3～6 月毎）、骨シンチグラム（1 年毎）、腹部超音波検査（1 年毎）、胸部 X 線（1 年毎）、反対側マンモグラフィ（1 年毎）を原則としている。ただし、再発の早期発見が予後に与える影響が証明されていないため、これらの検査の全部（あるいは一部）を省略している医師も存在する。再発乳癌は、基本的には全身病と考えられ、治療の主体は薬物療法である。抗癌剤の毒性としては、特に血液毒性、感染症、心毒性、肝障害、間質性肺炎、膀胱炎などに注意し、薬剤自体が、他臓器癌のリスクを高める場合もあるので配慮を忘れぬことが重要である。

特に薬剤（アントラサイクリン、トラスツズマブ）によっては、定期的な心エコー検査が必要となることがある。

## 参考文献

- 1) 福富隆志・FORE FRONT 乳癌診療マニュアル・メジカルレビュー 2010; 1-227.
- 2) 日本乳癌学会・科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン日本乳癌学会 2015; 1-2.
- 3) 日本乳腺甲状腺超音波診断会議：乳房超音波診断ガイドライン日本乳腺甲状腺超音波診断会議・南江堂 2014.
- 4) 日本医学放射線学会・日本放射線技術学会：マンモグラフィガイドライン（第 3 版増補版）・医学書院 2014.
- 5) 福富隆志，中野正吾・マンモグラフィ読影トレーニング・中外医学社 2012.
- 6) 福富隆志，藤井公人・乳房超音波診断アトラス・中外医学社 2010.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 卵巣またはその他の子宮付属器の悪性新生物

**要 旨** 卵巣に発生する新生物は良・悪性を問わず、無症状であることが多い。一方、著しい腹囲の増大や腹部腫瘍、下腹痛、多量の腹水などは、卵巣腫瘍を疑うべき臨床症状であり、存在診断と質的診断を要する。卵巣腫瘍の存在診断には触診および超音波断層法をまず選択する。存在が確定した卵巣腫瘍の良・悪性、および組織型の推定などの質的診断には超音波断層法、MRI などが用いられ、病期診断には CT が用いられる。卵巣悪性腫瘍の確定診断は、手術による摘出病理標本の組織診断によらねばならない。しかしながら上記の画像診断に腫瘍マーカーを補助的に組み合わせることによって術前にある程度の予測が可能である。治療効果、および再発・再燃判定のためのモニタリングには CT と腫瘍マーカー測定とを定期的に施行する。

卵管悪性腫瘍は、卵巣悪性腫瘍に類した臨床病理学的特徴を示すことから、その診断と管理は卵巣悪性腫瘍に準ずる。

**キーワード** 卵巣腫瘍、超音波断層法、MRI、CT、腫瘍マーカー

## 卵巣悪性腫瘍を疑うべき臨床症状

卵巣に発生する腫瘍性病変は、卵巣が骨盤底部に存在するという解剖学的特徴から、悪性の場合でも自覚症状に乏しく早期発見が困難である。自覚症状として不正性器出血、便通異常、軽度の腹痛や腰痛、倦怠感などが挙げられているが無症状のうちに進行するものが多い。しかしながら、いくつかの臨床症状を認めた場合は卵巣の腫瘍性病変を念頭におく必要がある。たとえば著しい腹囲の増大や腹部腫瘍などの自覚は、増大した卵巣の腫瘍性病変の存在を疑うべき臨床症状である。卵巣悪性腫瘍では、多量の腹水を伴う場合がしばしばあり、腹囲の増大、腹部膨満感、波動感などとして自覚される。また進行期症例では腹腔内播種病巣を伴う場合がほとんどなので、腸管を巻き込んでイレウス状態に陥り、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を訴える場合や栄養状態の悪化から悪液質を呈する場合も見られる。

## 卵巣悪性腫瘍診断に要する検査

卵巣腫瘍は無症状であることが多く、産婦人科では受診理由や自覚症状のいかんに関わらず、内診、経膈超音波検査にて卵巣腫瘍の除外診断を行うことが一般的である。そして問診や診察時に卵巣腫瘍の存在が疑われるときは、精密検査を施行し、総合的に良・悪性の鑑別を行う(図 1)。卵巣悪性腫瘍の確定診断は、最終的には手術摘出病理標本の組織診断によらねばならないが、大部分の症例は非侵襲的な検査を組み合わせることによってある程度予測することが可能であり、これらの検査は通常外来にて施行され、その後に手術を目的とした入院治療とする。しかしながら、初診時に卵

巣腫瘍の存在が確認され、すでに全身状態が悪化している場合には速やかに入院管理とし、全身状態の改善を図るための治療を開始しつつ、精密検査を進める。

### A. 医療面接

問診にて症状、月経歴、既往歴などを聴取する。腹部腫瘍や腹部膨満感、消化器症状、腹痛などの有無を聴取する。卵巣腫瘍の場合、月経異常は必ずしも認めないが、女性の下腹痛の鑑別診断として卵巣腫瘍の茎捻転以外に、異所性妊娠も挙げられる。妊娠や絨毛性疾患が考えられる場合は、妊娠反応を行う。妊娠反応は、これらの疾患との鑑別だけでなく、後の画像診断による胎児の放射線被爆を避けることにもつながる。他方、家族性卵巣癌は全卵巣癌の約 10% を占めるとされ、その一つに遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) が存在する。HBOC は、BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする

### 卵巣腫瘍の疑い

卵巣腫瘍指摘

自覚症状：なし、あるいは腹囲の増大、腹部膨満感  
臨床症状：腹部腫瘍、腹水

### 基本的検査

- ① 卵巣腫瘍の存在診断：触診、超音波断層法
- ② 卵巣腫瘍の質的診断：MRI、CT、腫瘍マーカー (表 1 参照)  
(良性か悪性か)
- (③ 表在リンパ節の生検)
- (④ 胸腹水細胞診)

### 確定診断に要する検査

開腹手術による病理組織診断  
腹水 (腹腔洗浄液) 細胞診

### 組織型・進行期の決定

図 1 卵巣腫瘍が疑われる場合の検査のフローチャート

常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる癌の易罹患者症候群である。HBOCを疑う卵巣癌症例では、遺伝カウンセリングの導入や遺伝学的検査の検討、家族への情報提供、乳癌のサーベイランスなど多岐にわたる事項に配慮する必要がある<sup>1)</sup>。遺伝性腫瘍の診療の第一歩としては、卵巣悪性腫瘍が疑われる場合は、詳細な家族歴の聴取が基本となる。

## B. 触診

卵巣腫瘍は良・悪性に関わらず、いずれの場合も巨大腫瘍を形成することがあり、その場合、腹部の触診が有用である。また、卵巣腫瘍は腹水を伴い、その場合、触診にて腹水を疑うときには卵巣腫瘍の存在を除外する必要がある。腹水を伴う卵巣腫瘍の多くは悪性であるが、良性の場合もあり、腹水の有無だけでは良・悪性の鑑別はできない。腹部の触診を行う際、卵巣腫瘍には充実性のもの、大量の液状成分を含む嚢胞性のもの、また両者が混合しているものがあることを念頭に置くとよい。比較的固い充実性の腹部腫瘍を触知する場合には卵巣腫瘍以外に子宮筋腫などの可能性もある。腫瘍があまり大きくないときや、腹壁の脂肪が多いときには腹部の触診では腫瘍を検出することは困難であり、産婦人科で行われる示指を腔内に入れ、対側の手指で腹部を押さえる腔双手診の方がより小さい腫瘍まで触知できるとされている。ただし、直径5 cm以下では触知率は極めて低く、腫瘍検出能には限界があり、産婦人科では腫瘍触知の有無に関わらず、腔双手診施行時に経腔超音波にて卵巣腫瘍のスクリーニングを同時施行することが一般的である。すなわち、卵巣腫瘍の存在が疑われる場合には、たとえ触知しなくても画像診断を行って確実な除外診断を行う。逆に腫瘍の存在を確信するときには悪性卵巣腫瘍の可能性も念頭に置き、鑑別診断に必要な検査を進める必要がある。

## C. 画像診断

卵巣腫瘍に対する画像診断としては超音波断層法、MRI、CTの3つが有用であり、第一に行うべき画像検査は超音波断層法である。

### 1. 超音波断層法

超音波断層法は他の画像診断と比較して簡便であり、緊急時にも触診や腔双手診と同時に施行できるというメリットがある。超音波断層法では腫瘍性病変の有無と、それが由来する臓器の推定をまず行う。子宮付属器に腫瘍を認め、疼痛を伴う場合には卵巣腫瘍の捻転、異所性妊娠による卵管腫大などの婦人科的な救急疾患を念頭におき、この時点で産婦人科専門医へのコンサルトを考慮する。また、超音波断層法は、卵巣腫瘍の存在診断のみならず、質的診断にも有用である。良性腫瘍の場合、嚢胞性であることが多く、悪性腫瘍の場合、腫瘍内部に充実性部分が存在することがほとんどであるこ

とから、内部に不均一なエコー輝度を示す充実性部分が存在するか否かを判別することが有用である。日本超音波医学会による卵巣腫瘍のエコーパターン分類(図2)<sup>2)</sup>は卵巣腫瘍の性状診断に有用である。これは、卵巣腫瘍の内部エコーパターンや隔壁、充実性部分の性状によって6種類のエコーパターンに分類するもので、IV、V、VI型では悪性腫瘍の占める割合が高くなる。また、近年ではカラードプラ法を用いての診断が、良・悪性の診断に有用であるとする報告もある。

## 2. MRI

MRIは解剖学的診断、質的診断の両者に有用である。T1強調画像、T2強調画像に加えガドリニウム造影剤を併用することによって良・悪性の鑑別を行う。さらに、拡散強調画像は、悪性腫瘍の存在診断やリンパ節転移の検出に有用である。MRIの悪性腫瘍診断に対する感度、特異度はそれぞれ90%台とされている。また出血性と非出血性嚢胞の鑑別が可能であり、選択的脂肪抑制法の併用は脂肪成分の評価に優れていることから、血液成分を多く含有する内膜症性嚢胞や、脂肪成分を含有することの多い成熟嚢胞性奇形腫といった良性卵巣腫瘍の除外診断に役立つ。

| パターン |  |                      |
|------|--|----------------------|
| I型   |  | 嚢胞性パターン<br>(内部エコーなし) |
| II型  |  | 嚢胞性パターン<br>(内部エコーあり) |
| III型 |  | 混合パターン               |
| IV型  |  | 混合パターン<br>(嚢胞性優位)    |
| V型   |  | 混合パターン<br>(充実性優位)    |
| VI型  |  | 充実性パターン              |
| 分類不能 |  |                      |

図2 卵巣腫瘍のエコーパターン分類<sup>2)</sup>

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



### 3. CT

一般的に、CTは軟部組織分解能が低く、総じて質的診断ではMRIには及ばないと言われている。造影CTにおける良・悪性の鑑別の感度、特異度はそれぞれ90%程度とされている。しかしながらCTは一度に広範囲の撮像が可能であり、悪性腫瘍が強く疑われる際の隣接臓器への浸潤の状況、リンパ節や肝転移といった遠隔転移の有無のチェックなど、進行期を推測し治療計画を立てるための検査として有用である。さらには治療後の再発の有無をチェックするフォローアップにも用いられる。

### 4. PET

卵巣腫瘍では、悪性の確定がついた上で、他の検査で病期診断、転移・再発の確定診断に至らない場合での使用が保険適用の要件となっている。術前評価としてのPETの役割には限界がある一方で、リンパ節転移や遠隔転移の診断については他のモダリティよりも優れた成績が示されている。また、治療後の再発診断については治療方針を決める上で臨床的有用性があるとの報告が多い<sup>3)</sup>。

### 5. 消化管検索

上記の検査結果から卵巣悪性腫瘍を疑い、消化管への進展が疑われる場合には注腸検査もしくは大腸内視鏡検査を行う。また、腫瘍マーカーや画像診断などにより転移性卵巣癌の可能性を否定できない場合は、上部消化管や乳腺なども検索する。

### D. 腫瘍マーカー

卵巣悪性腫瘍においては治療前に病理組織学的な確定診断が得られていないことが大部分であるため、画像診断に加えて腫瘍マーカーの持つ診断的意義は大きい。多くの腫瘍マーカーが開発され、臨床的有用性が検討されており、卵巣腫瘍の良・悪性の鑑別の補助診断や組織型の推定や、治療効果のモニタリングや再発の発見に用いられる(表1)。上皮性腫瘍では、CA125が漿液性癌を中心に高い陽性率を示し、汎用されている。多彩な組織型が存在する卵巣悪性腫瘍においては、すべての組織型について感度・特異度ともに満足できる腫瘍マーカーは存在しないため、超音波検査などで組織

型についてある程度の予測を行い、複数の腫瘍マーカーを組み合わせるのが診断効率上昇のために適切である。上皮性腫瘍では、CA125に加えて粘液性癌で一定の陽性率であるCA19-9などを組み合わせて検査することが一般的である。また胚細胞腫瘍が疑われるときはこれらに加えて、AFP、hCGなどを、成熟嚢胞性奇形腫から発生する扁平上皮癌が疑われるときはSCCを、それぞれ追加して測定する。さらに、卵巣腫瘍の中にはエストロゲン、テストステロンなどホルモン産生性の性索間質性腫瘍があり、それらの腫瘍ではホルモン値の測定が確定診断のための一助となる。卵巣癌の腫瘍マーカーとして第一選択とされているCA125は、表層上皮性卵巣癌全体での陽性率は約8割ではあるが、早期癌・粘液性癌における感度が低いことや、偽陽性疾患(子宮内膜症、妊娠、月経期、骨盤腹膜炎、子宮体癌、膵臓癌など)が多いことが知られている。こうした背景からここ20年で卵巣癌に対する新たなバイオマーカーが数多く開発・検討された。2017年から卵巣悪性腫瘍の診断マーカーとして血清HE4(Human Epididymal Protein 4)が保険収載された。CA125に比べて良性疾患での陽性率が低く、特異度が高いのが特徴であるが、閉経後で高くなること、早期診断や病勢の評価にどれだけ寄与するかはまだ検討課題であることなどが問題点である。

### E. 術前病理組織診断および細胞診

卵巣は、組織診などの検査を術前に行うことが困難な臓器である。しかし、表在性リンパ節への転移や子宮腔内への浸潤・転移を認める場合には生検が可能である。また、胸・腹水が認められる場合には細胞診によって悪性細胞の有無を確認することが可能である。悪性細胞が認められれば、腫瘍の組織型や分化度の推定に役立つばかりでなく、進行期の決定にも有用となる。

### F. 手術標本による病理組織診断

卵巣悪性腫瘍の確定診断は手術標本による病理組織診断による。卵巣腫瘍の手術術式は良・悪性によって全く異なるので、術中に腫瘍組織の迅速診断を行うのが原則である。また術中に腹水細胞診、もしくは腹腔洗浄液細胞診を施行し、その結果は卵巣悪性腫瘍の進行期を決定する一因子になっている。卵巣悪性腫瘍の手術は開

表1 卵巣腫瘍に対する腫瘍マーカー

|         | 腫瘍マーカー                         | 高値の場合に想定される卵巣腫瘍                                |
|---------|--------------------------------|--|
| 上皮性腫瘍   | CA125、HE4<br>CA19-9、CEA<br>GAT | 上皮性腫瘍(特に漿液性癌)<br>粘液性癌<br>上皮性腫瘍(子宮内膜症との鑑別)      |
| 性索間質性腫瘍 | エストロゲン<br>アンドロゲン               | 顆粒膜細胞腫<br>セルトリ細胞腫                              |
| 胚細胞腫瘍   | SCC<br>AFP<br>hCG              | 成熟嚢胞性奇形腫から発生する扁平上皮癌<br>卵黄嚢腫瘍、未熟奇形腫、胎芽性癌<br>絨毛癌 |



腹術とし、腫瘍のみならず、子宮、両側付属器、大網の切除、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清、および播種病巣を摘出し、可及的に腫瘍縮小をはかり、病理組織学的検索を行い、系統的に進行期の確定診断を行うのが原則である。

## フォローアップに必要な検査

卵巣悪性腫瘍の治療は、開腹による進行期の決定と腫瘍の可及的縮小術がなされたあと、進行期に応じて術後療法として抗がん剤による化学療法を施行する。その際の治療効果判定には腫瘍マーカーの測定とCTを中心とした画像診断を行う。化学療法施行時には、投与薬剤による骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害など副作用の程度を把握し、治療の安全性を向上させる目的で生化学や末梢血液検査などを行う。再発の早期発見のためには問診、内診、経膈超音波検査、腫瘍マーカーの測定、胸部・腹部・骨盤部のCT検査等を行う。リンパ節転移等の検出にはCTとMRIとでは大差ないと考えられているが、CTは短時間に広範囲が撮影できるため、転移や播種病巣の評価に適している。また、PETは再発診断についての有用性が報告されており、再発時の治療方針決定のための重要なツールとなっている。腫瘍マーカーであるCA125については、たとえ測定値がカットオフ値以下でも、連続して値が漸増する場合は再発を疑うべきであるという報告がある。しかしながら、CA125上昇のみの再発に対する早期治療の意義についての検証として、CA125上昇に基づく早期治療群とCA125以外の通常の検査結果に基づく治療群とのランダム化比較試験が行われ、結果、両者の予後に差がなく、早期治療群に有意なQOLの低下が報告された<sup>4)</sup>。すなわち、定期的かつ嚴重なCA125の測定による再発の早期診断に基づいた早期治療は、予後改善につながらず、benefitも得られなかったという否定的な結論であった。卵巣癌の初回治療後のフォローアップ間隔はどの程度が最適かという問題についてはまだ定説はない。卵巣がん治療ガイドライン(2015年版)では、治療後2年までは1～3ヵ月毎、5年までは3～6ヵ月毎、それ以降は12ヵ月毎を受診間隔の一例としてあげている<sup>5)</sup>。特に、進行卵巣癌での無再発生存期間中央値は、17～21ヵ月程度であると報告されていることから、初回治療後2～3年以内の期間は特に慎重な経過観察が必要である。

## 治療による副作用チェックのためのポイント

化学療法施行時には、投与薬剤による骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害など副作用の程度を把握する必要がある。治療の安全性を向上させる目的で生化学や末梢

血液検査などを行うことによって、治療間隔や投与量、投与サイクル数などを調整する。一方、2013年に卵巣癌に対して適応拡大となったベパシズマブを含めた分子標的治療薬は、高血圧やタンパク尿、消化管穿孔や血栓症、infusion reactionなど既存の細胞障害性の化学療法では見られなかった副作用もあり、注意が必要である。

## 専門医へコンサルテーションするポイント

触診であれ、画像診断であれ、女性の下腹部に腫瘍性病変が認められる場合や疑われる場合には躊躇せずに産婦人科専門医へコンサルテーションを行ってほしい。この場合、良・悪性の別、発生臓器の特定などの確定に至っている必要はない。特に疼痛を伴う場合、緊急処置を要する疾患の除外診断が必要であることから、速やかにコンサルテーションを行う。

## 卵管悪性腫瘍の診断

卵管悪性腫瘍では異常帯下、腹痛、付属器腫瘍を3徴とするといわれているが、これらの症状が揃うことは稀である。最も一般的な症状は不正出血と異常帯下である。腫瘍が大きい場合には骨盤内腫瘍を認め、卵巣癌における診断手順と同様に診断を進めていくが、腫瘍が卵管由来であると診断することは多くの場合困難である。近年の臨床病理学的、分子遺伝学的な進歩により、卵巣の高異型度漿液性癌(high-grade serous carcinoma)の多くが卵管の漿液性卵管上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC)の播種によって発生するという考え方が広く受け入れられている。この卵管悪性腫瘍と原発性腹膜癌は、卵巣癌と同様にMüller管から発生し、組織型、進展様式、治療反応、予後が類似することから同一の疾患概念と考えられており、臨床的には卵巣癌の管理に準じて取り扱われる。

## 保険診療上の注意点

大学病院などの特定機能病院は診療報酬に包括評価制度が導入されている。包括評価の対象は一般病棟の入院患者であり、入院基本料と検査、画像診断、投薬、注射、処置などが包括される。卵巣腫瘍の場合、良性・悪性それぞれに分けられた包括評価が行われるため、保険請求上の確かな診断が求められるようになってきている。また医療費抑制の観点から、腫瘍マーカー検査の適正使用を目的として複数の腫瘍マーカーを検査する場合の保険点数にいわゆるマルメ方式を導入している。外来での診療は従来通り出来高払いで支払われているが、悪性腫瘍が強く疑われるものに対して診断の確定または転

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

JSLM 2018

婦の決定までの間に腫瘍マーカーの測定は1回を限度として算定する、診断確定後の悪性腫瘍特異物質治療管理料として月1回を限度として2項目までが算定の対象となる、などの制限がある。また現在の日本では、遺伝性卵巣癌が疑われる症例についての遺伝学的検査、リスク低減手術（risk-reducing salpingo-oophorectomy：RRSO）について、保険でカバーできる体制にはなっていない。

## 参考文献

- 1) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き 2017 年版．厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班 編：金原出版，2017.
- 2) 岡井 崇．日本超音波医学会用語・診断基準委員会（委員長 岡井 崇）．卵巣腫瘍のエコーパターン分類の公示について．J Med Ultrasonics 2000; 27: 912-4.
- 3) Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecol Oncol 2009; 112: 462-8.
- 4) Rustin GJ, van der Burge ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO5/EORTC55955): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 1155-63.
- 5) 卵巣がん治療ガイドライン．2015 年版．日本婦人科腫瘍学会 編．東京：金原出版，2015.

# 子宮癌

**要 旨** 子宮癌には大きく分けて、子宮頸部に発生する子宮頸癌と、子宮内膜から発生する子宮体癌がある。いずれも早期発見のための検診は重要であるが、特に初期の子宮頸癌は無症状であり、死亡率低下のために検診が大きな役割を果たしている。子宮体癌は注意深い問診、不正出血のエピソードから疾患の存在を疑うことが重要である。いずれも外来での経腔操作で直接病巣から組織を採取できるため、診断の確定は組織診による。確定診断後は、他臓器の癌と同様で、腫瘍の拡がりの検索を画像診断を中心として行い、治療計画を立てる。初期治療後は、進行期や治療の完遂度などによって補助治療の有無を判断し、経過観察の間隔を決定する。一部の子宮頸癌では子宮頸部円錐切除が、また子宮体癌では子宮内膜全面搔爬といった手術操作が診断的検査として行われる場合がある。

**キーワード** 子宮頸癌、子宮体癌、検診、不正出血、ヒトパピローマウイルス、組織診断

本稿では子宮癌について臨床症状、診断に向けた検査を述べるが、子宮癌には、子宮頸部に発生する子宮頸癌と、子宮内膜から発生する子宮体癌があり、臨床像が異なるので、別々に記述する。

## 子宮癌の臨床症状

### A. 子宮頸癌

初期（Ia 期）は無症状であることがほとんどであり、検診で偶発的に発見されることも多い。進行すると性交時の出血あるいは持続性の出血、帯下の増量、悪臭を訴える。腫瘍が子宮外に進展すると腰痛や下腹痛など進展した臓器に関連した症状を呈する。ヒトパピローマウイルスの感染が子宮頸部異形成や子宮頸癌発生の大きな要因であることが明らかになり、子宮頸部異形成は前癌病変であることが認知されている。したがって癌検診で発見された子宮頸部異形成（軽度、中等度）を慎重に経過観察し、高度異形成や上皮内癌の発生をとらえ、治療を行うことによって、初期癌の発生を抑制することが可能である。臨床進行期Ⅱ期までの子宮頸癌では、手術療法が選択される場合が多く、術後の摘出物病理所見によって、術後の追加療法（放射線療法、化学療法など）を行うことがある。臨床進行期Ⅲ期以上の進行例では、放射線療法が中心的役割を果たす。

### B. 子宮体癌

初期から不正な子宮出血を認めることが多い。閉経前であれば、月経以外の出血や、月経の増量などを認めることが多い。これらの症状は、卵巣機能不全や子宮筋腫などでも認めることがあるが、見落としを防ぐためには子宮体癌の存在を念頭に置いて診察することが大切である。また閉経後に認める出血は子宮体癌を強く疑う症状

である。未妊未産婦や肥満、高血圧、糖尿病の合併は子宮体癌のリスク因子であり、このような背景を持つ場合には注意深い問診により不正出血の症状がないか判断することが重要であり、特に積極的に検査をすべきである。子宮体癌の治療は手術療法が中心的役割を果たす。摘出物の病理所見によって追加治療（放射線療法、化学療法など）を考慮する。

## 初期診断から確定診断に要する検査

### A. 子宮頸癌

症状を有さない初期子宮頸癌（微小浸潤癌など）は検診として行われた子宮頸部の細胞診が発見の端緒になることが多い。無症状の初期癌においても、有症状の浸潤癌においても、確定診断には腔拡大鏡を用いたねらい組織診（子宮頸部の生検）が必要である。初期癌が疑われる場合には、検査としての子宮頸部円錐切除術が行われることが多いが、この手術が治療として成り立つ場合もある。浸潤癌の場合には、腫瘍の進展の程度や転移部位の検索のために、胸部 X 線、尿路造影、CT スキャンや MRI、PET を行う。手術の可否を決定するための末梢血、生化学検査などや治療後の経過観察に有用な腫瘍マーカー（SCC、CEA、CYFRA、CA125、CA19-9）も検査する（図 1）。

### B. 子宮体癌

症状のない子宮体癌は、検診で行われた子宮内膜細胞診異常で発見されることもある。子宮内膜細胞診の陽性率は子宮頸部の細胞診より低く、疑わしい場合には子宮内膜の組織診を行う。子宮内膜増殖症との鑑別が難しい場合などは、麻酔下に子宮内膜全面搔爬が、検査として行われる場合もある。子宮頸癌と同様に腫瘍の進展の

程度や転移部位の検索のために、胸部X線、尿路造影、CTスキャンやMRI、PETを行う。手術の可否を決定するための末梢血、生化学検査などや治療後の経過観察に有用な腫瘍マーカー（CA125、CA19-9、CEA）も検査する（図2）。

## 外来治療か入院治療かの判断

子宮癌の治療は通常、入院治療が必要である。しかし、術後追加療法としての化学療法は外来通院で行われることが多くなった。子宮頸癌における放射線療法は患者の状況に応じ、外来通院による治療も可能である。

## 治療後の経過観察に必要な標準的検査

子宮癌の治療後の経過観察は、癌の再発の有無をチェックすることが基本であるので、最低3カ月に1回は診察が必要になる。進行期によって再発率も異なるので、再発リスクの高い症例ではより頻度の高い経過観察が必要になる。治療開始後10年を無再発で経過したも

のに関しては、1年に1回程度のフォローにする場合が多い。子宮を摘出した場合には腔断端の観察とともに断端の細胞診を採取し、悪性細胞の出現がないかをチェックする。また双合診や経膈超音波検査で小骨盤内に再発腫瘍を疑わせる腫瘍がないかを観察することも重要である。腹部の再発巣の有無に関しては1年に1～2回CT検査または腹部超音波検査によりチェックする。また肺転移の有無を調べるために胸部単純X線撮影、あるいは胸部CTを1年に1回程度行う。治療前に異常値を示した腫瘍マーカーもフォローには必要である。子宮頸癌においては組織型が扁平上皮癌の場合は、SCC、CEA、CYFRAなどが用いられることが多い。子宮頸部腺癌の場合は特異的なマーカーはないが、CA125、CA19-9、CEAなどを測定する。子宮体癌の場合もCA125、CA19-9、CEAなどを経過観察に用いる場合が多い。卵巣癌におけるCA125のように再発予知に対する明確な基準はないが、3回以上の測定で、連続的な上昇を認める場合や著しい上昇を示す場合には、再発を疑って精査すべきである。

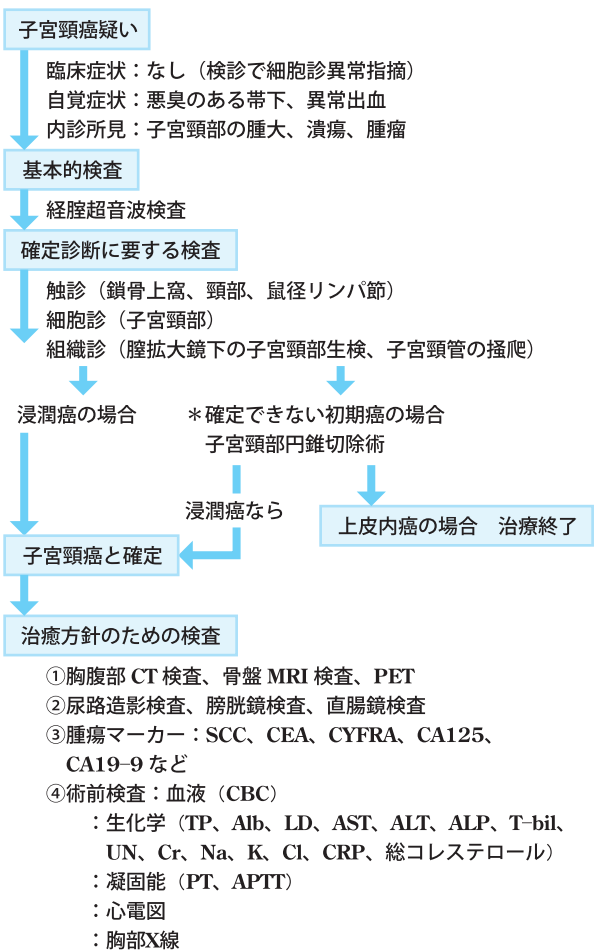


図1 子宮頸癌が疑われた場合の検査のフローチャート

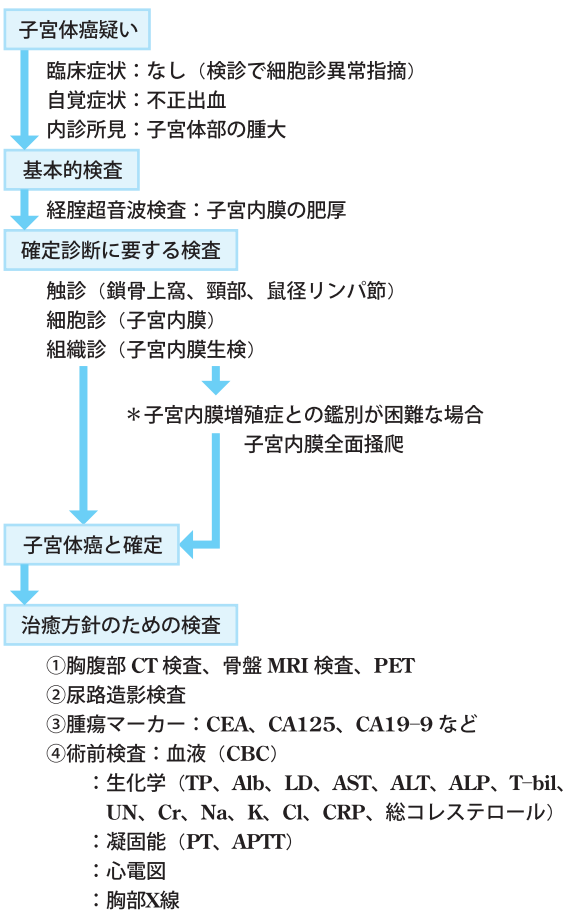


図2 子宮体癌が疑われた場合の検査のフローチャート



## 治療による副作用チェックのための検査

後腹膜リンパ節郭清に伴うリンパ嚢胞の有無は超音波検査で確認しておく、まれに起こるリンパ嚢胞炎の管理に有用である。下肢のリンパ浮腫は触診により診断がつくことが多いが、深部静脈血栓症を見逃さないよう注意を払うべきである。悪化を防ぐためには弾性ストッキングの着用が有効である。また手術後の腸閉塞が疑われる場合には腹部単純X線検査により診断し、絶食補液により保存的治療を試みる。放射線照射に伴う副作用では、ときに白血球の減少や血小板の減少を認めることがあり、週1回程度の血算は必要である。子宮頸癌の放射線療法においては、最近シスプラチンを中心とした抗癌剤を併用することが多く、この場合は腎機能障害の有無をチェックするため、血清クレアチニンやクレアチニン・クリアランスの測定が重要となる。また、抗癌剤投与による化学療法を行う場合には、骨髄抑制が問題になることが多く、投与後10日から20日の間は好中球減少性発熱などの合併症に注意が必要である。血液検査を積極的に行うことによって重症化を防げることもある。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

不正出血や異常帯下の訴えがあれば、特に子宮頸癌検診を2年以内に受けていない場合には、積極的に早期の

専門医受診を勧めるべきである。閉経後の不正出血が繰り返し起こる場合には、早期の専門医受診を勧めるべきである。

また、治療中に他領域の専門医の受診を考慮すべきこともある。初回治療は目標が根治であることが多く、時に患者に強い身体的、あるいは精神的な負担を強いる場合がある。その過程での適応障害は日常臨床でも遭遇する場合は少なくない。精神科医師やリエゾンチームへのコンサルトは、円滑な初回治療の遂行に、大きな助けとなる場合もあり、積極的な考慮が望ましい。また、緩和治療においては、緩和ケア医やチームへのコンサルトが、医療の質の向上につながる場合が多い。また、多職種によるカンファランスが実施可能であれば、積極的にコンサルテーションを行う。

## 参考文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編．子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版．金原出版．
- 2) 日本婦人科腫瘍学会編．子宮体がん治療ガイドライン 2013年版．金原出版．

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 白 血 病

**要 旨** 白血病は、血液細胞の単クローン性腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中、骨髓等において腫瘍細胞がびまん性に増殖する疾患の総称である。白血病は、急性と慢性に二大分類され、更に、骨髓性と広義のリンパ性に分類される。リンパ性白血病は、急性、慢性に限らず B 細胞由来と T あるいは NK 細胞由来の白血病に分類される。

臨床的には、血球算定 (CBC) の異常の原因が、白血病などの骨髓原発性か、あるいは反応性のものかを、臨床像や各種検査所見を通して鑑別し、この時点で血液専門医へ紹介することが重要である。白血病の確定的な病型診断は、今日では染色体・遺伝子変異所見を包括した WHO 分類に基づく。病型に応じた予後を予測し治療方針を策定するために、専門的な病型診断は必須である。

**キーワード** 急性白血病、慢性白血病、WHO 分類、形態診断、遺伝子異常

## はじめに

白血病は、造血系細胞のクローン性自律性増殖を特徴とする腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中や骨髓等において、びまん性に増殖する疾患の総称である。

白血病を急性と慢性に大別するが、これは単に臨床経過の緩急のみを意味するというより、むしろ細胞生物学的特性によって分類されたものである。すなわち、前者は造血幹／前駆細胞レベルで腫瘍化し、分化能が停止して幼若ないわゆる芽球が増殖するものであり、後者は、分化・成熟能を保持しつつ自律性に増殖するものである。また、白血病は腫瘍化した細胞の分化の方向性やレベル等によって多様な系統や病型に分類される。

これらの病型は、それぞれの病態や治療方針と深い関連性を持つ。今日では、これら病型診断のために造血器腫瘍全体を包括した WHO 分類第 3 版が 2001 年に発表され、改訂を重ねた後に現在では 2016 年の改訂第 4 版が用いられている。

WHO 分類は、臨床像、形態、免疫学的形質、細胞遺伝学的所見等に加え、近年その研究成果が急速に蓄積されている遺伝子解析所見を統合し、疾患の本質に迫るという理念を基盤としている<sup>1)</sup>。

## 白血病を疑うべき臨床症状

白血病の臨床症状はその病型・病態によって異なる (図 1)。

急性白血病では、骨髓不全に伴う症状が主体であり、これが受診の契機となる事が多い。正常白血球減少に伴う感染症徴候の臨床像は、発熱や感染巣に関連した多様な症候を呈するが、時に感染巣が明確でない場合もある。また、腫瘍熱や貧血に由来する発熱も生じうる。

出血傾向は、血小板減少によるものに加え、白血病細胞増殖や重症感染症合併に伴う DIC と重複する場合もある。また時に、肝脾腫やリンパ節腫大、皮膚、歯肉や中枢神経への浸潤による徴候を呈する。これらの症候が、週から月単位で比較的急速に出現、増悪する経過をとる。

慢性白血病では、増殖性病態を反映した臓器腫大や消耗性症状・所見が特徴的である。しかし、しばしば自覚症状を欠き、健康診断や他の疾患の診療時に血液検査等で異常を指摘されて診断に至る事も多い。病期が進行すると、易感染性や造血障害特に貧血を呈する事もある。

## 確定診断に要する検査

一般診療の初診スクリーニングの段階で、上記の様な病歴や臨床徴候をとらえ、更に白血球分画を含む検査検査等の汎用検査を実施する (基本 (一次) 検査: 図 2、3、4)。この過程では、血算所見の異常を呈する様々な病態、反応性血液異常や他の骨髓原発造血異常ならびにリンパ増殖性疾患等との鑑別を要する。

末梢血への幼若細胞や芽球の出現は、急性白血病診断の端緒となる。ここでは、反応性の白血球増加や幼若細胞が出現する他の造血器疾患を鑑別する必要がある。この時、自動血球分析機だけでなく、顕微鏡下目視観察を行うことが肝要である。また、急性白血病症例の約 20% では、白血球増多ではなく汎血球減少のかたちで発症することから、確定のために血液専門医による二次検査としての骨髓検査を行う (図 3、図 5)。急性白血病の骨髓標本では一般に芽球の増加に伴い過形成であるが、WHO 分類ではその有核細胞に対する比率が 20% 以上を急性白血病と定義している。また、分化過

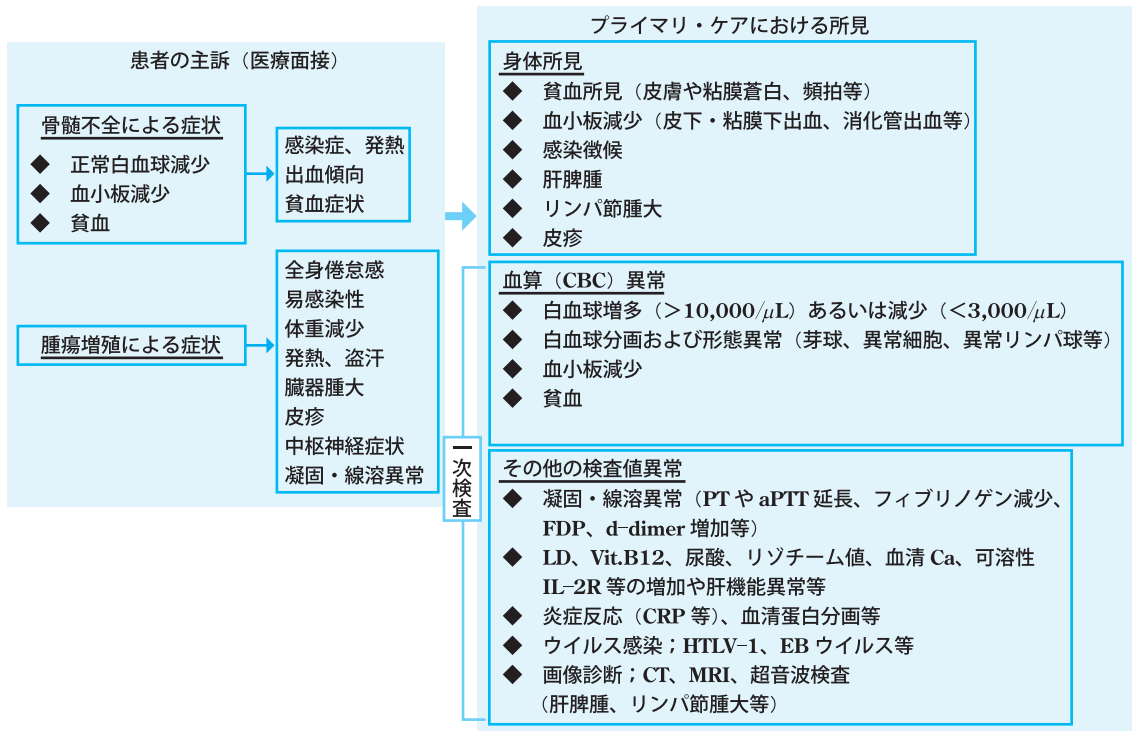


図1 白血病が疑われる臨床症候

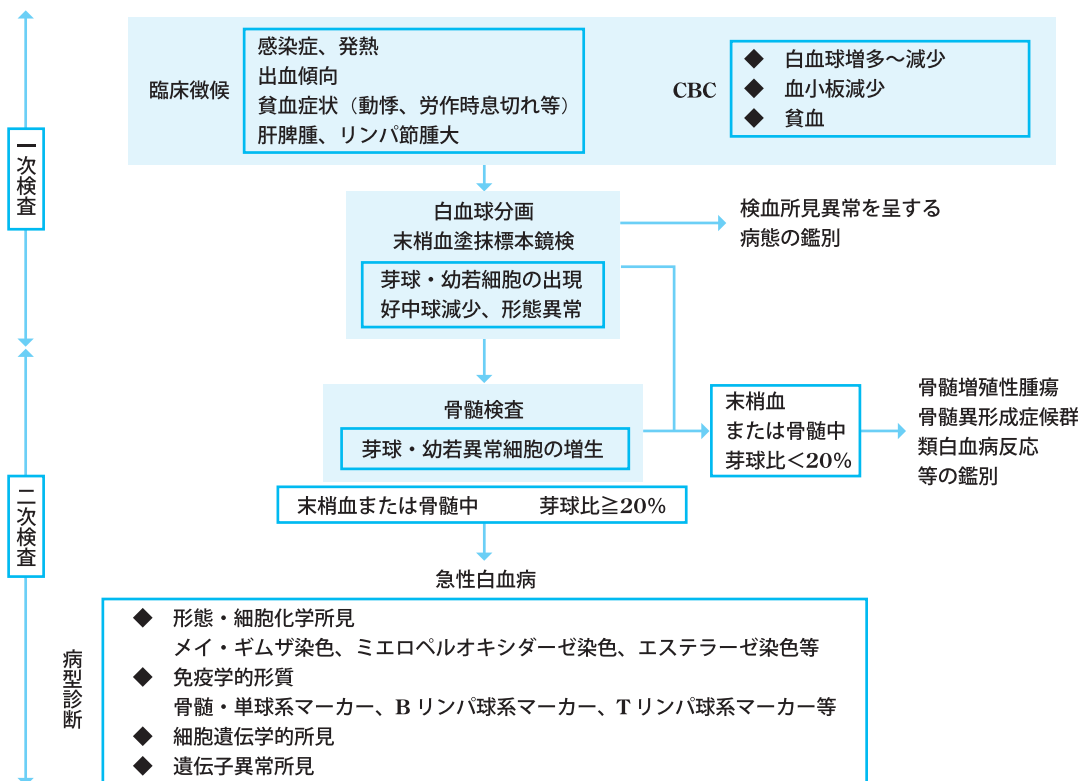


図2 急性白血病の確定診断のための検査フローチャート

程の血球の形態異常 (dysplastic change) の観察も必要であり、この形態異常や芽球比率を勘案して骨髄異形成症候群 (MDS)、白血性悪性リンパ腫、神経芽腫、がんの骨髄転移、類白血病反応等との鑑別を行う。

以後、血液専門医によって、WHO 分類に沿った病型

確定診断がなされ、治療方針の策定・実践へと進む(特異(二次)検査:図2、3、4、表1)。実際の診断プロセスでは、形態所見、細胞化学所見およびフローサイトメトリーを用いた免疫学的形質所見はサンプル採取後比較的早期に結果を得ることが可能であり、この段階で急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia: AML) や急性

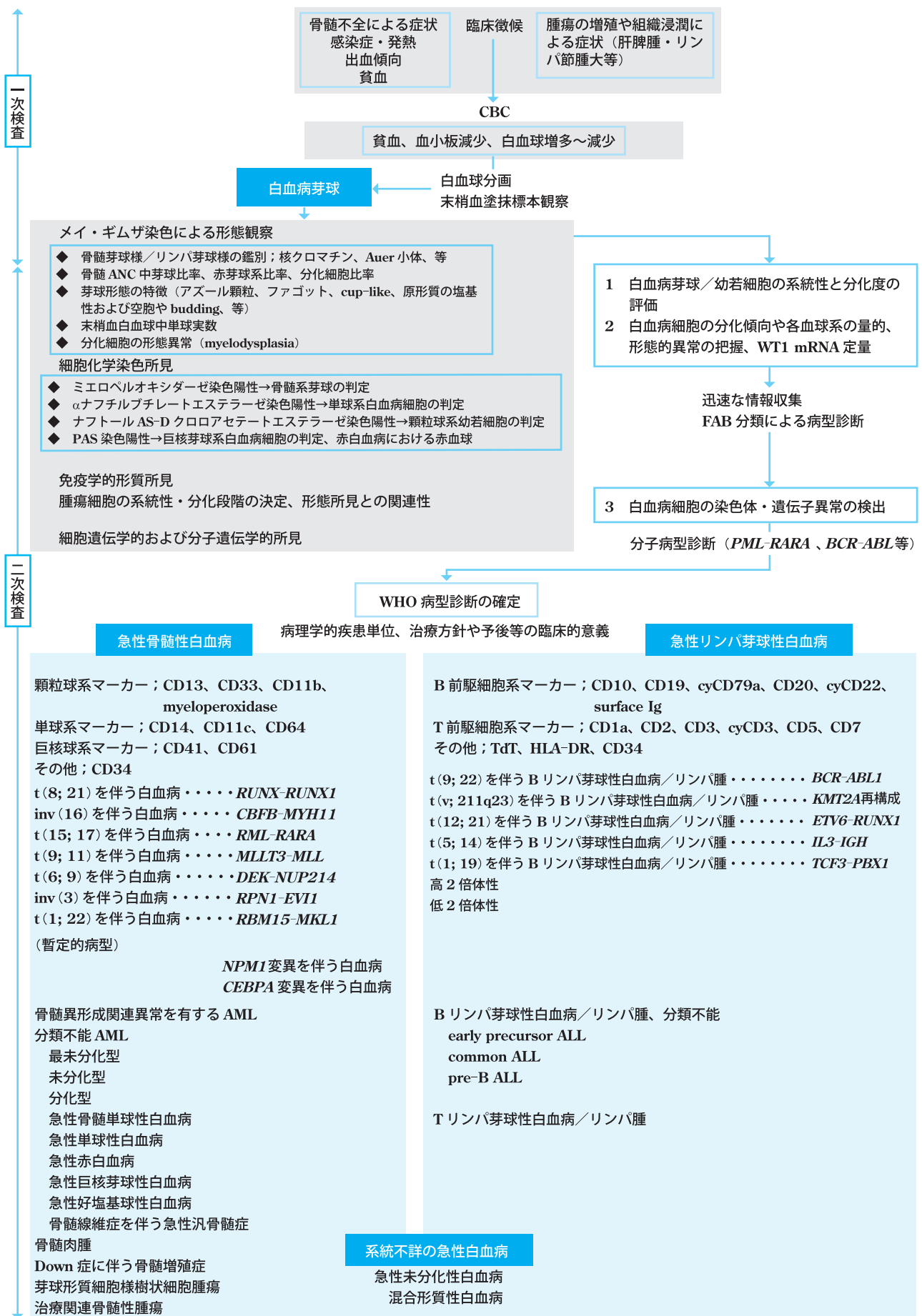


図 3 急性白血病の病型診断プロセス



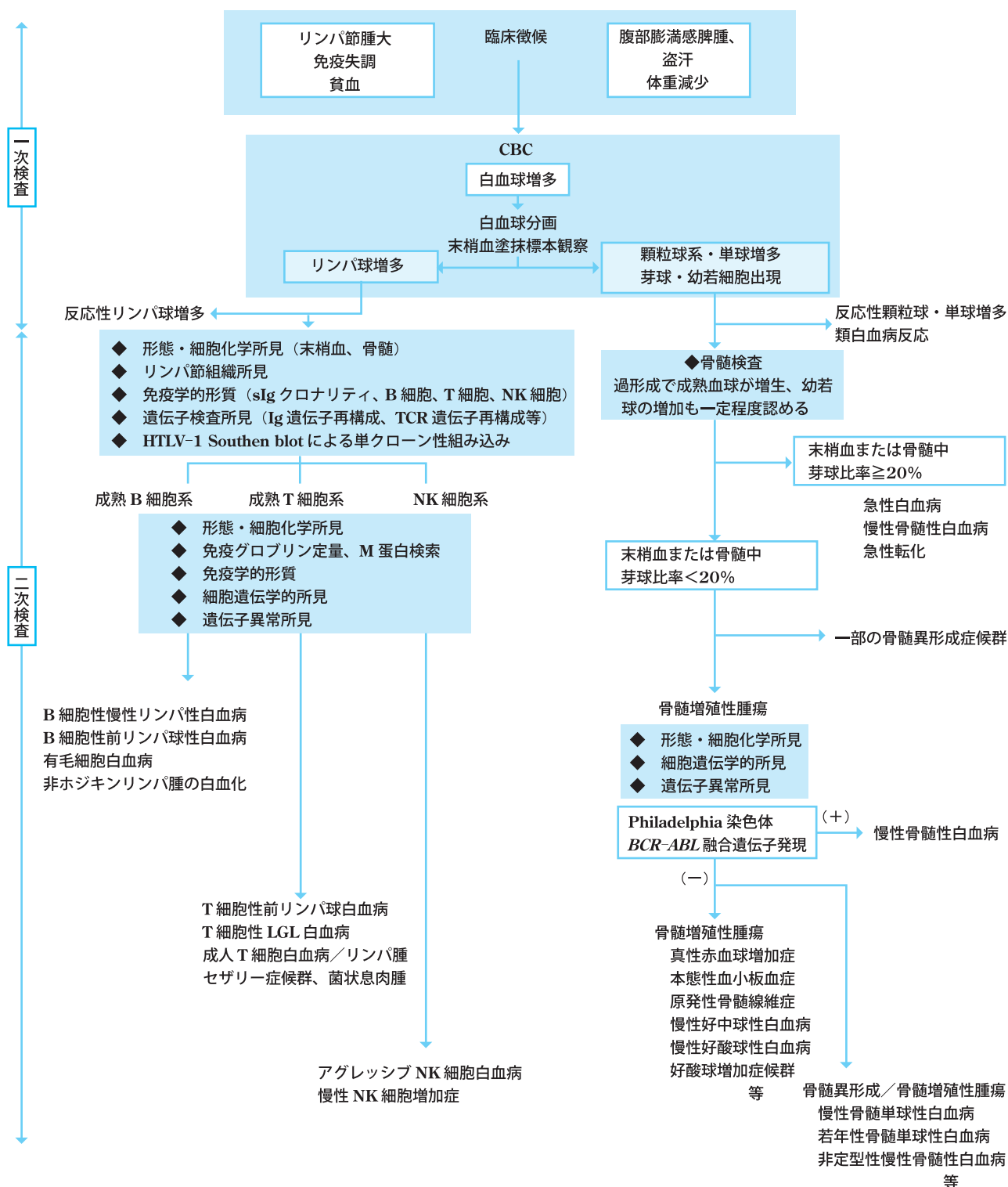


図 4 慢性白血病の確定診断のための検査フローチャート

リンパ性白血病 (Acute lymphoid leukemia: ALL)、あるいは従来の French-American-British (FAB) 分類を用いた診断を行い、治療方針を決定する (図 6)。一部の病型、例えば急性前骨髄球性白血病であれば、その特徴的な形態所見のみで診断が可能で、この時点で本病型に特異的な分化誘導療法の実施に繋げられる場合もある。染色体検査や遺伝子検査の多くは結果判明まで期間を要す

るので、最終的な WHO 病型は、これらすべての結果を統合することにより確定する。遺伝子検査による白血病細胞の分子異常を検出することで、分子標的療法の選択や造血幹細胞移植の実施等の治療方針の決定に役立てることが出来る (表 2)。

増加している白血球が成熟した血球主体であれば、慢性白血病の鑑別を念頭に置いて、これが顆粒球・単

|     |          |
|-----|----------|
| 目次  | 巻頭       |
| 検査値 | アプローチ    |
| 症候  | 一般       |
| 症候  | 循環器      |
| 症候  | 呼吸器      |
| 症候  | 消化器      |
| 症候  | 血液       |
| 症候  | 腎臓・尿路    |
| 症候  | 疼痛       |
| 疾患  | 神経       |
| 疾患  | 呼吸器      |
| 疾患  | 循環器      |
| 疾患  | 消化器      |
| 疾患  | 腎臓・尿路    |
| 疾患  | 内分泌      |
| 疾患  | 代謝・栄養    |
| 疾患  | 乳腺・女性生殖器 |
| 疾患  | 血液・造血器   |
| 疾患  | 免疫・結合組織  |
| 付録  |          |

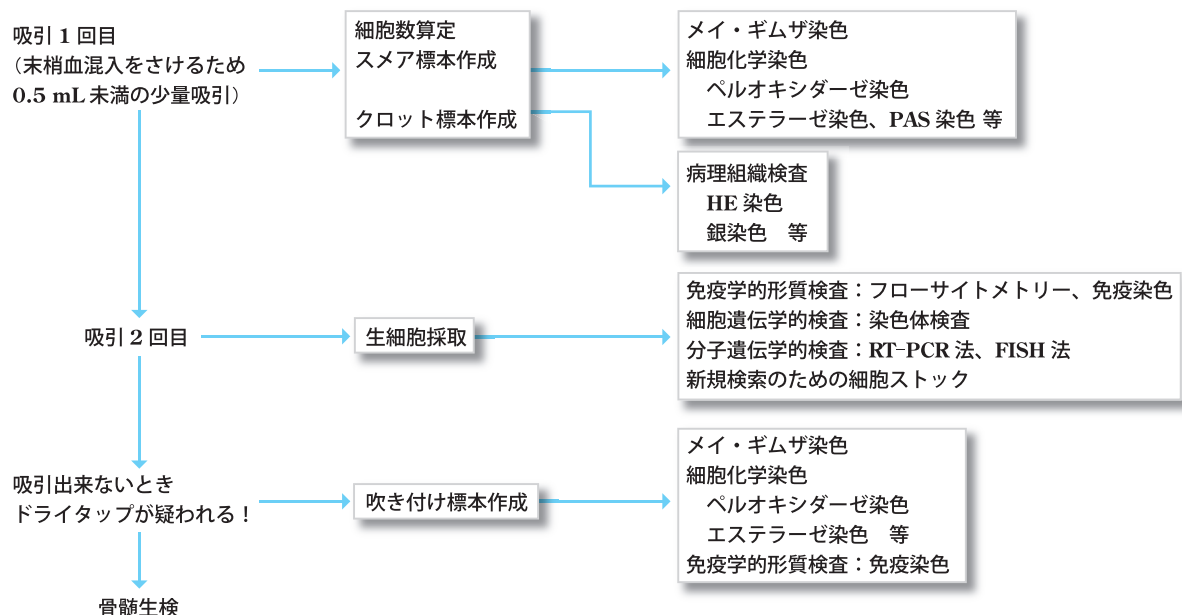


図 5 白血病診断における骨髄穿刺検査の実際

表 1 急性リンパ性白血病の免疫学的形質

| B 細胞系                   | HLA-DR | CyCD79a | CD19 | CD10  | CD20  | Cyμ | SmIg  | TdT   |     |
|-------------------------|--------|---------|------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|
| early precursor-B ALL   | +      | +       | +    | —     | —     | —   | —     | +     |     |
| common ALL              | +      | +       | +    | +     | — / + | —   | —     | +     |     |
| pre-B ALL               | +      | +       | +    | +     | +     | +   | —     | +     |     |
| T 細胞系                   | CD2    | CD7     | CD1a | CyCD3 | SmCD3 | CD5 | CD4   | CD8   | TdT |
| immature T ALL          |        |         |      |       |       |     |       |       |     |
| prothymocytic           | +      | +       | —    | +     | —     | —   | —     | —     | +   |
| immature thymocyte      | +      | +       | —    | +     | —     | +   | —     | —     | +   |
| common thymocytic T ALL |        |         |      |       |       |     |       |       |     |
| SmCD3—                  | +      | +       | +    | +     | —     | +   | +     | +     | +   |
| SmCD3+                  | +      | +       | +    | +     | +     | +   | +     | +     | +   |
| mature T ALL            | +      | +       | —    | +     | +     | +   | — / + | — / + | +   |

表 2 白血病の分子異常と分子標的療法

| 急性白血病   | 分子異常                        | 分子標的薬  |
|---|-----------------------------|--|
| t(15;17)(q22;q21)を伴う AML<br>t(9;22)(q34;q11.2)を伴う B-ALL/LBL<br>AML(CD33 陽性) | PML-RARA<br>BCR-ABL<br>CD33 | all-trans retinoic acid、三酸化ヒ素、Am80<br>イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ<br>ムツズマブ・オゾガマイシン |
| 慢性白血病   | 分子異常                        | 分子標的薬  |
| CML<br>CLL<br>ATL   | BCR-ABL<br>CD20<br>CCR4     | イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ<br>リツキシマブ<br>モガムリズマブ                                   |

表 3 CML の各病期の臨床病理学的特徴

|         | 慢性期 (chronic phase)                          | 移行期 (accelerated phase)  | 急性転化期 (blastic phase)  |
|---------|--|--|--|
| 血液・形態所見 | 顆粒球増多<br>幼若顆粒球の出現<br><br>好塩基球や好酸球増加<br>血小板増多 | 治療抵抗性の白血球増多 ( $\geq 10,000/\mu\text{L}$ )<br>治療抵抗性の血小板増多 ( $\geq 1,000,000/\mu\text{L}$ )<br>あるいは治療に関連しない著明な血小板増多<br>( $\geq 10,000,000/\mu\text{L}$ )<br><br>治療と関連のない血小板減少<br>末梢血好塩基球・好酸球 $\geq 20\%$<br>偽ベルゲル核異常好中球出現<br>治療と関連のない貧血の進行 |  |
| 芽球比率    | 芽球 $< 2\%$                                   | 末梢血／骨髄 ANC 中の芽球 10~19%   | 末梢血／骨髄 ANC 中の芽球 $\geq 20\%$<br>芽球増殖を認める髓外病変<br>骨髄生検組織における芽球集簇像 |
| その他の所見  |  | 治療抵抗性の脾腫増大<br>付加的染色体異常の出現  |  |

球系かリンパ球系かを鑑別することがポイントとなる<sup>2)</sup>  
(図4)。この場合も反応性増加を鑑別する必要がある。

慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia: CML) 慢性期は、CBC での白血球増加、好塩基球や好酸球を含む顆粒球の増加、顆粒球系幼若細胞の出現、血小板増加、骨髄検査における顆粒球系過形成骨髄等が特徴的である。骨髄増殖性腫瘍や骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍と

いった疾患との鑑別も重要である。移行期や急性転化を表に示すポイントに注目して診断することも求められる<sup>3)</sup>  
(表3)。確定診断は、血液専門医によって実施される染色体検査や遺伝子検査による。

慢性リンパ性白血病 (CLL) は、検血所見の白血球増多が、形態学的には成熟リンパ球様であるが故に多くの場合白血球分画リンパ球増多として判定されること

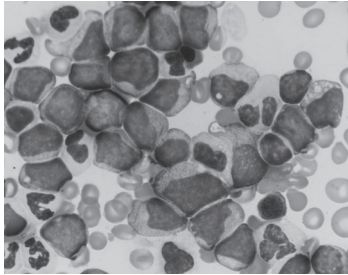


図 6a AML

Auer 小体陽性芽球。一部の細胞に分化傾向が認められる

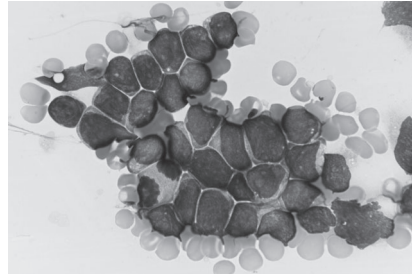


図 6b ALL

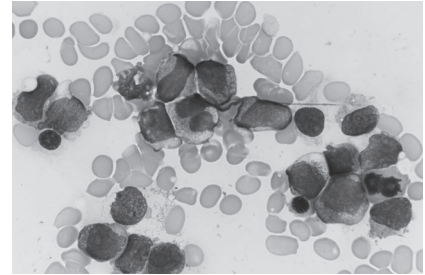


図 6c t(15;17) を伴う AML (APL)

微細なアズール顆粒の豊富な白血病細胞。Auer 小体の束状構造である faggot を認める

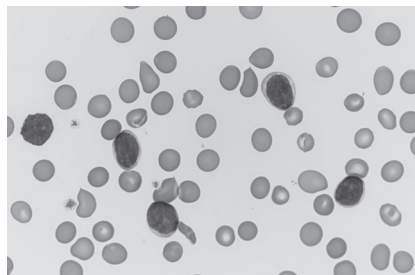


図 6d CLL

成熟小型リンパ球様白血病細胞

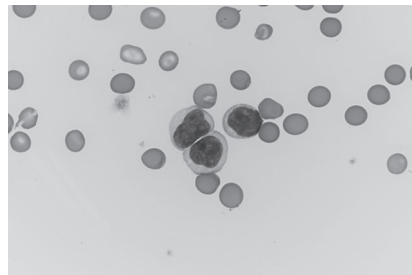


図 6e PLL

明瞭な核小体を伴う異常リンパ球

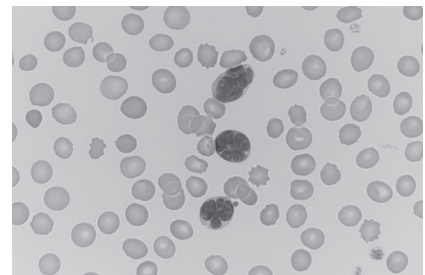


図 6f ATL

花びら様の切れ込みを有する核が特徴の異常リンパ球

Chronic lymphocyte leukemia : CLL  
Hairy cell leukemia : HCL  
Mantel cell lymphoma : MCL  
Follicular lymphoma : FL  
Burkitt lymphoma : BL  
Plasma cell leukemia : PCL  
Diffuse large B cell lymphoma : DLBCL

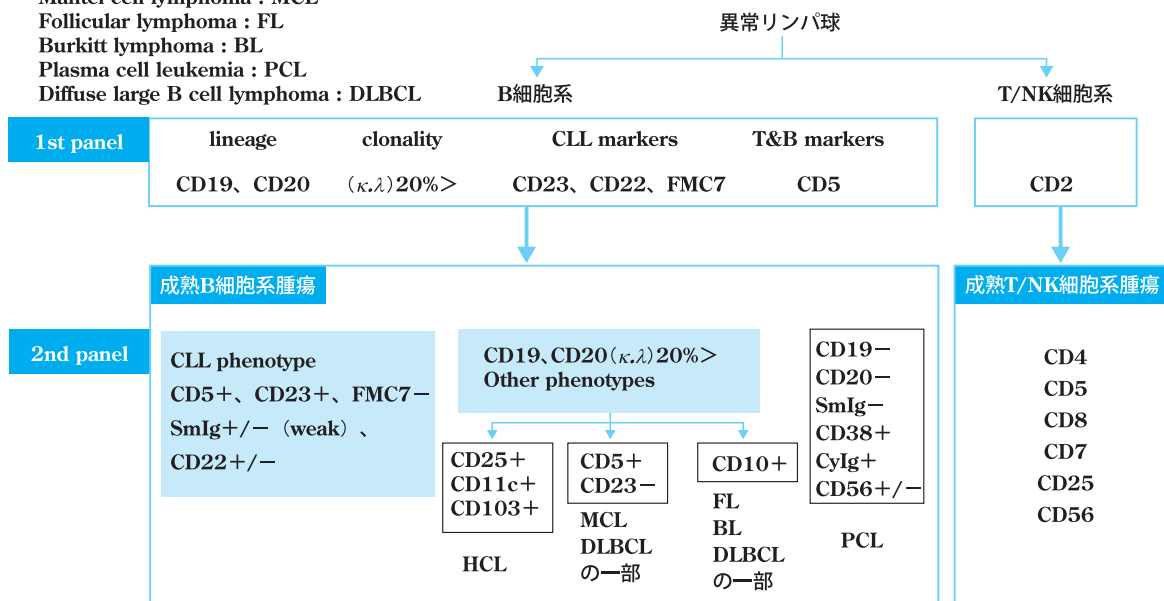


図 7 慢性リンパ性白血病の免疫学的形質

が診断の発端となる(図 4、図 6、図 7)。反応性の要因無く CBC の白血球分画でリンパ球実数が  $5,000/\mu\text{L}$  を継続的に越える場合が多い、一部の症例では骨髓浸潤による造血障害で  $5,000/\mu\text{L}$  に満たないこともある。この狭義の CLL の他、前リンパ球性白血病 (Prolymphocytic Leukemia: PLL)、毛様細胞白血病 (Hairy cell leukemia: HCL)、白血化したリンパ腫(特に、leukemic follicular & mantle cell lymphoma)等、末梢血液に小型成熟リンパ球様細胞が増生する病型が記載されており、特徴的な形態所見と免疫学的形質検査、遺伝子検査等を併用して、血液専門医の元で確定診断するのが实际的である<sup>1)2)</sup>。また、末梢血における異常リンパ球の出現が悪性リンパ腫の白血化(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、マン Tol 細胞リンパ腫、ろ胞性リンパ腫等)として認められ、リンパ節生検組織診断や各種画像診断を要する場合があ

る。成人 T 細胞白血病／リンパ腫では、特徴的な核の花弁状切れ込みを形態的特徴とする異常リンパ球の増生を認める。

## 入院治療の判断

急性白血病の場合、骨髓不全症状が急激且つ重篤な合併症を惹き起こしうる事、初期治療が強力な化学療法を要する事等から、原則として可及的早期の入院治療を要する。

CML 慢性期の治療は、チロシンキナーゼ阻害剤による分子標的療法が第一選択となる。本治療は皮膚症状や体液貯留などに重篤な有害事象を伴う事があるため、当初は入院治療を要する場合も多い。CLL およびその類縁疾患では、病型や病期によっては直ちに治療を開

表 4-1 CLL 病期分類

| ◆ Rai 病期分類  |
|---|
| <b>0 期</b><br>リンパ球絶対数の増加(末梢血 $> 15,000/\mu\text{L}$ 、骨髓中リンパ球 $\geq 40\%$ )。<br>リンパ節腫脹、肝脾腫、貧血、または血小板減少はみられない。  |
| <b>I 期</b><br>リンパ節腫脹を伴うリンパ球絶対数の増加。肝脾腫、貧血および血小板減少はみられない。   |
| <b>II 期</b><br>肝腫または脾腫のいずれかを伴うリンパ球絶対数の増加を特徴とする。リンパ節腫脹の有無を問わない。  |
| <b>III 期</b><br>貧血 (Hb $< 10 \text{ g/dL}$ または Hct $< 33\%$ ) を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫または脾腫の有無を問わない。   |
| <b>IV 期</b><br>血小板減少 ( $< 100,000/\mu\text{L}$ ) を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫、脾腫または貧血の有無を問わない。   |
| ◆ Binet 分類  |
| <b>臨床病期 A 期</b><br>末梢血リンパ球数 $\geq 4,000/\mu\text{L}$ および骨髓中リンパ球 $\geq 40\%$ 。<br>貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 2カ所以下。  |
| <b>臨床病期 B 期</b><br>末梢血リンパ球数 $\geq 4,000/\mu\text{L}$ および骨髓中リンパ球 $\geq 40\%$ 。<br>貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 3カ所以上。  |
| <b>臨床病期 C 期</b><br>末梢血リンパ球数 $\geq 4,000/\mu\text{L}$ および骨髓中リンパ球 $\geq 40\%$ 。<br>リンパ節腫大領域の数に関係なく貧血 (Hb $< 10 \text{ g/dL}$ ) および／または血小板減少 ( $< 100,000/\mu\text{L}$ ) を特徴とする。 |

表 4-2 CLL のリスク評価と臨床検査

|                         | 低リスク                       | 高リスク                         |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 臨床病期                    |                            |                              |
| Binet 分類                | A                          | B、C                          |
| Rai 分類                  | 0                          | I、II、III、IV                  |
| 骨髓浸潤                    |                            |                              |
| 生検組織<br>穿刺吸引            | 非びまん性パターン<br>リンパ球 $< 80\%$ | びまん性パターン<br>リンパ球 $\geq 80\%$ |
| 白血球数 ( $/\mu\text{L}$ ) | $< 50,000$                 | $\geq 50,000$                |
| 末梢血前リンパ球比率 (%)          | $< 10\%$                   | $\geq 10\%$                  |
| リンパ球倍加時間                | 12ヵ月以上                     | 12ヵ月未満                       |
| LD                      | 正常                         | 上昇                           |
| $\beta 2$ ミクログロブリン      | 正常                         | 上昇                           |
| 可溶性 CD23 抗原             | 正常                         | 上昇                           |
| 染色体異常                   | 正常、del(13q) isolated       | del(11q)、del(17p)            |
| CD38 発現                 | $< 30\%$                   | $\geq 30\%$                  |
| IgVH 遺伝子変異              | あり                         | なし                           |
| ZAP-70 発現               | なし                         | あり                           |



表 5 急性骨髄性白血病の予後リスク要因となる染色体および遺伝子異常

|       | 染色体核型   | 遺伝子異常  |
|-------|---|--|
| 予後良好群 | inv16, t(16;16), t(8;21)<br>t(15;17)                                    | <i>NPM1</i> 、 <i>CEBPA</i> 変異 (正常核型で <i>FLT3</i> -ITD を伴わない) |
| 予後中間群 | 正常核型<br>+8<br>t(9;11)<br>良好群、不良群に属さない異常                                 | t(8;21), inv(16), t(16;16) における <i>c-kit</i> 変異              |
| 予後不良群 | 複雑な核型<br>- 5, - 7, 5q -, 7q -, 11q23, inv3<br>t(3;3), t(6;9)<br>t(9;22) | 正常核型における <i>FLT3</i> -ITD 変異                                 |

始せず経過観察となる場合もあり、入院時期については全身状態や合併症発症等を勘案し総合的に判断する(表 4-1、4-2)。

### 治療方針決定のために必要な検査

白血病の治療方針は、その病型によって大きく異なる。血液専門医が、詳細な病型診断や病期診断によって予後予測に資するリスク評価を行い、さらに臓器機能や合併症等全身状態を評価したうえで、治療適応やその内容を策定する。そのため、関連する各種臨床検査、画像検査を実施しなければならない。また、造血幹細胞移植や近年大きな進歩を遂げている分子標的療法の適応についても、病型特異的な分子異常を検出することが重要である(表 2、表 5)。

### フォローアップおよび退院後に必要な検査

白血病の場合、治療期間中や外来経過観察のフォローアップも、血液専門医によってなされることが専らである。

CBC および白血球分画観察による血液所見のフォローは勿論、再発の兆候や病勢の変化を早期に検出するための検査を適宜実施する。近年では病型特異的な遺伝子異常や白血病細胞特異的な免疫学的形質をターゲットとして、PCR 法およびフローサイトメトリー等を用いて、微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) を高感度に検出している。

AML や MDS においては、白血病細胞のモニタリングに、Wilms 腫瘍の原因遺伝子として単離された WT1 遺伝子 mRNA 発現の定量 PCR が有用である。

また、CML では、*BCR-ABL* を定量 RT-PCR 法によってモニターすることが、チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を評価し長期予後を予測する上で重要である。

### 治療による副作用チェックのための検査

治療実施期間の副作用チェックを含めたフォローアップも多くが血液専門医によってなされる。

特に、化学療法後や造血幹細胞移植前後の骨髄抑制期には、感染症合併や臓器障害、薬剤による有害事象、急性移植片対宿主病等の複合的な問題が発生する。これらはしばしば致命的となり得るため、早期から対応出来るように、それぞれの病態に応じた臨床検査や画像検査を、項目によっては定期的 (免疫抑制剤の血中トラフ濃度や監視培養検査等) あるいは予知的 (サイトメガロウイルス C7HRP 等) に実施して、迅速に情報を収集することが肝要である。

造血幹細胞移植後であれば、寛解達成後も免疫抑制剤使用等が長期にわたって続行されるため、慢性移植片対宿主病や感染症等移植関連合併症の早期発見対応が不可欠である。従って、免疫抑制剤血中トラフ濃度は勿論、病態に応じた臨床検査や画像検査を要する。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

図 1 で示した症候を端緒として、白血病を含む鑑別を一次検査で挙げた検査所見を中心に進め、その段階で白血病を疑う場合に、血液専門医へのコンサルテーションを要する。この際、急性/慢性、骨髄性/リンパ性の大別を一次検査によってある程度出来る場合もある(図 2、3、4)。

### 保険診療上の注意

遺伝子検査の一部には、保険診療として現時点では未収載のものがある。また、免疫学的形質検査や染色体検査、遺伝子検査は、病型診断や治療反応評価、経過フォロー上不可欠であることは論を待たないが、保険収載されているものであっても適切な頻度で実施され

る事が望ましい。

### 参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, et al. editors. World Health Organization. 2016.
- 2) Clinical Hematology Theory and Procedures 4th eds. Turgeon ML, et al. editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

# 悪性リンパ腫

**要 旨** 悪性リンパ腫は病型（組織分類）も多く、“多様な”稀少腫瘍の集まりであり、病型により治療戦略が異なる。そのため大切なことは正確な病理診断であり、さらに病期、患者の状態を把握した上に、層別化を行い、これらを総合して治療戦略をたて、標準治療があれば実施する。治療後の経過観察も、病型の特徴をよく理解して実施すべきである。また病型診断をつけるための努力を惜しんではいけない。血液病理専門医へのコンサルト、フローサイトメトリ (FCM)、染色体検査、遺伝子診断などできることはすべて実施すべきである。治療方針としてインドレントリンパ腫は化学療法だけで治癒は困難であるため病気のコントロールを目指すことが多く、アグレッシブリンパ腫の多くは治癒をめざす。急速に進行し予後不良な一部のリンパ腫は可能であれば造血幹細胞移植を考慮する。

**キーワード** WHO 分類、アグレッシブリンパ腫、インドレントリンパ腫、サザンブロット法

## 病型分類の理解のために

悪性リンパ腫はリンパ球系腫瘍の総称であり、白血病も含むためその病型（組織分類）は多く、表 1 に主要なものを中心に示す。さらに約 40%が節外（リンパ節以外）に発生するために症状は多彩である。リンパ腫は B

細胞性、T または NK (T/NK) 細胞性とホジキンリンパ腫に分けられる。B 細胞、T/NK 細胞は分化度の違いとして前駆細胞型と成熟細胞型に分けられるが、多くは成熟細胞型である。成熟細胞型は臨床像により白血病、節外性（リンパ節以外のもの）、節性（リンパ節中心のもの）に分けられる。さらに進行のスピードにより低悪性

表 1 病型分類 (WHO 分類 2017 年版) リンパ球系・組織球系腫瘍

|  |
|--|
| 前駆リンパ系腫瘍 (Precursor lymphoid neoplasms)  |
| 前駆 B 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫 (B lymphoblastic leukemia/lymphoma)  |
| 前駆 T 細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫 (T lymphoblastic leukemia/lymphoma)  |
| 成熟 B 細胞腫瘍 (Mature B-cell neoplasms)  |
| 慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫 (Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma)   |
| 単クローン性 B 細胞リンパ球増加症 (Monoclonal B-cell lymphocytosis)   |
| B 細胞前リンパ球性白血病 (B-cell prolymphocytic leukaemia)  |
| 脾辺縁帯リンパ腫 (Splenic marginal zone lymphoma)  |
| 有毛細胞白血病 (Hairy cell leukaemia)   |
| 脾 B 細胞リンパ腫／白血病・分類不能型 (Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable)   |
| 脾びまん性赤脾腫小 B 細胞リンパ腫 (Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma)  |
| 有毛細胞白血病バリエント (Hairy cell leukaemia variant)  |
| リンパ形質細胞性リンパ腫 (Lymphoplasmacytic lymphoma)  |
| ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström macroglobulinemia)   |
| IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (IgM Monoclonal gammopathy of undetermined significance)                                      |
| 重鎖病 (Heavy chain diseases)   |
| μ 重鎖病 (Mu heavy chain disease)   |
| γ 重鎖病 (Gamma heavy chain disease)  |
| α 重鎖病 (Alpha heavy chain disease)  |
| 形質細胞腫瘍 (Plasma cell neoplasms)   |
| 非 IgM 型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance)                                |
| 形質細胞骨髄腫 (Plasma cell myeloma)  |
| 形質細胞骨髄腫バリエント (Plasma cell myeloma variants)  |
| くすぶり型 (無症候性) 形質細胞骨髄腫 (Smouldering (asymptomatic) plasma cell myeloma)  |
| 非分泌性骨髄腫 (Non-secretory myeloma)  |
| 形質細胞白血病 (Plasma cell leukaemia)  |
| 形質細胞腫 (Plasmacytoma)   |
| 骨弧性形質細胞腫 (Solitary plasmacytoma of bone)   |
| 骨外性形質細胞腫 (Extraosseous plasmacytoma)   |
| 単クローン性免疫グロブリン沈着病 (Monoclonal immunoglobulin deposition diseases)   |
| 原発性アミロイドーシス (Primary amyloidosis)  |
| 軽鎖および重鎖沈着病 (Light chain and heavy chain deposition diseases)   |
| 粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫) (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)) |

節性辺縁帯リンパ腫 (Nodal marginal zone lymphoma)

小児節性辺縁帯リンパ腫 (Paediatric nodal marginal zone lymphoma)

濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)

精巣濾胞性リンパ腫 (Testicular follicular lymphoma)

胚中心限局型濾胞性腫瘍症 (In situ follicular neoplasia)

十二指腸型濾胞性リンパ腫 (Duodena-type follicular lymphoma)

小児型濾胞性リンパ腫 (Paediatric-type follicular lymphoma)

IRF4 再構成を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement)

原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (Primary cutaneous follicle centre lymphoma)

マントル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma)

白血病性非節性マントル細胞リンパ腫 (Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma)

マントル帯限局型マントル細胞腫瘍症 (In situ mantle cell neoplasia)

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型 (Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS)

胚中心 B 細胞型 (Germinal centre B-cell subtype)

活性化 B 細胞型 (Activated B-cell subtype)

T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)

原発性中枢神経系びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS)

原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・下肢型 (Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type)

EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型 (EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS)

EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍 (EBV-positive mucocutaneous ulcer)

慢性炎症関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)

フィブリン関連びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma)

リンパ腫様肉芽腫症 (Lymphomatoid granulomatosis)

原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma)

ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (ALK-positive large B-cell lymphoma)

形質芽球性リンパ腫 (Plasmablastic lymphoma)

原発性体腔液リンパ腫 (Primary effusion lymphoma)

HHV8 関連リンパ増殖異常症 (HHV8-associated lymphoproliferative disorders)

多中心性キャスルマン病 (Multicentric Castleman disease)

HHV8 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・非特定型 (HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS)

HHV8 陽性胚中心向性リンパ増殖異常症 (HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder)

バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma)

11q 異常を伴うバーキット様リンパ腫 (Burkitt-like lymphoma with 11q aberration)

高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma)

MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 (High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements)

高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特定型 (High-grade B-cell lymphoma, NOS)

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型 (B-cell lymphoma, unclassified, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma)

成熟 T および NK 細胞腫瘍 (Mature T- and NK-cell neoplasms)

T 細胞前リンパ球性白血病 (T-cell prolymphocytic leukaemia)

T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病 (T-cell large granular lymphocytic leukaemia)

慢性 NK 細胞リンパ増殖異常症 (Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells)

急速進行性 NK 細胞白血病 (Aggressive NK-cell leukaemia)

小児 EBV 陽性 T 細胞および NK 細胞リンパ増殖性疾患 (EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood)

小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫 (Systemic EBV + T-cell lymphoma of childhood)

T および NK 細胞型慢性活動性 EBV 感染・全身型 (Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form)

種痘様水泡症様リンパ増殖異常症 (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)

重症蚊刺アレルギー (Severe mosquito bite allergy)

成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (Adult T-cell leukaemia/lymphoma)

節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

腸 T 細胞リンパ腫 (Intestinal T-cell lymphoma)

腸症関連 T 細胞リンパ腫 (Enteropathy-associated T-cell lymphoma)

単形性上皮向性腸 T 細胞リンパ腫 (Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma)

腸 T 細胞リンパ腫・非特定型 (Intestinal T-cell lymphoma, NOS)

胃腸管緩徐進行性 T 細胞リンパ増殖異常症 (Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract)

肝脾 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma)

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)

菌状息肉症 (Mycosis fungoides)

セザリー症候群 (Sézary syndrome)

原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 (Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders)

リンパ腫様丘疹症 (Lymphomatoid papulosis)

原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)

原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫・稀少病型 (Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes)

原発性皮膚  $\gamma\delta$  T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma)

原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)

原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma)

原発性皮膚 CD4 陽性小型／中型 T 細胞リンパ増殖異常症 (Primary cutaneous CD4 + small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)



|  |
|--|
| 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (Peripheral T-cell lymphoma, NOS)  |
| 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および他の T 濾胞ヘルパー細胞起源節性リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of T follicular helper (TFH) cell origin) |
| 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma)  |
| 濾胞 T 細胞リンパ腫 (Follicular T-cell lymphoma)   |
| T 濾胞ヘルパー細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫 (Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype)  |
| 未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陽性型 (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive)   |
| 未分化大細胞型リンパ腫・ALK 陰性型 (Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative)   |
| 乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫 (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma)   |
| ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphomas)   |
| 結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫 (Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma)   |
| 古典的ホジキンリンパ腫 (Classic Hodgkin lymphoma)   |
| 結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫 (Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma)  |
| リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫 (Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma)  |
| 混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫 (Mixed-cellularity classic Hodgkin lymphoma)  |
| リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫 (Lymphocyte depleted classic Hodgkin lymphoma)  |
| 免疫不全関連リンパ増殖異常症 (Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)   |
| 原発性免疫異常症に伴うリンパ増殖異常症 (Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders)  |
| HIV 感染に伴うリンパ腫 (Lymphomas associated with HIV infection)  |
| 移植後リンパ増殖異常症 (PTLD) (Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD))  |
| 非破壊性 PTLD (Non-destructive PTLD)   |
| 形質細胞性過形成性 PTLD (Plasmacytic hyperplasia PTLD)  |
| 伝染性単核症型 PTLD (Infectious mononucleosis PTLD)   |
| 華飾性濾胞過形成性 PTLD (Florid follicular hyperplasia)   |
| 多型性 PTLD (Polymorphic PTLD)  |
| 単形性 PTLD (B および T/NK 細胞型) (Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types))  |
| 単形性 B 細胞 PTLD (Monomorphic B-cell PTLD)  |
| 単形性 T/NK 細胞 PTLD (Monomorphic T/NK-cell PTLD)  |
| 古典的ホジキンリンパ腫 PTLD (Classic Hodgkin lymphoma PTLD)   |
| その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 (Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)   |
| 組織球性および樹状細胞腫瘍 (Histiocytic and dendritic cell neoplasms)   |
| 組織球性肉腫 (Histiocytic sarcoma)   |
| ランゲルハンス細胞由来腫瘍 (Tumours derived from Langerhans cells)  |
| ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, NOS)   |
| ランゲルハンス細胞肉腫 (Langerhans cell sarcoma)  |
| 不確定型樹状細胞腫瘍 (Indeterminate dendritic cell tumour)   |
| 指状嵌入樹状細胞肉腫 (Interdigitating dendritic cell sarcoma)  |
| 濾胞樹状細胞肉腫 (Follicular dendritic cell sarcoma)   |
| 炎症性偽腫瘍様濾胞／線維芽細胞性樹状細胞肉腫 (Inflammatory pseudotumour-like follicular/fibroblastic dendritic cell sarcoma)   |
| 線維芽細胞性細網細胞腫瘍 (Fibroblastic reticular cell tumour)  |
| 播種性若年性黄色肉芽腫 (Disseminated juvenile xanthogranuloma)  |
| エルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease)  |

表 2 代表的な B 細胞および T/NK 細胞リンパ腫

| 悪性度分類  | B 細胞リンパ腫                         | T/NK 細胞リンパ腫  |
|--|----------------------------------|--|
| 低悪性度リンパ腫<br>indolent lymphoma<br>(進行が年単位)          | 濾胞性リンパ腫<br>粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫 | 菌状息肉種<br>成人 T 細胞白血病・リンパ腫<br>(くすぶり型・慢性型)  |
| 中悪性度リンパ腫<br>aggressive lymphoma<br>(進行が月単位)        | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫<br>マントル細胞リンパ腫  | 末梢 T 細胞性 T 細胞リンパ腫・非特定<br>血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫<br>ALK 陽性未分化大細胞型 T 細胞リンパ腫<br>ALK 陰性未分化大細胞型 T 細胞リンパ腫<br>節外性 NK/T 細胞リンパ腫 |
| 高悪性度リンパ腫<br>highly aggressive lymphoma<br>(進行が週単位) | Burkitt リンパ腫<br>リンパ芽球リンパ腫        | リンパ芽球性リンパ腫<br>成人 T 細胞白血病・リンパ腫<br>(急性型・リンパ腫型)   |

(年単位の進行、インドレント indolent)、中悪性 (月単位の進行、アグレッシブ aggressive)、高悪性 (週単位の進行、ハイリーアグレッシブ highly aggressive) に分かれる。WHO 分類のテキストでは分けられていないが、頻度の多いリンパ腫を進行のスピードで恣意的に分類し

た(表 2)。ホジキンリンパ腫は古典的ホジキンリンパ腫と結節性リンパ球優勢型ホジキンリンパ腫に分けられる。2017 年に WHO 分類改訂が出版された。改訂された WHO 分類の重要な点は以下に示す。B 細胞リンパ腫に関しては、濾胞性リンパ腫やマントル細胞リンパ腫

に *in situ* のものが追記されている。

DLBCL-NOS は DNA 発現パターンから、胚中心 B 細胞 (GCB) 型と活性化 B 細胞 (ABC) 型に分けられ、ABC 型のものが標準治療であるリツキシマブ併用 CHOP 療法による治療成績が不良であることが知られているが、これをきちんと区別して掲載された。元来は DNA 発現プロファイル検索が必要であり、最近ではホルマリン固定パラフィン包埋切片から抽出した RNA を用いた 20 個の遺伝子を検査することで、GCB と ABC 型の区別できる方法 (Lymph2Cx) も開発されているが、実臨床での応用は現時点では実施されていない。代替の検査として免疫染色が実施され、GC 型と non-GC 型に区別する。その代表的な方法である Hans の方法を図 1 に示す。

もう一つ重要なものは、MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫 High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (HGBL DH / TH) である。c-Myc と BCL-2 または BCL6 の両方の染色体転座か遺伝子変異が同時にみられた場合に、double hit リンパ腫といわれ、予後が不良であることが知られていたが、今回の改訂で上記となった。

T/NK 細胞リンパ腫の大きな改訂は、濾胞ヘルパー細胞由来のリンパ腫が明記されたことである。免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫、濾胞性 T 細胞リンパ腫などが表記された。また、国内では報告がないが、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫が報告された。今後国内でも発生が報告されることが予想され、早期に切除することで予後良好であるので、このようなリンパ腫があることを知っていることが大切である。

## 疑うべき臨床症状

初発症状として最も多いのは表在リンパ節の腫脹である。無痛性のことが多く、硬さは弾性硬で固形癌の転移のように石様に硬くはない。ホジキンリンパ腫では頸

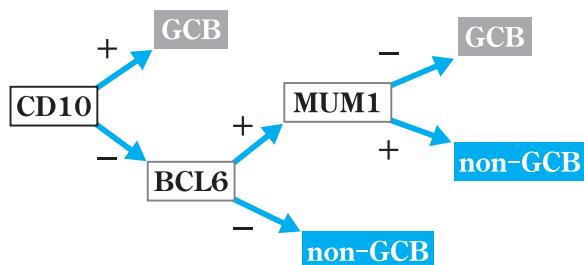


図 1 びまん性大細胞 B 細胞型リンパ腫(DLBCL)の分類  
胚中心型 (GCB) と非胚中心型 (non-GCB) に CD10、BCL6、MUM1 の抗体を用いた免疫染色で分類する (Hans の方法)。5 年生存割合は DLBCL-GCB 型では 76%、non-GCB 型では 34% である。Hans CP, et al. Blood 2004; 103: 275-82.

部リンパ節から始まり隣接するリンパ節へ進展することが多いが、非ホジキンリンパ腫では頸部、腋窩、鼠径部などあらゆる部位に非連続性にリンパ節腫脹を生じる。肝臓や脾臓の腫大、皮膚病変が見られることもある。また、発熱、寝汗、体重減少などの全身症状を伴うことがあり、これらの症状は B 症状 (臨床病期) と呼ばれ予後不良因子と考えられる。免疫力の低下を来すことがあり、様々な病原菌による感染症を合併する危険がある。また血球貪食症候群を伴うことがあるため、発熱、黄疸、出血傾向がみられることがある。成人に生じる血球貪食症候群の 50% はリンパ腫によるものであり、成人の血球貪食症候群を見た場合は、リンパ腫の存在を念頭において検査をする。他には自己免疫性溶血性貧血が免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) や慢性リンパ性白血病などに合併することが知られている。

検査異常としてはリンパ節腫脹やリンパ節外腫瘍がみられ、LDH 高値、可溶性インターロイキン -2 (IL-2) レセプター (sIL-2R) 高値 (これだけではリンパ腫とは言えない、後述) などがみられることが多い。また AITL ではアレルギーの既往や多クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症などがみられる。

## 確定診断に要する検査

リンパ腫を確定する検査は病理検査である。そのため生検が必要であり、さらに図 2 に示すような検査が必須のために、検体の提出には注意が必要である。

リンパ節生検の適応やタイミングとしてはリンパ腫が疑われ、これ以上治療開始を遅らせるのは好ましくないと考えられる場合は実施すべきで、特に増大スピードが速く、中・高悪性度リンパ腫が疑われる場合は画像検査に時間をかけず速やかに行う。リンパ節吸引細胞診は、菊池病などの反応性病変を疑う場合や固形がんの転移が示唆される場合には有用であるが、リンパ腫を強く疑う場合は診断に必要な細胞や組織の量が採取不能

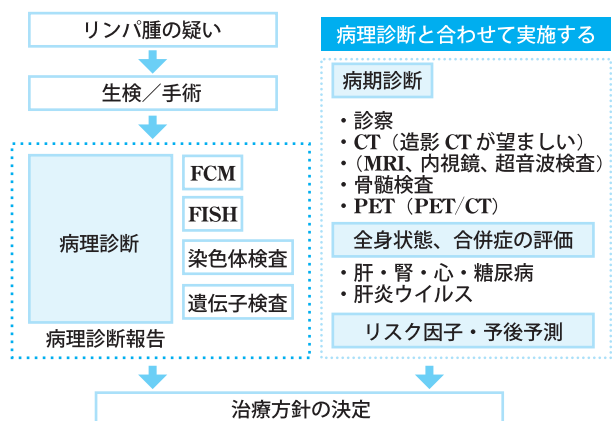


図 2 診断から治療まで

のため、生検が必須である。Core needle による生検は、後腹膜腫瘍や縦隔腫瘍だけの場合は止むをえず実施されることがあるが、濾胞性リンパ腫のようなインドレントリンパ腫は診断が困難な場合もあるため、できるだけリンパ節生検が望ましい。リンパ節生検のときの方法や注意点を図 3 に示した。

確定診断は病理組織学的になされるが、フローサイトメトリ (FCM) による表面形質の検査、染色体検査は通常に分染法と FISH 検査を実施し、免疫染色の結果を合わせて診断する。リンパ系腫瘍に認められる主な染色体異常を表 4 に示す。B 細胞リンパ腫であれば免疫グロブリン (Ig) 遺伝子、T 細胞リンパ腫は T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子のサザンブロット法を用いてクロナリティをみることも必要である。また Epstein-Barr ウィルス (EBV) の Terminal repeat (TR) 遺伝子はウィルスごとに数が決まっていることから、EBV-TR のサザンブロット法で、EBV が感染しているリンパ腫ではクロナリティが証明でき、診断に役立つ。ヘアリー細胞白血病は BRAF 遺伝子の V600E 変異が、リンパ形質細胞性リンパ腫 Lymphoplasmacytic lymphoma/原発性マクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia) では MYD88 遺伝子の L265P 変異や CXCR4 遺伝子の WHIM 変異が、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫は RHOA 遺伝子の G17V 変異が高率に見出され、診断に有用とされている。パラフィン包埋標本の試料からも Ig 重鎖遺伝子や TCR 遺伝子の再構成の検索が可能のため polymerase chain reaction (PCR) 法は診断に有用ではあるが、偽陽性になることもあり注意が必要である。確定診断はひとつの検査結果で行うのではなく、HE 標本の病理所見を基

本として、その他の様々な結果を総合的に判断して、診断を確定する。

## 病期診断

悪性リンパ腫の病期診断は Ann Arbor 分類が用いられる。発熱や盗汗、体重減少などの症状が存在する場合は B 症状として付記する。各リンパ節領域〔(左・右) 頸部、(左・右) 腋窩、(左・右) 鎖骨下、縦隔、肺門、傍大動脈、腸間膜、(左・右) 骨盤内、(左・右) 鼠径〕に、病変が一つの領域の場合に I 期、2 つ以上のリンパ節領域に病変を認めるが横隔膜の上下いずれかの場合に II 期、横隔膜にまたがって 2 つ以上の病変を認める場合を III 期、節外臓器にびまん性・播種性に病変を認める場合を IV 期とする。

2014 年に発表された Lugano 分類では FDG (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) の集積がみられる (avid という) リンパ腫に対しては PET-CT による病期診断が正式採用された。FDG・PET-CT 検査は造影 CT 検査と比べて検出感度が高いため、CT では病的と判断されない長径 1 cm 以下で FDG 高集積のリンパ節病変や、肝臓や脾臓への限局的な浸潤などを検出する場合など upstage となる傾向がある。しかし炎症性病変や生理的な集積など偽陽性となることも多いため、治療方針を左右する場合には必要に応じて生検を行うことが望まれる。FDG-PET の実際の評価には Five-point scale (5-PS) が用いられ、FDG 集積がなければ score 1、集積が縦隔以下であれば score 2、縦隔より集積しているが肝臓以下であれば score 3、肝臓よりも集積してい

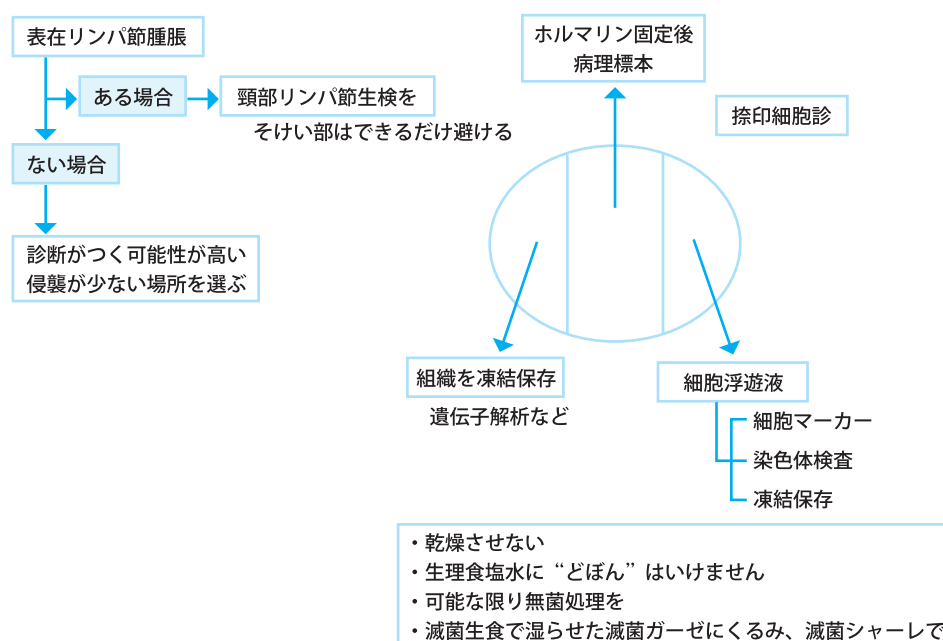


図 3 リンパ節生検の方法と生検リンパ節の処理



表 3 リンパ系腫瘍に認められる主な蛋白生産型と脱制御型染色体転座

| 融合蛋白生産型：異常蛋白(キメラ蛋白)生産型      |             |                   |
|-----------------------------|-------------|-------------------|
| t(11; 18)(q21; q21.1)       | API2/MALT1  | MALT リンパ腫         |
| t(2; 5)(p23; q35)<br>など     | ALK/NPM1    | 未分化大細胞リンパ腫        |
| 脱制御型：正常蛋白生産型                |             |                   |
| t(3; 14)(q27; q32)          | BCL6/IGH *  | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 |
| t(8; 14)(q24; q32)          | c-MYC/IGH * | Burkitt リンパ腫      |
| t(9; 14)(q13; q32)          | PAX5/IGH    | リンパ形質細胞性リンパ腫      |
| t(11; 14)(q13; q32)         | CCND1/IGH   | マンツル細胞リンパ腫        |
| t(14; 18)(q32; q21.1)       | IGH/MALT1   | MALT リンパ腫         |
| t(14; 18)(q32; q21.3)<br>など | IGH */BCL2  | 濾胞性リンパ腫           |

\*：BCL2, c-MYC の variant translocation では IG $\kappa$ , IG $\lambda$ を, BCL6 では IG 以外の遺伝子を転座相手とする

る場合は score 4、肝臓よりも高度に集積している場合は score 5 とし、一般的には 4 以上が陽性とされる。また表 3 に示したが、FDG の取り込み方は病型により異なるためその解釈には注意する。

## 入院治療か外来治療かの判断

病型・病期に基づく治療戦略、患者の状態および生活環境、各病院施設の状況による。急性型成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、リンパ芽球リンパ腫、バーキットリンパ腫のような高悪性度リンパ腫は一般的には外来治療は困難である。それ以外のリンパ腫であれば first line の治療は、一回目の治療以外は、在宅での生活状況や通院時間を考慮して、発熱性好中球減少症などに対応できる状況であれば外来治療が可能である。特にインドレントリンパ腫は、再発を繰り返して治療を継続するので、患者の QOL を考慮した治療方法を考慮すべきである。再発後の second line 以降の治療に関しては選択するレジメンにもよるが、大量補液が必須の薬剤を含んだり、また治療日数が複数日になるようなレジメン治療の場合は外来治療が困難になる。いずれにしても治療をめざす治療戦略なのか、そうでないのかという治療戦略に基づき、選択した薬剤を考えたうえで、患者の状況を把握して、よく相談をして決定すべきである。

## 疾患によって特徴的な検査があれば記載

① HTLV-1 プロウイルス：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は HTLV-1 が原因で生じる末梢性 T 細胞腫瘍であり、確定診断には血中の HTLV-1 抗体価の上昇だけでなく、厳密には確定診断のためプロウイルスのサザンブロット法によるモノクロナリティの確認が必要である。しかしこの検査は保険未承認である。また

inverse PCR 法ではクローンの検出ができるが、通常の PCR 法ではウイルス量を定量することは可能であるが、クロナリティの検索はできない(保険未承認)。

② EBV-DNA 定量：EBV ウイルス量を反映するというより EB 関連リンパ腫の腫瘍量を反映している。病態把握や治療効果の判定や予後因子として実施される。最近、保険承認された。

③ sIL-2R：膜型の蛋白の一部が切断され血中に出現し、可溶化した IL-2R $\alpha$  を ELISA 法などで測定したものである。T リンパ球の活性化により高値を示すので、各種のウイルス感染症、結核、サルコイドーシス、膠原病また腎機能障害でも高値になる。また一部の固形がんでも高値を示し、これは癌に対する細胞傷害性 T リンパ球の活性化だけでなく、がん細胞自体に IL-2R $\alpha$  の発現がみられる。一般的に 2,000 U/mL 以上ではリンパ腫の可能性が高いといわれるが、逆にリンパ腫でも初診時にしばしば正常値を示す。他の腫瘍マーカーと同様に治療経過をみるには大変よいマーカーであるが、特異性に欠けリンパ腫以外の多くの疾患でも高値を示す。

## 治療後の経過観察(フォローアップ)に必要な標準的検査

1) 治療の効果判定は、FDG-PET を導入し、FDG-avid の場合には造影 CT 検査による残存腫瘍の有無にかかわらず、FDG 集積が消失していれば CR と評価すると定義された (Complete Metabolic Response)。FDG-PET による治療効果の判定には化学療法後の場合は治療終了から最低 3 週間、できれば 6～8 週間、放射線照射後の場合は 8～12 週間あけて行うべきとされている。化学療法後の炎症および治癒機転を反映した FDG 集積が持続する場合があるため、効果判定の FDG-PET 所見だけでその後の治療方針を変更することは推奨されない。次の治療を実施前に CT の再検査を行って増大傾向を確認し



たり、可能であれば再生検を実施して確認することが勧められる。また治療の途中で判定される場合(Interim-PET)は、ホジキンリンパ腫以外では、まだ標準的な方法ではないため、臨床試験としての実施が望まれる。その他、PET-CT 検査に関連する新たな改訂点として①PET-CT 検査が施行されていれば Hodgkin リンパ腫では骨髄検査は必須ではない。②びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では PET-CT が陽性であれば骨髄検査は不要、陰性であれば骨髄検査が必要であり、そのほかの組織型では骨髄検査が必要である。

2) 治療後の追跡・評価の方法は、病型などにより異なる。通常は注意深く診察を実施し、血球算定、生化学検査(総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、LDH、ALP、Na、Cl、Ca、UN、Cr、血糖値、尿酸など)や画像検査を適切に実施する。経過観察の間隔は ESMO などのガイドラインによればアグレッシブリンパ腫では、完全奏効が得られた場合は治療後の 1～2 年間は 2～3 カ月毎、その後は 6 カ月毎の追跡を 3 年間は行う事が推奨される。インドレントリンパ腫では、治療後の 2 年間は 3 カ月毎、その後は 4～6 カ月毎の経過観察が推奨される。

3) 再発の 8 割以上は、定期的な画像検査で発見されるのではなく、臨床症状の出現により発見されると欧米から報告されている。定期的に CT など画像検査を実施することで、症状発現前に再発がみつかることがある。しかし、CT などの定期的な検査による早期の再発の発見が予後改善に関与するかどうかは不明である。そのため、定期的な CT による経過観察は、コストを含めた患者利益を考慮して実施される事が望ましい。定期的な FDG-PET 検査の有用性は、偽陽性の問題も報告されているので、安易に実施されることは推奨されない。

## 治療による副作用チェックのための検査

治療に用いた薬剤にもよるが、多くの治療レジメンでは、血球減少を生じるために CBC のチェックが必要である。最も汎用されている CHOP 療法では、ドキシルビシンの副作用として心毒性があるが、早期の検出方法は未確立である。治療開始前の心電図検査、心臓超音波検査を実施し、特に中年以降の患者には治療中および治療終了後の心電図検査と心臓超音波検査によるチェックをすることが望ましい。初回治療時に巨大腫瘍を有するなど腫瘍量が大きい場合、またバーキットリンパ腫やリンパ芽球性リンパ腫のように腫瘍の増大スピードが速く腫瘍崩壊症候群が生じる可能性を考える場合は LDH、AST や ALT 以外に、UN、Cr、eGFR などの腎機能のチェックと血清 K、Ca、P、尿酸のチェックが必要である。ホジキンリンパ腫の AVBD 療法などブレ

オマイシンを使用する場合は、使用量に相関して肺障害が生じるため呼吸機能、血液ガスなどのチェックが必要である。またリツキシマブのような B リンパ球をターゲットとした抗体薬だけでなく、プリンアナログなども特異的にリンパ球を減らすため白血球総数や好中球数だけでなくリンパ球数にも注意する。また治療前には必ず HBV 検査(HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体)を行い、いずれかが陽性の場合は HBV-DNA 測定を実施し、陽性の場合は厚生労働省 B 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づきエンテカビルの使用が推奨される。HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性の患者では、化学療法終了後少なくとも 1 年間は月 1 回の HBV-DNA 測定が推奨される。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

リンパ腫に関しては二つの点に注意をしてコンサルテーションが必要である。①診断に関しては血液病理専門医に診てもらうことである。診てもらうに際しては、十分な臨床情報(染色体やフローサイトメトリの結果を含む)を提供することであり、また追加の免疫染色などが必要になるので、施設の病理医とは密に連絡をとることが必要である。②治療方針の決定の際に、標準治療が確立されている病型の方が少ないので、標準治療が未確立のものに関しては専門医に相談することが推奨される。決して進行形の臨床試験と同じ治療を未登録で実施すべきではないし、また造血幹細胞移植も標準治療として実施されるもの以外は日常診療として安易な実施は推奨されないため、専門医への相談が必要である。

## 保険診療上の注意

TCR や Ig 遺伝子のサザンブロット法、染色体検査、FISH 法は保険適応であるが、FISH 法で提出できるのは一つの遺伝子しか一回の検査では保険診療で認められない。HTLV-1 プロウイルスの検索、EBV-TR のサザンブロット法は保険未承認である。血中 sIL-2R 測定は保険適応があるが、非ホジキンリンパ腫、ATL にだけに認められ、月 1 回が限度である。

## 参考文献

- 1) Swerdlow SH, et al. Editors. WHO classification Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon : IARC Press ; 2017.
- 2) 造血器腫瘍取扱い規約. 日本血液学会・日本リンパ網内系学会編. 2010 年 3 月 (第 1 版). 東京 : 金原出版 ; 2010.

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合織   |
| 付録                 |

JSLM 2018

- 3) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 Web 版 日本血液学会編 2013 年 3 月（第 1 版）、  
[http://www.jshem.or.jp/info/consultation\\_g1.html](http://www.jshem.or.jp/info/consultation_g1.html)
- 4) B-cell lymphomas. NCCN Guidelines. 2018 Ver.3.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
- 5) Hodgkin lymphomas. NCCN Guideline. 2018 Ver.3  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
- 6) T-cell lymphomas. NCCN Guidelines. 2018 Ver.3  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf)
- 7) Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-

Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059–68.

### 略語

ATL：成人 T 細胞白血病・リンパ腫

AITL：免疫血管芽球性 T 細胞リンパ腫

CHOP 療法：シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニソロン併用療法

ABVD 療法：ドキソルビシン＋ブレオマイシン＋ビンブラスチン＋ダカルバジン併用療法

sIL-2R：可溶性インターロイキン-2 レセプター

EBV：Epstein-Barr ウイルス

# 多発性骨髄腫とM蛋白血症

**要旨** 形質細胞腫瘍は、血清または尿中に単クローン性の免疫グロブリンまたはその一部が出現する monoclonal gammopathy (M 蛋白血症) を呈する疾患群である。その中で、骨痛、高 Ca 血症、貧血、腎機能障害などの臨床像を認めた場合は、多発性骨髄腫を疑って検査を進める。血清および尿の蛋白電気泳動を行い、M-peak を認めれば、免疫固定法で M 蛋白の同定を行う。さらに、骨髄穿刺、骨 X 線撮影を行い、診断を確定する。原発性マクログロブリン血症は M 蛋白血症を呈するが、リンパ形質細胞性リンパ腫が基礎疾患であることが多い。過粘稠度症候群やリンパ節腫大、肝脾腫を認めた場合は本症を疑い、多発性骨髄腫と同様に M-peak の確認、M 蛋白の同定を行う。さらに骨髄穿刺、リンパ節生検を行い確定診断する。M 蛋白を認めるが症状がない monoclonal gammopathy of undetermined significance は、骨髄腫や悪性リンパ腫等への進行の危険があるので、定期的な検査が必要である。

**キーワード** 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)、M 蛋白、ベンスジョーンズ蛋白

## はじめに

Monoclonal gammopathy (M 蛋白血症) は、血清または尿中に単クローン性の免疫グロブリンまたはその一部が出現する疾患群である。形質細胞腫瘍とマクログロブリン血症が含まれる。形質細胞腫瘍には多発性骨髄腫とその類縁疾患、単クローン性免疫グロブリン沈着症（原発性アミロイドーシス、軽/重鎖沈着症、POEMS 症候群）が含まれる。

多発性骨髄腫とその類縁疾患の分類は、WHO 分類ないし International Myeloma Working Group (IMWG) の診断基準（表 1）<sup>1)</sup> が汎用されている。その他の明らかな monoclonal gammopathy を呈する疾患の中では、原発性マクログロブリン血症以外の疾患は本邦では少ない。そこで、本項では IMWG 診断基準に従った多発性骨髄腫および類縁疾患と原発性マクログロブリン血症について詳述する。

## M 蛋白血症の分類と診断基準（表 1）

### A. 多発性骨髄腫とその類縁疾患

IMWG の診断基準による多発性骨髄腫は、骨髄の 10% 以上のクローナルな形質細胞の増殖、または生検で確認された形質細胞腫を認め、骨髄腫診断事象（臓器障害と骨髄腫診断バイオマーカー）を認めるものとされる。臓器障害とは、高 Ca 血症、腎障害、貧血、骨病変である。骨髄腫診断バイオマーカーとは、骨髄形質細胞比率  $\geq 60\%$ 、血清病変遊離軽鎖（Free light chain: FLC）/ 非病変 FLC  $> 100$ 、ないし MRI にて 2 つ以上の巣状骨病変である。

くすぶり型多発性骨髄腫は、規定された M 蛋白およびクローナルな形質細胞の増殖を認めるが、骨髄腫診断事象を認めないものとされる。Durie & Salmon 分類の病期 I の症例の多くが本病型に含まれる。約 8% の骨髄腫患者がくすぶり型である。長期間進行しない症例もあるが、診断後 5 年間は年 10%、次の 5 年間は 3%、10 年以降は 1% の割合で多発性骨髄腫やアミロイドーシスへ移行する。

非分泌型多発性骨髄腫は、M 蛋白を免疫固定法でも認めない症例とされ、約 2% 認められる。免疫組織化学法にて、本症の 85% には骨髄腫細胞の細胞質内にモノクローナル蛋白を認める。しかし、15% の症例では細胞質内にモノクローナル蛋白を認めず、これを非産生型という。しかし、2/3 の症例では、血清遊離軽鎖（Free light chain: FLC）の上昇や遊離軽鎖比の異常が認められるため、これらの症例では極めて少量の M 蛋白を産生していると考えられる。

形質細胞性白血病は、末梢血中に骨髄腫細胞が  $2 \times 10^9/\text{liter}$  以上ないし白血球数の 20% 以上を占めた場合を PCL とされる。本症には、診断時から PCL の病像を呈する原発性 PCL と形質細胞骨髄腫の経過中に合併する二次性 PCL がある。原発性 PCL は骨髄腫の 2 ~ 5% に認められる。骨病変や骨痛が少なくリンパ節腫大、臓器腫大を呈する症例が多く、予後は不良である。

孤立性形質細胞腫は、骨ないし軟部組織にクローナルな形質細胞による腫瘤を認め、骨髄形質細胞浸潤は認めず、骨 X 線および MRI/CT で異常を認めず、骨髄腫関連事象を認めないものとされる。孤立性骨形質細胞腫は、骨にひとつの形質細胞腫が発生したものとされる。脊椎に最も多く、ついで肋骨、頭蓋骨、骨盤、大腿骨、

表 1 International Myeloma Working Group 診断基準

|  |
|--|
| <p><b>【多発性骨髄腫 Multiple Myeloma】</b></p> <p>クローナルな骨髄中形質細胞比率を 10%以上認めるか、骨形質細胞腫または髄外形質細胞腫を認め*1、以下の骨髄腫診断事象を 1 つ以上認める</p> <p>骨髄診断事象</p> <p>1) 背景にある形質細胞増殖疾患によって惹き起こされる下記の臓器障害がある</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高 Ca 血症：血清 Ca &gt; 正常上限 + 1 mg/dL、または血清 Ca &gt; 11 mg/dL</li> <li>・腎障害：クレアチンクリアランス &lt; 40 mL/min*2、または血清クレアチニン &gt; 2 mg/dL</li> <li>・貧血：Hb &lt; 正常上限 - 2 g/dL、または Hb &lt; 10 g/dL</li> <li>・骨病変：骨 X 線撮影、CT ないし PET-CT で 1 つ以上の溶骨性病変*3</li> </ul> <p>2) 以下の骨髄腫診断バイオマーカーの 1 つ以上を認める</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髄形質細胞比率 ≥ 60%*1</li> <li>・病変 FLC/非病変 FLC ≥ 100*4</li> <li>・MRI にて 2 つ以上の巣状病変*5</li> </ul> |
| <p><b>【くすぶり型多発性骨髄腫 Smouldering Multiple Myeloma】</b></p> <p>以下の 2 つの基準を満たす</p> <p>1) 血清 M 蛋白 (IgG、IgA) ≥ 3 g/dL、または尿中 M 蛋白 ≥ 500 mg/日、または骨髄のクローナルな形質細胞割合が 10~60%</p> <p>2) 骨髄腫規定事象やアミロイドーシスを認めない</p> <p>*1：クロナリティーはフローサイトメトリー、免疫組織化学ないし免疫蛍光法でκ/λ比の偏りを証明することが必要である</p> <p>*2：正式な計算法を用いる</p> <p>*3：骨髄中形質細胞比率が 10%未満の場合は、孤発性形質細胞腫との鑑別のために 2 つ以上の溶骨性病変が必要である</p> <p>*4：Binding Site 社の serum Freelite® assay を用いる、また FLC ≥ 100 mg/L が必要である</p> <p>*5：それぞれの病変は 5 mm 以上の大きさである</p>   |
| <p><b>【Non-IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (非 IgM 型 MGUS)】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白 (Non-IgM) &lt; 3 g/dL</li> <li>・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 &lt; 10%</li> <li>・形質細胞増殖性疾患による臓器障害※やアミロイドーシスがない</li> </ul>  |
| <p><b>【IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (IgM 型 MGUS)】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白 (IgM) &lt; 3 g/dL</li> <li>・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 &lt; 10%</li> <li>・貧血、過粘稠度症候群、リンパ節腫大、肝脾腫、または他の B 細胞増殖性疾患による臓器障害がない</li> </ul>  |
| <p><b>【Light-chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (軽鎖型 MGUS)】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病変 FLC の増加；FLC 比 &gt; 1.65 ではκFLC 量、FLC 比 &lt; 0.26 ではλFLC 量の増加</li> <li>・免疫固定法において重鎖の出現を認めない</li> <li>・リンパ形質細胞増殖性疾患による臓器障害やアミロイドーシス※を認めない</li> <li>・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 &lt; 10%</li> <li>・尿中 M 蛋白 &lt; 500 mg/24h</li> </ul>   |
| <p><b>【孤立性形質細胞腫 Solitary Plasmacytoma】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・生検で証明されたクローナルな形質細胞による髄外腫瘤</li> <li>・正常骨髄</li> <li>・病変部以外は正常な全身骨所見 (X-P および脊椎・骨盤の MRI/CT にて)</li> <li>・リンパ形質細胞増殖性疾患による臓器障害※がないこと</li> </ul>  |
| <p><b>【微小な骨髄浸潤を伴う孤立性形質細胞腫 Solitary Plasmacytoma with minimal marrow involvement】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・生検で証明されたクローナルな形質細胞による髄外腫瘤</li> <li>・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 &lt; 10%</li> <li>・病変部以外は正常な全身骨所見 (X-P および脊椎・骨盤の MRI/CT にて)</li> <li>・形質細胞増殖性疾患による臓器障害※がないこと</li> </ul>   |
| <p><b>※臓器障害 [related organ or tissue impairment (end organ damage)]</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高 Ca 血症：血清 Ca &gt; 11 mg/dL または基準値より 1 mg/dL を超える上昇</li> <li>2. 腎不全：クレアチニン &gt; 2 mg/dL</li> <li>3. 貧血：Hb 値が基準値より 2 g/dL 以上低下または 10 g/dL 未満</li> <li>4. 骨病変：溶骨病変または圧迫骨折を伴う骨粗鬆症 (MRI、CT)</li> <li>5. その他：過粘稠度症候群、アミロイドーシス、年 2 回以上の細菌感染</li> </ol>   |

鎖骨、肩甲骨に多く見られる。病変部位の骨痛や病的骨折で発見されることが多い。脊椎の場合、脊椎圧迫症状も認めることがある。触知可能な腫瘤を形成する症例も

ある。血清または尿中に M 蛋白の量は少ないことが多く、蛋白電気泳動では M 蛋白が証明されない症例もある。免疫固定法で確認する必要がある。また、多くの



症例では正常免疫グロブリンの低下はなく、貧血、高Ca血症、腎障害も認めない。骨および骨髄以外の臓器、組織の形質細胞腫は、髄外性形質細胞腫とされる。ほぼ80%は、上気道（口腔、鼻咽頭、副鼻腔、喉頭）であるが、その他様々な部位にも発生し、発生部位に関連した症状が出る。約20%に少量のM蛋白を認め、IgAが多い。骨病変が無いため、高Ca血症も認めない。骨髄浸潤がないため貧血がない症例が多いが、消化管の形質細胞腫の場合、吐下血による貧血を伴うことがある。また、IMWG診断基準改訂版では、微小の骨髄浸潤を伴う孤立性形質細胞腫が規定された。これは、骨髄に10%未満の形質細胞浸潤を認めるものとされる。

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) は、現在非IgM型、IgM型、および軽鎖型の3型に分類されている。非IgM型MGUSは、血清非IgM型M蛋白<3g/dL、骨髄形質細胞比率<10%で、臓器障害 (CRAB) およびアミロイドーシスがないものとされる。IgM型MGUSは、血清IgM型M蛋白<3g/dL、骨髄リンパ形質細胞比率<10%で、貧血、過粘稠度症候群、リンパ節腫大、肝脾腫、その他リンパ増殖性疾患による臓器障害 (CRAB) がないものとされる。軽鎖型MGUSは、遊離軽鎖 (FLC) 比の異常 (<0.26 または >1.65)、病変軽鎖の増加を示し、免疫固定法でモノクローナルな重鎖を認めず、臓器障害 (CRAB) を認めず、骨髄形質細胞比率<10%、1日尿蛋白<500mgのものとされる。MGUSは、免疫グロブリン産生細胞のクローナルな増殖が原因だが、必ずしも悪性腫瘍に移行する

とは限らない。非IgM型 (IgG、IgA型) MGUSはクローナルな形質細胞の増殖を反映し、多発性骨髄腫に移行する症例がある。IgM型MGUSはリンパ形質細胞クローンの増殖を反映し、リンパ形質細胞性リンパ腫または原発性マクログロブリン血症に移行する症例がある。

## B. 原発性マクログロブリン血症

WHO分類では、原発性マクログロブリン血症は、リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma: LPL) と同義とされている。原発性マクログロブリン血症は臨床像を基にした診断名であり、LPLはリンパ節病理組織所見を基にした診断名と言える。しかし、両者は必ずしも同一疾患とは言えない。Splenic marginal zone lymphoma、chronic lymphocytic leukemia、MALT lymphomaなども、IgMを産生し原発性マクログロブリン血症の臨床像を呈する症例がある。一方、LPLの一部では、IgMではなく、IgGやIgAを産生する症例もある。The Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemiaでは、2003年に「原発性マクログロブリン血症は、IgM monoclonal gammopathyを有し、10%以上の骨髄浸潤を有するLPL」という診断基準を提言している (表2)<sup>2)</sup>。

## 疑うべき臨床症状

### A. 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は、Bリンパ球の最終分化段階にある形質細胞が腫瘍化した疾患である。腫瘍化した形質細胞

表2 原発性マクログロブリン血症の診断基準

- ・IgMのM蛋白を認める (量は問わない)
- ・形質細胞様細胞ないし形質細胞の形態を示す小リンパ球 ≥ 10%の骨髄浸潤を認める
- ・骨梁間に小リンパ球浸潤
- ・腫瘍細胞の形質は、表面IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-

表3 多発性骨髄腫の初発症状

| 症 状                       | 今村ら (1962)<br>253 例 | 谷内 (1978)<br>50 例 | 土屋 (1983)<br>100 例 |
|---------------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| 痛み (腰、胸、四肢、背部痛など)         | 67.5%               | 74.0%             | 62.0%              |
| 全身倦怠感                     | 17.8                | 22.0              | 9.0                |
| 貧血症状 (めまい、動悸など)           | 8.0                 | 22.0              | 24.0               |
| 発 熱                       | 11.5                | 20.0              | 8.0                |
| 食欲不振                      | 5.5                 | 6.0               | 3.0                |
| 頭痛、頭重感                    | 4.0                 | 4.0               | 3.0                |
| 神経症状 (意識障害、運動・知覚障害、しびれなど) | 7.9                 | 22.0              | 6.0                |
| 咳                         | 1.6                 | 10.0              | 3.0                |
| 腫瘤形成                      | 8.7                 | 12.0              | 3.0                |
| 出血症状                      | 8.7                 | 12.0              | 3.0                |
| 体重減少                      | 9.9                 | 6.0               | 1.0                |
| 偶然発見例                     | —                   | —                 | —                  |

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

(骨髄腫細胞)は主に骨髄内で増殖するが、骨や軟部組織に腫瘍(形質細胞腫)を形成する症例も見られる。骨髄腫細胞は、モノクローナルな免疫グロブリン(M蛋白)を産生する他に、骨髄間質細胞の相互作用により様々なサイトカイン、ケモカインの産生を刺激する。そのため、骨髄腫においては、腫瘍自体による症状と産生される様々な物質による症状が認められる。日本人患者における初発症状の頻度を表3に示す。最近では、健康診断や外来検査時に偶然発見される症例が増えてきている。最も多い自覚症状は疼痛で60%以上に認められる。これは広範な骨病変によるもので、下部胸椎や腰椎の圧迫骨折による腰痛が多く、また長管骨の病的骨折で発症する例もある。骨粗鬆症、骨折を含めたX線写真上の溶骨性変化は、日本の80%、アメリカの70%の初診患者に認められる。高Ca血症も30%の症例にみられ、多飲、多尿、口渇、便秘、食欲不振、悪心、意識障害を来す。神経症状としては、脊椎腫瘍による脊髄や神経根の圧迫による疼痛、知覚異常、脊髄横断症状などや、アミロイドーシスによる末梢神経障害、手根管症候群が見られる。高 $\gamma$ グロブリン血症が原因となる過粘稠度症候群による精神・神経症状(頭痛、めまい、痙攣、意識障害)や眼底出血による視力障害、心不全もみられる。腎障害も20~30%に見られ、尿中ベンスジョーンズ蛋白による尿細管障害が主な原因である。貧血症は20~30%の症例に、白血球減少および正常免疫グロブリン低下による易感染性も10%以上の症例で見られる。

## B. 原発性マクログロブリン血症

症状は、主に大量の血清IgMとリンパ腫細胞の組織浸潤によりもたらされる。IgMは血中では5量体を形成するため、巨大分子となり、血流不全等の過粘稠度症候群を惹き起こす。また、IgMがクリオグロブリン活性を有する場合は、クリオグロブリン血症の症状も呈する。アミロイドーシスも合併する。症状としては、倦怠感が約60%、末梢神経障害が約25%、体重減少や発熱が15%、レイノー現象や出血斑が約10%の症例に見られる。身体所見としては、肝および脾腫がそれぞれ20%、リンパ節腫大が15%に認められる。眼底では、過粘稠度症候群による静脈のソーセージ様怒張や出血が認められる。重篤な眼底出血のため失明する症例もある。

## 確定診断に要する検査

### A. 多発性骨髄腫

診断に至るまでの検査のフローチャートを図1に示す。前述の多発性骨髄腫を疑う症状があれば、まず日本臨床検査医学会が提示した基本的検査に加え、セルロースアセテート膜電気泳動による血清蛋白電気泳動を

行い、泳動膜上のM-bandまたはデンストメトリー上のM-peakを確認する。M-peakは $\gamma$ ないし $\beta$ 域に出現する。ただし、ベンスジョーンズ型骨髄腫では血清蛋白の増加およびM-peakはなく、尿蛋白増加と尿M-peakを認める。このベンスジョーンズ蛋白は、蛋白誤差現象を利用した蛋白定性試験(テストテープ)では検出できず、尿蛋白定量検査が必要である。色素法のピロガロール・レッド・モリブデン錯体法が広く用いられているが、ベンスジョーンズ蛋白に対する感度はやや不十分である。97%の症例では、血中・尿中にM蛋白を認める。

血中ないし尿中にM蛋白を認めた場合は、確定診断に必要な検査を行う。まず、M蛋白の免疫固定法ないし免疫電気泳動法によるM蛋白の同定と型判定を行う。M蛋白の型別頻度は、IgG型60%、IgA型19%、ベンスジョーンズ型15%、IgD型その他が5%未満、非分泌型2%とされているが、ついで、M蛋白量を測定する。M蛋白量は、臨床病期の決定や治療効果の判定に重要な資料となり、2つの方法が用いられる。ひとつは血清総蛋白 $\times$ M-peak(%)で、もうひとつは免疫グロブリン定量である。ラテックス凝集免疫法、免疫比濁法、酵素免疫測定法などで測定する。M蛋白量は、IgG型では3g/dL、IgAでは2g/dLをしばしば超える。90%の症例では正常免疫グロブリンの減少を認める。ベンスジョーンズ型骨髄腫や非分泌型骨髄腫では、全ての免疫グロブリン値が減少している。ついで、クローナルな形

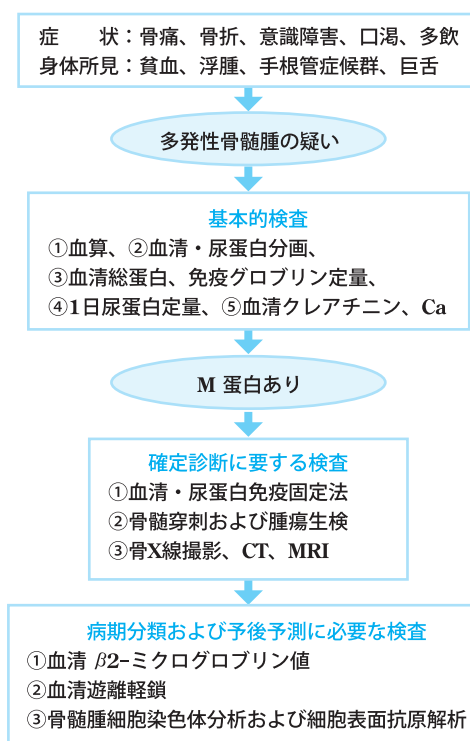


図1 症候性多発性骨髄腫診断のための検査フローチャート

質細胞の増殖を確認するため、骨髓穿刺・生検ないし腫瘍の生検を行う。染色体分析、FISH 法による染色体転座の解析、およびフローサイトメーターによる表面抗原解析も行う。さらに、骨病変の有無、数、場所を同定するために骨 X 線写真撮影を行う。骨粗鬆症、骨折を含めた溶骨性変化は、日本の 80%、アメリカの 70% の初診患者に認められる。頭蓋骨の骨打ち抜き像 (punched out lesion) は本症に特徴的である。単純骨 X 線では、骨病変を見逃す危険があるため、全身骨 MRI や FDG-PET による骨病変の精査が望ましい。

## B. 原発性マクログロブリン血症

前述の原発性マクログロブリン血症を疑う症状があれば、多発性骨髄腫と同様に、血清蛋白電気泳動を行い M-peak を確認する。次に M 蛋白の免疫固定法ないし免疫電気泳動法による M 蛋白の同定を行う。ついで、IgM 定量を行う。IgM が 3 g/dL を超える症例は 35% に見られ、ベンスジョーンズ蛋白は約 40% に見られる。さらに、リンパ腫細胞を証明するため、リンパ節生検と骨髓穿刺・生検を行う。リンパ節生検組織では、腫瘍細胞は小リンパ球、形質細胞様リンパ球、形質細胞など多様な形態を示し、sinus を残しながら濾胞間にびまん性に浸潤するリンパ形質細胞性リンパ腫の像を呈する。骨髓では、同様形態の腫瘍細胞の結節性ないしびまん性浸潤を認める。必ず、HE 染色に加えて免疫染色を行う。

近年、myeloid differentiation factor 88 gene (*MYD88*) に一塩基置換が起こることで exon 5 の 265 位がロイシンからプロリンへと変わる変異 (*MYD88* L265P 変異) が LPL / 原発性マクログロブリン血症の約 90% で認められることが報告されている<sup>3)</sup>。1MYD88 L265P 変異はマクログロブリン血症に特異的な遺伝子変異ではないが、多発性骨髄腫やほかの低悪性度リンパ腫での発現が少ないため、本疾患の鑑別診断に有用である。同様に、CXC chemokine receptor 4 gene (*CXCR4*) の WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) 症候群様変異 (*CXCR4*<sup>WHIM</sup> 変異) が LPL / 原発性マクログロブリン血症の 27% 程度で認められると報告されている<sup>4)</sup>。この変異の有無に応じて血清 IgM 値や腫瘍細胞量、および治療感受性や予後に違いがあることが報告されており、診断や治療の面においての有用性も示唆されている<sup>5)</sup>。

## 入院治療か外来治療かの判断

多発性骨髄腫は、診断時に貧血、骨痛などの症状が強い場合や、高 Ca 血症、腎不全などの合併症が重篤な場合は入院治療が必要である。また、新規薬剤のひとつであるボルテゾミブ治療の導入に際しては入院が勧め

られている。これ以外の場合は、原則外来で治療する。くすぶり型骨髄腫は、骨髄腫への進行の危険があるため、1～3 カ月に 1 度の外来における経過観察が必要である。MGUS も 3 カ月に 1 度の経過観察が必要である。

原発性マクログロブリン血症も、過粘稠度症候群や臓器腫大による症状が強い場合は入院治療を行うが、外来化学療法センターが充実していれば、通常外来治療を行う。

## 疾患特異的な検査

### A. 多発性骨髄腫

骨髄腫細胞を同定するためには表面抗原解析は必須である。骨髄標本上で免疫組織法を用いて行うか、フローサイトメーターを用いて解析する。細胞質内免疫グロブリンは陽性であるが、表面免疫グロブリンは陰性である。正常形質細胞と同様に、骨髄腫細胞は CD79a、VS38c、CD138 が陽性で、CD38 は強陽性である。予後判定に有用とされるものは、血清  $\beta 2$ -ミクログロブリン値と染色体異常の有無である。多発性骨髄腫においては、腎障害の有無にかかわらず、血清  $\beta 2$ -ミクログロブリンが高値の症例の予後は不良で、International Staging System (国際病期分類) の評価項目にも含まれている (表 4)<sup>6)</sup>。染色体異常の中では、G-バンディング法による 13q 欠失、1p 欠失、1q 増幅、FISH 法による (t 4; 14)、(t 14; 16)、17p 欠失は予後不良因子であり、(t 11; 14) は予後良好とされるため、これらの検索は必要である。これらの中で予後不良染色体とされる (t 4; 14)、(t 14; 16)、17p 欠失は Revised International Staging System (改訂国際病期分類) にも含まれている (表 5)<sup>7)</sup>。

遊離軽鎖 (FLC) は形質細胞により産生され、血清中に分泌される免疫グロブリンの軽鎖である。この FLC は形質細胞数を反映するとされる。近年、Binding Site 社が軽鎖の hidden surface に対するポリクローナル抗体を作成し、 $\kappa$ 、 $\lambda$  の各々の FLC を定量することに成功した。この FLC 測定は免疫固定法の約 100 倍の感度があり、非分泌型骨髄腫の診断、多発性骨髄腫の治療効果判定、および MGUS の予後判定などに有用とされ必須である。モノクローナル抗体による測定法もあるが、IMWG は Binding Site 社の FLC 測定法を用いると規定している。

### B. 原発性マクログロブリン血症

M 蛋白がクリオグロブリン活性を示す場合があるので、レイノー症状、知覚異常、血管性紫斑などの症状がある場合は検査する必要がある。

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録



表 4 International Staging System

| 病 期 | 基 準   | 生存期間中央値 |
|-----|---|---------|
| I   | 血清 $\beta 2$ ミクログロブリン $< 3.5 \text{ mg/L}$ かつ、血清アルブミン $\geq 3.5 \text{ g/dL}$ | 62 ヶ月   |
| II  | I および III の基準を満たさず  | 45 ヶ月   |
| III | 血清 $\beta 2$ ミクログロブリン $\geq 5.5 \text{ mg/L}$                                 | 29 ヶ月   |

表 5 Revised International Staging System 改訂国際病期分類

|         | 基 準  | 全生存期間中央値 | 無増悪生存期間中央値 |
|---------|--|----------|------------|
| Stage I | 血清 $\beta 2\text{M} < 3.5 \text{ mg/L}$ 、<br>かつ血清 albumin $\geq 3.5 \text{ g/dL}$ 、<br>かつ高リスク CA なし、<br>かつ正常 LDH | 到達せず     | 66 ヶ月      |
| II      | I でも II でもない   | 83 ヶ月    | 42 ヶ月      |
| III     | $\beta 2\text{M} \geq 5.5 \text{ mg/L}$ 、<br>かつ<br>高リスク CA または高 LDH *  | 43 ヶ月    | 29 ヶ月      |

高リスク CA (染色体異常) : del(17p)、t(4;14)、t(14;16)

\* : 施設上限値を超える

表 6 The Updated IMWG Response Criteria

|  |  |
|--|--|
| CR                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫固定法による血清、尿中 M 蛋白の消失、かつ</li> <li>軟部組織形質細胞腫の消失、かつ</li> <li>骨髄形質細胞比率 5% 以下</li> <li>FLC のみ測定可能である場合は、FLC の正常化 (0.26~1.65) に加え、CR 判定基準を満たすことが必要</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要</li> </ul>   |
| sCR                                      | CR の定義に加え <ul style="list-style-type: none"> <li>FLC 比が正常、かつ</li> <li>免疫組織化学または 2~4 カラーフローサイトメトリーにて骨髄のクローナルな形質細胞が消失</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要</li> </ul>  |
| Immunophenotypic CR                      | sCR の定義に加え <ul style="list-style-type: none"> <li>マルチパラメーターフローサイトメトリー (&gt; 4 カラー) にて骨髄細胞を最低 100 万個解析し、異常形質細胞クローンを認めない</li> </ul>  |
| Molecular CR                             | CR の定義に加え<br>Allele-specific oligonucleotide PCR 検査 (感度 $10^{-5}$ ) で陰性  |
| VGPR                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫固定法では M 蛋白を認めるが、蛋白電気泳動では認めない、あるいは</li> <li>血清 M 蛋白が 90% 以上減少、かつ尿中 M 蛋白 100 mg/24 時間未満</li> <li>FLC のみ測定可能である患者は、VGPR の定義に加え、病変 FLC と非病変 FLC の差が &gt; 90 低下</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要</li> </ul>  |
| PR                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>50% 以上の血清 M 蛋白減少、かつ 24 時間尿蛋白の 90% 以上の減少、または 200 mg/24 時間未満に減少</li> <li>血清、尿 M 蛋白非検出例の場合は、FLC 50% 以上の減少</li> <li>血清、尿 M 蛋白および FLC 非検出例で診断時骨髄形質細胞が 30% 以上の場合は、骨髄形質細胞比率の 50% 以上の減少</li> <li>上記に加え、診断時に軟部組織形質細胞腫があれば 50% 以上のサイズ減少</li> <li>治療効果判定は連続する 2 回の評価が必要であり、もし X 線撮影を行っている場合は、骨病変の進行や新規の骨病変の出現を認めない</li> </ul>  |
| MR (for relapse/refractory myeloma only) | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 25\%</math> かつ <math>\leq 49\%</math> の血清 M 蛋白の減少、かつ 24 時間尿蛋白の 50%~89% の減少</li> <li>上記に加え、診断時に軟部組織形質細胞腫があれば 25%~49% のサイズ減少</li> <li>溶骨性病変のサイズや数の増加を認めない (圧迫骨折の発症は除外しない)</li> </ul>   |
| SD                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>CR、VGPR、PR、PD の基準を満たさない</li> <li>もし X 線撮影を行っている場合は、骨病変の進行や新規の骨病変の出現を認めない</li> </ul>   |
| PD                                       | A) 以下のいずれかが最も低下した時より 25% 以上増加 <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M 蛋白 (絶対値で 0.5 g/dL 以上増加 ; M 蛋白が <math>\geq 5 \text{ g/dL}</math> からスタートした場合は <math>\geq 1 \text{ g/dL}</math> の増加)、and/or</li> <li>尿 M 蛋白 (絶対値で 200 mg/24 時間以上増加)、and/or</li> <li>血清、尿 M 蛋白を非検出例では、病変 FLC と非病変 FLC の差 (絶対値で 10 mg/dL 以上増加)、</li> <li>血清、尿 M 蛋白および FLC 非検出例では骨髄中形質細胞比率 (ただし骨髄細胞中の <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> B) 溶骨性病変あるいは軟部組織形質細胞腫の新たな出現、またはサイズの増加<br>C) 形質細胞疾患による高カルシウム血症の出現<br>D) 新規治療開始前に連続する 2 回の評価が必要 |

CR: complete response、sCR: stringent CR、VGPR: very good PR、PR: partial response、MR: minor response、SD: stable disease、PD: progressive disease、FLC: free light chain



表 7 マクログロブリン血症の効果判定基準  
(Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia)

| 効 果  | 判定基準  |
|------|---|
| CR   | 免疫固定法による M 蛋白の消失<br>正常血清 IgM<br>骨髄中の腫瘍細胞の消失<br>リンパ節および臓器腫大の消失                                       |
| VGPR | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、90%以上の血清 IgM 減少<br>リンパ節および臓器腫大の消失<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない       |
| PR   | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、50%以上 90%未満の血清 IgM 減少<br>リンパ節および臓器腫大の減少<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない |
| MR   | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、25%以上 50%未満の血清 IgM 減少<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない                   |
| SD   | M 蛋白の検出<br>血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、IgM が 25%未満の変動<br>リンパ節および臓器腫大の進行がない<br>マクログロブリン血症の新たな症状や所見がない     |
| PD   | 血清蛋白電気泳動またはネフェロメトリー法上で、確認された最低値より IgM が 25%以上増加<br>and/or マクログロブリン血症の所見や症状の悪化                       |

CR: complete response、VGPR: very good partial response、PR: partial response、MR: minor response、SD: stable disease、PD: progressive disease

## 治療後の経過観察に必要な検査

### A. 多発性骨髄腫

汎用されている IMWG の治療効果判定基準を表 6<sup>8)</sup> に示す。血清中・尿中 M 蛋白量の測定、骨病変および形質細胞腫の評価が治療効果判定に必要である。蛋白電気泳動で M-peak が消失し、complete response (CR) が想定される場合には、血清および尿蛋白免疫固定法と骨髄穿刺を施行する。さらに、免疫固定法で M 蛋白が消失して、stringent CR が想定される場合には、FLC 比を測定し、さらに骨髄検体を用い免疫組織法またはフローサイトメトリー法でクローナルな形質細胞の消失を確認する。

この他、病勢が進行すると、貧血の進行、高 Ca 血症、腎機能障害などを来すため、最低 1 ヶ月に一度、定期的に検査することが必須である。

### B. 原発性マクログロブリン血症

汎用されている International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia の治療効果判定基準を表 7<sup>9)</sup> に示す。治療効果判定には、血清 IgM の定量とリンパ節腫大ないし臓器腫大の測定を定期的に行う必要がある。CR が想定される場合には、血清蛋白免疫固定法による M 蛋白の消失と骨髄における腫瘍細胞の消失を確認する必要がある。多発性骨髄腫と同様に骨髄検体を用い免疫組織法ないしフローサイトメトリー法で確認する。

## 副作用チェックのために必要な検査

化学療法を行う場合には、骨髄抑制と腫瘍崩壊症候群の合併には常に注意する必要がある。骨髄抑制に対しては、化学療法の強度に応じて血算の検査頻度を考慮する必要がある。腫瘍崩壊症候群は治療開始早期に起こるので、腫瘍量の多い症例や治療強度が強い場合には、電解質(特に P)、腎機能、尿酸等を検査する必要がある。

この他、投与される薬剤特有の副作用に対する検査が必要である。近年、分子標的治療薬などの新規薬剤が導入されたが、これらの薬剤特有の副作用の検索が必要である。多発性骨髄腫では、免疫調整薬 (IMiDs: thalidomide や lenalidomide) や、プロテアソーム阻害薬である bortezomib が用いられる。IMiDs は深部静脈血栓症をしばしば来す。FDP は血栓症を検出するのに有用である。血栓症が疑われる場合は、下肢静脈エコーや造影 CT を行う。また、lenalidomide は強い白血球減少を来すことがあるので、治療初期には頻回の血算が必要である。bortezomib の特有な副作用は、薬剤性間質性肺臓炎である。投与前に胸部 CT で異常がないことを確認する必要がある。さらに、治療中には注意深い問診、理学所見をとるとともに、パルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度測定が有用である。また、肺臓炎の発症が疑われる場合には、胸部 X 線、胸部 CT、さらに血清 KL-6 測定を行う。また、低ナトリウム血症もしばしば合併するため、電解質測定も必須で

JSLM 2018

ある。

原発性マクログロブリン血症では、rituximab が他の抗腫瘍薬と併に使用されることが多い。この薬剤は強い免疫抑制を来たすので、月に 1 回は血清免疫グロブリン量を測定し、IgG が 500 mg/dL 以下に低下した場合は、免疫グロブリン製剤を補充する必要がある。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

検査上、原因不明の正球性貧血、高蛋白血症、腎障害、高 Ca 血症を認めた場合は、多発性骨髄腫が強く疑われる。また、尿蛋白定性と定量に乖離がある場合も骨髄腫が疑われる。このような場合には、早急に専門医へ紹介すべきである。

リンパ節腫大や肝脾腫を認め、高蛋白血症を伴う場合は、原発性マクログロブリン血症を疑い、専門医へ紹介すべきである。

### 保険診療上の注意

多発性骨髄腫の診断、予後判定、治療効果判定に必須の検査の中で、保険適応外検査がある。血清および尿蛋白の免疫電気泳動法は保険適応であるが、免疫固定法は保険適応外であったが、現在はどちらか一方を行うことは認められる。国際的な診断基準および治療効果判定基準には感度のもっとも高い免疫固定法を行うことが推奨されている。また、予後判定には骨髄腫細胞の G-banding 法と FISH 法による染色体転座の有無の検索が必須である。しかし、この 2 法を同時に行うことは保険診療上難しい都道府県が多い。今後、これらに対する保険適応拡大が望まれる。

### 参考文献

- 1) Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48.
- 2) Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30: 110–5.
- 3) Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367: 826–33.
- 4) Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood 2014; 123: 1637–46.
- 5) Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014; 123: 2791–6.
- 6) Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412–20.
- 7) Palumbo A, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015; 33: 2863–69.
- 8) Palumbo A, et al. International Myelom Working Group consensus statement for the management, treatment and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell trasplantation. J Clin Oncol 2014; 32: 587–600.
- 9) Owen RG, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol 2013; 160: 171–6.

# 関節リウマチ

**要 旨** 近年、関節リウマチ (RA) の診断、治療は大きく変貌している。関節破壊は病初期の数年間に大きく進行することが判明し、発症早期の治療機会 (Window of Opportunity) を逃さずメトトレキサートをはじめとする抗リウマチ薬や生物学的製剤を用いて積極的な治療を行い、薬剤の効果を最大限に活用して「寛解 (ないし低疾患活動性)」を実現することが治療目標とされるようになった。そのためには発症早期における確な診断が重要であり、米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会により、分類基準 (2010 年)、寛解基準 (2011 年)、治療ガイドライン (2015 年) が相次いで改訂・発表された。抗リウマチ薬単剤による初期治療によって中等度以上の疾患活動性が認められれば、抗リウマチ薬併用や生物学的製剤による治療が推奨されるが、肝障害や骨髄抑制などの副作用とともに結核や B 型肝炎ウイルスの再活性化などに注意が必要である。

**キーワード** 早期関節リウマチ、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、TNF  $\alpha$ 、生物学的製剤、Treat to Target (T2T)

## 関節リウマチを疑う臨床症状

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) は原因不明であるが、遺伝的素因に加え、喫煙、感染などの環境因子の関与により発症する多因子疾患と考えられている。関節滑膜に自己免疫性の炎症が起こり、種々の炎症性サイトカインや軟骨成分分解酵素が多量に産生・分泌され、有効な治療を施さないと関節の破壊・変形を来し日常生活動作が障害される。さらに関節外の臓器病変 (間質性肺炎、血管炎など) を伴うこともあり全身性疾患と認識する必要がある。世界的に人口の約 1 % (本邦では 70 万～100 万人) が罹患しているとされ、若年者から高齢者まで発症するが、働き盛りの年齢層が罹患しやすく社会的、経済的にも大きな問題である。

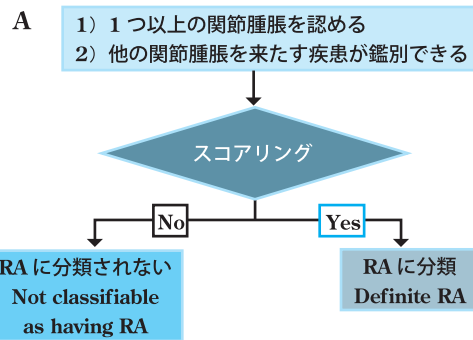
従来は病気の進行とともに徐々に進むと考えられていた関節破壊は、むしろ早期に大きく進行することが判明し、早期の治療機会 (Window of Opportunity) を逃さずメトトレキサート (MTX) をはじめとする抗リウマチ薬 (DMARDs) や生物学的製剤を用いて積極的な治療を行い、薬剤の効果を最大限に活用して寛解 (寛解が困難な場合は低疾患活動性) を実現することが治療目標とされ、米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology, ACR) や欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism, EULAR) により、新たな分類基準 (2010 年、以下新基準)<sup>1)</sup>、寛解基準 (2011 年)<sup>2)</sup>、治療ガイドライン (2015 年)<sup>3)</sup> が改訂、公表された。新基準は日本人においても適切であることが日本リウマチ学会により検証された。

RA の活動期には関節炎 (滑膜炎) 所見 (関節痛のみならず関節腫脹・圧痛・熱感・発赤) が、手指 (特に PIP 関節、MP 関節) や手関節をはじめ肘、肩、膝、足趾、足関節など大小の関節に認められる。典型例では関節お

よびその周囲で起床時に 1 時間以上持続するこわばり感 (朝のこわばり)、対称性関節炎、リウマトイド結節 (関節伸側や骨突起部の可逆性の皮下結節) などがしばしば認められ、1987 年分類基準 (以下旧基準)<sup>4)</sup> にも採用されている。しかし早期 RA ではこうした典型的な症状が揃うことは少なく、単関節炎で発症することも稀ならず経験される。発症早期の関節炎患者の診療にあたっては、新旧の分類基準を参考として、病歴、理学的所見、臨床検査、画像検査の所見から総合的に判断することが必要である。

## 関節リウマチの診断に必要な検査

旧基準は RA 全体では感度 91～94%、特異度 89% と良好な分類能を認めるが、発症後 1 年以内の RA については感度が 50～60% 程度のため早期診断の参考とするには不適切であった。そこで「将来的な関節破壊を抑制するために、早い時期から抗リウマチ薬などによる治療介入すべき患者を分別すること」を主な目的として新基準が設定された。新基準による診断手順を図 1 に示す<sup>1)</sup>。まず少なくとも 1 つの関節滑膜炎があるか、滑膜炎がある場合には RA 以外の疾患を除外できるかどうかが問われる (図 1A)。滑膜炎がどの関節に生じているのか、発症が急性、亜急性または緩徐進行性なのか、関節症状が比較的長期間継続しているのか改善と増悪がみられるのか、皮膚症状など随伴症状があるのかなどの情報を問診と理学的所見から得て鑑別診断を行う。疾患を絞り込んだ後に検査を行わない (= 検査前確率を高くしておかない) いかにより精度の良好な検査を実施しても陽性的中率が低くなり (= 偽陽性を招き) 誤診の危険が高くなる。RA 発症早期には X 線検査で関節に異常を認めないことも多く、新旧基準には含まれていないが



**B**

| ①関節病変 Joint involvement   |   |
|---|---|
| 1 カ所の大関節 1 large joint  | 0 |
| 2～10 カ所の大関節 2～10 large joints   | 1 |
| 1～3 カ所の小関節 (大関節は問わない)<br>1～3 small joints (with or without involvement of large joints)   | 2 |
| 4～10 カ所の小関節 (大関節は問わない)<br>4～10 small joints (with or without involvement of large joints) | 3 |
| >10 カ所の関節 (少なくとも1カ所の小関節を含む)<br>>10 joints (at least 1 small joint)                        | 5 |
| ②血清学的因子 Serology  |   |
| RF と ACPA のいずれも陰性 Negative RF and negative ACPA   | 0 |
| 少なくとも一方が低力価 Low-positive RF or low-positive ACPA  | 2 |
| 少なくとも一方が高力価 High-positive RF or high-positive ACPA  | 3 |
| ③急性期反応物質 Acute-phase reactants  |   |
| CRP と ESR のいずれも正常 Normal CRP and normal ESR   | 0 |
| CRP と ESR のいずれかが異常 Abnormal CRP or abnormal ESR   | 1 |
| ④症状持続期間 Duration of symptoms  |   |
| 6 週間未満 <6 weeks   | 0 |
| 6 週間以上 ≥6 weeks   | 1 |

スコア 6 以上で  
“definite RA”

図 1 関節リウマチの新分類基準 (ACR/EULAR、2010 年) に基づいた診断の手順

ここで大関節とは肩、肘、股、膝、足関節を、小関節とは MCP、PIP、第 2～5 趾 MTP、母指 IP、手関節を指す。変形性関節症との重複を避けるため、DIP、母指 CMC、第 1 趾 MTP 関節は含まない。文献 1 より改変して引用。

罹患関節の MRI 検査 (ガドリニウム造影や脂肪抑制法) や関節エコー検査が滑膜炎診断の参考になる。滑膜炎が認められ、RA 以外の疾患が否定的である場合には、CBC や生化学検査、検尿などの基本的検査に加えて、血清因子としてリウマトイド因子 (RF) と抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体)、急性期反応物質として CRP と赤沈を測定し、関節所見、症状持続期間と併せてスコア化する (図 1B)。RF は定量検査が必要であり、定性・半定量検査ではスコアが計算できず不適切である。6 点以上は「definite RA」と分類されるが、分類基準は診断基準ではないため 6 点未満でも RA であったり 6 点以上でも RA 以外の疾患であることもあり、慎重な評価が求められる。新基準使用時の RA の鑑別疾患難易度別リストを表 1 に示す。多発関節炎を来たす成人患者の場合、急性発症例ではウイルス性 (ヒトパルボウイルス、風疹ウイルス、肝炎ウイルスなど) 関節炎、RA 以外の膠原病 (SLE、シェーグレン症候群など) に伴う関節炎、リウマチ性多発筋痛症 (特に高齢者) など

考慮する必要がある。ウイルス性疾患が疑われる場合にはそれぞれの抗ウイルス抗体など、他の膠原病が疑われる場合には抗核抗体や疾患特異的な抗体 (標識抗体) を測定する (膠原病の項を参照)。

## 予後予測、疾患活動性と治療について

新基準の特徴として、早期に治療介入を行い関節障害の進行を食い止めるべき患者を抽出することに主眼が置かれている。そうした患者に対する最新の治療ガイドライン (2015 年)<sup>3)</sup> では、未治療の早期 RA 患者 (発症 6 ヶ月未満と定義) でも確かな RA 患者 (Established RA ; 発症後 6 ヶ月以上または旧基準を満たす場合と定義) と同様に、まずメトトレキサート (MTX) をはじめとする抗リウマチ薬単剤で治療を行うが、疾患活動性が中等度以上にとどまる場合には、抗リウマチ薬併用や、抗 TNF 製剤 (単独ないし MTX を併用) あるいは他の生物学的製剤 (単独ないし MTX を併用) を考慮し、疾患早期



表 1 日本リウマチ学会による新分類基準使用時の RA 鑑別疾患難易度別リスト

|   |  |
|---|--|
| <b>I. 難易度高：頻度もスコア 6 点以上になる可能性も比較的高い</b>                         |  |
| 1. ウイルス感染に伴う関節炎（パルボウイルス、風疹ウイルスなど）                               |  |
| 2. 全身性結合組織病（膠原病）（全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症） |  |
| 3. リウマチ性多発筋痛症   |  |
| 4. 乾癬性関節炎   |  |
| <b>II. 難易度中：頻度は中等度または高いが、スコア 6 点以上になる可能性は比較的低い</b>              |  |
| 1. 変形性関節症   |  |
| 2. 関節周囲の疾患（腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など）                             |  |
| 3. 結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風など）   |  |
| 4. 血清反応陰性脊椎関節炎（反応性関節炎、掌蹠膿疱症骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎）             |  |
| 5. 全身性結合組織病（ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑）                        |  |
| 6. その他のリウマチ性疾患（RS3PE、回帰リウマチ、サルコイドーシスなど）                         |  |
| 7. その他の疾患（線維筋痛症、更年期障害など）  |  |
| <b>III. 難易度低：頻度もスコア 6 点以上になる可能性も比較的低い</b>                       |  |
| 1. 感染に伴う関節炎（細菌性関節炎、結核性関節炎、リウマチ熱など）                              |  |
| 2. 全身性結合組織病（再発性多発軟骨炎など）   |  |
| 3. 悪性腫瘍随伴症候群  |  |
| 4. その他の疾患（アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所性疼痛症候群など）                       |  |

リウマチ学会ではリウマチ熱を「全身性結合組織病」に含めているが、溶血性連鎖球菌感染が原因のため、ここでは「感染に伴う関節炎」に分類した。[http://www.ryumachi-jp.com/info/120115\\_table1.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/120115_table1.pdf) を改変して引用。

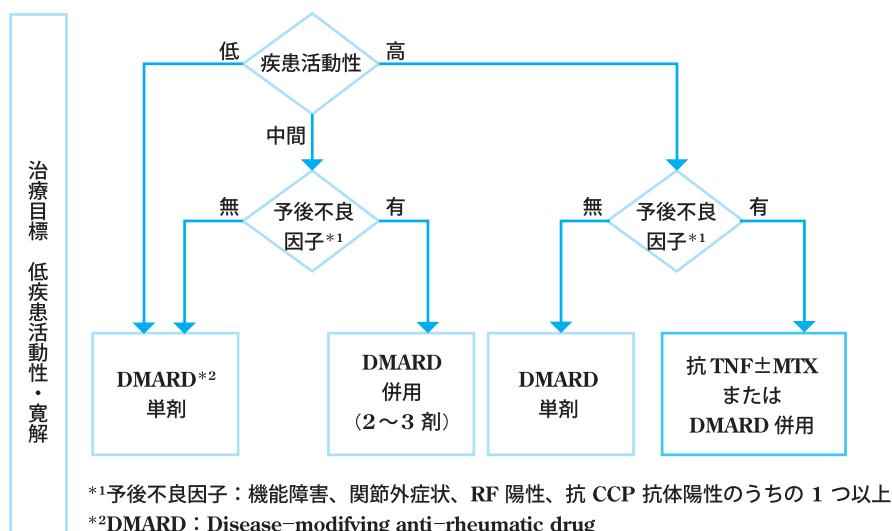


図 2 早期 RA(発症 6 ヶ月未満)の治療戦略

疾患活動性、予後不良因子の有無により推奨される治療法が異なるが、いずれにしても寛解を目指す治療を行う (Treat to Target)。文献 3 より改変して引用。

の Window of Opportunity と呼ばれる時期に十分な治療を行うことにより寛解を目標とすることが推奨されている (図 2)。Traditional DMARDs として MTX、スルファサラジン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキンの適応は全身性エリテマトーデス (SLE) と皮膚エリテマトーデス (CLE) に限られる。合成小分子製剤トファシニブ (経口 JAK 阻害薬) については DMARD ではなく、抗 TNF 製剤などの生物学的製剤とおおむね同等の位置付けがなされた。なお、治療の結果、寛解が達成できた場合は治療を軽減することを考慮するが「すべての RA 治療を中止すること」は推奨されないこ

と、低疾患活動性の場合には治療を継続することが明記された。また、個々の患者における治療について決めるものではないことも 2012 年版と同様に強調されている。2012 年ガイドラインでは機能障害、関節外症状、RF 陽性、抗 CCP 抗体陽性のうちの 1 つ以上があれば予後不良とされていたが、疾患活動性の評価にこうした因子も含まれていることなどの理由により、2015 年ガイドラインでは「予後不良因子」が外され、疾患活動性のみを評価することとされた。その疾患活動性評価／寛解基準については、従来用いられていた DAS28 による寛解基準はこれを達成しても関節破壊を起こさない可能性は五分五分のため適切とは言えないことが指摘され、

2011 年基準<sup>2)</sup>では、ブーリアン基準 (Boolean-based definition) も採用されている。これは、臨床試験の場合は腫脹関節数、疼痛関節痛、患者全般 VAS (Visual Analog Scale)、CRP がいずれも 1 以下、Index-based definition では SDAI (Simplified Disease Activity Score) 3.3 以下を寛解とし、日常臨床では CRP を除いた Boolean 基準ならびに CDAI (Clinical Disease Activity Score) 2.8 以下を寛解と定めるものである。

## フォローアップに必要な検査

RA 患者のフォローアップにおいては、疾患活動性や治療効果判定と並んで、合併症・臓器障害の有無や副作用のモニターを行うことが必要である。疾患活動性を判定するための検査として、CRP、血清アミロイド A 蛋白 (SAA)、赤沈、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、アルブミンなどが炎症を反映する検査として挙げられる。活動性の高い RA ではヘモグロビン、アルブミンは低値、他は高値となる。血清 MMP-3 は RA の滑膜炎の広がりや程度をよく反映するとされており、初診時高値であれば関節予後不良であるとする報告が多い。治療が奏功すると MMP-3 も低下するが、RA に特異的な検査ではなく、また、SLE や腎障害、あるいはステロイド投与などにより高値となる例が見られ注意を要する。これらは本邦では月 1 回程度の検査を行うことが推奨されている<sup>5)</sup>。

RA 治療のアンカードラッグとされる MTX であっても、有効例でも RA の進行とともに骨びらんの出現・増加が予測されるため、年に 1 回の定期的な関節 X 線検査を行う。RA の合併症としてはアミロイドーシス、間質性肺炎、末梢神経障害、皮膚潰瘍などが挙げられる。間質性肺炎、末梢神経障害、皮膚潰瘍などは血管炎の存在を示唆し、こうした関節外症状を伴う重症の RA は本邦では悪性関節リウマチ (MRA) として指定難病に指定されている。MRA では CRP 高値、RF 高値、血清補体価低値がみられ、多発性単神経炎では神経生検により血管炎を証明しうる。アミロイドーシスは RA のコントロールが長期間不良であった患者に発症することが多く、積極的に生検 (消化管、皮膚、腎臓など) を行い診断する。

間質性肺炎の把握は自覚症状 (乾性咳嗽や息切れ)、理学所見 (fine crackle の聴取)、胸部 CT などにより行う。血清 KL-6 や SP-D も参考になる。

生物学的製剤のうち、インフリキシマブについては血中濃度 (トラフ値) を測定することがインフリキシマブ投与量の増量等の必要性の判断の補助となることから、2017 年 10 月にインフリキシマブ定性検査 (商品名: レミチェック Q) が保険承認された。準用する保険点数

は D007 血液化学検査の「55」のプロカルシトニン半定量の所定点数 (310 点) で、推定適用患者数は年間約 3,000 人とされている。生物学的製剤のバイオシミラーの開発に伴い、今後こうした検査が増えてくることが予想される。

## 治療に伴う副作用チェックのための検査

RA の治療では炎症性サイトカインや免疫機能に影響を与える薬剤を長期間投与する必要があるため、副作用の発現を監視する必要がある。RA 治療のアンカードラッグと位置付けられている MTX、あるいは生物学的製剤では B 型肝炎ウイルスの活性化をみることがあるため、投与前に HBs 抗原をチェックし、陰性例ではさらに HBs 抗体、HBc 抗体を調べる。前者が陰性で後者のいずれかが陽性のいわゆる「既感染例」ではさらに血中 HBV-DNA を測定する。血中 HBV-DNA は治療中も月 1 回モニターする。

MTX の副作用として肝障害や口内炎、骨髄抑制、大球性貧血、稀に間質性肺炎をみることがある。MTX の副作用の予防・治療目的で、MTX 服用 48 時間後に葉酸を補充することが多い。有効例で AST、ALT 値が 100 以下の場合には MTX を中止せず経過をみることも多い。一方、間質性肺炎は放置すると致死的なこともあるため、症状に注意するとともに胸部 X 線検査や SpO<sub>2</sub>、血清 KL-6 値などは投与前と投与開始 1 カ月以内に一度はチェックした方がよい。ステロイド使用例ではたとえ少量であっても高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常 (初期には食後高血糖)、骨粗鬆症などの発生・増悪に注意し、血中脂質・HbA1c の測定、骨密度検査などを適宜行う。NSAIDs による胃腸障害も自覚症状に乏しい例があり、貧血の有無を適宜チェックし、貧血がみられたら内視鏡検査を施行する。

なお、ACR の治療ガイドラインでは、CBC、トランスアミナーゼ、血清クレアチニンについて薬剤投与開始後 3 カ月未満は 2～4 週、3 カ月から 6 カ月では 8～12 週、6 カ月を超えると 12 週毎のチェックを推奨している<sup>3)</sup>が、個々の患者の状況は無論のこと、欧米との医療制度の相違も考慮して判断するべきであろう。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

リウマチ専門医にコンサルトすべき対象として、まず早期 RA が疑われる患者が挙げられる。早期 RA の診断には関節滑膜炎を来す他疾患の鑑別が必須であるが、非専門医にとって必ずしも容易ではない。また、発熱など全身症状の強い関節炎患者や他の膠原病の合併が疑われる患者、妊娠希望や妊娠中・分娩後の患者など

も専門医が診療すべきである。

### 参考文献

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–81.
- 2) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 573–86.
- 3) Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American

College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov 6. doi: 10.1002/acr.22783. [Epub]

<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>

- 4) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.
- 5) 吉田 浩 . RA または他の炎症性多発性関節症 . 編集 日本臨床検査医学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会 , 診断群別臨床検査のガイドライン 2003 ~ 医療の標準化に向けて ~ . 東京 : 宇宙堂八木書店 . 2003. p.92–95.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合組織

付録

# 膠原病と類縁疾患

## 要 旨

膠原病とその類縁疾患は、結合組織を病変の主座とし、臨床症状として筋・関節症状を来たす疾患である。その病態は自己免疫が関与する慢性の炎症である。全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (SSc)、多発性筋炎／皮膚筋炎 (PM/DM)、混合性結合組織病 (MCTD) などの全身性自己免疫疾患のほか、関節リウマチ (RA) とその関連疾患、脊椎関節炎、血管炎など多岐にのぼる。その臨床症状は多彩であり、感染症や変性性疾患との鑑別を要求されることも多い。臨床症状と基本的検査により疾患を絞り込み、特異的な検査を組み合わせ、診断基準 (分類基準) に準じて診断する。抗核抗体が陽性で SLE、SSc、PM/DM、MCTD、シェーグレン症候群などの臨床症状がある場合には疾患特異抗体を測定する。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は血管炎の一部の診断に有用であり、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体は関節炎の鑑別に重要である。しかしながら自己抗体が陰性の膠原病と類縁疾患があることは銘記しなければならない。

## キーワード

全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (SSc)、多発性筋炎／皮膚筋炎 (PM/DM)、混合性結合組織病 (MCTD)、関節リウマチ (RA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)

## 疑うべき臨床症状

発熱、全身倦怠感、などの全身症状の他に、関節痛、朝のこわばり、皮疹、レイノー現象、筋痛、といった症状で発症することが多い。関節痛は最も多い主訴であり、発熱も多くの疾患を鑑別する必要がある。他項を参照されたい。レイノー現象は、SLE、SSc、PM/DM、MCTD などで多い。これらの症状には疾患特異性はなく、膠原病やその他の疾患も含めて広く鑑別して絞り込む必要がある。一方で、腎炎、ぶどう膜炎、間質性肺炎、結節性紅斑、習慣性流産、皮膚潰瘍、多発単神経炎などの原因精査中に膠原病と診断されることも多い。このような症状を来たす場合には、膠原病以外の疾患との鑑別診断が

重要になるが、膠原病としては該当する疾患は比較的限られているため、随伴する臨床症状を参考にして、診断基準を鑑みて特異度を考慮した検査を行う。

## 確定診断に要する検査

膠原病のほとんどは診断基準 (分類基準) で診断される。診断基準が複数存在する場合は、代表的なものを適宜採用する。一般的に診断基準は、臨床症状、血液検査、生理検査、画像検査、病理検査の組み合わせによって成り立っている。従って、診断のためには診断基準の項目のそれぞれについて検討する必要がある、検査異常のみでは診断されない。表 1 は一般的な項目の一覧を示すが、

表 1 診断のためのフローチャート

|               |   |
|---------------|---|
| 膠原病を疑わせる臨床症状  | 発熱、全身倦怠感、関節痛、皮疹、筋痛、レイノー現象、手指腫脹          |
| 基本的検査         | 検尿<br>血液学的検査<br>生化学検査<br>免疫学的検査<br>画像検査 |
| 確定診断のための検査    | 疾患標識抗体<br>画像検査<br>病理検査                  |
| 治療法決定のための検査   | 画像検査<br>病理検査<br>感染症検査                   |
| フォローのための検査    | 検尿<br>血液学的検査<br>生化学検査<br>免疫学的検査<br>画像検査 |
| 副作用チェックのための検査 | 検尿、血液学的検査、生化学、脂質検査、糖尿病検査、骨密度            |



個々の疑い疾患により適切な検査項目を選択し、負担の少ない検査から施行する。診断確定のため、また病態の把握のために臓器障害の有無を検査する（表2）。

膠原病とその類縁疾患の検査所見では、炎症反応や自己抗体が診断の参考になることも多い。膠原病とその類縁疾患では、炎症反応が出やすい疾患とあまり出ない疾患がある。また、いわゆる膠原病（全身性自己免疫疾患）では自己抗体が陽性となることが多いが、その他の疾患では自己抗体陰性の疾患も多い。炎症反応の有無と自己抗体の陽性・陰性によって膠原病を分類した表を示す（表3）。本表はおおよその目安であり、自己抗体陰性のRA、炎症反応が陽性となるSLEなどの病態も多々存在する。ここで重要なことは、膠原病と類縁疾患の中には自己抗体が陰性である疾患が多く含まれており、自己抗

体陰性はこれらの疾患を否定することにならないことである。

次に確定診断に使用される疾患標識抗体を表4に示す。診断基準によって採用されていたりいなかったりするが、いずれも疾患特異性は比較的高く診断には有用である。しかし、むやみやたらに多くの自己抗体を測定することはむしろ誤診の原因となり望ましいことではなく、臨床症状や基本的な検査を参考にして、抗核抗体（間接蛍光抗体法）やリウマトイド因子（RF）をスクリーニングとして上手に使うことが望ましい。

## 入院か外来かの判断

発熱など全身症状が強い場合や、臓器障害の程度が重

表2 臓器検査

|        |  |
|--------|--|
| 関節痛（炎） | X線、関節エコー、MRI                               |
| 皮 疹    | 皮膚生検                                       |
| 筋痛（炎）  | CK、アルドラーゼ、MRI、針筋電図、心エコー、筋生検                |
| 腎 炎    | Cr、UN、尿検査、尿蛋白定量、腎生検                        |
| 漿膜炎    | X線、エコー、CT、穿刺液検査                            |
| 間質性肺炎  | X線、HRCT、呼吸機能検査、血液ガス、KL-6、LD、肺生検            |
| 肺高血圧   | X線、心エコー、呼吸機能検査、血液ガス、BNP、右心カテ               |
| 中枢神経症状 | MRI、脳波、SPECT、髄液検査                          |
| 末梢神経症状 | 神経伝導速度、神経生検                                |
| 大動脈炎   | 頸動脈エコー、側頭動脈エコー、腎動脈エコー、CT、MRI、PET-CT、側頭動脈生検 |
| 眼病変    | 眼底検査、涙液分泌テスト                               |

表3 膠原病とその類縁疾患

|                 | 自己抗体が陰性であるもの  | 自己抗体が陽性となるもの                             |
|-----------------|---|--|
| 炎症反応が陽性となるもの    | 高安動脈炎<br>巨細胞性動脈炎<br>結節性多発動脈炎<br>成人発症 Still 病<br>リウマチ性多発筋痛症<br>RS3PE<br>ベーチェット病<br>脊椎関節炎<br>再発性多発軟骨炎 | ANCA 関連血管炎<br>(GPA、MPA、EGPA)<br>RA       |
| 炎症反応が陽性になりにくいもの | 変形性関節症<br>線維筋痛症   | SLE<br>SSc<br>PM/DM<br>MCTD<br>シェーグレン症候群 |

表4 診断に有用な自己抗体

|   |   |
|---|---|
| 関節リウマチ<br>全身性エリテマトーデス<br>抗リン脂質抗体症候群<br>シェーグレン症候群<br>強皮症<br>多発性筋炎／皮膚筋炎<br>混合性結合組織病<br>ANCA 関連血管炎 | RF、抗 CCP 抗体<br>FANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント<br>抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、抗β2GPI 抗体<br>抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体<br>抗 Scl-70 抗体（抗トポイソメラーゼ I 抗体）、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体<br>抗 ARS 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1-γ 抗体、抗 Mi-2 抗体<br>抗 U1-RNP 抗体<br>PR3-ANCA(c-ANCA)、MPO-ANCA(p-ANCA) |
|---|---|

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

篤で進行が早い場合、強い免疫抑制療法を必要とする場合などが、入院適応である。

## 疾患によって特徴的な検査

膠原病で認められる自己抗体について、抗核抗体群、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、リウマトイド因子（RF）と抗 CCP 抗体の 3 群に分けて記述する。

抗核抗体は様々な核内蛋白成分と反応する自己抗体の総称であり、間接蛍光抗体法でスクリーニングできる。抗核抗体は、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、シェーグレン症候群（SS）では陽性になることが多い。抗核抗体が陽性の場合には疾患標識抗体を測定する。離散斑紋型（discrete speckled type）は抗セントロメア抗体であり、必ずしもセントロメア抗体を測定しなくてもよい。核小体型（nucleolar type）には様々な自己抗体が含まれているが強皮症に関連している抗体である場合が多い。一般に抗核抗体が陰性では疾患標識抗体が陽性となることはないでそれ以上の検索は必要ないが、抗 SS-A 抗体と抗 Jo-1 抗体の場合は抗核抗体（間接蛍光抗体法）が陰性でも ELISA 法や DID 法で陽性となることがあるため、臨床症状から疾患が疑われる場合は抗核抗体が陰性であっても測定する。抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-B 抗体、抗トポイソメラーゼ I（抗 Scl-70）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体などは疾患特異性が高いが、抗 U1-RNP 抗体と抗 SS-A 抗体は様々な膠原病で陽性となることに注意が必要である。抗核抗体は健常人でも 30% で陽性となるが、1:80 倍以下であることがほとんどである。抗核抗体が陽性であっても臨床症状のない場合には膠原病とは診断できないので、症状のない場合には抗核抗体を測定する必要はない。その他抗核抗体が陽性となる疾患には、RA、甲状腺疾患、自己免疫性肝炎、などがある。

ANCA の対応抗原は様々であるが、臨床的に役立ち保険収載されているものは MPO-ANCA と PR3-ANCA である。蛍光抗体法では MPO-ANCA は p-ANCA、PR3-ANCA は c-ANCA となる。多発血管炎性肉芽腫症（GPA）や顕微鏡的多発血管炎（MPA）の診断に用いられる。GPA では PR3-ANCA が多く、MPA では MPO-ANCA が陽性となることが多いが、逆の場合もあるため、初回は MPO-ANCA と PR3-ANCA の両方を測定する。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の一部でも MPO-ANCA が陽性になる。特発性壊死性半月体形成性腎炎（急速進行性糸球体腎炎）、肺腎症候群の一部でも MPO-ANCA が陽性となる。

RF と抗 CCP 抗体は関節リウマチの疾患標識抗体であるため多発関節炎の診断には欠かせない検査である。RF は RA の他、SS、SLE、SSc、肝炎などで陽性となるが、

偽痛風、変形性関節症、成人 Still 病、脊椎関節炎といった関節炎を来す疾患では陰性である。一方、抗 CCP 抗体は関節リウマチに対する特異度の高い検査であり、他の膠原病での陽性率は低く、関節リウマチの確定診断に大変有用である。現在の RA の分類基準では RF、抗 CCP 抗体ともに組み込まれているため、RA を疑う場合には、RF と抗 CCP 抗体を測定する。

## 治療後の経過観察に必要な検査

膠原病の治療は臓器障害の治癒と軽快である。臓器障害の経過観察としては、症状、採血や採尿など簡便な指標で診察毎にフォローし、必要に応じて画像検査や生理機能検査を組み込む。病初期には入院して寛解導入療法を行うが、その後は外来で臨床症状や検査成績を参考にしながらステロイドや免疫抑制剤を減量する。一部の疾患では病勢を表わす指標が作成されているため、これを参考にする。

炎症反応が上昇する疾患では CRP や赤沈がマーカーとなる。悪性関節リウマチと SLE では血清補体価や免疫複合体が病勢を反映する。抗 dsDNA 抗体や ANCA は治療により陰性化し、悪化により再上昇することがあるため、再発の予測にも有用である。ただし、病勢の判断は臨床症状と検査所見の総合的評価によるものであり、自己抗体の変動のみで経過をみるのは誤りである。一方、FANA をはじめその他の抗核抗体や抗リン脂質抗体は経過中の変動は小さく、病勢の把握には向かない。

## 副作用チェックのための検査

膠原病や類縁疾患では、ステロイド剤や免疫抑制剤、また関節リウマチでは生物学的製剤が使用されることが多い。ステロイドによる副作用のモニターのための検査としては、脂質、血糖、骨密度などを定期的に検査する。免疫抑制剤では、肝障害、腎障害、骨髄抑制などをモニターする。日和見感染を起こしやすいため、リンパ球数、IgG をチェックする。生物学的製剤使用前には、ツ反または T-SPOT、HBs 抗原、HBs および HBc 抗体、 $\beta$ -D-グルカン調べておく。生物学的製剤使用により HBV の再活性化が起こることがあるので、HBV 既感染者に生物学的製剤を投与する場合には HBV-DNA を定期的に測定し、陽性化した場合には速やかに肝臓専門医にコンサルトする。

## 専門医にコンサルテーションするポイント

膠原病が疑わしい場合には一度専門医にコンサルトすることが望ましい。

## 保険診療上の注意

診断基準の参考項目に HLA が含まれている場合があるが保険適応外である。

## 参考文献

- 1) Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthritis Rheum 2002; 47: 434-44.
- 2) Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. Textbook of Rheumatology. 8th ed. Saunders, Elsevier 2009.
- 3) 日本リウマチ学会生涯教育委員会，日本リウマチ財団教育研修委員会編．リウマチ病学テキスト．診断と治療社 2010.

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

# 共用基準範囲

## はじめに

頻用される血液検査項目に関して、日本全国で共通して使用することが可能な共用基準範囲が検査関連の諸学会、団体の協力を得て設定され、2014年3月31日に日本臨床検査標準協議会（JCCLS）から正式に公開された（表）。基準範囲とはある検査項目に関して、一定の基準を満たした健常人（基準個体）の95%が含まれる検査値の範囲であるが、残念ながらその設定や利用においては施設ごとに様々な方法が採用されているのが現状であ

る。患者診療においても臨床研究においても、臨床検査データは時間的空間的にまたがってますますビッグデータとして蓄積されて行くことが近年強く求められており、これらの臨床検査情報を正確かつ有効に利用するためには、検査値の時間的空間的比較性の保証とその判断基準の統一が必須である。このような理由から、医療関係者の間で検査情報の共有を担保するための基準範囲の共用化が望まれていたものである。

## (1) 共用基準範囲の設定までの経緯

近年、日常的に利用される生化学的血液検査の項目を中心に標準化または標準対応された測定方法による臨床検査値が広く利用されるようになってきている。これにともない、標準化された測定値と基準個体の集積が可能となり、一部の地域では県単位などのレベルで共通の基準範囲の利用も進んできてはいる。このような状況を背景に、IFCC アジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、日本臨床衛生検査技師会、福岡県5病院会の3種類の大規模な基準個体検査値調査をもとにした共用基準範囲設定のための合同基準範囲共用化WG（日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本臨床衛生検査技師会、日本検査血

液学会）が2011年に立ち上げられた。9回の会合が重ねられ基本的な共用基準範囲案が設定され、そのドラフトは2012年日本臨床化学会年会において報告された<sup>1)</sup>。そのような活動をベースにして、これまでの調査研究データに基づく共用可能な基準範囲の設定とその利用および普及を目指すことを目的として、上記の検査関連学術団体に、検査関連諸団体の代表を加えて、2013年にJCCLS内に新たに基準範囲共用化委員会が設立された。パブリックコメントの募集を経て、パブリックコメントへの回答を含む、共用基準範囲利用の手引きがJCCLSのホームページに公開されている。

## (2) 基準範囲設定の実際<sup>2)</sup>

今回の共用基準範囲の設定活動は、基準範囲の設定だけが目的ではなく、設定された基準範囲が全ての医療関連機関において実際に利用されることを目指したものである。そのために、どの機関においてもその利用の合理性と必要性が完全に納得されるものとなるよう、基準個体の選択、採血条件などすべての手順において学問的にも科学的にも非常に高い厳密性を持って行われた。

3つの機関（IFCC アジア地域共有基準範囲設定プロジェクト、福岡県5病院会、日本臨床衛生検査技師会）から合計約9000人の大規模基準個体データが集められ、それらの基準個体をさらに共通の条件に合うように選択し直し、結局合計約6,000人のデータが設定に利用されている。厳格な条件で選ばれたこれだけの個体数があることが、性別や年齢別までを考慮に入れても信頼に足る解析を可能にしたという点で、今回の取り組みのこれま

でない優位性がある。

まず、項目ごとにそれぞれ3つの母集団別に基準範囲が統計的に計算され、3つの母集団の項目別基準範囲が比較された。それぞれの基準個体データは、時期的にも地域的にも全く異なったところで収集されたものであるにもかかわらず、3つの母集団から計算された基準範囲は統計学的に有意差が認められなかった。結局、頻用される40項目すべてにおいて母集団データを合体した基準範囲案を統計学的に策定することができた。

今回設定された40項目はいずれも臨床で頻用されているものばかりである。時間的にも空間的にも異なる集団のデータでありながら統計学的には有意差がなかったということから、少なくとも日本においては基準範囲に事実上地域差がないということが示された。これまででない大規模なデータ間の比較を用いることで、「全国で



統一的に使える基準範囲が存在する」ことが非常に信頼性の高いレベルで初めて実証できたことは大きな成果と考えられる。今回の共用基準範囲に対しては、すでに日

### (3) 導入にあたっての注意点

共用基準範囲の導入にあたっては、各診療施設における検査との整合性の確認が必要である。日本医師会や日本臨床衛生検査技師会などにより毎年全国規模で実施されている臨床検査の外部精度管理調査において、その測定値に明瞭な偏りがないことが前提となる。日本臨床衛生検査技師会および日本医師会の外部精度管理調査の評価基準 A は日本臨床化学会の定める BA（正確さのかたよりの許容誤差限界）に基づき、 $\pm$ 目標値  $\times$  BA（%）の値以内としている。A 評価取得はその基準を十分に満たしており、共用基準範囲をそのまま広く適用できる。実質的には、大多数の病院の臨床検査室および検査センターでは、その基準を十分に満たしており、共用基準範囲をそのまま広く適用できる。

JCCLS は共用基準範囲を診療機関等が導入するにあ

本医師会をはじめとする多くの団体の賛同を得ている（JCCLS のウェブサイト参照）。

たって、臨床判断値との混乱を避けるために以下のように運用することを推奨している。

①各医療機関は検査報告書において、共用基準範囲と各学会のガイドライン値（いわゆる臨床判断値）を一つの表の中でしかし別の欄に併記して提示することで、その違いを一見して判別できるようにする。

②どの項目に臨床判断値を併記するか、どちらに基づき Low/High を表記するかなどは各医療機関が決定する。

③各医療機関の検査部署は、判断参考値として基準範囲と臨床判断値を臨床医が患者に応じて適切に使い分けられるように、基準範囲と臨床判断値の臨床的意義の違いを導入前に機関内でわかりやすく説明しておくように努める。

## 謝辞

今回の共用基準範囲の骨子は合同基準範囲共用化 WG によって設定されたものである。そのメンバーである堀田多恵子（事務局：九州大学病院）、石橋みどり（誠馨会新東京病院）、市原清志（山口大学医学部）、伊藤喜久（永寿総合病院）、細萱茂実（東京工科大学医療保健学部）、宮地勇人（東海大学医学部）、山本慶和（天理医療大学）の各氏に感謝します。中でも、データ解析のほとんどは市原、山本の両氏によって行われたことを特に付記する。

## 参考文献

- 1) 市原清志. 3 調査の統合データを用いた基準範囲設定手順と結果の概要. 臨床化学 2012;141 (補刷 1) : 105-7.
- 2) Ichihara, K, Yomamoto Y, Hotta T, et al. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan, Ann Clin Biochem 2016; 53: 347-56.

## 共用基準範囲

| 項目名称                       | 項目          | 単位                 |   | 下限   | 上限   |
|----------------------------|-------------|--------------------|---|------|------|
| 白血球数                       | WBC         | $10^3/\mu\text{L}$ |   | 3.3  | 8.6  |
| 赤血球数                       | RBC         | $10^6/\mu\text{L}$ | M | 4.35 | 5.55 |
|                            |             |                    | F | 3.86 | 4.92 |
| ヘモグロビン                     | Hb          | g/dL               | M | 13.7 | 16.8 |
|                            |             |                    | F | 11.6 | 14.8 |
| ヘマトクリット                    | Ht          | %                  | M | 40.7 | 50.1 |
|                            |             |                    | F | 35.1 | 44.4 |
| 平均赤血球容積                    | MCV         | fL                 |   | 83.6 | 98.2 |
| 平均赤血球色素量                   | MCH         | pg                 |   | 27.5 | 33.2 |
| 平均赤血球色素濃度                  | MCHC        | g/dL               |   | 31.7 | 35.3 |
| 血小板数                       | PLT         | $10^3/\mu\text{L}$ |   | 158  | 348  |
| 総蛋白                        | TP          | g/dL               |   | 6.6  | 8.1  |
| アルブミン                      | ALB         | g/dL               |   | 4.1  | 5.1  |
| グロブリン                      | GLB         | g/dL               |   | 2.2  | 3.4  |
| アルブミン、グロブリン比               | A/G         |                    |   | 1.32 | 2.23 |
| 尿素窒素                       | UN          | mg/dL              |   | 8    | 20   |
| クレアチニン                     | CRE         | mg/dL              | M | 0.65 | 1.07 |
|                            |             |                    | F | 0.46 | 0.79 |
| 尿酸                         | UA          | mg/dL              | M | 3.7  | 7.8  |
|                            |             |                    | F | 2.6  | 5.5  |
| ナトリウム                      | Na          | mmol/L             |   | 138  | 145  |
| カリウム                       | K           | mmol/L             |   | 3.6  | 4.8  |
| クロール                       | Cl          | mmol/L             |   | 101  | 108  |
| カルシウム                      | Ca          | mg/dL              |   | 8.8  | 10.1 |
| 無機リン                       | IP          | mg/dL              |   | 2.7  | 4.6  |
| グルコース                      | GLU         | mg/dL              |   | 73   | 109  |
| 中性脂肪                       | TG          | mg/dL              | M | 40   | 234  |
|                            |             |                    | F | 30   | 117  |
| 総コレステロール                   | TC          | mg/dL              |   | 142  | 248  |
| HDL- コレステロール               | HDL-C       | mg/dL              | M | 38   | 90   |
|                            |             |                    | F | 48   | 103  |
| LDL- コレステロール               | LDL-C       | mg/dL              |   | 65   | 163  |
| 総ビリルビン                     | TB          | mg/dL              |   | 0.4  | 1.5  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ        | AST         | U/L                |   | 13   | 30   |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ           | ALT         | U/L                | M | 10   | 42   |
|                            |             |                    | F | 7    | 23   |
| 乳酸脱水素酵素                    | LD          | U/L                |   | 124  | 222  |
| アルカリホスファターゼ                | ALP         | U/L                |   | 106  | 322  |
| $\gamma$ - グルタミールトランスフェラーゼ | $\gamma$ GT | U/L                | M | 13   | 64   |
|                            |             |                    | F | 9    | 32   |
| コリンエステラーゼ                  | ChE         | U/L                | M | 240  | 486  |
|                            |             |                    | F | 201  | 421  |
| アミラーゼ                      | AMY         | U/L                |   | 44   | 132  |
| クレアチン・ホスホキナーゼ              | CK          | U/L                | M | 59   | 248  |
|                            |             |                    | F | 41   | 153  |
| C 反応性蛋白                    | CRP         | mg/dL              |   | 0.00 | 0.14 |
| 鉄                          | Fe          | $\mu\text{g/dL}$   |   | 40   | 188  |
| 免疫グロブリン G                  | IgG         | mg/dL              |   | 861  | 1747 |
| 免疫グロブリン A                  | IgA         | mg/dL              |   | 93   | 393  |
| 免疫グロブリン M                  | IgM         | mg/dL              | M | 33   | 183  |
|                            |             |                    | F | 50   | 269  |
| 補体蛋白 3                     | C3          | mg/dL              |   | 73   | 138  |
| 補体蛋白 4                     | C4          | mg/dL              |   | 11   | 31   |
| ヘモグロビン A1c                 | HbA1c       | %(NGSP)            |   | 4.9  | 6.0  |

# パニック値／緊急報告値

## パニック値／緊急報告値

| 検査項目    |                               | パニック値／緊急報告値                  |  |
|---------|-------------------------------|------------------------------|--|
|         |                               | 低値                           | 高値                                     |
| 血液生化学検査 | グルコース                         | 50 mg/dL                     | 350 mg/dL(外来)<br>500 mg/dL(入院)         |
|         | ナトリウム (Na)                    | 115 mmol/L                   | 165 mmol/L                             |
|         | カリウム (K)                      | 1.5 mmol/L                   | 7.0 mmol/L                             |
|         | クロール (Cl)                     |                              | 120 mmol/L                             |
|         | カルシウム (Ca)                    | 6.0 mg/dL                    | 12.0 mg/dL                             |
|         | 尿素窒素 (UN)                     |                              | 80 mg/dL                               |
|         | 総ビリルビン                        |                              | 20 mg/dL(新生児)                          |
|         | 総蛋白                           | 4.0 g/dL                     | 10.0 g/dL                              |
|         | アルブミン                         | 2.0 g/dL                     | 6.0 g/dL                               |
|         | 尿酸                            | 1.0 mg/dL                    | 10.0 mg/dL                             |
|         | AST                           |                              | 300 U/L                                |
|         | ALT                           |                              | 300 U/L                                |
|         | LD(LDH)                       |                              | 1000 U/L                               |
|         | アミラーゼ                         |                              | 1000 U/L                               |
|         | クレアチニン (Cr)                   |                              | 急性腎不全 : 3.0 mg/dL<br>慢性腎不全 : 8.0 mg/dL |
|         | クレアチンキナーゼ (CK)                |                              | 5000 U/L                               |
|         | コリンエステラーゼ (ChE)               | 20 U/L                       |  |
|         | HbA1c                         |                              | 12%                                    |
|         | 乳酸                            |                              | 5.0 mmol/L                             |
|         | 浸透圧 (血清)                      | 255 mOsm/kg H <sub>2</sub> O | 330 mOsm/kg H <sub>2</sub> O           |
| 血液ガス    | pH                            | 7.2                          | 7.6                                    |
|         | PaCO <sub>2</sub>             | 20 Torr                      | 70 Torr                                |
|         | PaO <sub>2</sub>              | 40 Torr                      |  |
|         | BE                            | - 10 mmol/L                  | 10 mmol/L                              |
|         | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 14 mmol/L                    | 40 mmol/L                              |
|         | SaO <sub>2</sub>              | 90%                          |  |
| 血液検査    | 白血球数 (WBC)                    | 1500/ $\mu$ L                | 2 万 / $\mu$ L、芽球の出現                    |
|         | ヘモグロビン (Hb)                   | 5 g/dL                       | 20 g/dL                                |
|         | 血小板数 (Plt)                    | 3 万 / $\mu$ L                | 100 万 / $\mu$ L                        |
|         | プロトロンビン時間 (INR)               |                              | 2.0 (ワルファリン治療時は 4.0)                   |
|         | フィブリノゲン                       | 100 mg/dL                    | 700 mg/dL                              |
|         | FDP                           |                              | 20 $\mu$ g/mL(施設により 20~100)            |
| 髄液検査    | 糖                             | 20 mg/dL                     |  |
|         | 細胞数                           |                              | 200 /mm <sup>3</sup>                   |

パニック値は施設、医師により異なるため、目安と考えていただきたい。

参考：検査と技術 増刊号 緊急報告すべき検査結果のすべて、医学書院、2011

臨床検査自動化学会誌 極端値・パニック値対応マニュアル、日本臨床検査自動化学会、2005

# 索引

|  |         |
|--|---------|
| <b>【数値】</b>  |         |
| 75g ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT) . . . . .                            | 58      |
| <b>【A】</b>   |         |
| AHA/ACC ガイドライン 2017 . . . . .                                | 285     |
| AKI . . . . .  | 376     |
| APCOSVV . . . . .  | 150     |
| <b>【B】</b>   |         |
| BNP . . . . .  | 296     |
| <b>【C】</b>   |         |
| Ca . . . . .   | 67      |
| CAVI . . . . .   | 99      |
| CKD . . . . .  | 372、407 |
| colitic cancer . . . . .                                     | 319     |
| CT . . . . .   | 418     |
| <b>【E】</b>   |         |
| EBM . . . . .  | 1       |
| eGFR . . . . .   | 208、372 |
| EGPA . . . . .   | 456     |
| <b>【F】</b>   |         |
| FDP . . . . .  | 199     |
| FENa . . . . .   | 376     |
| FMD . . . . .  | 99      |
| Form . . . . .   | 99      |
| FPG . . . . .  | 58      |
| <b>【G】</b>   |         |
| GPA . . . . .  | 456     |
| <b>【H】</b>   |         |
| <i>H. pylori</i> 感染症 . . . . .                               | 306、313 |
| HbA1c . . . . .  | 58      |
| HDL - コレステロール . . . . .                                      | 50、394  |
| <b>【J】</b>   |         |
| JSH2014 . . . . .  | 285     |
| <b>【K】</b>   |         |
| K . . . . .  | 67      |
| <b>【L】</b>   |         |
| LDL- コレステロール . . . . .                                       | 50、394  |
| L-FABP . . . . .   | 208     |
| <b>【M】</b>   |         |
| MCTD . . . . .   | 456     |
| MCV . . . . .  | 192     |
| Mentzer Index . . . . .                                      | 192     |
| MetS . . . . .   | 394     |
| MGUS . . . . .   | 443     |
| Model List of Essential In Vitro Diagnostics (WHO) . . . . . | 1       |
| Monoclonal gammopathy of undetermined significance           |         |

|  |                 |
|--|-----------------|
| (MGUS) . . . . .   | 443             |
| MPA . . . . .  | 456             |
| MRI . . . . .  | 154、227、415、418 |
| M 蛋白 . . . . .   | 443             |
| <b>【N】</b>   |                 |
| Na . . . . .   | 67              |
| NAFLD . . . . .  | 346             |
| NASH . . . . .   | 346             |
| NGAL . . . . .   | 208             |
| NSAID . . . . .  | 306             |
| <b>【P】</b>   |                 |
| P . . . . .  | 67              |
| PM/DM . . . . .  | 456             |
| primary care physician . . . . .                         | 1               |
| PSA . . . . .  | 379             |
| <b>【R】</b>   |                 |
| RA . . . . .   | 456             |
| RAS 遺伝子変異 . . . . .                                      | 327             |
| reversed clinico-pathological conferenc (RCPC) . . . . . | 23              |
| RH-PAT . . . . .   | 99              |
| <b>【S】</b>   |                 |
| Sepsis . . . . .   | 125             |
| Shock Index . . . . .                                    | 150             |
| SLE . . . . .  | 456             |
| SSc . . . . .  | 456             |
| <b>【T】</b>   |                 |
| TG . . . . .   | 50、394          |
| the Choosing Wisely campaign . . . . .                   | 1               |
| TNF $\alpha$ . . . . .                                   | 451             |
| TNM 病期分類 . . . . .                                       | 280             |
| Treat to Target (T2T) . . . . .                          | 451             |
| <b>【U】</b>   |                 |
| US . . . . .   | 389             |
| <b>【W】</b>   |                 |
| WHO 分類 . . . . .   | 426、435         |
| <b>【あ】</b>   |                 |
| 悪性腫瘍 . . . . .   | 137             |
| 悪性リンパ腫 . . . . .   | 204             |
| アグレッシブリンパ腫 . . . . .                                     | 435             |
| アシドーシス . . . . .   | 75              |
| アディポネクチン . . . . .                                       | 141             |
| アルカローシス . . . . .  | 75              |
| アルブミン尿 . . . . .   | 208             |
| アレルギー . . . . .  | 174             |
| アレルギー性鼻炎 . . . . .                                       | 249             |

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合組織  |
| 付録                 |



## 【い】

|            |     |
|------------|-----|
| 胃潰瘍        | 306 |
| 胃食道逆流症     | 174 |
| 一次止血       | 199 |
| 1日尿蛋白      | 208 |
| 一過性意識障害    | 159 |
| 遺伝学的検査     | 83  |
| 遺伝子異常      | 426 |
| 遺伝子関連検査    | 83  |
| 遺伝子検査      | 38  |
| 医療面接       | 137 |
| インドレントリンパ腫 | 435 |
| インフルエンザ    | 254 |

## 【う】

|         |     |
|---------|-----|
| ウイルス性肝炎 | 333 |
| 運動ニューロン | 144 |

## 【え】

|        |             |
|--------|-------------|
| 炎症性腸炎  | 358         |
| 炎症性腸疾患 | 185、319、324 |

## 【か】

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| 過換気症候群             | 169         |
| 下気道感染              | 258         |
| かぜ症候群              | 254         |
| 画像診断               | 341、355、362 |
| 家族性膵癌              | 355         |
| 加速度脈波              | 99          |
| カットオフ値             | 12、79       |
| 合併症                | 306         |
| 過敏性腸症候群            | 185         |
| 花粉症                | 249         |
| 肝炎ウイルスマーカー         | 43          |
| 肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) | 208         |
| 肝癌                 | 337         |
| 肝機能検査              | 337         |
| 肝硬変                | 131、341     |
| 肝細胞癌               | 341         |
| 肝疾患の検体検査           | 43          |
| 肝実質性黄疸             | 188         |
| 間質性肺炎              | 274         |
| 患者対照研究             | 12          |
| 肝生検                | 346         |
| 肝性脳症               | 337         |
| 関節エコー検査            | 231         |
| 関節炎                | 231         |
| 間接型ビリルビン           | 188         |
| 関節痛                | 231         |
| 関節リウマチ             | 231、456     |
| 感染性胃腸炎             | 185、358     |
| 癌転移                | 204、227     |
| 感度・特異度             | 23          |

|              |     |
|--------------|-----|
| 冠動脈インターベンション | 291 |
|--------------|-----|

## 【き】

|           |       |
|-----------|-------|
| 起坐呼吸      | 169   |
| 喫煙        | 270   |
| 気道可逆性     | 265   |
| 気道過敏性     | 265   |
| 基本的検査     | 1、137 |
| 基本的検体検査   | 33    |
| 球状赤血球症    | 192   |
| 急性咳嗽      | 174   |
| 急性期合併症    | 399   |
| 急性心筋梗塞    | 291   |
| 急性膵炎      | 351   |
| 急性白血病     | 426   |
| 急性腹症      | 221   |
| 救急処置      | 144   |
| 凝固検査      | 199   |
| 胸水        | 177   |
| 強皮症 (SSc) | 456   |
| 胸部 X 線写真  | 217   |
| 局所性浮腫     | 131   |
| 緊急透析      | 376   |

## 【く】

|             |    |
|-------------|----|
| 空腹時血糖 (FPG) | 58 |
|-------------|----|

## 【け】

|                     |        |
|---------------------|--------|
| 警戒症候                | 227    |
| 頸静脈怒張               | 296    |
| 形態診断                | 426    |
| 頸動脈エコー              | 99     |
| 頸動脈超音波検査            | 116    |
| 外科的手術               | 180    |
| 劇症肝炎                | 333    |
| 下血                  | 180    |
| 血液ガス分析              | 75、169 |
| 血管運動性鼻炎             | 249    |
| 血管内皮機能 (FMD、RH-PAT) | 99     |
| 血小板機能検査             | 199    |
| 血小板数                | 199    |
| 血糖                  | 154    |
| 検査後確率               | 23     |
| 検査前確率               | 23     |
| 検査前工程               | 6      |
| 検診                  | 423    |
| 健診基準値               | 12     |
| 検体採取                | 6      |
| 検体の質的变化             | 27     |
| 検体保存                | 6      |
| 検尿                  | 362    |
| 原発性骨粗鬆症             | 411    |
| 原発性マクログロブリンミア       | 443    |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| 顕微鏡的多発血管炎（MPA）          | 456     |
| 【こ】                     |         |
| 降圧薬                     | 285     |
| 抗原検査                    | 38      |
| 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）    | 456     |
| 好酸球性副鼻腔炎                | 249     |
| 好酸球増多性鼻炎                | 249     |
| 抗 CCP 抗体                | 231、451 |
| 高脂血症                    | 50      |
| 甲状腺癌                    | 389     |
| 甲状腺機能亢進症                | 384     |
| 甲状腺機能低下症                | 131、384 |
| 甲状腺中毒症                  | 384     |
| 甲状腺超音波検査                | 116     |
| 抗体検査                    | 38      |
| 高炭酸ガス血症                 | 75      |
| 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL） | 208     |
| 高尿酸血症                   | 407     |
| 抗不整脈薬                   | 301     |
| 高分解能コンピュータ断層撮影          | 274     |
| 抗利尿ホルモン                 | 214     |
| 誤嚥性肺炎                   | 174     |
| 呼気一酸化窒素濃度               | 265     |
| 呼吸機能検査                  | 270、274 |
| 呼吸困難                    | 296     |
| 呼吸努力関連覚醒                | 243     |
| 個体内変動                   | 12      |
| 骨代謝マーカー                 | 411     |
| 骨密度                     | 411     |
| 骨密度測定（骨粗鬆症）             | 99      |
| 混合静脈血酸素飽和度              | 150     |
| 混合性結合組織病（MCTD）          | 456     |
| 混合性無呼吸                  | 243     |
| コンパニオン診断検査              | 79      |
| 【さ】                     |         |
| サーベイランス                 | 327     |
| サーモグラフィー                | 99      |
| 採取条件                    | 6       |
| 細胞診                     | 415     |
| サザンブロット法                | 435     |
| 酸化 LDL                  | 394     |
| 【し】                     |         |
| 子宮頸癌                    | 423     |
| 子宮体癌                    | 423     |
| 糸球体性血尿                  | 208     |
| 自己抗体                    | 231     |
| 自己免疫性膵炎                 | 351     |
| 脂質異常症                   | 50、367  |
| 指尖容積脈波                  | 99      |
| 失神                      | 159、301 |

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| 質的診断             | 280                |
| 重症度判定            | 362                |
| 十二指腸潰瘍           | 306                |
| 腫瘍マーカー           | 79、327、341、389、418 |
| 消化管出血            | 180                |
| 上気道感染            | 258                |
| 小細胞癌             | 280                |
| 上部消化管内視鏡検査       | 313                |
| 食中毒              | 358                |
| 食欲低下             | 137                |
| 腎盂腎炎             | 362                |
| 心エコー             | 296                |
| 心筋虚血             | 93                 |
| 心筋梗塞             | 217                |
| 心筋トロポニン T        | 291                |
| 神経調節性失神          | 159                |
| 心原性失神            | 159                |
| 進行胃癌             | 313                |
| 腎後性              | 376                |
| 心疾患              | 166                |
| 心室肥大             | 93                 |
| 滲出性              | 177                |
| 腎障害（AKI）         | 376                |
| 腎性               | 376                |
| 腎生検              | 367                |
| 腎前性              | 376                |
| 心臓超音波検査          | 116、291            |
| 心臓電気生理検査         | 301                |
| 迅速診断検査           | 254                |
| 診断               | 346、399            |
| 心電図              | 93、217、291、301     |
| 心不全              | 131、407            |
| 【す】              |                    |
| 膵癌               | 351、355            |
| 推算糸球体濾過量（eGFR）   | 208、372            |
| 睡眠時無呼吸症候群        | 169                |
| 睡眠ポリグラフィー        | 169、243            |
| 水様下痢             | 358                |
| 【せ】              |                    |
| 生活習慣病家庭血圧        | 285                |
| 精神的要因            | 166                |
| 生物学的製剤           | 451                |
| 生理的変動            | 6                  |
| 遷延性咳嗽            | 174                |
| 穿刺（液）            | 177                |
| 穿刺吸引細胞診          | 389                |
| 全消化管             | 324                |
| 全身炎症             | 270                |
| 全身性エリテマトーデス（SLE） | 456                |
| 全身性浮腫            | 131                |

|                    |             |
|--------------------|-------------|
| 全身浮腫               | 296         |
| 喘鳴                 | 265         |
| 前立腺炎               | 379         |
| 前立腺癌               | 379         |
| 前立腺肥大症             | 379         |
| 【そ】                |             |
| 早期胃癌               | 313         |
| 早期関節リウマチ           | 451         |
| 続発性骨粗鬆症            | 411         |
| 組織診断               | 423         |
| 【た】                |             |
| 代謝異常               | 144         |
| 体重減少               | 137         |
| 体重増加               | 296         |
| 大腸内視鏡検査            | 185、319、327 |
| 大動脈解離              | 217         |
| ダイレクトシークエンシング      | 83          |
| 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)   | 456         |
| 多発性筋炎／皮膚筋炎 (PM/DM) | 456         |
| 多発性骨髄腫             | 443         |
| 胆汁うっ滞型黄疸           | 188         |
| 胆道系酵素              | 43          |
| 蛋白尿                | 367         |
| 【ち】                |             |
| 中心静脈圧              | 150         |
| 中枢性睡眠時無呼吸症         | 243         |
| 超音波断層法             | 418         |
| 直接型ビリルビン           | 188         |
| 治療目標               | 399         |
| 【つ】                |             |
| 痛風                 | 407         |
| 【て】                |             |
| 低血糖                | 58          |
| 低呼吸                | 243         |
| 低酸素血症              | 75          |
| データ変動              | 27          |
| 適切な検体取扱い           | 27          |
| 電解質異常              | 67、93       |
| てんかん               | 144、159     |
| 電気生理学的検査           | 144         |
| 【と】                |             |
| 糖尿病                | 58、355      |
| 糖尿病の分類             | 399         |
| 頭部 MRI 拡散強調画像検査    | 237         |
| 頭部 CT 検査           | 154、237     |
| 動脈血液ガス             | 154         |
| 動脈血酸素運搬量           | 150         |
| 動脈硬化               | 50、99       |
| 吐血                 | 180         |
| 特発性肺線維症            | 274         |

|              |         |
|--------------|---------|
| 塗抹鏡検         | 38      |
| トランスアミナーゼ    | 43      |
| トリグリセライド     | 50、394  |
| 【な】          |         |
| 内視鏡検査        | 180     |
| 内臓脂肪         | 141     |
| 【に】          |         |
| 肉芽腫性炎症       | 324     |
| 二次止血         | 199     |
| 日常初期診療       | 1       |
| 乳癌           | 415     |
| 乳酸値          | 150     |
| 乳腺超音波検査      | 116     |
| 乳房超音波検査      | 415     |
| 尿浸透圧         | 214     |
| 尿蛋白          | 372     |
| 尿沈渣          | 379     |
| 尿培養          | 362     |
| 尿比重          | 214     |
| 尿量           | 214     |
| 尿路感染症        | 362     |
| 【ね】          |         |
| ネフローゼ症候群     | 131、372 |
| 【の】          |         |
| 脳梗塞          | 237     |
| 脳出血          | 237     |
| のう胞性疾患       | 351     |
| 【は】          |         |
| 肺炎           | 258     |
| 肺結核          | 258     |
| 敗血症 (Sepsis) | 125     |
| 肺塞栓          | 217     |
| バイタルサイン      | 166、221 |
| 背痛           | 227     |
| 排尿回数         | 214     |
| 培養検査         | 38      |
| 橋本病          | 384     |
| バセドウ病        | 384     |
| 白血球増加        | 33      |
| 発熱           | 125     |
| バリエーション      | 83      |
| 針生検          | 415     |
| 汎血球減少        | 33      |
| 反応性          | 204     |
| 【ひ】          |         |
| ピークフローメーター   | 265     |
| 非糸球体性血尿      | 208     |
| 非小細胞癌        | 280     |
| 非特異的間質性肺炎    | 274     |
| ヒトパピローマウイルス  | 423     |

|            |            |
|------------|------------|
| 肥満         | 141        |
| 肥満症        | 141        |
| 標的臓器障害     | 285        |
| ビリルビン      | 43         |
| 【ふ】        |            |
| 副腎皮質ステロイド  | 367        |
| 腹水         | 177        |
| 腹部超音波検査    | 116        |
| 腹膜刺激症状     | 221        |
| 浮腫         | 367        |
| 不正出血       | 423        |
| 不整脈        | 93、166、301 |
| 不明熱        | 125        |
| 分子標的治療薬    | 79、280、389 |
| 【へ】        |            |
| 閉塞性黄疸      | 188        |
| 閉塞性睡眠無呼吸症  | 243        |
| 併存症        | 270        |
| ベンスジョーンズ蛋白 | 443        |
| 便潜血検査      | 327        |
| 扁平呼吸       | 169        |
| 【ほ】        |            |
| 膀胱炎        | 362        |
| 保存温度       | 27         |
| 保存期間       | 27         |
| 【ま】        |            |
| 末梢血塗抹標本    | 192        |
| 慢性咳嗽       | 174        |
| 慢性肝炎       | 341        |
| 慢性期合併症     | 399        |
| 慢性甲状腺炎     | 384        |
| 慢性腎臓病（CKD） | 372、407    |
| 慢性腎不全      | 372        |

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| 慢性膵炎              | 351            |
| 慢性白血病             | 426            |
| 慢性副鼻腔炎            | 249            |
| マンモグラフィ           | 415            |
| 【み】               |                |
| 脈波伝播速度（Form、CAVI） | 99             |
| 【め】               |                |
| メタボリックシンドローム      | 50、141、346、394 |
| 免疫抑制薬             | 367            |
| 【も】               |                |
| 網赤血球数             | 192            |
| 【や】               |                |
| 薬剤性肝障害            | 333            |
| 薬理的要因             | 166            |
| 【ゆ】               |                |
| 尤度比               | 23             |
| 【よ】               |                |
| 陽性的中率             | 79             |
| 腰痛                | 227            |
| 【ら】               |                |
| 卵巣腫瘍              | 418            |
| 【り】               |                |
| リウマトイド因子          | 451            |
| リスクファクター          | 99、355         |
| 量的診断              | 280            |
| 臨床検査専門医           | 1              |
| リンパ節腫脹            | 204            |
| リンパ節生検            | 204            |
| 【れ】               |                |
| レムナントリポ蛋白         | 394            |
| 【ろ】               |                |
| 漏出性               | 177            |

|                    |
|--------------------|
| 目次<br>巻頭           |
| 検査値<br>アプローチ       |
| 症候<br>一般           |
| 症候<br>循環器          |
| 症候<br>呼吸器          |
| 症候<br>消化器          |
| 症候<br>血液           |
| 症候<br>腎臓・尿路        |
| 症候<br>疼痛           |
| 疾患<br>神経           |
| 疾患<br>呼吸器          |
| 疾患<br>循環器          |
| 疾患<br>消化器          |
| 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 疾患<br>内分泌          |
| 疾患<br>代謝・栄養        |
| 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
| 疾患<br>血液・<br>造血器   |
| 疾患<br>免疫・<br>結合組織  |
| 付録                 |



## 委員一覧 (五十音順、敬称略)

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 飯沼 由嗣 | 金沢医科大学臨床感染症学                               | 東田 修二 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科臨床検査医学分野・同 医学部附属病院検査部 |
| 木村 秀樹 | 福井大学医学部附属病院検査部・腎臓内科                        | 通山 薫  | 川崎医科大学検査診断学 (病態解析)                       |
| 小柴 賢洋 | 兵庫医科大学臨床検査医学講座・同 大学病院臨床検査科                 | 古川 泰司 | 帝京大学医学部附属病院中央検査部                         |
| 角 勇樹  | 東京医科歯科大学呼吸器・神経系解析学                         | 前川 真人 | 浜松医科大学臨床検査医学                             |
| 田中 靖人 | 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医学 (ウイルス学) 肝疾患センター中央臨床検査部 | 吉田 博  | 東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座・同 大学附属柏病院中央検査部         |

## 執筆者一覧 (五十音順、敬称略)

|            |                                  |              |                                    |
|------------|----------------------------------|--------------|------------------------------------|
| 青木 大志      | 仙台市立病院泌尿器科                       | 岡元 昌樹        | 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 (第一内科) |
| 青木 大輔      | 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室                 | 笠松 哲光        | 群馬大学大学院保健学研究科                      |
| 浅野浩一郎      | 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学                | 加藤 博之        | 東京女子医科大学東医療センター検査科                 |
| 朝比奈靖浩      | 東京医科歯科大学消化器内科肝臓病態制御学             | 河野 豊         | 北海道医療大学予防医療科学センター・同 病院消化器内科        |
| 荒川 創一      | 三田市民病院院長                         | 康 東天         | 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学・九州大学病院検査部       |
| 飯沼 由嗣      | 金沢医科大学臨床感染症学                     | 木下 隆         | 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 (第一内科) |
| 五十嵐雅彦      | 山形市立病院済生館糖尿病・内分泌内科 (兼) 地域糖尿病センター | 木原 進士        | 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座         |
| 池田 勝義      | 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科・保健科学部医学検査学科   | 木村 秀樹        | 福井大学医学部附属病院検査部・腎臓内科                |
| 池森 (上條) 敦子 | 聖マリアンナ医科大学解剖学機能組織・腎臓高血圧内科        | 熊谷 俊一        | 神鋼記念病院膠原病リウマチセンター                  |
| 石井 潤一      | 藤田医科大学循環器内科・同 大学医学部臨床検査科         | 熊坂 一成        | 上尾中央病院臨床検査科・感染制御室                  |
| 石澤 賢一      | 山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座血液・細胞治療内科学分野 | 小柴 賢洋        | 兵庫医科大学臨床検査医学講座・同 大学病院臨床検査科         |
| 石戸谷滋人      | 仙台市立病院泌尿器科                       | 犀川 哲典        | 社会医療法人社団大久保病院                      |
| 市原 清志      | 山口大学大学院医学系研究科・保健学系学域・生体情報検査学     | 酒井 佳夫        | 金沢大学医薬保健研究域医学系                     |
| 稲田 麻里      | 公益財団法人ちば県民保健予防財団診療部              | 坂口 学         | 大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター脳神経内科        |
| 下澤 達雄      | 国際医療福祉大学医学部臨床検査医学・三田病院検査部        | 坂崎 優樹        | 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 (第一内科) |
| 岩崎 博幸      | 神奈川県立がんセンター乳腺・内分泌外科              | 坂 英雄         | 国立病院機構名古屋医療センター呼吸器内科・腫瘍内科          |
| 岩田 恭宜      | 金沢大学付属病院腎臓内科感染制御部                | 咲間 妙子        | 帝京大学医療技術学部臨床検査学科                   |
| 太田 伸男      | 東北医科薬科大学耳鼻科                      | 佐々木 潤        | 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 (第一内科) |
| 大原 弘隆      | 名古屋市立大学大学院地域医療教育学                | 笹沼 靖子 (林 靖子) | 昭和大学横浜市北部病院消                       |
| 大原英一郎      | 仙台市立病院泌尿器科                       |              |                                    |
| 小形 典之      | 昭和大学横浜市北部病院消化器センター               |              |                                    |

|                                |   |  | 目次<br>巻頭  |                    |
|--------------------------------|---|--|---|--------------------|
| 佐藤 典宏<br>鹿野美千子                 | 化器センター<br>産業医科大学第一外科  | 檜垣 實男  | 内分泌・代謝内科学（第3内科）<br>医療法人仁友会南松山病院院長 / 愛媛<br>大学名誉教授  | 検査値<br>アプローチ       |
|                                | 名古屋市立大学大学院医学研究科消化<br>器・代謝内科学講座  | 日高 洋   | 大阪大学大学院医学系研究科病院臨床<br>検査学  | 症候<br>一般           |
| 正田 孝明                          | 愛媛メディカルコーディネイティング<br>(EMC)・元愛媛大学医学部附属病院臨<br>床検査部  | 平井 忠和<br>広岡 昌史                                     | 富山大学附属病院第二内科<br>愛媛大学大学院医学系研究科消化器・<br>内分泌・代謝内科学（第3内科）  | 症候<br>循環器          |
| 杉 薫<br>杉本 光繁<br>鈴木 雅明<br>鈴宮 淳司 | 小田原循環器病院<br>滋賀医科大学附属病院光学医療診療部<br>帝京大学ちば総合医療センター耳鼻咽喉科<br>島根大学医学部附属病院先端がん治療<br>センター / 腫瘍・血液内科 | 福富 隆志<br>福本 誠二<br>古市 賢吾<br>古川 泰司<br>古田 隆久<br>星野 友昭 | 愛知医科大学医学部乳腺・内分泌外科<br>徳島大学先端酵素学研究所<br>金沢大学附属病院血液浄化療法部<br>帝京大学医学部附属病院中央検査部<br>浜松医科大学臨床研究管理センター<br>久留米大学医学部内科学講座呼吸器・<br>神経・膠原病内科部門（第一内科） | 症候<br>呼吸器          |
| 高橋 伯夫<br>高見 昭良<br>武井 泉         | 琵琶湖中央病院病院長<br>愛知医科大学血液内科<br>原宿リハビリテーション病院診療部(糖<br>尿病)                                       | 細田 泰雄  | 独立行政法人国立病院機構埼玉病院消<br>化器内科   | 症候<br>消化器          |
| 田中 宏治                          | 姫路メディカルシミュレーションセン<br>ターひめマリア  | 堀尾 勝<br>前川 真人<br>松居 剛志<br>三井田 孝                    | 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻<br>浜松医科大学臨床検査医学<br>手稲溪仁会病院消化器病センター<br>順天堂大学大学院医学研究科臨床病態<br>検査医学（医学部臨床検査医学）   | 症候<br>腎臓・尿路        |
| 手嶋 泰之                          | 大分大学医学部循環器内科・臨床検査<br>診断学講座  | 三宅 一徳  | 順天堂大学医学部附属浦安病院臨床検<br>査医学科   | 症候<br>疼痛           |
| 寺倉 守之                          | 帝京大学医学部附属病院総合診療 ER<br>センター 帝京大学医学部救急医学講座  | 村上 博和<br>森定 徹<br>森信 暁雄                             | 群馬大学大学院保健学研究科<br>慶應義塾大学医学部産婦人科学教室<br>神戸大学医学部附属病院膠原病リウマ<br>チ内科   | 疾患<br>神経           |
| 寺脇 博之<br>東田 修二                 | 帝京大学ちば総合医療センター腎臓内科<br>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研<br>究科臨床検査医学分野・医学部附属病<br>院検査部                        | 八杉 利治<br>矢富 裕                                      | がん感染症センター都立駒込病院婦人科<br>東京大学大学院医学系研究科内科学専<br>攻病態診断医学講座臨床病態検査医学<br>分野 / 同 大学医学部附属病院検査部   | 疾患<br>呼吸器          |
| 通山 薫<br>徳永 佳尚                  | 川崎医科大学検査診断学（病態解析）<br>久留米大学医学部内科学講座呼吸器・<br>神経・膠原病内科部門（第一内科）                                  | 柳内 秀勝  | 国立国際医療研究センター国府台病院<br>内科系統括診療部門糖尿病・内分泌代<br>謝内科診療科  | 疾患<br>循環器          |
| 長井 篤<br>長井 一浩<br>長尾 美紀         | 島根大学医学部臨床検査医学講座<br>長崎大学病院細胞療法部<br>京都大学医学部附属病院検査部・感染<br>制御部                                  | 山田 和子<br>横山 直之                                     | 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・<br>神経・膠原病内科部門（第一内科）<br>帝京大学医学部附属病院循環器内科・<br>中央検査部   | 疾患<br>消化器          |
| 中山 智祥                          | 日本大学医学部病態病理学系臨床検査<br>医学分野   | 吉田 博<br>米田 正人<br>和田 隆志                             | 東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座・<br>同 大学附属柏病院中央検査部<br>横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵<br>消化器病学<br>金沢大学大学院腎病態統御学・腎臓内科学   | 疾患<br>腎臓・尿路        |
| 並木 淳<br>野村 文夫                  | 国家公務員共済組合連合会立川病院救急科<br>千葉大学医学部附属病院マススペクト<br>ロメトリー検査診断学・遺伝子診療部                               |  |   | 疾患<br>内分泌          |
| 馬場 尚志<br>瀨田 悦子<br>林 香月         | 岐阜大学医学部附属病院生体支援センター<br>浜松医科大学医学部附属病院検査部<br>名古屋市立大学大学院医学研究科消化<br>器・代謝内科学                     |  |   | 疾患<br>代謝・栄養        |
| 林 真一郎<br>日浅 陽一                 | 医療法人社団高邦会高木病院院長<br>愛媛大学大学院医学系研究科消化器・  |  |   | 疾患<br>乳腺・<br>女性生殖器 |
|                                |   |  |   | 疾患<br>血液・<br>造血器   |
|                                |   |  |   | 疾患<br>免疫・<br>結合織   |
|                                |   |  |   | 付録                 |

## 利益相反 (COI) に関する開示

| 著者名   | 営利を目的とする企業・法人組織・団体の社員、役員、顧問職への就任 | 株式の利益 | 特許使用料 | 講演料   | 原稿料  |
|-------|----------------------------------|-------|-------|---|--|
| 野村 文夫 |                                  |       |       |   |  |
| 吉田 博  |                                  |       |       |   | アステラス・アムジェン・<br>バイオフーマ<br>武田薬品工業<br>興和創薬<br>持田製薬<br>バイエル薬品<br>MSD<br>塩野義製薬 |
| 中山 智祥 | 保健科学研究所                          |       |       |   |  |
| 下澤 達雄 |                                  |       |       | アステラス製薬<br>日本ベーリンガーインゲルハイム<br>大日本住友製薬<br>大正富山医薬品<br>第一三共<br>武田薬品工業<br>塩野義製薬                   |  |
| 木原 進士 |                                  |       |       | 第一三共  |  |
| 高見 昭良 |                                  |       |       |   |  |
| 石澤 賢一 |                                  |       |       | ファイザー<br>ノバルティス<br>小野薬品工業<br>中外製薬<br>協和発酵キリン<br>ブリストル・マイヤーズ スクイブ<br>ヤンセンファーマ<br>エーザイ<br>セルジーン |  |
| 神谷 武  |                                  |       |       | アステラス製薬   |  |
| 熊谷 俊一 | シスメックス                           |       |       |   |  |
| 浅野浩一郎 |                                  |       |       | アストラゼネカ<br>アステラス製薬<br>杏林製薬<br>MSD<br>ベーリンガーインゲルハイム  |  |
| 杉 薫   |                                  |       |       | 第一三共  |  |
| 朝比奈靖浩 |                                  |       |       |   |  |
| 荒川 創一 |                                  |       |       | 大正富山医薬品   |  |
| 寺脇 博之 |                                  |       |       | 協和発酵キリン<br>大塚製薬<br>三和化学研究所<br>バクスター   |  |
| 福本 誠二 |                                  |       |       |   |  |
| 福富 隆志 |                                  |       |       |   |  |
| 青木 大輔 |                                  |       |       | アストラゼネカ   |  |
| 鈴宮 淳司 |                                  |       |       | 中外製薬<br>ヤンセンファーマ<br>セルジーン<br>武田薬品工業<br>エーザイ<br>アッヴィ   |  |
| 村上 博和 |                                  |       |       |   |  |

上記以外の著者については特に申告は無し

法人表記は省略

2016年12月から2018年12月の間のCOI状態

| 研究費・助成金などの総額                           | 奨学(奨励)寄付<br>などの総額                                     | 企業などが提供する<br>寄附講座                        | 試薬 機器 役務等の<br>提供 | 旅費、贈答品などの<br>受領 |
|--|---|--|------------------|-----------------|
|  |   | エスアールエル<br>日本電子<br>富士レボ                  |                  |                 |
|  |   |  |                  |                 |
|  |   | 保健科学研究所                                  |                  |                 |
|  |   |  |                  |                 |
|  | 中外製薬<br>協和発酵キリン                                       |  |                  |                 |
| ファイザー<br>サノフィ<br>アッヴィ<br>大塚製薬<br>セルジーン | 協和発酵キリン<br>武田薬品工業                                     |  |                  |                 |
|  |   |  |                  |                 |
| パイオ・ラッド<br>ラボラトリーズ                     | アステラス製薬   |  |                  |                 |
|  | ノバルティスファーマ  |  |                  |                 |
|  |   | 東レ<br>ギリアド・サイエンシズ<br>アッヴィ<br>MDS<br>中外製薬 |                  |                 |
|  |   |  |                  |                 |
|  |   |  |                  |                 |
|  |   | 中外製薬<br>小野薬品工業<br>大正製薬<br>協和発酵キリン        |                  |                 |
| 丸紅                                     |   |  |                  |                 |
|  | アステラス製薬   |  |                  |                 |
| セルジーン                                  | 中外製薬<br>エーザイ<br>武田薬品工業<br>協和発酵キリン<br>セルジーン<br>アステラス製薬 |  |                  |                 |
| セルジーン                                  | 武田薬品工業  |  |                  |                 |



2018 年 12 月 25 日 第 1 版印刷  
2018 年 12 月 31 日 第 1 版発行

---

# 臨床検査のガイドライン

## JSLM2018

### 検査値アプローチ／ 症候／疾患

---

編 集

日本臨床検査医学会 ガイドライン作成委員会

発 行

一般社団法人 日本臨床検査医学会

印刷・発売

株式会社 宇宙堂八木書店

一般社団法人 日本臨床検査医学会 事務局

〒 101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-2 UI ビル 2 階  
TEL 03-3295-0351 FAX 03-3295-0352  
e-mail office@jslm.org

本誌に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信  
に関しては、個人または施設内の教育研修の目的での使用を除き、日本臨床検査医学会の承  
諾を得て下さい。無断で行いますと損害賠償、著作権法の罰則の対象となる場合があります。

ISBN978-4-905314-39-4

C3347 ¥3500E



9784905314394



1923347035001

